



IGNORANTIA NOCET

Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu chorych z atopowym zapaleniem skóry

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa
Tel. +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AbbVie Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 22.12.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Prusko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.prusko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	9
1. Cel analizy.....	12
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny – atopowe zapalenie skóry.....	13
3.1. Populacja docelowa	13
3.2. Definicja i klasyfikacja	14
3.3. Etiologia i patogenezę.....	14
3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby	15
3.4.1. Monitorowanie choroby i leczenia.....	17
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	22
3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą	24
4. Aktualne postępowanie medyczne.....	26
4.1. Wytyczne kliniczne	26
4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	58
4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	59
5. Interwencja – upadacytynib.....	61
5.1. Rekomendacje finansowe	64
5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	64
5.1.2. Rekomendacje AOTMiT	66

6. Uzasadnienie wyboru komparatora.....	66
6.1. Opis komparatorów	69
7. Efekty zdrowotne.....	75
8. Rodzaj i jakość dowodów	77
9. Kierunki analiz – PICOS	79
10. Załączniki	82
10.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	82
11. Spis tabel	83
13. Bibliografia.....	83

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAIITO	ang. <i>Italian Association of Hospital and Territorial Allergists and Immunologists</i> – włoskie stowarzyszenie alergologów szpitalnych i terytorialnych oraz immunologów
ADAS	ang. <i>Atopic Dermatitis Antecubital Severity</i> - ocena nasilenia atopowego zapalenia skóry
ADHD	ang. <i>attention-deficit hyperactivity disorder</i> – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi
ADOI	ang. <i>Italian Association of Hospital Dermatologists and Public Health</i> – włoskie stowarzyszenie dermatologów szpitalnych i zdrowia publicznego
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – aminotransferaza alaninowa
anty-TNF	ang. <i>tumor necrosis factor inhibitor</i> – inhibitor czynnika martwicy nowotworów
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	ang. <i>asparagine aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWMF	niem. <i>Arbeitsgemeinschaftmedizinisch-wissenschaftlicher Fachgesellschaften</i> – stowarzyszenie medycznych towarzystw naukowych w Niemczech
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
AZA	azatiopryna
AZS	atopowe zapalenie skóry
BAR	baricitynib
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne
CyA	Cyklosporyna A
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych
EAACI	ang. <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i> – Europejska Akademia Alergii i Immunologii Klinicznej
EADV	ang. <i>European Academy of Dermatology and Venereology</i> – Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii
EASI	ang. <i>Eczema Area and Severity Index</i> – wskaźnik obszaru i nasilenia wyprysku
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce
EC-MPS	ang. <i>enteric-coated mycophenolate sodium</i> – mykofenolan sodu powlekany dojelitowo
EDF	ang. <i>European Dermatology Forum</i> – europejskie forum dermatologiczne
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków

Skrót	Rozwinięcie
ETFAD	ang. <i>European Task Force on Atopic Dermatitis</i> – europejska grupa ekspertów ds. atopowego zapalenia skóry
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GKS	glikokortykosteroidy
H1RA	receptor histaminowy 1
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HOME	ang. <i>Harmonising Outcome Measures for Eczema</i> – grupa robocza powołana w celu wypracowania najlepszej metody oceny nasilenia AZS
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IGA	ang. <i>Investigators' Global Assessment</i> – globalna ocena badacza
IGADA	ang. <i>Investigators' Global Atopic Dermatitis Assessment</i> – globalna ocena badacza atopowego zapalenia skóry
IgE	Immunoglobulina E
IL-4, IL-13, IL-17	interleukina 4, interleukina 13, interleukina 17
LP	leki przeciwhistaminowe
JAK	ang. <i>Janus-activated kinases</i> – kinazy Janusowe
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
mGKS	miejscowe glikokortykosteroidy
MMF	mykofenolan mofetylu
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NRS	ang. <i>Numeric Rating Scale</i> – numeryczna skala szacunkowa
OB	odczyn Biernackiego
OSAAD	ang. <i>Objective Severity Assessment of Atopic Dermatitis</i> – obiektywna ocena nasilenia atopowego zapalenia skóry
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PMSEAD	ang. <i>Polish Multicenter Study of the Epidemiology of Allergic Disease</i> – Polskie Wieloośrodkowe Badanie Epidemiologii Chorób Alergicznych

Skrót	Rozwinięcie
PO-SCORAD	ang. <i>Patient-Oriented SCORing Atopic Dermatitis</i> – punktacja atopowego zapalenia skóry ukierunkowana na pacjenta
POEM	ang. <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> – pomiar wyprysku ukierunkowany na pacjenta
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
PTP	Polskie Towarzystwo Pediatryczne
PUVA	ang. <i>psoralen Ultra-Violet A</i> – fotochemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów
RTG	rentgen
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SA-ESI	ang. <i>Self-Administered Eczema Area and Severity Index</i> – samodzielny wskaźnik obszaru i nasilenia wyprysku
SASSAD	ang. <i>Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis</i> – sześć obszarów, sześć znaków atopowego zapalenia skóry
SCORAD	ang. <i>SCORing Atopic Dermatitis</i> – punktacja atopowego zapalenia skóry
SCS	glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe
SIAAIC	ang. <i>Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology</i> – włoskie stowarzyszenie alergii, astmy i immunologii klinicznej
SIAIP	ang. <i>Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology</i> – włoskie towarzystwo alergologii i immunologii dziecięcej
SIDAPA	ang. <i>Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology</i> – włoskie towarzystwo dermatologii alergologicznej, zawodowej i środowiskowej
SIDeMaSt	ang. <i>Italian Society of Dermatology and Venereology</i> – włoskie towarzystwo dermatologiczne i wenerologiczne
SIDerP	ang. <i>Italian Society of Pediatric Dermatology</i> – włoskie towarzystwo dermatologii dziecięcej
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SITA	swoista immunoterapia alergenowa
SSS	ang. <i>Simple Scoring System</i> – prosty system punktacji
SYK	ang. <i>spleen tyrosine kinase</i> – kinaza tyrozynowa śledzionowa
TCI	ang. <i>topical calcineurin inhibitors</i> – miejscowe inhibitory kalcyneuryny
Th1, Th2	limfocyty Th1, limfocyty Th2
TIS	ang. <i>Three Item Severity</i> – trójpoziomowa skala oceny nasilenia AZS
TK	tomografia komputerowa
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworu
TOF	tofacytinib
TPMT	metylotransferaza tiopuryny
UPA	upadacytinib
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UV	ultrafiolet
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa

Skrót	Rozwinięcie
VZV	ang. <i>varicella zoster virus</i> – wirus ospy wietrznej i półpaśca
W-AZS	wskaźnik dla atopowego zapalenia skóry
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali)

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).*

Celem APD dla leku Rinvoq™ (UPA, upadacytyrib) stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS), jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS:

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

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">POPULACJA</p>	<p>Chorzy od 12 r.ż. na atopowe zapalenie skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.</p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego Programu lekowego <i>Leczenie atopowego zapalenia skóry</i>.</p> <p>AZS (L20) to przewlekła, nawrotowa, niezakaźna choroba zapalna skóry, która zwykle pojawia się we wczesnym dzieciństwie i może utrzymywać się przez całe życie. Choroba przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. AZS należy do najczęstszych alergicznych chorób skóry. Szacuje się, że w Europie na atopowe zapalenie skóry choruje od 12 do 26% populacji. Główne objawy AZS obejmują: silny świąd i suchość skóry, rumieniowe, zapalne zmiany skórne o charakterze wyprysku. U chorych występuje skłonność do nawrotowych zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych skóry. AZS może współistnieć z innymi chorobami takimi jak astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt górnych dróg oddechowych i spojówek, a czasami alergią pokarmowa. Wskazuje się na istnienie określonej sekwencji występowania schorzeń atopowych (zjawisko to zostało nazwane marszem alergicznym).</p> <p>Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd istotnie obniżają jakość życia chorych i ich rodzin oraz mają poważne konsekwencje socjoekonomiczne. Choroba może prowadzić do zaburzeń snu, absencji w szkole i w pracy oraz izolacji społecznej i depresji. Chorzy z AZS częściej mają myśli samobójcze oraz stany lękowe niż w populacji ogólnej.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">NIEZASPOKOJONA POTRZEBA</p>	<p>Wzrost zachorowań na AZS stanowi poważny problem medyczny i terapeutyczny. Chorzy z atopowym zapaleniem skóry obecnie nie są objęci właściwą opieką przez system ochrony zdrowia, zarówno w odniesieniu do opieki wielodyscyplinarnej, opieki koordynowanej, jak również dostępu do nowych form leczenia. Blisko 34% badanych ocenia aktualnie zastosowane leczenie AZS jako nieskuteczne. W przypadku AZS konieczne jest umożliwienie dostępu chorym do nowoczesnych metod leczenia, aby maksymalnie skutecznie kontrolować stan zapalny i umożliwić prawidłowe funkcjonowanie chorych w społeczeństwie. Dostęp chorych do nowoczesnych terapii pozwoli zredukować koszty wynikające ze zwolnień lekarskich, hospitalizacji czy rent. Może także poprawić produktywność i zdolność do pracy.</p> <p>Przedmiotem niniejszej analizy jest produkt leczniczy Rinvoq™. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków w 2018 roku przyznała UPA oznaczenie terapii przełomowej (ang. <i>Breakthrough Therapy Designation</i>) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego. Dodatkowo należy zauważyć iż produkt leczniczy Rinvoq™ dostępny jest w formie doustnych tabletek. Podanie doustne zwiększa wygodę stosowania i może wpływać na wyższe stosowanie się chorych do zaleceń.</p> <p>Produkt leczniczy Rinvoq™ finansowany w ramach wnioskowanego programu lekowego może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">INTERWENCJA</p>	<p>Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy Rinvoq™. Upadacytynib jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kinazy Janus. Kinazy janusowe są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym.</p> <p>Produkt leczniczy Rinvoq™ jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego. Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg lub 30 mg raz na dobę, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego chorego.</p>

<p>KOMPARATOR</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.</p> <p>Biorąc pod uwagę analizę wytycznych klinicznych i opcji terapeutycznych finansowanych obecnie w Polsce jako technologii alternatywną dla UPA w populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorosłych z AZS o nasileniu umiarkowanym oraz młodzieży z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego należy wskazać najlepsze leczenie wspomagające (BSC), tj. kontynuację dotychczasowego leczenia (w tym stosowanie kortykosteroidów oraz inhibitorów kalcyneuryny). Leczenie to stosuje się w połączeniu z terapią emolientową; • dorosłych z AZS o nasileniu ciężkim należy wskazać dupilumab. <p>Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z <i>Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT</i>.</p>
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>W ramach <i>Analizy klinicznej</i> dla leku Rinvoq™ (upadacytynib) stosowanego w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie lub zmiana nasilenia choroby (np. skala SCORAD, EASI); • stosowanie kortykosteroidów; • stosowanie terapii ratunkowych; • jakość życia (np. DLQI); • profil bezpieczeństwa. <p>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.</p>
<p>METODYKA</p>	<p>Badania pierwotne i wtórne porównujące skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.</p>

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [AOTMiT 2016], pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać Analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Rinvoq™ (UPA, upadacytyrib) stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS), jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ] określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

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

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS:

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- proponowane komparatory (C);

- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny – atopowe zapalenie skóry

3.1. Populacja docelowa

Upadacytyrib zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Rinvoq™*, jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego [ChPL Rinvoq™].

Lek Rinvoq™ ma być finansowany w Polsce w ramach wnioskowanego programu lekowego . Refundacja w ramach programu lekowego umożliwi systematyczne monitorowanie leczenia oraz ocenę jego skuteczności.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego do programu kwalifikowani są chorzy spełniający łącznie kryteria:

- 1) wiek 12 lat i powyżej;
- 2) umiarkowana i ciężka postać atopowego zapalenia skóry u pacjentów którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i spełniają jedno z poniższych kryteriów:
 - a. niepowodzenie leczenia cyklosporyną stosowaną w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed kwalifikacją do programu, albo
 - b. przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, które uniemożliwiają jej zastosowanie, albo
 - c. wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuowanie leczenia cyklosporyną.
- 3) dyskwalifikacja z fototerapii albo innej terapii systemowej, w tym do leczenia azatiopryną metotreksatem i mykofenolanem mofetilu.
- 4) niepowodzenie fototerapii lub innej terapii ogólnej
- 5) atopowe zapalenie skóry ze wskaźnikami:
 - a. EASI ≥ 16 powierzchni skóry zmieniony chorobowo.

Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Rinvoq™ jest więc ograniczona względem wskazania z ChPL zawierającymi zapisami *Programu lekowego*.

W poniższych podrozdziałach scharakteryzowano rozpatrywaną jednostkę chorobową (AZS).

3.2. Definicja i klasyfikacja

Atopowe zapalenie skóry (AZS) czyli inaczej wyprysk atopowy, to przewlekła, nawrotowa, niezakaźna choroba zapalna skóry, która zwykle pojawia się we wczesnym dzieciństwie (między 3. a 6. miesiącem życia) i może utrzymywać się przez całe życie. Choroba przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. Uważa się, że wpływ na jej przebieg ma m.in. stres, który poprzez oddziaływanie na układ nerwowy powoduje pojawienie się lub nasilenie objawów chorobowych [Jahnz-Różyk 2021, PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019a].

AZS należy do najczęstszych alergicznych chorób skóry – w Europie szacuje się, że na atopowe zapalenie skóry choruje od 12 do 26% populacji [Jahnz-Różyk 2021]. Główne objawy AZS obejmują: silny świąd i suchość skóry, rumieniowe, zapalne zmiany skórne o charakterze wyprysku. W fazie przewlekłej choroby występuje pogrubienie (zliszajowacenie lub lichenifikacja) i złuszczenie naskórka [Jahnz-Różyk 2021, PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019a].

AZS może współistnieć z innymi schorzeniami takimi jak astma oskrzelowa czy alergiczny nieżyt górnych dróg oddechowych i spojówek. Określona sekwencja występowania tych schorzeń nosi nazwę marszu alergicznego [Jahnz-Różyk 2021].

Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd istotnie obniżają jakość życia chorych i ich rodzin oraz mają poważne konsekwencje socjoekonomiczne. Choroba może prowadzić do zaburzeń snu, absencji w szkole i w pracy oraz izolacji społecznej a także depresji. Chorzy z AZS częściej mają myśli samobójcze oraz stany lękowe niż w populacji ogólnej [Narbutt 2021, Bożek 2016].

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

3.3. Etiologia i patogeneza

Patofizjologia AZS wciąż nie jest do końca poznana. Atopowe zapalenie skóry jest wynikiem złożonych interakcji czynników genetycznych, epigenetycznych, środowiskowych i immunologicznych z defektem bariery naskórkowej [PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019a, Narbutt 2021].

Kluczowym elementem patogenezы AZS są zaburzenia genetyczne budowy bariery naskórkowej. Uszkodzenia tej bariery prowadzą do rozwoju stanu zapalnego. Alergeny oraz drobnoustroje łatwo przenikają przez uszkodzoną barierę naskórkową, co w konsekwencji prowadzi do uczulenia w mechanizmie IgE-zależnym. W ostrej fazie AZS znaczącą rolę odgrywają limfocyty Th2, Th22 oraz Th17. Produkowane przez nie mediatory prowadzą do dalszego uszkodzenia bariery naskórkowej i aktywacji komórek, m.in. keratynocytów, a następnie produkcji cytokin prozapalnych. W fazie przewlekłej choroby istotną rolę odgrywają również limfocyty Th1 [Narbutt 2021].

Wśród czynników genetycznych wymienia się m.in. mutacje w genie kodującym filagrynę i polimorfizmy w genach kodujących inne białka koperty rogowej, takich jak kornulina lub repetyna. Wynikiem zaburzeń genetycznych jest nieprawidłowa budowa oraz funkcja bariery naskórkowej [Narbutt 2021].

Cytokiny Th2-zależne, takie jak IL-4 i IL-13, oraz czynnik martwicy nowotworów- α (TNF- α) odgrywają bardzo ważną rolę w powstaniu zapalenia w skórze. Dodatkowo TNF- α związany jest ze zwiększonym stężeniem histaminy w osoczu, co też jest uznawane za jeden z istotnych elementów patogenezы AZS. Czynniki zewnętrzne drażniące na skórę, takie jak m.in. niska wilgotność powietrza i ciepło doprowadzają do nasilenia uwalniania IL-1 oraz TNF- α , co w konsekwencji promuje dalszy rozwój zmian wypryskowych [Narbutt 2021].

Wśród innych czynników patogenetycznych wymienia się stres. U chorych na AZS obserwuje się dysfunkcję osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, o czym świadczy obniżone w porównaniu ze zdrową populacją wydzielanie glikokortykosteroidów pod wpływem stresorów. Niewystarczająca produkcja steroidów u chorych na AZS najprawdopodobniej wpływa na zaburzenie równowagi pomiędzy limfocytami Th1 i Th2 i jest jednym z czynników wyzwalających rozwój zapalenia [Narbutt 2021].

3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby

Nie istnieją metody laboratoryjne umożliwiające diagnostykę atopowego zapalenia skóry. Rozpoznanie choroby opiera się na obrazie klinicznym. Istotna jest umiejętność przeprowadzenia rozpoznania różnicowego względem takich chorób jak: łojotokowe zapalenie skóry, świerzp, alergiczny kontakt wypryskowy, rybia łuska, chłoniaki skóry, łuszczyca i zmiany skórne w przebiegu niedoborów odporności [Narbutt 2021].

W rozpoznaniu AZS stosuje się kryteria kliniczne Hanifina i Rajki, sformułowane w 1980 roku i zmodyfikowane w latach późniejszych. W celu ustalenia rozpoznania konieczne jest spełnienie 3 z 4 kryteriów większych oraz, choć nie jest to obligatoryjne, 3 z mniejszych kryteriów [Narbutt 2021].

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria rozpoznania zaproponowane przez Hanifina i Rajkę.

Tabela 1.
Kryteria rozpoznania zaproponowane przez Hanifina i Rajkę

Kryteria	Opis
Kryteria większe	<ul style="list-style-type: none"> • świąd skóry; • przewlekły i nawrotowy przebieg choroby; • typowe umiejscowienie zmian skórnych; • atopia u chorego lub w wywiadzie rodzinnym.
Kryteria mniejsze	<ul style="list-style-type: none"> • suchość skóry (<i>xerosis</i>); • rybia łuska/rogowacenie przymieszkowe/nadmierne pobruzdowanie dłoni; • dodatnie wyniki punktowych testów skórnych/nadwrażliwość natychmiastowa; • podwyższone stężenie IgE; • wczesny początek choroby; • nawracające zakażenia skóry; • nieswoisty wyprysk rąk i/lub stóp; • wyprysk sutków; • zapalenie czerwieni wargowej (<i>cheilitis</i>); • nawrotowe zapalenie spojówek; • stożek rogówki (<i>keratokonus</i>); • zaćma podtorebkowa; • zacinienie skóry wokół oczu; • objaw Dennie-Morgana (fałd oczny); • biały dermografizm; • przedni fałd szyjny; • świąd skóry po spoceniu; • nietolerancja pokarmów; • nietolerancja wełny; • zaostrzenie zmian skórnych po stresie; • rumień twarzy; • łupież biały; • akcentuacja mieszków włosowych.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Narbutt 2021*

W niektórych krajach w celu uproszczenia diagnostyki stosuje się kryteria *UK Working Party's Criteria*. Rozpoznanie AZS opiera się na stwierdzeniu kryterium obligatoryjnego (świąd skóry) i 3 z 5 kryteriów dużych. Kryteria omówiono szczegółowo w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Kryteria rozpoznania atopowego zapalenia skóry u dzieci wg UK Working party's diagnostic criteria

Kryteria	Opis
Kryterium obligatoryjne	<ul style="list-style-type: none"> • świąd skóry.

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Narbutt 2021*

Określenie stopnia nasilenia atopowego zapalenia skóry opiera się na objawach klinicznych tj. wizualnej ocenie zmian chorobowych przez lekarza bądź subiektywnych odczuciach chorego. Ocena stopnia nasilenia choroby pozwala na ocenę zaawansowania choroby i wybór odpowiedniej opcji terapeutycznej [Bożek 2016, Narbutt 2021].

W rozdziale poniżej został przedstawiony przegląd najczęściej stosowanych narzędzi oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry.

3.4.1. Monitorowanie choroby i leczenia

Rozpoczynając leczenie AZS, oprócz wieku chorego i lokalizacji zmian skórnych należy brać pod uwagę nasilenie stanu zapalnego, a także schorzenia towarzyszące, takie jak infekcje, alergia kontaktowa, alergia pokarmowa, choroby oczu, choroby psychiczne, otyłość, choroby sercowo-naczyniowe [PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019a].

Określenie stopnia nasilenia atopowego zapalenia skóry umożliwia określenie skuteczności leczenia, zarówno w codziennej praktyce, jak i w badaniach klinicznych. W tym celu wykorzystywane są odpowiednie skale pomiarowe [Bożek 2016].

Nie istnieją jednoznaczne wytyczne, określające które z narzędzi jest najbardziej wiarygodne i odpowiednie do oceny nasilenia objawów. Wybór skali należy do lekarza i jest często uzależniony od jego preferencji, jak również od indywidualnych cech chorego i czasu, jaki może zostać poświęcony ocenie [Bożek 2016]. Grupę roboczą HOME zaleca stosowanie skali EASI do objawów klinicznych oraz skali POEM do oceny objawów subiektywnych [Jahnz-Różyk 2021].

W tabeli poniżej przedstawiono skale stosowane w do oceny nasilenia zmian w przebiegu AZS [PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019a].

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

Skala	Opis
EASI	Za pomocą skali EASI ocenia się nasilenie zmian chorobowych (uwzględnia rozległość i nasilenie zmian skórnych, pomija objawy subiektywne, takie jak świąd czy zaburzenia snu). Określa każdy z 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 wynosi 72 punkty. Leshem i wsp. zaproponowali po raz pierwszy następującą interpretację wyniku EASI: 0 = bez zmian, 0,1–1,0 = prawie bez zmian, 1,1–7,0 = łagodne nasilenie, 7,1–21,0 = umiarkowane nasilenie, 21,1–50,0 = duże nasilenie, 50,1–72,0 = bardzo duże nasilenie.
POEM	Jest to narzędzie które uwzględnia tylko objawy choroby zgłaszane przez chorego lub opiekuna. Składa się z 7 pytań dotyczących częstości występowania w ciągu ostatniego tygodnia takich objawów, jak świąd, zaburzenia snu, krwawienie, sączenie, pęknięcia skóry, łuszczenie i suchość skóry. Odpowiedź na każde z pytań jest punktowana następująco: 0 (brak dni), 1 (1–2 dni), 2 (3–4 dni), 3 (5–6 dni), 4 (codziennie). Maksymalny wynik możliwy do uzyskania to 28 punktów. Interpretacja wyniku jest następująca: 0–2 (brak zmian lub prawie brak zmian), 3–7 (łagodne nasilenie choroby), 8–16 (umiarkowane nasilenie choroby), 17–24 (duże nasilenie choroby), 25–28 (bardzo duże nasilenie choroby). Głównym ograniczeniem stosowania POEM jest to, że opiera się ona jedynie na subiektywnych objawach.
IGA	Jest to ogólna ocena nasilenia atopowego zapalenia skóry. Najczęściej stosowana jest skala 6-stopniowa (0 – bez zmian, 1 – prawie bez zmian, 2 – łagodne nasilenie, 3 – umiarkowane nasilenie, 4 – duże nasilenie, 5 – bardzo duże nasilenie), która uwzględnia nasilenie rumienia, nacieku, sączenia oraz obecność grudek i strupów. Skala IGA wymaga jednak ujednoczenia i standaryzacji. Wariantem tej skali jest IGADA, która określa nasilenie choroby od braku zmian do bardzo ciężkiego i zawiera szczegółowo opisane zasady, jak oceniać poszczególne objawy dla każdej z kategorii nasilenia choroby. Skala ta nie jest powszechnie stosowana i wymaga dalszych badań nad oceną jej wiarygodności.
SASSAD	Skala ta opiera się na ocenie nasilenia sześciu objawów (rumień, wysięk, przeczosy, suchość skóry, pęknięcie skóry i lichenizacja) w skali od 0 do 3 w sześciu lokalizacjach (kończyny górne bez dłoni, dłonie, kończyny dolne bez stóp, stopy, tułów, głowa i szyja), co daje maksymalny wynik 108 punktów. Wynik SASSAD dobrze koreluje z ogólną oceną choroby przez chorego i lekarza, objawami subiektywnymi (nasilenie świądu i zaburzenia snu) oraz odpowiedzią na miejscowe glikokortykosteroidy, natomiast w mniejszym stopniu z parametrami oceny jakości życia.
TIS	Skala jest uproszczoną wersją wskaźnika SCORAD. Określa nasilenie trzech objawów: rumienia, obrzęku, przeczosów – w skali od 0 do 3. Każdy objaw jest oceniany w miejscu najbardziej reprezentatywnym, przy czym dla każdego z nich może to być inna lokalizacja. Ocena zajmuje około 1 minuty. Zakres tej skali to 0–9 punktów. Klasyfikacja jest następująca: poniżej 3 punktów – łagodne nasilenie choroby, 3–5 punktów – umiarkowane nasilenie, 6–9 punktów – duże nasilenie.
SSS	Wskaźnik SSS ocenia nasilenie 10 objawów atopowego zapalenia skóry i 10 obszarów skóry zajętych chorobowo. Rumień, obrzęk, pęcherzyki, strupy, przeczosy, łuska, lichenizacja, przebarwienia lub odbarwienia, świąd, zaburzenia snu oceniane są w skali od 0 (brak zmian) do 7 (najbardziej nasilone). Do oceny każdego z objawów wybierane są miejsca o największym nasileniu zmian. Ponadto ocenia się rozległość zmian w 5 symetrycznych lokalizacjach: stopy, kolana, uda i podudzia, dłonie, ramiona i przedramiona, oraz 5 niesymetrycznych lokalizacjach: twarz, owłosiona skóra głowy, pośladki, przednia część tułowia, tylna część tułowia. Każdy obszar określa się w skali od 0 do 3 pod względem rozległości zajętej powierzchni. Maksymalny wynik, jaki można uzyskać to 100 punktów.

BCSS	Jest to skala oceniająca obecność lub brak zmian skórnych w pięciu obszarach: głowa i szyja, przednia część tułowia, tylna część tułowia, kończyny górne, kończyny dolne. Wynik tej skali mieści się w zakresie od 0 (bez zmian) do 5 (zmiany we wszystkich ocenianych lokalizacjach). Wskaźnik ten wykazuje słabą korelację ze skalą SCORAD i SSS oraz bardzo dobrą powtarzalność wyniku, jednak istnieje bardzo mała liczba badań nad wiarygodnością BCSS.
SA-EASI	Wskaźnik SA-EASI jest modyfikacją EASI stworzoną do oceny nasilenia choroby przez opiekunów dzieci z atopowym zapaleniem skóry. Określa rozległość i nasilenie zmian skórnych. Składa się ze szkicu sylwetki ciała (przód i tył), na którym opiekun cieniuje obszary zajęte procesem chorobowym u dziecka, oraz z 10-centymetrowych wizualnych skal analogowych, na których zaznacza się średnie nasilenie rumienia, nacieku, suchości i przeczosów. Następnie szacuje się procent zajętej powierzchni ciała dla głowy, tułowia, kończyn górnych i dolnych w przedziałach od 0 do 6 (0–100%), określa wartość VAS dla każdego z objawów i na podstawie wzoru (różniącego się dla dzieci poniżej i powyżej 7. roku życia) oblicza się wartość SA-EASI. Maksymalny wynik 96 punktów. Dzieci powyżej 12. roku życia mogą samodzielnie dokonać oceny.
W-AZS	Wskaźnik ten składa się z dwóch części oceniających objawy subiektywne i obiektywne choroby. Pierwsza część ocenia świąd: jego rozległość, częstość występowania i nasilenie, oraz zaburzenia snu, co daje maksymalnie 34 punkty. Druga część ocenia nasilenie ostrych i przewlekłych objawów zapalenia skóry w skali od 0 do 3 w 12 obszarach powierzchni ciała, co daje maksymalnie 178 punktów. Końcowy wynik jest sumą wyników obu części. Nie przeprowadzono dotychczas badań nad wiarygodnością tego narzędzia.
ADAS	Nowe narzędzie do oceny atopowego zapalenia skóry opublikowane w 2015 roku. Polega na ocenie nasilenia choroby na podstawie zmian skórnych w jednym zgięciu łokciowym. Do oceny wybiera się zgięcie o większym nasileniu zmian. Metoda ta polega na określeniu rumienia, łuski, przeczosów w skali od 0 do 5 oraz uwzględnia dwa wymiary zmiany skórnej: najszerszy i prostopadły do niego. Następnie na podstawie wzoru oblicza się wartość ADAS. Skala jest powtarzalna i czuła na zmiany, zwłaszcza w przypadku chorych z łagodnym i umiarkowanym nasileniem choroby.
OSAAD	Jest to wskaźnik nasilenia atopowego zapalenia skóry oparty na pomiarze przeznaskórkowej utraty wody, nawodnienia warstwy rogowej i powierzchni zmienionej chorobowo. Jest jedynym do tej pory narzędziem uwzględniającym funkcję bariery naskórka w ocenie nasilenia atopowego zapalenia skóry.
VAS	Służy do oceny nasilenia świądu w różnych jednostkach chorobowych. Wynik VAS mieści się w zakresie od 0 do 10 w zależności od określenia nasilenia świądu przez chorego na 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej. Nasilenie świądu w zależności od wyniku VAS klasyfikuje się następująco: 0 punktów – brak świądu, > 0, ale < 3 punktów – łagodny świąd, ≥ 3, ale < 7 punktów – umiarkowany świąd, ≥ 7, ale < 9 punktów – silny świąd, ≥ 9 punktów – bardzo silny świąd. Jest to proste i szybkie narzędzie dające informację o nasileniu świądu – istotnego z punktu widzenia chorego objawu atopowego zapalenia skóry.
SCORAD	Jest to najczęściej stosowana metoda pomiarowa w atopowym zapaleniu skóry. Określenie nasilenia zmian skórnych polega na ocenie sześciu objawów: rumień, obrzęk, sączenie lub strupy, przeczosy, lichenizacja i suchość skóry, w skali 4-stopniowej – od 0 (brak zmian) do 3 (najbardziej nasilone zmiany). Istotne jest, aby oceniać suchość skóry w okolicy niezajętej przez chorobę, a pozostałe objawy w miejscach najbardziej reprezentatywnych. Stopień nasilenia świądu i zaburzeń snu chory określa na wizualnej skali analogowej (w zakresie od 0 do 10) jako średnią wartość z ostatnich 3 dni i 3 nocy. W przypadku dzieci poniżej 7. roku życia wykonuje to rodzic. Maksymalny wynik w tej skali to 103 punkty, przy czym 60% całkowitego wyniku stanowi nasilenie zmian, a po 20% rozległość i objawy subiektywne. Ze względu na uzyskany wynik atopowe zapalenie skóry klasyfikuje się na łagodne (<25 punktów), umiarkowane (25–50 punktów) i ciężkie (>50 punktów). Dostępna jest w wersji dla lekarza w prostej aplikacji na komputer i smartfon. Skala ta pomaga w monitorowaniu leczenia i obiektywizowaniu jego efektów.

	<p>Wersja PO-SCORAD (<i>Patient Oriented SCORing Atopic Dermatitis</i>) oparta na skali SCORAD dostępna jest w wygodnej aplikacji na komputer i smartfon. Aplikacja umożliwia choremu ocenę i śledzenie nasilenia choroby, przypomina o stosowaniu emolientów, a także pozwala na przesyłanie informacji lekarzowi między wizytami. Poprzez elementy samooceny, podnosi efektywność i obniża koszty leczenia oraz poprawia jakość życia chorych. Przeprowadzono wiele badań nad walidacją tej skali i uznano ją za wiarygodne narzędzie zarówno w badaniach klinicznych, jak i w codziennej praktyce klinicznej.</p> <p>Wariantem skali SCORAD także jest oSCORAD (ang. <i>objective SCORAD</i>), w którym wyeliminowano ocenę objawów subiektywnych przez chorych. Maksymalny wynik tej skali wynosi 83 punkty, przy czym w najcięższych przypadkach można dodać 10 punktów za zmiany szpecące lub ograniczające funkcjonowanie chorego. Nasilenie choroby ocenia się jako łagodne przy wyniku poniżej 15 punktów, umiarkowane pomiędzy 15 a 40 punktów i ciężkie powyżej 40 punktów.</p>
vIGA-AD	vIGA-AD to zwalidowane narzędzie wykorzystywane w badaniach klinicznych do oceny przez badacza ogólnego nasilenia AZS, na podstawie 5-punktowej skali, od 0 (zmiany skórne nieobecne) do 4 (zmiany skórne o ciężkim nasileniu).
WP-NRS	Narzędzie służące do codziennej (z ostatnich 24 godzin) oceny świądu odczuwanego przez chorego w skali od 0 do 10, gdzie 0 oznacza, że świąd nie występuje a 10 oznacza najgorszy możliwy do wyobrażenia świąd.
DLQI	DLQI to 10-punktowy, zwalidowany kwestionariusz stosowany do oceny wpływu objawów i leczenia AZS na jakość życia. Składa się z 10 pytań oceniających wpływ chorób skóry na różne aspekty jakości życia chorego w ciągu ostatniego tygodnia. Pozycje DLQI obejmują objawy i uczucia, codzienne czynności, wypoczynek, pracę lub szkołę, relacje osobiste i skutki uboczne leczenia. Każda pozycja jest oceniana w 4-punktowej skali: 0 – wcale/nie dotyczy; 1 – trochę; 2 – dużo; 3 – bardzo dużo. Zakres punktacji wynosi od 0 do 30.
CDLQI	CDLQI to 10-punktowy, zwalidowany kwestionariusz stosowany do oceny wpływu objawów i leczenia choroby AZS na jakość życia. CDLQI został zatwierdzony do stosowania u osób w wieku od 4 do 16 lat. Składa się z 10 pytań oceniających wpływ chorób skóry na różne aspekty jakości życia chorego w ciągu ostatniego tygodnia. Elementy CDLQI obejmują objawy i uczucia, codzienne czynności, wypoczynek, szkołę, związki, sen i leczenie. Każda pozycja jest oceniana w 4-punktowej skali: 0 – wcale; 1 – trochę; 2 – dużo; 3 – bardzo dużo. Zakres punktacji wynosi od 0 do 30.
ADerm-SS	<p>ADerm-SS to 11-elementowy kwestionariusz, w którym chorzy oceniają objawy podmiotowe i przedmiotowe, które mogą wystąpić z powodu AZS w czasie ostatnich 24-godzin. ADerm-SS zawiera 3 elementy, które chorzy oceniają codziennie oraz 8 pozycji, które chorzy oceniają w każdym tygodniu. Elementy oceniane codziennie obejmują: najgorsze swędzenie podczas godzin snu, najgorsze swędzenie podczas godzin czuwania i najgorszy ból skóry. Elementy oceniane w każdym tygodniu również obejmują ostatnie 24-godziny i są to: najgorsze pękanie skóry, najgorszy ból spowodowany przez pękanie skóry, najgorsza suchość skóry, najgorsze łuszczenie się skóry, najgorsza wysypka (tj. zaczerwienienie, pęcherze, wyboista skóra), najgorsze zgrubienie skóry, najgorsze krwawienie skóry i najgorsza sącząca się skóra. Wszystkie elementy ADerm-SS są oceniane na 11-punktowej skali w zakresie od 0 (brak [objawu podmiotowego/przedmiotowego]) do 10 (najgorszy możliwy [objaw przedmiotowy/podmiotowy]).</p> <p>ADerm-SS TSS-7 to 7-elementowa całkowita ocena objawów wg TSS-7, obejmująca pierwsze 7 pozycji kwestionariusza ADerm-SS. Wynik mieści się w zakresie 0-70 punktów. Wyższe wyniki oznaczają wyższy stopień nasilenia objawów.</p>
ADerm-IS	ADerm-IS to 10-elementowy kwestionariusz, w którym chorzy oceniają wpływ AZS na różne aspekty życia w czasie ostatnich 24-godzin (pozycje 1-3 oceniane codziennie) oraz w czasie ostatnich 7-dni (pozycje 4-10 oceniane cotygodniowo). Elementy oceniane codziennie są związane ze snem i obejmują: trudności z zasypianiem, wpływ na sen i budzenie się w nocy. Elementy oceniane cotygodniowo obejmują czynności domowe (np. zmywanie naczyń, zamiatanie, robienie prania), aktywność fizyczną (np. spacer, ćwiczenia), zajęcia towarzyskie, koncentrację,

samoświadomość, zakłopotanie i smutek. Wszystkie elementy ADerm-IS są oceniane na 11-punktowej skali w zakresie od 0 (brak wpływu) do 10 (skrajny wpływ).

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Guttman-Yassky 2021, ab. konf. Silverberg 2020b, PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019a, Bożek 2016*

Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd istotnie obniżają jakość życia chorych. Widoczne zmiany chorobowe skóry powodują znaczący wpływ na jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia dlatego też w rozpatrywanej jednostce chorobowej istotne jest określenie wpływu choroby na jakość życia chorych. W tym celu stosuje się m.in. kwestionariusz DLQI [Baranowska 2014].

Kwestionariusz skali DLQI jest jednym z najczęściej używanych narzędzi do pomiaru wpływu chorób dermatologicznych na jakość życia chorych u osób powyżej 16 roku życia. Składa się z 10 pytań jednokrotnego wyboru, dotyczących jakości życia chorego ze zmianami skórnymi i jego odczuć w związku z nimi w czasie tygodnia poprzedzającego badanie. Odpowiedź na każde pytanie ocenia się w 4-stopniowej skali (wg Likerta) w przedziale od 0 do 3. Maksymalnie można uzyskać 30 punktów, minimalnie 0. Im wyższy uzyskany wynik, tym bardziej upośledzona jest jakość życia chorego [Baranowska 2014].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Głównymi objawami AZS są: silny świąd i suchość skóry, rumieniowe, zapalne zmiany skórne o charakterze wyprysku, a w fazie przewlekłej choroby pogrubienie (zliszajowacenie lub lichenifikacja) i złuszczenie naskórka [PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019a].

Świąd jest najbardziej charakterystycznym objawem AZS. Jest też najbardziej uporczywy i trudny w leczeniu. Drapanie skóry prowadzi do podrażnienia, powstawania nadżerek i nasilenia stanu zapalnego. Świąd, towarzyszący każdemu choremu na AZS prowadzi do istotnych zaburzeń snu i koreluje z nasileniem choroby. Zaburzenia snu obserwowane w AZS obejmują trudności z zasypianiem, częste epizody przebudzeń, krótszy czas snu i uczucie nieodpowiedniego snu. Dane wskazują że zaburzenia snu wpływają na funkcjonowanie w ciągu dnia i wydajność pracy (prezenteizm). W badaniu przeprowadzonym w Polsce w 2013 r. blisko 70% osób określiło dolegliwości związane ze świądem jako bardzo mocne lub mocne [Narbutt 2021, Gałązka-Sobotka 2020].

Objawem AZS jest także ból skóry. Według wyników ankiety przeprowadzonej na zlecenie Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych (październik-listopad 2019 r.) wśród chorych z AZS ból skóry doświadczany jest przez 91,5% chorych, a 57,7% chorych określa go jako palący, natomiast dla 58,6% jest on dokuczliwy [Gałązka-Sobotka 2020]. Chorzy wskazują również na inne uciążliwe objawy takie jak łuszczenie się i pękanie skóry, krwawiące i sączące

się rany, które znacznie utrudniają codzienne funkcjonowanie, ograniczają aktywność i sprzyjają rozwojowi zakażeń skóry [Gałązka-Sobotka 2020].

Lokalizacja wykwitów zależy od wieku chorych. Zmiany najczęściej pojawiają się w okolicach zgięć łokciowych i kolanowych, w obrębie skóry twarzy i szyi, ale mogą też obejmować skórę całego ciała (erythrodermia). U najmłodszych dzieci zmiany chorobowe pod postacią ognisk rumieniowych, niekiedy z wysiękiem i strupami lokalizują się na twarzy i głowie oraz wyprostnych powierzchniach kończyn i na tułowie. U starszych dzieci, młodzieży oraz osób dorosłych zmiany mogą występować w każdej lokalizacji, ale najbardziej charakterystyczna jest ich obecność w dołach łokciowych i podkolanowych [Narbutt 2021, [PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019a].

U chorych występuje skłonność do nawrotowych zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych skóry. Często stwierdza się kolonizację gronkowcem złocistym (*S. aureus*). [Narbutt 2021, PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019a].

U większości chorych wraz z wiekiem zmiany chorobowe zmniejszają się, a nawet ustępują. Pozostaje u nich jednak genetyczny defekt suchej i nadwrażliwej skóry, z tendencją do późniejszych zmian chorobowych o charakterze wyprysku i/lub alergicznego kontaktowego zapalenia skóry. U części chorych zmiany typu AZS są jednak przewlekłe i występują też w okresie życia dorosłego. Niewielka grupa chorych rozwija zmiany chorobowe dopiero powyżej 18 r.ż. [Narbutt 2021].

Atopowe zapalenie skóry może współistnieć z innymi chorobami takimi jak astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt górnych dróg oddechowych i spojówek, a czasami alergią pokarmową. U około 34% chorych na AZS dochodzi do rozwoju alergicznego nieżyty nosa, u 20–35% do rozwoju astmy, a u 15% do wystąpienia klinicznych objawów alergii pokarmowej. Badania epidemiologiczne oraz obserwacje kliniczne wskazują na istnienie określonej sekwencji występowania schorzeń atopowych (zjawisko to zostało nazwane marszem alergicznym). Do wystąpienia choroby alergicznej i marszu alergicznego predysponują głównie czynniki genetyczne oraz czynniki zewnątrzpochodne, takie jak stres, sposób odżywiania, infekcje, dym papierosowy, smog [PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019a].

U osób z AZS mogą współwystępować ten schorzenia neuropsychiatryczne. Podkreśla się związek pomiędzy AZS a zaburzeniami zachowania typu deficytu uwagi (ADHD), a szczególnie dotyczy to dzieci z objawami zaburzeń snu. Zwiększona liczba przypadków ADHD u chorych na AZS może mieć związek z przyjmowaniem leków przeciwhistaminowych.

Istnieją też dowody na częstsze występowanie autyzmu w tej populacji chorych, a także depresji. Chorzy z AZS mają częściej myśli samobójcze oraz stany lękowe niż w populacji ogólnej [Narbutt 2021].

3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Epidemiologia

Szacuje się, że w Europie na atopowe zapalenie skóry choruje od 12% do 26% populacji. Jak wskazano w wytycznych *PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019a* w pierwszych latach życia częstość występowania AZS u obu płci jest podobna, dopiero po 6. roku życia stwierdza się przewagę płci żeńskiej nad męską (3:2). AZS najczęściej rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie. Uważa się, że u 45% dzieci objawy pojawiają się do 6. miesiąca życia, a u 50% do 1. roku życia. U 40–80% dzieci choroba ma tendencję do ustępowania przed 5. rokiem życia, a u 20% chorych utrzymuje się do wieku dorosłego. U 1 na 4 dorosłych chorych z AZS choroba rozwija się *de novo*. W dużych miastach w Polsce obserwuje się wzrost występowania AZS. Odsetek chorych na AZS wśród dzieci mieści się w przedziale od 4,7% do 9,2%, a wśród osób dorosłych od 0,9% do 1,4% [PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019a].

W piśmiennictwie brakuje danych dotyczących zapadalności na atopowe zapalenie skóry w Polsce. Większość polskich danych epidemiologicznych pochodzi z badań przeprowadzonych na małą skalę w wybranych miastach [AWA 2021].

Z inicjatywy Ministerstwa Zdrowia w Polsce przeprowadzono przekrojowe badanie epidemiologiczne ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce), którego celem było uzupełnienie danych dotyczących chorób alergicznych w Polsce. Zgodnie z wynikami badania ECAP w Polsce średni odsetek chorych z klinicznie zdiagnozowanym AZS w badanej populacji wyniósł 6,5% (8,7% u 6-7-latków, 9,0% u 13-14-latków i 3,6% u dorosłych). Według danych z innego ogólnopolskiego badania epidemiologicznego PMSEAD rozpowszechnienie AZS w Polsce wynosi 4,7% u dzieci oraz 1,6% u dorosłych. Natomiast według wyników badania wykonanego w ramach projektu Economedica AD rozpowszechnienie AZS w populacji dorosłych Polaków wynosi 2,24%. Łagodne nasilenie choroby zostało odnotowane u 10% badanej próby, natomiast umiarkowane i ciężkie u odpowiednio 64% i 26% próby [Jahnz-Różyk 2021].

W tabelach poniżej przedstawiono dane Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie liczby chorych na AZS (kod ICD-10 L20) – dane do 2019 r.

Tabela 4.
Dane NFZ w zakresie liczby chorych na AZS w Polsce

Rozpoznanie	2017	2018	2019
L20 Ogółem, bez względu na wiek	443 424	413 324	394 201
Chorzy pediatryczni w wieku od 6 miesięcy do 11. r.ż.	213 417	200 996	193 886

Źródło: opracowanie na podstawie publikacji *Jahnz-Różyk 2021*

Tabela 5.
Dane NFZ w zakresie liczby dorosłych chorych na AZS w Polsce

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

*dane za okres styczeń-czerwiec

Źródło: opracowanie na podstawie publikacji *Jahnz-Różyk 2021*

Szczegółowe szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszej analizy znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

Spoleczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd istotnie obniżają jakość życia chorych i ich rodzin oraz mają poważne konsekwencje socjoekonomiczne. Zaburzenia snu, absencja w szkole i w pracy oraz izolacja społeczna mogą być przyczyną depresji, a nawet myśli samobójczych [PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019a]. U dzieci z atopowym zapaleniem skóry częściej stwierdza się depresję, zaburzenia lękowe, zaburzenia zachowania i autyzm [Bożek 2016].

Chorzy z AZS są mniej wydajni w pracy, a dzieci i młodzież w szkole z powodu przewlekłego niewyspania, związanego z tym rozdrażnienia i zmęczenia oraz licznych absencji chorobowych. W Polsce w 2018 r. liczba dni absencji chorobowej, której powodem było AZS, wyniosła blisko 70 000. W życiu rodzinnym choroba powoduje wiele ograniczeń związanych z codzienną, czasochłonną pielęgnacją i wydatkami związanymi z lekami. Choroba powoduje też ograniczenia w spędzaniu wolnego czasu lub uprawianiu niektórych sportów. Ograniczenia te mogą wpływać na wycofanie społeczne chorych [Gałązka-Sobotka 2020].

Chorzy z AZS wymagają częstych konsultacji wielospecjalistycznych, a w ciężkich przypadkach hospitalizacji na oddziałach zajmujących się leczeniem tej choroby. Obciążenie finansowe atopowym zapaleniem skóry jest znaczące. Bezpośrednie koszty medyczne obejmują leki, wizyty u lekarza, terapie alternatywne i produkty bez recepty. Koszty pośrednie to m.in. transport na wizyty lekarskie, utrata dni pracy, dodatkowa opieka nad dziećmi oraz wydatki związanymi ze zmianą stylu życia tj. modyfikowanie diety, noszenie specjalnej odzieży, używanie specjalnej pościeli i kupowanie specjalnych artykułów gospodarstwa domowego (np. odkurzacz do roztoczy, nawilżacz, nowe dywany). W badaniu przeprowadzonym w Polsce wykazano, że aż 97% ankietowanych chorych wskazało, że odczuwa wpływ wydatków finansowych na budżet domowy ze względu na konieczność zakupu środków niezbędnych do pielęgnacji i terapii skóry [Gałązka-Sobotka 2020].

4. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu AZS, przedstawiono w poniższym rozdziale, w którym opisano opcje terapeutyczne zalecane w odnalezionych wytycznych klinicznych. W rozdziale 4.2 opisano aktualną praktykę kliniczną w Polsce. W rozdziale 4.3 omówiono zaś niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych.

4.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono wytyczne kliniczne dotyczące w leczenia atopowego zapalenia skóry.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych odnaleziono 8 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 3 dokumenty wydane przez polskie organizacje. Przedstawiono dokumenty wydane nie wcześniej niż w 2018 roku.

Wytyczne europejskie dotyczące leczenia AZS zostały opracowane jako wspólny interdyscyplinarny projekt europejski utworzony na drodze współpracy lekarzy z różnych dyscyplin oraz chorych. Dokument został przygotowany na drodze konsensusu w oparciu o wytyczne kliniczne innych organizacji, przeglądy systematyczne oraz dowody z opublikowanych badań. W pierwszej części wytycznych skupiono się m.in. na perspektywie chorego, strategii unikania kontaktu z alergenami, leczeniu zmiękczejacym skórę oraz leczeniu

miejscowym, a w części drugiej omówiono m.in. terapie przeciwdrobnoustrojowe oraz systemowe [EDF/EADV 2018a, EDF/EADV 2018b]. Ponadto w 2020 roku wydano dokument będący opinią ekspertów europejskich dotyczący klinicznie użytecznych informacji w zakresie diagnozowania i leczenia AZS [EDF/EADV 2020].

Polskie wytyczne kliniczne zostały stworzone w ramach współpracy ekspertów z Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. W 2019 roku opublikowano dwa dokumenty, które w sposób kompleksowy analizują zasady diagnostyki i leczenia AZS [PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019a, PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019 b]. Ponadto w 2020 roku powstał dodatkowy dokument, którego celem było omówienie miejsca leków biologicznych w terapii AZS [PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2020].

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia AZS.

Wytyczne zagraniczne i polskie

Organizacja ¹	Rok wydania	Cel
Zagraniczne		
AWMF	2021	Systemowe leczenie atopowego zapalenia skóry.
NICE	2021, 2019*	Leczenie egzemy u osób powyżej 12 roku życia.

¹ AAIITO, ang. *Italian Association of Hospital and Territorial Allergists and Immunologists* – włoskie stowarzyszenie alergologów szpitalnych i terytorialnych oraz immunologów; ADOI, ang. *Italian Association of Hospital Dermatologists and Public Health* – włoskie stowarzyszenie dermatologów szpitalnych i zdrowia publicznego; AWMF, niem. *Arbeitsgemeinschaftmedizinisch-wissenschaftlicher Fachgesellschaften* – stowarzyszenie medycznych towarzystw naukowych w Niemczech; EAACI, ang. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* – Europejska Akademia Alergii i Immunologii Klinicznej; EADV, ang. *European Academy of Dermatology and Venereology* – Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii; EDF, ang. *European Dermatology Forum* – europejskie forum dermatologiczne; ETFAD, ang. *European Task Force on Atopic Dermatitis* – europejska grupa ekspertów ds. atopowego zapalenia skóry; NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii; PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne; PTA – Polskie Towarzystwo Alergologiczne; PTP/PTMR – Polskie Towarzystwo Pediatryczne i Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej; SIAAIC, ang. *Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology* – włoskie stowarzyszenie alergii, astmy i immunologii klinicznej; SIAIP, ang. *Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology* – włoskie towarzystwo alergologii i immunologii dziecięcej; SIDAPA, ang. *Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology* – włoskie towarzystwo dermatologii alergologicznej, zawodowej i środowiskowej; SIDeMaSt, ang. *Italian Society of Dermatology and Venereology* – włoskie towarzystwo dermatologiczne i wenerologiczne; SIDerP, ang. *Italian Society of Pediatric Dermatology* – włoskie towarzystwo dermatologii dziecięcej

Organizacja ¹	Rok wydania	Cel
EAACI	2020	Leczenie dupilumabem dzieci i dorosłych z AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.
ETFAD/EADV	2020	Rozpoznanie i leczenie AZS u dorosłych i dzieci. Opinia ekspertów.
SIDeMaST/ADOI/AAIITO/ SIAAIC/SIAIP/SIDAPA/SIDeP	2020	Rozpoznawanie i leczenie umiarkowanego do ciężkiego AZS u młodzieży.
EDF/EADV	2018a, 2018b	Leczenie AZS u dorosłych i dzieci.
Polskie		
PTD/PTA/PTP/PTMR	2020	Leki biologiczne w leczeniu AZS
PTD/PTA/PTP/PTMR	2019a, 2019b	Wytyczne leczenia AZS

*przedstawiono referencję do 2 źródeł, ponieważ w najnowszych wytycznych *NICE 2021* referowano do wytycznych *NICE 2019*, które dotyczyły leczenia glikokortykosteroidami w AZS

Podstawę leczenia AZS stanowi połączenie codziennej terapii emolientowej, przywracającej zaburzone funkcje bariery naskórkowej, z leczeniem przeciwzapalnym, przy jednoczesnym unikaniu kontaktu z alergenami i czynnikami drażniącymi.

Jako leczenie pierwszego rzutu zarówno wytyczne polskie jak i zagraniczne rekomendują również wykorzystanie **miejsowych glikokortykosteroidów** oraz **miejsowych inhibitorów kalcyneuryny**. W okresie zaostrzeń choroby należy rozważyć współistnienie infekcji bakteryjnej, wirusowej lub grzybiczej i zastosować odpowiednie leczenie przeciwdrobnoustrojowe.

Jeżeli terapia miejscowa nie przynosi poprawy, zaleca się dołączenie **leczenia systemowego**, które w przypadku umiarkowanego do ciężkiego AZS obejmuje:

- leczenie przeciwdrobnoustrojowe (jeśli stwierdzono rozległe zakażenia bakteryjne skóry);
- leki antyhistaminowe;
- glikokortykosteroidy doustne;
- fototerapię;
- cyklosporynę A,
- inne terapie, w tym: metotreksat, azatioprynę i mykofenolan mofetylu.

Jako leczenie drugiego wyboru zastosować można także **dupilumab**. Zgodnie z polskimi wytycznymi lek ten może być zastosowany jako lek drugiego wyboru w ciężkiej postaci AZS po pierwszym niepowodzeniu terapii ogólnej. Lek może być podawany w monoterapii oraz w połączeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami (GKS). Należy zauważyć, w dokumencie z 2020 dot. opinii polskich ekspertów oraz wytycznych europejskich, dupilumab jest zalecany u

chorych w wieku od 12 lat na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiadają na leczenie miejscowe, czyli zgodne z zarejestrowanym wskazaniem.

Odnalezione dokumenty nie zalecają stosowania akupunktury, akupresury, terapii ziłami chińskimi, homeopatii, masarzu lub aromaterapii w leczeniu AZS.

W odnalezionych wytycznych nie przedstawiono wielu zaleceń dotyczących zastosowania upadacytynibu w leczeniu AZS. Należy jednak zauważyć iż upadacytynib został zarejestrowany w leczeniu AZS dopiero w 2021 roku. W odnalezionych wytycznych klinicznych znajdują się zalecenia odnośnie zastosowania TOF lub BAR, które podobnie jak UPA należą do grupy inhibitorów kinazy Janus. **Ponadto w analizowanych dokumentach wskazano, iż inhibitory JAK są obiecującymi, szybko działającymi i silnymi terapiami w leczeniu AZS u dorosłych i młodzieży.**

Szczegółowy opis zaleceń przedstawionych w odnalezionych wytycznych klinicznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Opis zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia AZS

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
Wytyczne zagraniczne			
AWMF 2021	Ogółem	<p>Uporczywe, AZS o ciężkim stopniu nasilenia lub takie, które nie można odpowiednio leczyć samą terapią miejscową:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiednie środki terapeutyczne z niższych etapów nasilenia AZS + systemowe leczenie immunomodulujące (z dupilumabem lub cyklosporyną lub leczeniem <i>off-label</i>, jeśli dotyczy); • terapia UV jest często wskazana od poziomu 2 wzwyż, biorąc pod uwagę ograniczenia wiekowe (nie w dzieciństwie). Uwaga: nie łączyć z cyklosporyną A i miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny. <p>Umiarkowane AZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiednie środki terapeutyczne z niższych etapów nasilenia AZS + miejscowe glikokortykosteroidy o większej sile działania i/lub miejscowe inhibitory kalcyneuryny; • terapia UV jest często wskazana od poziomu 2 wzwyż, biorąc pod uwagę ograniczenia wiekowe (nie w dzieciństwie). Uwaga: nie łączyć z cyklosporyną A i miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny; • terapia pierwszego rzutu: zazwyczaj miejscowe glikokortykosteroidy, w przypadku nietolerancji/nieskuteczności oraz w szczególnych lokalizacjach (takich jak twarz, obszary skóry z wybrzuszeniami, okolice narządów płciowych, skóra głowy u niemowląt) miejscowe inhibitory kalcyneuryny; • można rozważyć dodatkowe zastosowanie środków przeciwwiędrowych i antyseptycznych. <p>Łagodne AZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiednie środki terapeutyczne z niższych etapów nasilenia AZS + miejscowe glikokortykosteroidy o mniejszej sile działania i/lub miejscowe inhibitory kalcyneuryny; • terapia UV jest często wskazana od poziomu 2 wzwyż, biorąc pod uwagę ograniczenia wiekowe (nie w dzieciństwie). Uwaga: nie łączyć z cyklosporyną A i miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny; • terapia pierwszego rzutu: zazwyczaj miejscowe glikokortykosteroidy, w przypadku nietolerancji/nieskuteczności oraz w szczególnych lokalizacjach (takich jak twarz, obszary skóry z wybrzuszeniami, okolice narządów płciowych, skóra głowy u niemowląt) miejscowe inhibitory kalcyneuryny; • można rozważyć dodatkowe zastosowanie środków przeciwwiędrowych i antyseptycznych. <p>Sucha skóra:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe leczenie podstawowe; • unikanie lub redukcja czynników wyzwalających. 	b/d

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	Doustne GKS	Można rozważyć krótkotrwałe leczenie doustnymi glikokortykosteroidami (przez okres kilku tygodni w dawce $\leq 0,5$ mg/kg masy ciała ekwiwalentu prednizolonu) w celu przerwania ostrego zaostrzenia AZS, szczególnie u dorosłych, ale w wyjątkowych przypadkach również u dzieci i młodzieży w przypadkach o ciężkim stopniu nasilenia. Ze względu na zdarzenia niepożądane nie zaleca się długotrwałego leczenia AZS ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami.	Zdecydowana zgoda
	Dupilumab	Dupilumab może być zalecany w leczeniu przewlekłej postaci AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u młodzieży w wieku 12 lat i starszych oraz u dorosłych, których nie można odpowiednio leczyć samymi lekami miejscowymi. W przypadku wyraźnej egzemy zaleca się skojarzenie dupilumabu z miejscowymi lekami przeciwzapalnymi.	Zdecydowana zgoda
		Dupilumab można również rozważyć w leczeniu dzieci w wieku poniżej 12 lat z oporną na leczenie postacią AZS o ciężkim stopniu nasilenia. Jest to opcja leczenia <i>off-label</i> .	Zgoda
	Cyklosporyna	Cyklosporynę można rozważyć w krótko- lub średnioterminowym leczeniu przewlekłej postaci AZS o ciężkim stopniu nasilenia u dorosłych. Należy ocenić indywidualny, oczekiwany stosunek ryzyka do korzyści w porównaniu z możliwymi alternatywami terapeutycznymi. Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5–5 mg/kg mc./dobę w dwóch pojedynczych dawkach. Leczenie indukcyjne jest zalecane. Skuteczną dawkę 2,5–5 mg/kg mc./dobę należy utrzymywać do momentu uzyskania wyraźnej poprawy. Następnie zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki. Po odpowiedzi można zalecić zmniejszenie dawki co dwa tygodnie (o 0,5–1,0 mg/kg mc./dobę) aż do osiągnięcia indywidualnej dawki podtrzymującej. Przed rozpoczęciem leczenia chorego należy zbadać zwłaszcza pod kątem ciśnienia tętniczego i czynności nerek. Jeśli wystąpiła dobra odpowiedź na leczenie, zaleca się przerwanie leczenia po 4–6 miesiącach. W przypadku ciężkiej postaci AZS można rozważyć leczenie przez okres dłuższy niż sześć miesięcy, jeśli jest dobrze tolerowane. Cyklosporynę można również rozważyć jako opcję leczenia u dzieci i młodzieży z oporną na leczenie ciężką postacią AZS (stosowanie <i>off-label</i> w wieku <16 lat). Podczas leczenia cyklosporyną zalecana jest optymalna ochrona przed promieniowaniem UV.	Zdecydowana zgoda
		Ze względu na zwiększone ryzyko raka skóry, leczenia AZS cyklosporyną nie należy łączyć z fototerapią.	Zgoda
Leki przeciwzapalne²	Dawkę azatiopryny należy zmniejszyć do jednej czwartej normalnej dawki, jeśli chory otrzymuje jednocześnie leki z inhibitorami oksydazy ksantynowej, takie jak allopuryinol, oksypuryinol lub tiopuryinol. Fototerapia podczas leczenia azatiopryną nie jest zalecana. Podczas kuracji azatiopryną zalecana jest optymalna ochrona przed promieniowaniem UV. Mykofenolan mofetylu jest przeciwwskazany u kobiet i mężczyzn starających się o potomstwo.	Zdecydowana zgoda	

² azatiopryna/ mykofenolan mofetylu/metotreksat/alitretynoina

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów	
		Stosowanie metotreksatu (<i>off-label</i>) można rozważyć w długotrwałym leczeniu przewlekłego AZS o ciężkim stopniu nasilenia. Leczenie egzemy rąk alitreynoainą (<i>off-label</i>) w ramach zatwierzonego wskazania można również rozważyć w przypadku AZS współistniejącego z innymi chorobami. W przypadku atopowej egzemy rąk alitreynoainę można rozważyć jako leczenie systemowe.		
		Azatioprynę (<i>off-label</i>) można rozważyć w leczeniu przewlekłej postaci AZS o ciężkim stopniu nasilenia, jeśli dupilumab lub cyklosporyna są nieskuteczne lub przeciwwskazane	Zgoda większości	
		Zaleca się ocenę enzymu metylotransferazy tiopuryny (TPMT) przed rozpoczęciem leczenia, aby można było zmniejszyć dawkę w celu zmniejszenia ryzyka toksyczności szpiku kostnego. Zaleca się dawki 1–3 mg/kg mc./dobę w zależności od aktywności TPMT. Mykofenolan mofetylu można rozważyć w indywidualnych przypadkach (<i>off-label</i>) w leczeniu przewlekłej postaci AZS o ciężkim stopniu nasilenia zwłaszcza w leczeniu podtrzymującym.	Zgoda	
	Leki biologiczne	PM ³ anty-IgE	Nie zaleca się leczenia AZS omalizumabem. Nie zaleca się stosowania ustekinumabu w leczeniu AZS jako jedyne wskazania. Jeśli występują również dodatkowe rozpoznania, takie jak łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów lub przewlekła choroba zapalna jelit, można rozważyć leczenie ustekinumabem.	Zdecydowana zgoda
		rytuksymab/tocilizumab	Nie zaleca się leczenia AZS rytuksymabem lub tocilizumabem.	
	Apremilast	Nie zaleca się leczenia AZS apremilastem.		
NICE 2019/NICE 2021	mGKS	Zaleca się, aby miejscowo stosowane kortykosteroidy były stosowane tylko raz lub dwa razy dziennie. W przypadku gdy za klinicznie istotny do miejscowego stosowania zostanie uznany >1 alternatywny miejscowy kortykosteroid w danej klasie siły działania, należy przepisać lek o najniższym koszcie nabycia, biorąc pod uwagę wielkość opakowania i częstotliwość stosowania. Miejscowe kortykosteroidy są lekiem pierwszego rzutu w przypadku nawrotów AZS. Schematy leczenia steroidami do stosowania miejscowego różnią się w zależności od ciężkości choroby, przy czym zaleca się stosowanie produktów o najłagodniejszej mocy, w celu zminimalizowania potencjalnych zdarzeń niepożądanych. Emolienty stosuje się razem z miejscowymi kortykosteroidami.	b/d	

³ omalizumab/ustekinumab

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	Takrolimus/ pimekrolimus	<p>Miejscowe takrolimus i pimekrolimus nie są zalecane w leczeniu łagodnego AZS ani jako leczenie pierwszego rzutu w AZS o dowolnym nasileniu.</p> <p>Miejscowy takrolimus jest zalecany jako opcja leczenia drugiego rzutu umiarkowanego do ciężkiego AZS u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych, które nie było kontrolowane przez miejscowe kortykosteroidy, gdy istnieje ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych w przypadku dalszego miejscowego stosowania kortykosteroidów, szczególnie nieodwracalnej atrofii skóry.</p> <p>Pimekrolimus jest zalecany jako opcja drugiego rzutu w leczeniu umiarkowanego AZS na twarzy i szyi u dzieci w wieku od 2 do 16 lat, które nie było kontrolowane przez miejscowe kortykosteroidy i istnieje poważne ryzyko istotnych zdarzeń niepożądanych wynikających z dalszego miejscowego stosowania kortykosteroidów, w szczególności nieodwracalnej atrofii skóry.</p>	
	Baricytynib	<p>Baricytynib jest zalecany jako opcja w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego AZS u dorosłych, tylko jeśli: choroba nie zareagowała na co najmniej 1 ogólnoustrojowy lek immunosupresyjny, taki jak cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu lub są one nieodpowiednie, a producent dostarczy go zgodnie z umową handlową.</p> <p>Należy ocenić odpowiedź po 8 tygodniach i zaprzestać podawania baricytynibu, jeśli nie ma odpowiedzi na leczenie po 16 tygodniach.</p>	
	Dupilumab	<p>Dupilumab jest zalecany jako opcja leczenia umiarkowanego do ciężkiego AZS u dorosłych tylko wtedy, gdy: choroba nie zareagowała na co najmniej 1 inne leczenie systemowe, takie jak cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu lub są one przeciwwskazane lub nietolerowane, a producent dostarczy dupilumab zgodnie z umową handlową.</p> <p>Należy przerwać stosowanie dupilumabu po 16 tygodniach, jeśli nie zaobserwowano odpowiedzi na leczenie.</p>	
	Terapia promieniami Grenza	<p>Terapię promieniami Grenza w przypadku stanów zapalnych skóry należy stosować wyłącznie w kontekście badań klinicznych.</p>	
	Alitretynoina	<p>Alitretynoina jest zalecana, jako opcja leczenia u dorosłych z przewlekłym AZS rąk o ciężkim stopniu nasilenia, które nie zareagowało na silne miejscowe kortykosteroidy, jeśli występuje: choroba o ciężkim nasileniu, zgodnie z definicją PGA i wynikiem DLQI ≥ 15.</p> <p>Leczenie alitretynoina należy przerwać: gdy tylko uzyskana zostanie wystarczająca odpowiedź na leczenie (ręce bez zmian lub prawie bez zmian) lub jeśli egzema pozostanie w ciężkim nasileniu (zgodnie z definicją PGA) po 12 tygodniach lub jeśli odpowiednia odpowiedź na leczenie (ręce bez zmian lub prawie bez zmian) nie zostanie osiągnięta przez 24 tygodnie.</p>	
	Leczenie systemowe	<p>Leczenie systemowe umiarkowanego do ciężkiego AZS obejmuje cyklosporynę, metotreksat, azatioprynę i mykofenolan mofetylu.</p>	
EAACI 2020	Dupilumab	<p>Dupilumab jest zalecany u dorosłych i dzieci w wieku 12–17 lat z atopowym zapaleniem skóry (AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego niewystarczająco kontrolowane za pomocą miejscowych terapii na receptę lub gdy te terapie nie są wskazane) w celu: zmniejszenia aktywności choroby odzwierciedlonego przez wyniki SCORAD, EASI, IGA;</p>	Silna rekomendacja

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		<p>ograniczenia terapii ratunkowych (ratunek oznacza „leczenie na żądanie”) i leków podstawowych (leki podstawowe obejmują leczenie ogólnoustrojowe i miejscowe); poprawy jakości życia chorych.</p> <p>Dupilumab wykazał dobry profil bezpieczeństwa, jednak działania niepożądane związane z lekiem powinny być okresowo monitorowane.</p> <p>Dupilumab może być szczególnie korzystny u dorosłych i chorych w wieku 12–17 lat z AZS związanymi z innymi chorobami T2 (astmą, przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa, eozynofilowym zapaleniem przełyku). Ocenę odpowiedzi należy przeprowadzić po 16 tygodniach leczenia. Należy rozważyć przerwanie stosowania dupilumabu w przypadku wystąpienia istotnych zdarzeń niepożądanych. Zaleca się konsultacje z okulistą podczas leczenia.</p> <p>Nie zaleca się rutynowego monitorowania laboratoryjnego w przypadku dupilumabu w AD. Nie należy przerywać podawania dupilumabu w przypadku infekcji skórnych lub nieskórnych lub w przypadku konieczności szczepienia.</p>	<p>Warunkowa rekomendacja</p> <p>Warunkowa rekomendacja, oparta na opinii ekspertów</p> <p>Warunkowa rekomendacja, dowody o umiarkowanej jakości</p>
ETFAD/EA DV 2020	Ogółem	<p>Leczenie AZS należy planować w perspektywie długoterminowej, szczególną uwagę należy zwrócić na długoterminowe aspekty bezpieczeństwa.</p> <p><u>Dorośli</u></p> <p>AZS o ciężkim stopniu nasilenia [SCORAD >50 lub uporczywa egzema]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja; • krótkie leczenie cyklosporyną A; • dupilumab; • krótkie leczenie doustnymi glikokortykosteroidami; • dłuższe leczenie ogólnoustrojowymi immunosupresantami: metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu; • PUVA; • alitretynoina. <p>Umiarkowane AZS [SCORAD 25-50 lub nawracająca egzema]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia proaktywna z miejscowym takrolimusem lub miejscowymi glikokortykosteroidami klasy II lub klasy III; • terapia mokrymi opatrunkami; • terapia UV (UVB 311 nm, średnia dawka UVA1); • poradnictwo psychosomatyczne; • klimatoterapia. <p>Łagodne AZS [SCORAD <25 lub przemijająca egzema]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia reaktywna miejscowymi glikokortykosteroidami klasy II lub w zależności od lokalnych kofaktorów: miejscowe inhibitory kalcyneuryny, środki antyseptyczne w tym srebro, powlekanie srebrem tekstylia, miejscowy kryzaborol . 	b/d

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		<p>Terapia podstawowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • programy edukacyjne, emolienty, olejki do kąpieli, unikanie istotnych klinicznie alergenów (okrywanie, jeśli zdiagnozowano je testami alergicznymi). <p>W każdym stopniu należy rozważyć dodanie środków antyseptycznych/antybiotyków w przypadku nadkażenia.</p> <p><u>Dzieci</u></p> <p>AZS o ciężkim stopniu nasilenia [SCORAD >50 lub uporczywa egzema]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja; • dupilumab; • ogólnoustrojowa immunosupresja: cyklosporyna A, metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu. <p>Umiarkowane AZS [SCORAD 25-50 lub nawracająca egzema]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia proaktywna z miejscowym takrolimusem lub miejscowymi glikokortykosteroidami klasy II lub klasy III; • terapia mokrymi opatrunkami; • terapia UV (UVB 311 nm); • poradnictwo psychosomatyczne; • klimatoterapia. <p>Łagodne AZS [SCORAD <25 lub przemijająca egzema]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia reaktywna miejscowymi glikokortykosteroidami klasy II lub w zależności od lokalnych kofaktorów: miejscowe inhibitory kalcyneuryny, środki antyseptyczne w tym. srebro, tekstylia powlekane srebrem, miejscowy kryzaborol. <p>Terapia podstawowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • programy edukacyjne, emolienty, olejki do kąpieli, unikanie istotnych klinicznie alergenów (okrywanie, jeśli zdiagnozowano je testami alergicznymi). <p>W każdym stopniu należy rozważyć dodanie środków antyseptycznych/antybiotyków w przypadku nadkażenia.</p>	
	<p>Oczyszczanie skóry</p>	<p>Należy dokładnie, ale delikatnie i ostrożnie oczyścić skórę, szczególnie w przypadku nadkażenia bakteryjnego</p> <p>Środki czyszczące z antyseptykami lub bez, w formach niedrażniących i o niskim stopniu uczulania mogą być stosowane w różnych formach takich jak syndety lub roztwory wodne.</p> <p>pH produktów powinno być w zakresie fizjologicznym skóry około 5-6, ale jeśli to możliwe, należy stosować produkty o niższym pH.</p> <p>Dłuższy czas kąpieli wiąże się z pogorszeniem objawów.</p> <p>Należy unikać wszelkich ostrych detergentów i mydła alkalicznego. Alternatywy obejmują emolientowe produkty do mycia (olejki do kąpieli, emolienty pod prysznic) lub kremy zmiękczające bez spłukiwania jako produkty myjące.</p> <p>Należy umożliwić chorym wybór preferowanych przez nich emolientów.</p> <p>Miejscowe emolienty najlepiej nakładać natychmiast po kąpieli lub prysznicu, po delikatnym wysuszeniu, gdy skóra jest jeszcze lekko wilgotna, co jest znane jako technika „nasączenia i uszczelnienia” (ang. <i>soak and-seal</i>).</p>	

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		ETFAD zaleca regularne kąpanie się lub branie prysznica w ciepłej, ale nie gorącej wodzie około 2-7 razy w tygodniu z bardzo łagodnym środkiem powierzchniowo czynnym i środkami myjącymi na bazie emolientów w podejściu <i>soak and-seal</i> .	
	Terapia emolientowa	Emolienty wysokiej jakości mogą być użyteczne kosztowo, zapobiegają one powstawaniu zaostrzeń i konieczności stosowania przeciwzapalnych miejscowych kortykosteroidów i miejscowych inhibitorów kalcyneuryny. Jeśli dojdzie do ostrego zaostrzenia, lepiej najpierw zastosować środki przeciwzapalne. U chorych z uczuleniem na emolienty najlepiej stosować najprostsze preparaty maści emolientowych o jak najmniejszej liczbie składników. ETFAD zaleca codzienne stosowanie sporych ilości emolientów, co najmniej 30 g/dzień lub 1 kg/miesiąc dla osoby dorosłej, które powinny być stosowane preferencyjnie w technice <i>soak and-seal</i> .	
	Dieta, styl życia	ETFAD nie podaje zaleceń dotyczących jakichkolwiek zmian diety i stylu życia mających na celu prewencję pierwotną AZS, ponieważ jakość danych nie jest wystarczająca do wydania trwałych zaleceń dla którejkolwiek z badanych interwencji. ETFAD zaleca wykonanie badań dotyczących oceny alergii u chorych z AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, które może obejmować IgE w surowicy, punktowe testy skórne i testy płatkowe do kontaktowego uczulenia na składniki emolientów i miejscowych środków przeciwzapalnych, w zależności od indywidualnej historii. Chorzy o łagodnym przebiegu mogą być badani w zależności od podejrzenia klinicznego. ETFAD zaleca, aby dieta eliminacyjna w AZS nie opierała się na uczuleniu typu I wykrytym za pomocą punktowych testów krwi lub skórnych, ale na wiarygodnej historii choroby, po której następuje eliminacja i ponowne wprowadzenie podejrzanego pokarmu lub doustnej prowokacji pokarmowej, jeśli jest to wykonalne. Zaleca się ustalenie niskiego progu wykonywania testów płatkowych ze standardowymi seriami i składnikami preparatów do leczenia miejscowego u chorych z AZS. Ponadto u chorych z chorobą oporną, nietypową lokalizacją lub zaostrzeniem bez znanej przyczyny zaleca się wykonanie testów płatkowych, zwłaszcza gdy rozważana jest interwencja ogólnoustrojowa.	
	Mokre opatrunki	ETFAD zaleca leczenie mokrymi opatrunkami chorych z AZS w zaostrzeniu objawów lub z ostrymi, sączącymi się i erozyjnymi zmianami. Opatrunki typu <i>wet-wrap</i> z rozcieńczonymi miejscowymi glikokortykosteroidami (np. 1:3 dla klasy II i 1:5 dla klasy III) stosowane do 14 dni (zwykle 3 dni) i stanowią bezpieczną interwencję kryzysową. Specjalistyczna opieka pielęgniarska jest pożądana w celu monitorowania leczenia mokrym opatrunkiem oraz kierowania opiekunami i chorymi.	
	mGKS	Miejscowe kortykosteroidy są lekami przeciwzapalnymi pierwszego rzutu w AZS. Wybór kortykosteroidów zależy od wieku chorego, nasilenia choroby i lokalizacji zmian AZS. Super silne GKS (grupa IV) nie są zalecane w leczeniu AZS, zwłaszcza u dzieci. W przypadku rutynowego leczenia zaostrzeń, wystarcza stosowanie silnego GKS zwykle przez 3-5 dni. Przy łagodnej aktywności choroby, miesięczne dawkowanie w średnim zakresie 15 g u niemowląt, 30 g u dzieci i do 60-90 g u młodzieży i dorosłych, z obfitym stosowaniem emolientów. Miejscowe kortykosteroidy nie powinny być stosowane na twarzy codziennie dłużej niż przez jeden miesiąc. GKS są często stosowane w terapiach skojarzonych (emolienty, miejscowe inhibitory kalcyneuryny, miejscowe antybiotyki, cyklosporyna A lub dupilumab).	

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		Zaleca się wprowadzenie proaktywnej terapii miejscowymi kortykosteroidami u chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	
	Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (TCI)	Maść z takrolimusem i krem z pimekrolimusem, są wskazane do miejscowego leczenia AZS. ETFAD zaleca stosowanie miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w pierwszej linii w delikatnych obszarach ciała, z preferencją dla pimekrolimusu w łagodnym AZS oraz takrolimusu w umiarkowanym i ciężkim AZS oraz do długotrwałego leczenia miejscowego. Zaleca się również stosowanie <i>off-label</i> u chorych w wieku poniżej 2 lat. Zaleca się wprowadzenie proaktywnej terapii miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny u chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	
	Fototerapia	Fototerapia jest opcją leczenia miejscowego w celu poprawy zmian skórnych, świądu i bezsenności u chorych z AZS, z okresami remisji do 6 miesięcy. Nie udokumentowano ciężkich krótkookresowych działań niepożądanych. Fototerapia jest często stosowana zwłaszcza w leczeniu fazy przewlekłej u dorosłych. Jest zwykle częścią kompleksowego planu leczenia (leczenia drugiego stopnia). Zaleca się jednoczesne stosowanie nb-UVB lub średniej dawki UVA w połączeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami lub wybraną terapią systemową w leczeniu AZS.	
	Immunoterapia alergenowa (AIT)	Nie zaleca się AIT jako ogólnej opcji leczenia AZS. Jednak AIT można rozważyć u wybranych chorych z uczuleniem na pyłki roztoczy kurzu domowego, brzozy lub traw, u których występuje ciężka postać AZS i zaostrzenie kliniczne w wywiadzie po ekspozycji na alergen lub dodatni wynik testu płatkowego atopii.	
	Leki przeciwhistaminowe	Nie zaleca się ogólnego stosowania ogólnoustrojowych leków przeciwhistaminowych ukierunkowanych na receptor histaminowy 1 (H1RA) I lub II generacji w leczeniu świądu w AZS. H1RA można stosować w leczeniu świądu u chorych z AZS, jeśli standardowe leczenie za pomocą miejscowych GKS, TCI i emolientów nie jest wystarczające. Nie zaleca się długotrwałego stosowania uspokajających H1RA u dzieci.	
	GKS ogólnoustrojowe	Glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe (SCS) należy stosować tylko przez 1–2 tygodnie w przypadku ciężkich, ostrych zaostrzeń AZS. Typowy schemat leczenia to maksymalny poziom metyloprednizolonu 0,5 mg/kg/dobę przez 1–2 tygodnie i zmniejszanie dawki w ciągu 1 miesiąca. W ciężkich, przewlekłych przypadkach należy rozważyć rozpoczęcie kolejnej doustnej terapii immunosupresyjnej podczas zmniejszania SCS. SCS nie wolno stosować przez dłuższy czas ze względu na znaczne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia.	

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	Cyklosporyna A	<p>Cyklosporyna A jest stosowana w dawce 3–5 mg/kg/dobę, podzielonej na dawkę poranną i dawkę wieczorną. Dawkowanie należy rozpocząć od 5 mg/kg/dobę i zazwyczaj można zmniejszyć po 4-6 tygodniach do 2,5-3 mg/kg w fazie podtrzymującej. Czas trwania leczenia to od 3 miesięcy do 1 roku. Zwykle jest to opcja pierwszego rzutu u chorych wymagających leczenia immunosupresyjnego.</p> <p>Zaleca się rozpoczęcie klasycznej terapii immunosupresyjnej CyA, tylko wtedy, gdy leczenie miejscowe nie jest możliwe. Lekarz prowadzący powinien mieć doświadczenie w stosowaniu tych substancji, a wybór leku powinien uwzględniać wszystkie istotne czynniki związane z chorym i lekiem, w tym choroby współistniejące u chorego, oczekiwany początek skuteczności, planowany czas trwania leczenia i status rejestracji leku.</p>	
	Metotreksat	<p>Zalecane dawki terapeutyczne metotreksatu wynoszą 10-25 mg raz w tygodniu u dorosłych i 0,2-0,5 mg/kg/tydzień u dzieci (maksymalna dawka 25 mg/tydzień). Maksymalna skuteczność kliniczna MTX osiągnięta jest po 8-12 tygodniach. Niektóre doniesienia sugerują, że u dorosłych chorych, aby osiągnąć maksymalną skuteczność, można zastosować wyższe dawki MTX (od 15 do 25 mg/tydzień).</p> <p>Zaleca się rozpoczęcie klasycznej terapii immunosupresyjnej MTX tylko wtedy, gdy leczenie miejscowe nie jest możliwe. Lekarz prowadzący powinien mieć doświadczenie w stosowaniu tych substancji, a wybór leku powinien uwzględniać wszystkie istotne czynniki związane z chorym i lekiem, w tym choroby współistniejące u chorego, oczekiwany początek skuteczności, planowany czas trwania leczenia i status rejestracji leku.</p>	
	Azatiopryna	<p>Maksymalną skuteczność kliniczną osiąga się po 8-12 tygodniach. U dorosłych zaleca się dawkę początkową 50 mg/dobę przez 1-2 tygodnie (dawkę można zwykle zwiększyć do 2–3 mg/kg/dobę).</p> <p>Badania wykazały, że AZA jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu AZS przez okres do 5 lat. AZA może być stosowana u dzieci. U ciężarnych kobiet AZA należy stosować wyłącznie w ścisłym wskazaniu.</p> <p>Zaleca się rozpoczęcie klasycznej terapii immunosupresyjnej AZA tylko wtedy, gdy leczenie miejscowe nie jest możliwe. Lekarz prowadzący powinien mieć doświadczenie w stosowaniu tych substancji, a wybór leku powinien uwzględniać wszystkie istotne czynniki związane z chorym i lekiem, w tym choroby współistniejące u chorego, oczekiwany początek skuteczności, planowany czas trwania leczenia i status rejestracji leku.</p>	
	Mykofenolan mofetylu	<p>Powszechnie stosuje się dawkę 2 g/dzień, a w przypadku podania dojelitowego 1440 mg/dzień. MMF można stosować u dzieci, a zalecana dawka wynosi od 20 do 50 mg/kg/dobę.</p> <p>Zaleca się rozpoczęcie klasycznej terapii immunosupresyjnej MMF tylko wtedy, gdy leczenie miejscowe nie jest możliwe. Lekarz prowadzący powinien mieć doświadczenie w stosowaniu tych substancji, a wybór leku powinien uwzględniać wszystkie istotne czynniki związane z chorym i lekiem, w tym choroby współistniejące u chorego, oczekiwany początek skuteczności, planowany czas trwania leczenia i status rejestracji leku.</p>	

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	Inhibitory JAK⁴	Inhibitory JAK są obiecującymi, szybko działającymi i silnymi terapiami w leczeniu AZS u dorosłych i młodzieży. Bardziej selektywne inhibitory JAK1 (baricyty nib/upadacyty nib/abrocycy nib) ukierunkowane tylko na JAK1 mogą wykazywać mniej zdarzeń niepożądanych podczas przyjmowania leku niż mniej specyficzne inhibitory JAK. Zaleca się regularne sprawdzanie wszystkich nadchodzących informacji na temat inhibitorów JAK, ponieważ prawdopodobne jest uzyskanie pozwoleń w leczeniu AZS.	
	Alitretynoina	Alitretynoina może być rozważana u dorosłych chorych z AZS rąk, którzy nie odpowiadają na mGKS, ale jest bezwzględnie przeciwwskazana u kobiet w ciąży.	
	Dupilumab	Dupilumab należy łączyć z codziennymi emolientami, w razie potrzeby można go łączyć z miejscowymi lekami przeciwzapalnymi. Konwencjonalne ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne można kontynuować przez pierwsze tygodnie po rozpoczęciu leczenia dupilumabem, aż do osiągnięcia pełnej odpowiedzi klinicznej. Zaleca się stosowanie dupilumabu w leczeniu chorych w wieku ≥12 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.	
	Nowe leki biologiczne	Wiele innych leków biologicznych, które zakłócają działanie różnych cytokin i szlaków sygnałowych, jest obecnie testowanych w badaniach fazy II i III, m.in. tralokinumab (anty-IL-13), fezakinumab (anty-IL-22), etokimab (anty-IL-33), nemolizumab (anty-IL-31Ra) i tezepelumab (anty-TSLP), mogą one stać się dostępne w ciągu kolejnych lat. ETFAD zaleca regularne sprawdzanie wszystkich nadchodzących informacji w tej dziedzinie, ponieważ prawdopodobne jest uzyskanie licencji na nowe leki stosowane w terapii AZS.	
	Terapia antybakteryjna, antywirusowa i p-grzybicza	Należy rozważyć stosowanie miejscowych środków antyseptycznych i kąpiele antyseptyczne oprócz odpowiedniego leczenia przeciwzapalnego za pomocą mGKS i TCI, jeśli występują kliniczne objawy silnej kolonizacji lub nadkażenia bakteryjnego. Nie zaleca się długotrwałego stosowania miejscowych antybiotyków ze względu na ryzyko wzrostu oporności i uczuleń. U chorych z AZS z rozległym i ciężkim zakażeniem <i>S. aureus</i> można rozważyć krótką serię antybiotyków ogólnoustrojowych, takich jak cefalosporyna I generacji. ETFAD zaleca rozważenie stosowania wysokiej jakości ubrań z dodatkiem srebra u chorych z AZS, którzy mają tendencję do silnej kolonizacji lub infekcji <i>S. aureus</i> . ETFAD zaleca przestrzeganie wszystkich regionalnych programów szczepień, w tym szczepień przeciwko wirusowi VZV. Rodziców dzieci z AZS należy zachęcać do pełnego szczepienia swoich dzieci. Odmowa szczepienia z powodu rozpoznanego AZS jest powszechnym nieporozumieniem, które może prowadzić do zgonu. Egzemę opryszczkową należy natychmiast leczyć stosując ogólnoustrojową terapię przeciwwirusową, taką jak ogólnoustrojowy acyklowir lub walacyklowir.	

⁴ baricyty nib/upadacyty nib/abrocycy nib

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		Zaleca się rozważenie leczenia przeciwgrzybiczego miejscowym ketokonazolem lub cyklopirokssem z olaminą u chorych cierpiących na atopowe zapalenie skóry głowy i szyi, a zwłaszcza u chorych z rozpoznaną wrażliwością IgE na <i>Malassezia spp.</i>	
	Leczenie nie konwencjonalne	ETFAD nie zaleca stosowania niekonwencjonalnego leczenia w terapii AZS.	
	Witaminy i probiotyki	ETFAD nie zaleca witaminy D ani probiotyków w leczeniu AZS.	
	Programy edukacyjne	Zaleca się multimodalne programy edukacyjne w celu zwiększenia poprawienia radzenia sobie chorych cierpiących na AZS. Techniki relaksacyjne i techniki odwrócenia nawyków u chorych z AZS są również przydatne jako leczenie uzupełniające w leczeniu choroby. Zaleca się udział w programach edukacji terapeutycznej wszystkim chorym z umiarkowaną i ciężką postacią AZS	
SIDeMaST /ADOI/AAL TO/ SIAAIC/SI AIP/SIDAP A/SIDerP 2020	Ogólne	Podjęcie terapeutyczne w AZS jest złożone i obejmuje podejścia farmakologiczne i niefarmakologiczne, a także leczenie miejscowe i ogólnoustrojowe. Wybór podejścia terapeutycznego musi być zawsze omówiony z chorymi jego/jej opiekunami, aby zapewnić wspólną decyzję, która może poprawić przestrzeganie terapii.	Rekomendacja zatwierdzona
	Terapia emolientowa	Preparaty do stosowania miejscowego oparte na substancjach utrzymujących wilgoć (np. glicerol, mocznik) i okluzyjnych (ropa naftowa) oraz wolne od składników aktywnych, muszą być często stosowane w odpowiednich ilościach, aby przeciwdziałać uszkodzeniu bariery skórnej. Środki myjące, z antyseptykami lub bez, powinny być wolne od działania drażniącego i ubogie w alergeny (perfumy, izotiazolinony, parabeny), najlepiej w postaci roztworów wodnych, syndetów i olejków do kąpieli.	
	mGKS	Miejscowe glikokortykosteroidy są podstawą terapii AZS, zwłaszcza ostrych i zlokalizowanych postaci. Długotrwałe stosowanie mGKS o dużej mocy musi być dokładnie oceniane i monitorowane ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak atrofia skóry, <i>striae rubrae</i> oraz bakteryjne, wirusowe i grzybicze infekcje skóry. Narastające zjawisko kortykofobii należy zwalczać poprzez edukację chorych i opiekunów w zakresie prawidłowego stosowania mGKS.	
	Terapia p-grzybicza	<i>Malassezia spp.</i> może być powiązany z AZS głowy i szyi. Dlatego też miejscowa i systemowa terapia lekami przeciwgrzybiczymi może być skuteczna w niektórych z tych postaci AZS, zwłaszcza gdy terapię z użyciem mGKS i miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (TCI) są nieskuteczne.	
	Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (TCI)	W przypadku wrażliwych obszarów skóry (twarz, szyja, fałdy i okolice narządów płciowych) lub w przypadku stosowania przewlekłego należy wziąć pod uwagę stosowanie TCI, które najlepiej rozpocząć po zmianie z mGKS stosowanego w ostrej fazie. U młodzieży można stosować pimekrolimus 1% lub takrolimus 0,03% (w stężeniu 0,1%, może być stosowany wyłącznie u osób w wieku ≥16 lat). TCI mogą być stosowane jako terapia reaktywna lub proaktywna nawet w perspektywie długoterminowej, biorąc pod uwagę obecnie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa. Terapia proaktywna za pomocą TCI (2 razy w tygodniu) może być przydatna w zwalczaniu nawrotów.	

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	Fototerapia	Fototerapia z użyciem nb-UVB lub UVA1 może być stosowana u młodzieży z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS; należy jednak unikać przedłużonego leczenia (>4 miesiące na cykl) ze względu na potencjalne długoterminowe ryzyko rakotwórcze dla skóry, chociaż nie jest to obecnie poparte dowodami z literatury. U młodzieży należy zawsze unikać terapii PUVA. U młodzieży z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS, niewystarczająco kontrolowaną za pomocą mGKS/TCI, wskazana jest fototerapia w zalecanych granicach czasu trwania lub leczenia systemowego.	
	GKS systemowe	Można je rozważyć do krótkotrwałego stosowania oraz w wybranych przypadkach ciężkiego zaostrzenia. Nie powinny być stosowane w dłuższej perspektywie ze względu na ich skutki uboczne.	
	Cyklosporyna A	Cyklosporyna nie jest zalecana u młodzieży z AZS w wieku <16 lat. Ponadto, ze względu na potencjalne zdarzenia niepożądane, leczenie cyklosporyną wymaga starannego monitorowania kliniczno-laboratoryjnego.	
	Metotreksat	Metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu nie są obecnie zatwierdzone do leczenia AZS we Włoszech.	
	Azatiopryna		
	Mykofenolan mofetylu		
Dupilumab	Dupilumab jest zatwierdzony w leczeniu młodzieży z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego kwalifikujących się do leczenia systemowego. W oparciu o doświadczenia nabyte u dorosłych chorych oraz biorąc pod uwagę jego udowodnioną skuteczność i wysoki profil bezpieczeństwa, dupilumab można obecnie rozważać u młodzieży jako leczenie systemowe pierwszego rzutu.		
Oczyszczanie skóry	Dokładne, delikatne i staranne oczyszczanie skóry może być pomocne u chorych z AZS. Zaleca się stosowanie kremów nawilżających zaraz po kąpielach, aby zapobiec nadmiernej transdermalnej utracie wody i utrzymać prawidłowe nawilżenie. Środki czyszczące muszą być w formach niedrażniących o niskiej zawartości alergenów, najlepiej w postaci roztworów wodnych, syndetów i olejków do kąpieli. Mogą zawierać lub nie antyseptyki. Dodanie podchlorynu sodu do kąpieli może zmniejszyć liczbę bakterii i poprawić objawy związane z AZS.	b/d	
EDF/EADV 2018	Ogółem	<p><u>Dorośli</u> AZS o ciężkim stopniu nasilenia [SCORAD >50 lub uporczywa egzema]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja; • układowa immunosupresja; • cyklosporyna A, krótki cykl doustnych glikokortykosteroidów, dupilumab, metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu; • PUVA; • alitretynoina. <p>Umiarkowane AZS [SCORAD 25-50 lub nawracająca egzema]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia proaktywna z miejscowym takrolimusem lub miejscowymi glikokortykosteroidami klasy II lub klasy III; • terapia mokrymi opatrunkami; • terapia UV (UVB 311 nm, średnia dawka UVA1); • poradnictwo psychosomatyczne; 	b/d

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		<ul style="list-style-type: none"> • klimatoterapia. <p>Łagodne AZS [SCORAD <25 lub przemijająca egzema]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia reaktywna miejscowymi glikokortykosteroidami klasy II lub w zależności od lokalnych kofaktorów: miejscowe inhibitory kalcyneuryny, środki antyseptyczne w tym srebro, powlekane srebrem tekstylia. <p>Terapia podstawowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • programy edukacyjne, emolienty, olejki do kąpieli, unikanie istotnych klinicznie alergenów (okrywanie, jeśli zdiagnozowano je testami alergicznymi). <p>W każdym stopniu należy rozważyć dodanie środków antyseptycznych/antybiotyków w przypadku nadkażenia.</p> <p><u>Dzieci</u></p> <p>AZS o ciężkim stopniu nasilenia [SCORAD >50 lub uporczywa egzema]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja; • immunosupresja ogólnoustrojowa: cyklosporyna A, metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu. <p>Umiarkowane AZS [SCORAD 25-50 lub nawracająca egzema]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia proaktywna z miejscowym takrolimusem lub miejscowymi glikokortykosteroidami klasy II lub klasy III; • terapia mokrymi opatrunkami; • terapia UV (UVB 311 nm); • poradnictwo psychosomatyczne; • klimatoterapia. <p>Łagodne AZS [SCORAD <25 lub przemijająca egzema]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia reaktywna miejscowymi glikokortykosteroidami klasy II lub w zależności od lokalnych kofaktorów: miejscowe inhibitory kalcyneuryny, środki antyseptyczne w tym srebro, tekstylia powlekane srebrem. <p>Terapia podstawowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • programy edukacyjne, emolienty, olejki do kąpieli, unikanie istotnych klinicznie alergenów (okrywanie, jeśli zdiagnozowano je testami alergicznymi). <p>W każdym stopniu należy rozważyć dodanie środków antyseptycznych/antybiotyków w przypadku nadkażenia.</p>	
	Ogólne środki i strategie unikania alergenów	<p>W sezonie pylenia można zalecić unikanie pyłków.</p> <p>W wybranych przypadkach można wypróbować środki zapobiegające roztoczom kurzu domowego.</p> <p>Gdy klasyczne testy płatkowe są pozytywne, należy unikać odpowiednich alergenów kontaktowych.</p>	D
	Szczepienia	<p>Wszystkie dzieci z rozpoznaniem AZS powinny być szczepione zgodnie z krajowym planem szczepień.</p>	2a, B
	Terapia emolientowa	<p>Emolienty powinny być stosowane obficie i często, w minimalnej ilości 250 g na tydzień dla dorosłych. Należy również stosować zmiękczające olejki do kąpieli i substytutu mydła. W okresie zimowym preferowane są emolienty o wyższej zawartości lipidów.</p>	3b, C

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		Regularne stosowanie emolientów ma krótko- i długoterminowy efekt zmniejszenia dawki steroidów w łagodnym do umiarkowanego AZS. Najpierw jednak wymagana jest indukcja remisji za pomocą miejscowych kortykosteroidów lub miejscowych inhibitorów kalcyneuryny.	2a, B
	Oczyszczanie skóry	Dodanie do kąpieli środków antyseptycznych, takich jak podchloryn sodu, może być przydatne w leczeniu AZS.	1b, A
	Dieta	Chorzy z umiarkowanym do ciężkiego AZS powinni przestrzegać diety terapeutycznej eliminującej te pokarmy, które wywoływały wczesne lub późne reakcje kliniczne w kontrolowanych testach prowokacyjnych.	2b, B
		Zaleca się pierwotną profilaktykę AZS związanego z alergią pokarmową przy wyłącznym karmieniu mlekiem matki do 4 miesiąca życia. Jeśli brak mleka matki u dzieci niskiego ryzyka (w populacji ogólnej), zaleca się konwencjonalną formułę mleka krowiego.	2-3, C
		W przypadku braku mleka matki u dzieci z grupy wysokiego ryzyka (pierwszy stopień w stosunku do rozpoznanych przez lekarza objawów alergii), zaleca się formułę hipoalergiczną pokarmu.	1, B
		U dzieci niskiego i wysokiego ryzyka, niezależnie od dziedziczności choroby atopowej, zaleca się wprowadzanie pokarmów uzupełniających między 4. a 6. miesiącem życia.	1-2, B
		Podczas wprowadzania pokarmów uzupełniających między 4. a 6. miesiącem życia należy uwzględnić różnorodność dobieranych pokarmów.	1, D
	mGKS	Miejscowe kortykosteroidy są ważnymi lekami przeciwzapalnymi stosowanymi w AZS, zwłaszcza w ostrej fazie. W AZS zaleca się stosowanie miejscowych kortykosteroidów o lepszym stosunku ryzyka do korzyści.	D
		W celu opanowania świądu w początkowej fazie zaostrzenia AZS zaleca się miejscowe stosowanie kortykosteroidów.	1a, A
		Rozcieńczone kortykosteroidy do stosowania miejscowego można stosować pod mokrymi opatrunkami przez krótki czas w ostrym AZS w celu zwiększenia ich skuteczności. Terapia proaktywna, m.in. stosowanie dwa razy w tygodniu w długoterminowej obserwacji może pomóc w zmniejszeniu nawrotów. Terapia proaktywna mGKS może być bezpiecznie stosowana przez co najmniej 20 tygodni.	1b, A
		Należy odpowiednio zareagować na obawę chorych przed skutkami ubocznymi kortykosteroidów, aby poprawić przestrzeganie zaleceń i uniknąć niedostatecznego leczenia.	4C
	Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (TCI)	TCI są ważnymi lekami przeciwzapalnymi stosowanymi w AZS. Zamiast leczenia ostrych zaostrzeń choroby za pomocą TCI, należy rozważyć wstępne leczenie miejscowymi kortykosteroidami przed przejściem na TCI. U chorych leczonych TCI należy zalecić skuteczną ochronę przeciwsłoneczną.	D
		Miejscowe inhibitory kalcyneuryny są zalecane do kontrolowania świądu w AZS do czasu ustąpienia egzemy.	1a, A
		TCI są szczególnie wskazane do stosowania w wrażliwych obszarach skóry (twarz, miejsca wyprzeniowe, okolice odbytu i narządów płciowych). Terapia proaktywna polegająca na stosowaniu maści takrolimusowej dwa razy w tygodniu może zmniejszyć liczbę nawrotów.	1b, A
	Fototerapia	W leczeniu AZS u dorosłych zaleca się średnie dawki UVA1 i nb-UVB.	1b, A

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów	
		Terapia PUVA nie jest terapią pierwszego wyboru ze względu na profil bezpieczeństwa.		
		W przypadku leczenia AZS preferowane jest nb-UVB niż bb-UVB, jeśli jest dostępne.	1a, A	
		Istnieją dowody, że terapię UV można stosować w AZS w celu złagodzenia świądu. Wydaje się, że najkorzystniejszymi metodami leczenia są wąskopasmowe UVB i UVA1.	2a, B	
		Na początku fototerapii należy rozważyć jednoczesne stosowanie miejscowych steroidów i emolientów, aby zapobiec nawrotom.	C	
		Nowe urządzenia, takie jak laser ekscimerowy 308 nm, nie są zalecane do leczenia chorych z AZS. Chociaż fototerapia jest rzadko stosowana u dzieci przed pokwitaniem, nie jest przeciwwskazana; jej zastosowanie zależy raczej od wykonalności i wyposażenia (nb-UVB).	D	
	Terapie miejscowe ⁵	W celu zmniejszenia świądu u chorych z AZS można stosować miejscowo polidokanol.	D	
		Nie zaleca się rutynowego, klinicznego stosowania miejscowych leków przeciwhistaminowych, w tym doksepiny, miejscowych agonistów receptora kannabinoidowego, miejscowych antagonistów receptora opioidowego lub miejscowych środków znieczulających jako uzupełniającego leczenia przeciwświądowego w AZS.	4, C	
		Nie ma wystarczających danych, aby zalecić stosowanie kapsaicyny w leczeniu świądu u chorych z AZS.	4, B	
	Terapia systemowa	Nie ma wystarczających dowodów na poparcie powszechnego stosowania leków przeciwhistaminowych H1R pierwszej i drugiej generacji w leczeniu świądu w AZS. Można je wypróbować w leczeniu świądu u chorych z AZS, jeśli standardowe leczenie mGKS i emolientami nie jest wystarczające.	1b, A	
		Długotrwałe stosowanie uspokajających leków przeciwhistaminowych w dzieciństwie nie jest zalecane ponieważ może wpływać na jakość snu.	D	
		Antagoniści receptora opioidowego naltrekson i nalmefen nie są zalecani do rutynowego leczenia świądu u chorych z AZS.		
			Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, paroksetyna i fluwoksamina, nie są zalecane w rutynowym leczeniu świądu u chorych z AZS.	4, C
	Terapia przeciwdrobnoustrojowa	Krótki cykl antybiotyków ogólnoustrojowych, takich jak cefalosporyna, można rozważyć u chorych z AZS klinicznie zakażonych <i>S. aureus</i> .		
		Leczenie miejscowymi lekami antyseptycznymi – w tym kąpiele z podchlorynem sodu o stężeniu 0,005% – można rozważyć u chorych z opornym na leczenie, przewlekłym przebiegiem AZS.	2b, B	
	Miejscowa lub ogólnoustrojowa terapia przeciwgrzybicza może być skuteczna u niektórych chorych z AZS, głównie u tych cierpiących na wariant AZS typu „głowa i szyja” lub z wykazaną wrażliwością IgE na <i>Malassezia spp.</i>			
	Nie zaleca się długotrwałego stosowania miejscowych antybiotyków ze względu na ryzyko wzrostu oporności i uczuleń.	2, D		

⁵ polidokanol/miejscowe leki przeciwhistaminowe/ miejscowi agonści receptora kannabinoidowego/miejscowi antagoniści receptora opioidowego / miejscowe środki znieczulające/ kapsaicyna

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		Leczenie miejscowymi lekami antyseptycznymi – w tym kąpiele antyseptyczne m.in. z rozcieńczonym podchlorynem sodu – należy rozważyć, jeśli występują kliniczne objawy nadkażenia bakteryjnego.	4, C
		Wyprysk opryszczkowy należy niezwłocznie leczyć ogólnoustrojową terapią przeciwwirusową, np. ogólnoustrojowym acyklowirem.	4, D
		Szczepienie przeciwko WZW jest zalecane u dzieci z atopowym zapaleniem skóry. Rodziców dzieci atopowych należy zachęcać do pełnego szczepienia swoich dzieci.	2a, B
	Doustne GKS	Krótkotrwałe (do 1 tygodnia) leczenie doustnymi glikokortykosteroidami może stanowić opcję leczenia ostrego zaostrzenia w wyjątkowych przypadkach AZS. Zaleca się stosowanie restrykcyjne, w dużej mierze ograniczone do dorosłych chorych z AZS o ciężkim stopniu nasilenia. Dzienna dawka powinna być dostosowana do i nie przekraczać 0,5 mg/kg masy ciała. Nie zaleca się długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów doustnych u chorych z AZS. Ze wskazaniem do stosowania steroidów doustnych u dzieci należy postępować jeszcze ostrożniej niż u dorosłych.	D
	Cyklosporyna	Cyklosporynę można stosować w przewlekłych przypadkach AZS o ciężkim stopniu nasilenia u dorosłych. Leczenie nie powinno przekraczać 2-letniego ciągłego schematu. Należy uważnie monitorować potencjalne skutki uboczne o ciężkim stopniu nasilenia.	1a, A
		Cyklosporyna może być stosowana (poza wskazaniami) u dzieci i młodzieży z opornym lub ciężkim przebiegiem choroby. Wskazane jest szczegółowe monitorowanie chorego, zwłaszcza stanu nerek.	2b, B
		Czas trwania leczenia cyklosporyną zależy od klinicznej skuteczności i tolerancji leku. W AZS przydatne mogą być zarówno terapie krótkoterminowe, jak i długoterminowe. Częste skutki uboczne cyklosporyny (np. nefrotoksyczność, nadciśnienie) argumentują przeciwko długotrwałemu leczeniu AZS cyklosporyną. Dlatego zwykle zaleca się odstęp 3–6 miesięcy. Przerwanie leczenia lub zmianę na inny lek ogólnoustrojowy należy podjąć po 2 latach terapii, chociaż wielu chorych toleruje znacznie dłuższe leczenie małymi dawkami cyklosporyny. Zalecana jest początkowa dawka dobową 5 mg/kg/dobę podzieloną na dwie pojedyncze dawki. Po osiągnięciu skuteczności klinicznej zaleca się zmniejszenie dawki o 0,5–1,0 mg/kg/dobę co 2 tygodnie. Należy rozważyć zmniejszenie dawki w zależności od skuteczności klinicznej. W wybranych przypadkach może być wskazane długotrwałe leczenie z przepisaniem najmniejszej klinicznie użytecznej dawki. Ponieważ schemat dawkowania z przerwami (np. „terapia weekendowa”) prowadzi do niższych skumulowanych dawek cyklosporyny i jest skuteczny u niektórych chorych z AZS, u chorych nieletnich zaleca się zindywidualizowany schemat dawkowania. Minimalne stężenia cyklosporyny nie muszą być rutynowo oceniane podczas leczenia. Chociaż nie ma dostępnych kontrolowanych badań dotyczących skuteczności szczepień podczas terapii cyklosporyną, nie ma również dowodów na niepowodzenie podczas leczenia cyklosporyną. W związku z tym przerwanie terapii na 2 tygodnie przed i 4–6 tygodni po szczepieniu może być wskazane. Klinicznie nie ma dowodów na to zalecenie. Terapia skojarzona cyklosporyną z terapią UV nie jest zalecana, a skuteczna ochrona przed promieniowaniem UV powinna być stosowana.	D

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	Azatiopryna	AZA można stosować (poza wskazaniami) u dorosłych chorych z AZS, jeśli cyklosporyna nie jest skuteczna lub jest przeciwwskazana. Chorzy powinni być przebadani pod kątem aktywności TPMT przed rozpoczęciem leczenia AZA w celu zmniejszenia ryzyka toksyczności szpiku kostnego poprzez dostosowanie dawki. Sugerowany zakres dawek to 1–3 mg/kg mc/dzień.	1b, A
		AZA może być również stosowany (poza wskazaniami) u dzieci.	4, C
		Alternatywnie możliwa jest początkowa dawka AZA 50 mg/dobę u dorosłych i powolne zwiększanie dawki pod ścisłą kontrolą morfologii i czynności wątroby. U kobiet w ciąży AZA należy stosować wyłącznie ze ścisłych wskazań. AZA nie należy łączyć z terapią UV oraz, należy stosować skuteczną ochronę przed promieniowaniem UV.	D
	Mykofenolan mofetylu	MMF może być stosowany (poza wskazaniami) w leczeniu AZS u dorosłych w dawce do 3 g/dobę, jeśli cyklosporyna nie jest skuteczna lub nie jest wskazana. MMF może być stosowany w leczeniu AZS u dzieci lub młodzieży.	4, C
		Ponieważ zarówno MMF, jak i EC-MPS są teratogenne, mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas terapii.	3a, B
	Metotreksat	MTX może być stosowany (poza wskazaniami) w leczeniu AZS zarówno u dorosłych jak i u dzieci.	4, C
		Zalecany schemat dawkowania jest podobny lub nieco niższy w porównaniu ze stosowanym w łuszczycy.	D
		Ponieważ MTX ma działanie teratogenne, mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym muszą podczas terapii stosować skuteczną antykoncepcję.	3a, B
	Dupilumab	Dupilumab jest zalecany jako lek modyfikujący przebieg choroby u chorych z AZS umiarkowanym do ciężkiego, u których leczenie miejscowe jest niewystarczające i nie jest wskazane inne leczenie systemowe.	1, a
		Dupilumab należy łączyć z emolientami stosowanymi codziennie i w razie potrzeby z miejscowymi lekami przeciwzapalnymi.	2, b
	Leki biologiczne	Nie można zalecić terapii AZS tradycyjnymi lekami biologicznymi (rytuksymab, omalizumab lub ustekinumab).	4, C
		Terapię AZS mepolizumabem można podjąć w wybranych przypadkach niereagujących na standardową terapię.	D
	Alitretynoina	Alitretynoina może być stosowana w leczeniu atopowego wyprysku rąk u dorosłych chorych w wieku nie rozrodczym, którzy nie odpowiadają na miejscowe leczenie steroidami.	1b, A
		Alitretynoina może prowadzić do poprawy zarówno zmian pozapalcowych, jak i zmian w obrębie dłoni u chorych z AZS.	4, C
	Apremilast	Apremilast może być stosowany w wybranych przypadkach AZS niereagujących na standardową terapię.	D
Tofacytynib	Nie ma wystarczających dowodów na poparcie stosowania tofacytynibu w AZS.	4, C	
Immunoadsorpcja	Można rozważyć immunoadsorpcję u chorych z AZS o ciężkim stopniu nasilenia i wysokimi poziomami IgE w surowicy, jeśli dostępna jest ta technologia.	4, C	
Stabilizatory komórek tłuszcznych	Stabilizatory komórek tłuszcznych nie są rekomendowane w leczeniu AZS.	-	

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	Antagoniści leukotrienu	Nie ma wystarczających dowodów na poparcie stosowania antagonistów leukotrienów w AZS.	2a, B
	Immunoglobuliny dożylny	Nie zaleca się stosowania dożylnych immunoglobulin w AZS.	4, D
	Leki przeciwhistami nowe	Nie ma wystarczających dowodów na poparcie powszechnego stosowania leków przeciwhistaminowych pierwszej i drugiej generacji w leczeniu świądu w AZS. Można je wypróbować w leczeniu świądu u chorych z AZS, jeśli standardowe leczenie miejscowymi steroidami i emolientami nie jest wystarczające.	1b, A
		Długotrwałe stosowanie uspokajających leków przeciwhistaminowych u dzieci może wpływać na jakość snu i dlatego nie jest zalecane.	D
	Immunoterapia swoista dla alergenów (ASIT)	ASIT nie jest obecnie zalecany jako ogólna opcja leczenia AZS. ASIT można rozważyć u wybranych chorych z uczuleniem na pyłki roztoczy kurzu domowego, brzozy lub traw, u których występuje AZS o ciężkim stopniu nasilenia i zaostrzenie kliniczne w wywiadzie po ekspozycji na przyczynowy alergen lub dodatni odpowiedni atopowy test płatkowy.	2a, B
	Medycyna komplementarna i alternatywna	Nie zaleca się doustnego podawania nienasyconych kwasów tłuszczowych w leczeniu AZS. Nie zaleca się stosowania chińskich ziół w leczeniu AZS.	1a, A
		W wybranych przypadkach można wypróbować miejscowe stosowanie nienasyconych kwasów tłuszczowych jako składnika emolientów.	D
		W leczeniu AZS nie zaleca się stosowania akupunktury lub akupresury.	
		Nie zaleca się miejscowego stosowania surowych ekstraktów roślinnych w leczeniu AZS.	1b, C
		Nie zaleca się stosowania autologicznej terapii krwią w leczeniu AZS. Nie zaleca się stosowania biorezonansu w leczeniu AZS. Nie zaleca się stosowania homeopatii w leczeniu AZS. Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać suplementację witamin do rutynowego stosowania u chorych z AZS. Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać miejscowe preparaty witaminy B12 w oleju z awokado do rutynowego stosowania w AZS.	2b, B
		Nie zaleca się stosowania masażu/aromaterapii w leczeniu AZS. Stosowanie kąpieeli solnych nie jest generalnie zalecane w leczeniu AZS.	4, C
		Balneoterapia wodami termalnymi może być rozważana w przypadku łagodnego do umiarkowanego AZS.	B, 2a, 2b
	Poradnictwo psychosomatyczne	U wybranych chorych zalecane jest poradnictwo psychosomatyczne, podejście psychoterapeutyczne, techniki terapii behawioralnej, trening autogenny, techniki relaksacyjne, interwencje psychologiczne i psychosomatyczne.	1a, A
Wskazanie do terapii powinno być potwierdzone przez specjalistów z zakresu psychodermatologii.		D	
Interwencje edukacyjne	Zalecane są programy edukacji chorego u dzieci i dorosłych z AZS jako dodatek do konwencjonalnej terapii.	1a, A	

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
Wytyczne polskie			
PTD/PTA/ PTP/PTMR 2020	Dupilumab	Dupilumab jest rekomendowany u chorych od 12. r.ż. u których występuje AZS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (EASI \geq 16, SCORAD \geq 25) wykazujących brak odpowiedzi na leczenie miejscowe. Czas trwania terapii zależy od ustąpienia choroby i decyzji lekarza. Dupilumab może być podawany samodzielnie podskórnie przez chorego lub jego opiekunów w domu. W przypadku braku poprawy po 16 tygodniach stosowania dupilumabu (ocenianego jako nieosiągnięcie co najmniej 50% redukcji w punktacji EASI), leczenie tym lekiem należy przerwać.	b/d
	Lebrikizumab	Lebrikizumab jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym IL-13. Wyniki randomizowanego, kontrolowanego placebo badania klinicznego II fazy, do którego włączono dorosłych chorych z AZS o nasileniu od ciężkiego do umiarkowanego, u których miejscowe glikokortykosteroidy (tGCS) były nieskuteczne, potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo leku (wykazano znaczącą poprawę kliniczną i dobrą tolerancję).	
	Tralokinumab	Tralokinumab jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym IL-13. Opublikowane w 2019 roku wyniki badania klinicznego fazy 2b, przeprowadzonego u dorosłych chorych z umiarkowaną i ciężką postacią AZS wskazują, że leczenie tralokinumabem wiązało się z wczesną i trwałą poprawą objawów AZS przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i tolerancji leku.	
	Nemolizumab	Nemolizumab to przeciwciało skierowane przeciwko receptorowi IL-31. W badaniu 2 fazy z udziałem 264 dorosłych chorych z ciężką i umiarkowaną postacią AZS, po 12 tygodniach terapii nemolizumabem odnotowano znaczące zmniejszenie świądu. Jednak ograniczona liczba chorych włączonych do badania i krótki okres oceny (12 tygodni) nie pozwoliły autorom na wyciągnięcie wniosków na temat działań niepożądanych. W innym badaniu fazy 2b wykazano iż nemolizumab powodował szybką i trwałą poprawę stanu zapalnego skóry i swędzenia przy maksymalnej skuteczności obserwowanej przy dawce 30 mg. Profil bezpieczeństwa nemolizumabu oceniono jako akceptowalny. Lek oceniano również w długoterminowym badaniu z udziałem 264 chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Nemolizumab stosowany do 64 tygodni był skuteczny i dobrze tolerowany. Podobne odpowiedzi w zakresie poprawy wyniku EASI-75 zaobserwowano w grupie badanej i grupie placebo. Jednak świąd był znacznie zmniejszony u chorych leczonych aktywnym lekiem.	
	Fezakinumab	Fezakinumab to przeciwciało anti-IL-22. W badaniu klinicznym fazy 2a z udziałem 60 chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, niekontrolowanym za pomocą miejscowych glikokortykosteroidów wykazano że fezakinumab był dobrze tolerowany i zapewniał długotrwałą poprawę kliniczną po ostatnim podaniu leku.	
	Etokimab	Etokimab, przeciwciało monoklonalne IgG1 anti-IL-33. W badaniu fazy 2a przeprowadzonym u 12 dorosłych chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaobserwowano szybką i trwałą poprawę kliniczną. 83% chorych osiągnęło EASI-50, a 33% EASI-75, ze zmniejszeniem liczby eozynofili we krwi obwodowej w 29. dniu po podaniu. Te wyniki potwierdzają rolę IL-33 w modulowaniu kaskady zapalnej w skórze atopowej i potwierdzają terapeutyczny potencjał IL-33 w leczeniu AZS.	
	Tezepelumab	Tezepelumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko limfopoetynie zrębu grasicy (anty-TSLP). Wyniki badania fazy 2a obejmującego 113 chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wskazują że EASI-50 osiągnęło więcej chorych leczonych tezepelumabem niż placebo. Różnice te nie były jednak istotne statystycznie.	

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	Antagoniści cząsteczki OX40	OX40 jest receptorem kostymulującym na aktywowanych limfocytach T (CD4). Lek był oceniany m.in. wśród amerykańskich chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w badaniu fazy 2a, które obejmowało 64 chorych. Dwie dawki GBR 830 podane w odstępie 4 tygodni były dobrze tolerowane i indukowały ustąpienie zmian tkankowych i klinicznych do 71 dnia, potwierdzając potencjał terapeutyczny tego leku. Opisane powyżej wyniki badań na ciałach monoklonalnych odnoszą się do drugiej fazy u dorosłych. Wyraźnym ograniczeniem jest mały rozmiar badanej grupy. Wyniki trzeciej fazy badań należy spodziewać się wkrótce.	
	Inhibitory JAK	<p>Inhibitory JAK to grupa leków intensywnie badana w AZS w ostatnich latach. Leki te są mniej selektywne niż ciała monoklonalne. Blokują aktywację kinaz Janusowych, przenosząc sygnał do jądra komórkowego, a w konsekwencji transkrypcję wielu prozapalnych cytokin. Wyniki badań zrealizowane do tej pory są obiecujące. Leki te stosuje się głównie doustnie lub miejscowo.</p> <p>Abrocycytnib Abocycytnib jest selektywnym inhibitorem JAK1. Według wyników randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania fazy 2b (<i>RDBPC</i>) przeprowadzonego z udziałem 267 dorosłych chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią lub przeciwwskazaniem do leczenia miejscowego, abrocycytnib podawany doustnie raz na dobę był skuteczny i dobrze tolerowany w przypadku krótkotrwałego stosowania. Konieczne były jednak dodatkowe badania, aby ocenić długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo leku. Badanie 3 fazy wciąż trwa, ale wyniki podsumowane po 12 tygodniach terapii wykazały kliniczny efekt w odniesieniu do odpowiedzi EASI-75 dla obu dawek leku. Doustna monoterapia abrocycytnibem raz na dobę była skuteczna i dobrze tolerowana u młodzieży i dorosłych z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>Baricycycytnib Jest selektywnym inhibitorem JAK 1 i JAK2. W badaniu fazy 2, <i>RDBPC</i>, przeprowadzonym u dorosłych chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego uzyskano istotne zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych AZS oraz poprawę jakości życia. Warto zauważyć, że poprawę objawów klinicznych, w tym zmniejszenie świądu, odnotowano już w pierwszym tygodniu leczenia (dla dawki 4 mg). Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Opublikowane wyniki badania fazy 3 wskazują że baricycycytnib łagodzi objawy kliniczne u chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim i powoduje szybką redukcję świądu. Profil bezpieczeństwa leku był zgodny z wcześniejszymi wynikami badań.</p> <p>Upadacytynib To selektywny inhibitor JAK1. Wyniki badania fazy 2b przeprowadzonego u dorosłych chorych z umiarkowaną i ciężką postacią AZS, wykazały istotny wpływ leku na zmniejszenie swędzenia od 2. dnia terapii. Równoległe badanie z udziałem 167 dorosłych chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wykazało skuteczność leku ocenianą za pomocą EASI i NRS (skala nasilenia świądu). Nie obserwowano toksyczności zależnej od dawki.</p> <p>Tofacycycytnib Tofacycycytnib jest nieselektywnym inhibitorem JAK 1/3. W badaniu fazy 2a uczestniczyli chorzy z łagodną do umiarkowanej postacią AZS. Po 4 tygodniach terapii miejscowej wykazano większą skuteczność kliniczną leku niż w przypadku PLC. Obserwowano wczesny początek działania leku (zmniejszenie świądu po 2 dniach terapii).</p> <p>Ruksolitynib</p>	

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		<p>Skuteczność i bezpieczeństwo kremu z ruksolitynibem (selektywny inhibitor JAK1 i JAK2) w stężeniach w zakresie od 0,15% do 1,5% oceniono w randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym II fazy z udziałem dorosłych chorych z łagodną do umiarkowanej postacią AZS. Świąd szybko zniknął w ciągu 36 godzin leczenia. Wykazano poprawę jakości życia wraz z dobrą tolerancją leku.</p> <p>Delgocytynib Delgocytynib jest inhibitorem JAK 1,2,3 i TYK2. Dostępne są wyniki badania 3 fazy z udziałem 158 japońskich chorych w wieku od 16 lat z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. 0,5% maść zawierająca delgocytynib stosowana przez 28 tygodni była skuteczna i dobrze tolerowana. We wcześniejszym badaniu 2 fazy z udziałem 327 dorosłych chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS badano lek w stężeniach 0,25%, 0,5%, 1%, 3%. Wyniki wykazały znaczną i szybką poprawę obiektywnych objawów klinicznych i nasilenia świądu przy korzystnym profilu bezpieczeństwa. Podobnie w badaniu 2 fazy przeprowadzonym w grupie 103 dzieci w wieku od 2 do 15 lat z zastosowaniem delgocytynibu w stężeniach 0,25% i 0,5%, dwa razy dziennie, wykazano złagodzenie oznak i objawów oraz dobrą tolerancję leku.</p> <p>Cerdulatyńib i gusacetyńib Cerdulatyńib, selektywny inhibitor JAK i SYK, jest obecnie w fazie 2 badań klinicznych. Lek wykazuje zmniejszenie objawów klinicznych mierzonych skalą EASI. Gusacetyńib jest kolejnym inhibitorem kinazy JAK/SYK dla którego prowadzone jest badanie fazy 1b. Dane dotyczące zastosowania u chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wskazują na wysoką skuteczność i szybki początek działania leku.</p>	
PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019a	Ogółem	<p>Terapia atopowego zapalenia skóry w zależności od stopnia nasilenia choroby wg skali SCORAD (kolejne etapy stanowią uzupełnienie poprzedniego leczenia)</p> <p>Ciężkie AZS [SCORAD > 50]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalizacja; • Cyklosporyna A (CyA); • Dupilumab; • Metotreksat (MTX), mykofenolan mofetylu (MMF); • Azatiopryna (AZA); • Doustne GKS (maksymalnie przez 7 dni); <p>Umiarkowane AZS [SCORAD 25–50]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mokre opatrunki; • Klimatoterapia; • Interwencje psychologiczne lub psychiatryczne; • Fototerapia: UVB 311, UVA1, PUVA (dorośli); • Terapia proaktywna; <p>Łagodne AZS [SCORAD < 25]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antyseptyki; • Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK); 	b/d

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		<ul style="list-style-type: none"> Miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS); Terapia podstawowa <ul style="list-style-type: none"> Terapia emolientowa; Unikanie klinicznie istotnych alergenów; Edukacja. 	
	Terapia emolientowa	Emolienty redukują objawy kliniczne AZS u dzieci i dorosłych, co zapobiega zaostrzeniom i nawrotom wyprysku atopowego. Ponadto podtrzymują stan remisji po jej indukcji miejscowymi preparatami przeciwzapalnymi, wyraźnie zmniejszają ilość stosowanych miejscowych glikokortykosteroidów. Bezpośrednie stosowanie emolientów na skórę ze stanem zapalnym jest źle tolerowane. Najpierw należy zastosować leki przeciwzapalne (mGKS, mIK). Stosowanie minimum 2–3 razy dziennie. Stosowanie odpowiednich dawek emolientów (250–500 g/tydzień). Glicerol jest lepiej tolerowany niż mocznik i chlorek sodu. Glikol propylenowy często podrażnia i nie powinien być stosowany. Zaleca się stosowanie emolientów pozbawionych białkowych alergenów i haptenu.	
	Oczyszczanie skóry	Delikatne i dokładne, mechaniczne. Środki myjące z substancjami aseptycznymi lub bez nich Odpowiednie formy galenowe. pH fizjologiczne, w granicach 5,5–6. Szybka kąpiel ≤ 5 min, temp. 27–30°C. Dodanie do wanny 1/2 szklanki podchlorynu sodu eliminuje świąd.	
	Edukacja	Należy wytłumaczyć lub zademonstrować, jak stosować terapię. Należy przypominać zalecenia przynajmniej raz w roku.	
	Miejscowe GKS	Miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) stanowią podstawę leczenia AZS. W skojarzeniu z emolientami zapewniają one znakomity efekt terapeutyczny. Ze względu na suchość skóry preferowane są mGKS w postaci maści, z wyjątkiem zmian sączących, na które należy stosować lżejsze postaci (lotion, aerozol, krem). W okresie zaostrzeń zaleca się stosowanie mGKS o średniej sile działania najlepiej wieczorem, gdyż poza efektem przeciwzapalnym wykorzystuje się ich właściwości przeciwświądowe. Ze względu na dużą skuteczność uzyskiwaną w krótkim czasie od wdrożenia terapii oraz niską cenę mGKS są często nadużywane. U dzieci w związku z odmiennością budowy skóry leki te powinny być stosowane bardzo rozważnie, pod ścisłą kontrolą dermatologiczną. Wybór preparatu zależy od nasilenia choroby, lokalizacji zmian, wieku chorego, podłoża, w którym zawieszona jest substancja aktywna, a także rejestracji leku. Zgodnie z zapisami w charakterystykach produktów leczniczych (ChPL) u chorych powyżej 1. roku życia dopuszczony jest propionian flutykazonu, alklometazon, walerianian betametazonu , a powyżej 2. roku życia – maślan hydrokortyzonu, furoinian mometazonu, aceponian metyloprednizolonu . Inne mGKS można stosować powyżej 6. lub 12. roku życia. Długotrwałe stosowanie mGKS, zwłaszcza z grup o dużej sile działania, wiąże się z częstymi objawami niepożądanymi, takimi jak atrofia skóry, trwałe rozszerzenie naczyń krwionośnych (teleangiektazje), rozstępy, hipertrychoza, dyspigmentacja, zapalenie okołoustne (<i>perioral dermatitis</i>), nadkażenia bakteryjne i/lub grzybicze, zaćma, jaskra, efekt odstawienia (zaostrzenie zmian skórnych po przerwaniu aplikacji leku) oraz zjawisko tachyfilaksji (stopniowe zmniejszenie efektywności leku w miarę przedłużania czasu leczenia). Aby uniknąć potencjalnych objawów niepożądanych, zaleca się stosowanie tzw. terapii przerywanej, polegającej na stosowaniu mGKS tylko przez 2–3 dni w tygodniu na przemian z emolientami. Miejscowe GKS powinny być stosowane wg zaleceń producenta, gdyż ich częstsze aplikowanie nie zwiększa efektywności leczenia, lecz zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.	

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	<p>Miejskowe inhibitory kalcyneuryny – takrolimus i pimekrolimus</p>	<p>Miejskowe inhibitory kalcyneuryny – takrolimus i pimekrolimus – hamują aktywację limfocytów T i uwalnianie cytokin zapalnych. Pimekrolimus w postaci kremu o stężeniu 1% zalecany jest jako leczenie pierwszego wyboru w łagodnym AZS, a jego profil kliniczny sugeruje, że może on być rozważany jako leczenie z wyboru w AZS o łagodnym i średnim nasileniu zarówno u dzieci, jak i dorosłych, szczególnie we wrażliwych obszarach skóry. Takrolimus w maści o stężeniu 0,03% i 0,1% zalecany jest w umiarkowanym i ciężkim wyprysku atopowym. Takrolimus w porównaniu z pimekrolimusem ma szybsze i silniejsze działanie, a poprawa kliniczna widoczna jest już w pierwszym tygodniu leczenia. Preparaty te aplikuje się 2 razy dziennie do czasu ustąpienia stanu zapalnego, szczególnie na wrażliwe obszary skóry, takie jak zgięcia, twarz, szyja, okolice wyprzeniowe oraz skóra narządów płciowych zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. U chorych leczonych mIK powinna być zalecana efektywna ochrona przeciwsłoneczna. Najczęstszym objawem niepożądanym stosowania mIK jest związane z uwalnianiem neuropeptydów, trwające zazwyczaj około 30 minut pieczenie i zaczerwienienie skóry w miejscu aplikacji, które zwykle ustępuje po kilku dniach. Takrolimus w maści o stężeniu 0,1% działa silniej niż pimekrolimus w kremie. W krótkoterminowym i długoterminowym leczeniu AZS mIK wykazują istotny efekt terapeutyczny. W terapii ostrych zmian zapalnych należy rozważyć wstępne leczenie mGKS przed ich zmianą na mIK. Do kontrolowania świądu w początkowej fazie zaostrzenia AZS również zaleca się mGKS, a następnie – do czasu ustąpienia objawów – mIK. W celu zmniejszenia świądu może być stosowany miejscowo polidokanol, zaleca się również fototerapię UVB i UVA1. Terapia proaktywna to długoterminowa, przerywana terapia miejscowymi preparatami przeciwzapalnymi stosowanymi w rejonach, gdzie zwykle pojawiał się wyprysk, po jego remisji. Badania z zastosowaniem takrolimusu w terapii proaktywnej trwały do 12 miesięcy. U chorych stosujących terapię proaktywną takrolimusem wykazano zmniejszenie częstości zaostrzeń AZS, wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia choroby, poprawę jakości życia oraz obniżenie kosztów leczenia AZS. Terapia proaktywna stosowana 2 razy w tygodniu przez dłuższy czas może pomóc zredukować nawroty choroby.</p>	
	<p>Mokre opatrunki</p>	<p>U dzieci w wieku od 6 miesięcy do 10 lat z ciężkim AZS (SCORAD ponad 50 punktów) można zastosować tzw. mokre opatrunki. Metoda ta polega na nakładaniu dwóch warstw opatrunków. Pierwszą, wilgotną warstwę stosuje się bezpośrednio na skórę posmarowaną emolientem lub proponianem flutikazonu w stężeniu 0,05% lub furoinianem mometazonu w odpowiednim rozcieńczeniu (1 : 3, 1 : 9, 1 : 19), a następnie na warstwę mokrego opatrunku zakłada się drugą, suchą warstwę opatrunku powierzchniowego. Terapia trwa od 3 do 14 dni, prowadzona jest pod ścisłą kontrolą lekarską, przy zastosowaniu rozcieńczonych mGKS, najczęściej w warunkach szpitalnych, i wymaga porannego monitorowania stężenia kortyzolu, gdyż jej działaniem niepożądanym może być supresja nadnerczy. Mokre opatrunki wywołują efekt chłodzący, przeciwzapalny i przeciwświądowy. Tworzą barierę mechaniczną przed czynnikami środowiska zewnętrznego i zabezpieczają dziecko przed drapaniem, potencjalnie zmniejszają ilość zużytych mGKS. Powodują jednak nasiloną absorpcję mGKS, zwiększone ryzyko rozwoju zakażeń bakteryjnych i atrofii skóry. Metoda mokrych opatrunków jest bezpieczną terapią w ciężkich i nawrotowych przypadkach AZS, dobrze tolerowaną przez dzieci i istotnie podnoszącą ich jakość życia. W części przypadków w ciągu 4 tygodni od odstawienia terapii może dojść do znacznego pogorszenia AZS, dlatego prowadzone są badania nad proaktywnym zastosowaniem mokrych opatrunków. Wyniki badań zachęcają do stosowania tej metody, jednak do rekomendacji potrzebne są dalsze, kontrolowane, wystandaryzowane badania kliniczne.</p>	

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	<p>Leczenie przeciwdrobnoustrojowe</p>	<p>W czasie zaostrzeń choroby we florze bakteryjnej skóry chorych z AZS przeważa gronkowiec złocisty. Każde zaostrzenie objawów AZS może być związane z infekcją, najczęściej gronkowcową, a eradykacja gronkowca złocistego wpływa na poprawę przebiegu choroby. Wyniki badań wskazują na skuteczność terapeutyczną oktenidyny, chlorheksydyny, mupirocyny, kwasu fusydowego oraz retapamuliny w stosunku do gronkowca złocistego. Zastosowanie antyseptycznych kąpielei z dodatkiem podchlorynu sodu zmniejsza liczbę bakterii, redukuje świąd i poprawia stan kliniczny chorego. Nie zaleca się przewlekłego stosowania antybiotyków miejscowych ze względu na możliwość powstania antybiooporności. Uzasadnieniem dla stosowania antybiotyków doustnych jest zaostrzenie AZS z klinicznymi objawami zakażenia bakteryjnego. W innych przypadkach leczenie antybiotykami doustnymi jest niewskazane. Krótkie kursy doustnych antybiotyków, np. cefalosporyny, można rozważyć u chorych z klinicznymi cechami infekcji <i>S. aureus</i>. Zakażenie skóry atopowej wirusem opryszczki zwykłej (HSV) często objawia się jako wyprysk opryszczkowy i wymaga bezzwłocznie ogólnoustrojowego leczenia przeciwwirusowego acyklowirem. U chorych z AZS, u których zmiany zlokalizowane są na głowie, twarzy i szyi, często współistnieje zakażenie drożdżakami <i>Malassezia sp.</i>, które ustępuje po zastosowaniu miejscowego leczenia przeciwgrzybiczego (ketokonazol lub cyklopiroksolamina).</p>	
	<p>Fototerapia</p>	<p>Fototerapia może być stosowana w monoterapii lub w połączeniu z mGKS. Wąskozakresowy UVB (<i>narrow band</i>-UVB – NB-UVB, 311 nm) jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia średnio nasilonego i ciężkiego AZS u dzieci w wieku szkolnym i u osób dorosłych. W terapii dorosłych z AZS zalecane są również średnie dawki UVA1 (340–400 nm) oraz w wybranych przypadkach PUVA. Ograniczeniem stosowania fototerapii jest jej niewielka dostępność. Do rzadkich działań niepożądanych należą: rumień i tkliwość po naświetlaniach, świąd, oparzenie oraz uszkodzenie posłoneczne skóry, raki skóry, czerniak, plamy soczewicowate, reakcje fotonadwrażliwości (głównie polimorficzne osutki świetlne), zapalenie mieszków włosowych, fotoonycholiza, reaktywacja wirusa HSV, nadmierne owłosienie twarzy, zaćma.</p>	
<p>PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019b</p>	<p>Cyklosporyna A</p>	<p>Cyklosporyna A (CyA) jest rekomendowana jako lek pierwszego wyboru w ciężkich postaciach przewlekłego AZS u dorosłych. Zastosowanie jej u dzieci i młodzieży z AZS powinno być rozważone przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem i tylko w ciężkich przypadkach. Cyklosporyna A zmniejsza stan zapalny, powierzchnię zmian chorobowych, nasilenie świądu oraz poprawia jakość snu. Początkowa zalecana dawka leku wynosi 5 mg/kg m.c./dobę w dwóch dawkach, z redukcją o 0,5–1 mg/kg m.c./ dobę co 2 tygodnie, gdy skuteczność kliniczna zostanie osiągnięta. Korzystny efekt działania CyA objawiający się zmniejszeniem świądu i stanu zapalnego skóry obserwuje się już w czasie 2–6 tygodni od włączenia leczenia. Zaleca się podawanie CyA w cyklach trwających średnio 12 tygodni. Odstawienie leku wiąże się z ryzykiem nawrotu zmian skórnych w czasie do kilkunastu tygodni od zakończenia leczenia, jednak ocenia się, że skóra chorych po terapii nie wraca do stanu sprzed leczenia CyA. Zmniejszenie dawki należy rozważyć w zależności od skuteczności klinicznej. W wybranych przypadkach może być wskazane długotrwałe leczenie najmniejszą klinicznie skuteczną dawką. Lek można podawać też w terapii ciągłej długoterminowej. Czas leczenia CyA zależy od klinicznej skuteczności i tolerancji leku, jednak nie powinien przekraczać 2 lat. Terapii musi towarzyszyć staranne monitorowanie chorych pod kątem możliwych poważnych działań niepożądanych. Chociaż wielu chorych toleruje znacznie dłuższe niż 2-letnie leczenie małą dawką CyA, po 2 latach stosowania tego leku należy spróbować zaprzestania leczenia lub zmiany na inny lek podawany ogólnie. U niektórych chorych skuteczna jest tzw. terapia weekendowa, która umożliwia zmniejszenie dawki skumulowanej. Wskazane jest dokładne monitorowanie chorych. Częste działania niepożądane CyA (np.</p>	

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		nefrotoksyczność, nadciśnienie) przemawiają przeciwko długoterminowemu leczeniu AZS tym lekiem. Sugeruje się interwały 3–6 miesięcy. Chorzy przyjmujący lek powinni mieć regularnie badane ciśnienie tętnicze i parametry wydolności nerek. Ryzyko działania nefrotoksycznego wzrasta, gdy dawka leku przekracza 5 mg/kg m.c./dobę, przy utrzymujących się podwyższonych wartościach kreatyniny, także u osób starszych. Podczas terapii CyA powinna być stosowana skuteczna ochrona przed UV.	
	Dupilumab	Dupilumab jest antagonistą podjednostki α receptora dla IL-4/IL-13 i pierwszym na świecie lekiem biologicznym zarejestrowanym do leczenia umiarkowanego oraz ciężkiego AZS, które nie jest adekwatnie kontrolowane przez zalecane leczenie miejscowe lub leczenie to nie jest wskazane. Dupilumab może być zastosowany jako lek drugiego wyboru w ciężkiej postaci AZS po pierwszym niepowodzeniu terapii ogólnej. Lek może być aplikowany z miejscowymi glikokortykosteroidami GKS) lub bez. Wyniki badań klinicznych wykazały jego statystycznie istotną skuteczność kliniczną w zakresie poprawy objawów chorobowych mierzonych skalą EASI (75%) i IGA oraz poprawę o ≥ 4 pkt wyniku oceny świadku wg skali numerycznej w porównaniu z grupą kontrolną stosującą placebo. Stwierdzono zmniejszenie zaburzeń snu i poprawę jakości życia oraz dobrą tolerancję leku. Najczęściej obserwowanymi objawami niepożądanymi były miejscowy odczyn po podskórnym podaniu leku oraz zapalenie spojówek. Dupilumab podaje się w schemacie: 600 mg w dwóch wstrzyknięciach po 300 mg, a następnie 300 mg s.c. co 2 tygodnie.	
	Doustne GKS	Doustne glikokortykosteroidy (GKS) dopuszczone są do leczenia AZS z ograniczeniem, głównie u chorych dorosłych, na czas do 1 tygodnia, w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach, w zaostrzeniu choroby. Nie należy przekraczać ekwiwalentu 0,5 mg prednizonu /kg m.c.. W codziennej praktyce (odmiennie niż w publikowanych wynikach badań klinicznych) najczęstszymi przyczynami zaprzestania leczenia doustnymi GKS są: działania niepożądane, brak efektywności leczenia, brak współpracy ze strony chorego lub zaniechanie terapii przez chorego po uzyskaniu poprawy stanu klinicznego.	
	Metotreksat	Metotreksat jest zalecany w ciężkich postaciach AZS opornych na inne metody leczenia. Podkreśla się, że jest on po CyA drugim co do częstości lekiem stosowanym w terapii ciężkich postaci AZS. Obecnie zaleca się MTX w leczeniu AZS u dorosłych w dawkach podobnych jak w leczeniu łuszczycy, tj. 10–20 mg tygodniowo. Lek można stosować w jednej dawce raz w tygodniu, ale częściej aplikuje się go w trzech dawkach 2,5–7,5 mg co 12 godzin raz w tygodniu. Inni autorzy zalecają stosowanie MTX w dawce 7,5–25 mg tygodniowo u osób dorosłych i 0,2–0,7 mg/kg m.c. tygodniowo u dzieci. Leczenie jest zwykle dobrze tolerowane, ale należy pamiętać o możliwości wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Wśród częściej występujących działań niepożądanych wymienia się: hepatotoksyczność, supresję szpiku, zwłóknienie płuc oraz niewydolność nerek. MTX jest teratogeny – kobiety i mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu.	
	Azatiopryna	Azatiopryna jest stosowana <i>off-label</i> w leczeniu ciężkich postaci AZS u dorosłych opornych na inne metody leczenia, tj. jeśli CyA jest nieskuteczna lub przeciwwskazana. Azatiopryna może być również stosowana (<i>off-label</i>) u dzieci. Dokładny mechanizm działania AZA w AZS nie został dotychczas poznany. Podkreśla się, że AZA jest bardzo skuteczna w leczeniu AZS, jednak ze względu na mechanizm działania efekt terapeutyczny może pojawić się z opóźnieniem. U części chorych pełny efekt terapeutyczny osiągany jest nawet po 12 tygodniach i później. Zaleca się stosowanie AZA w dawce 1–3 mg/kg m.c./dobę. Przed rozpoczęciem leczenia powinno się oznaczyć aktywność metylotransferazy tiopurynowej (TPMT),	

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		<p>enzymu biorącego udział w metabolizmie 6-merkaptopuryny, gdyż u osób z wrodzonym niedoborem tego enzymu może dochodzić do zwiększonej mielosupresji. Azatiopryna powoduje liczne działania niepożądane. Do najczęściej obserwowanych należą uszkodzenie szpiku oraz zaburzenia układu immunologicznego. W trakcie leczenia konieczne jest monitorowanie transaminaz i morfologii krwi. Ze względu na działanie teratogenne nie należy stosować AZA w czasie ciąży. Leku nie powinny też przyjmować kobiety karmiące piersią. Podczas leczenia AZA powinno się stosować skuteczną ochronę przeciwsłoneczną.</p>	
	<p>Mykofenolan mofetylu</p>	<p>Mykofenolan mofetylu może być stosowany (<i>off-label</i>) w leczeniu dorosłych z AZS w dawce do 3 g/dobę, jeżeli CyA jest nieskuteczna lub przeciwwskazana. Lek może być wykorzystywany w terapii dzieci i młodzieży z AZS. Mykofenolan mofetylu jest teratogeny – mężczyźni i kobiety muszą stosować skuteczną antykoncepcję.</p>	
	<p>Leki przeciwhistami nowe</p>	<p>Nie ma wystarczających dowodów, aby do leczenia świądu w AZS stosować leki przeciwhistaminowe (LP) I i II generacji. Leki przeciwhistaminowe I generacji mogą hamować aktywność histaminy w podkorowych ośrodkach ośrodkowego układu nerwowego, wywierając działanie przeciwświądowe i sedatywne, co jest korzystne u chorych z AZS, u których występują trudności w zasypianiu i zaburzenia snu. Leki przeciwhistaminowe II generacji są przydatne zwłaszcza u chorych z AZS z towarzyszącym zapaleniem spojówek lub alergicznym nieżytem nosa. Większa specyficzność wiązania do receptora histaminowego H1, dłuższy okres półtrwania oraz hydrofilowa budowa LP II generacji przyczyniły się do zwiększenia skuteczności działania i poprawy bezpieczeństwa stosowania LP II generacji.</p>	
	<p>Swoista immunoterapia alergenowa</p>	<p>Swoista immunoterapia alergenowa (SITA) jest jedyną metodą przyczynowego leczenia chorych na AZS. Wskazaniem do SITA u chorych na AZS jest niewystarczająca odpowiedź na dotychczasowe leczenie z potwierdzonym uczuleniem na alergeny powietrzno-pochodne zależne od immunoglobuliny E (IgE). Swoista immunoterapia alergenowa w AZS cechuje się dużą skutecznością kliniczną u chorych z objawami uczulenia na alergeny powietrzno-pochodne całoroczne i sezonowe, szczególnie u chorych uczulonych na jedną grupę alergenów. O skuteczności SITA decyduje prawidłowa kwalifikacja chorych, odpowiedni dobór składu szczepionki i właściwe prowadzenie terapii. Skład szczepionek powinien być opracowany na podstawie wyników szczegółowego badania podmiotowego, przedmiotowego oraz rzetelnej diagnostyki alergologicznej obejmującej m.in. wykonanie skórnych testów punktowych i oznaczenie asIgE w surowicy. Właściwy dobór składu szczepionek i kolejności ich podawania w przypadku chorych na AZS z alergią wieloważną decyduje o powodzeniu SITA. Objawy niepożądane występują głównie w fazie indukcji SITA i mają charakter łagodny oraz przejściowy. Najczęściej pojawia się rumień i obrzęk skóry w miejscu podania szczepionki. Swoista immunoterapia alergenowa powinna być prowadzona systematycznie przynajmniej przez 4–5 lat przez lekarza specjalistę, konieczne jest spełnienie warunków bezpieczeństwa z uwzględnieniem możliwości wystąpienia reakcji niepożądanych.</p>	
	<p>Probiotyki</p>	<p>Probiotyki badano pod kątem możliwości zastosowania w leczeniu AZS. Uzasadnieniem stosowania probiotyków jest indukowanie przez zawarte w nich bakterie odpowiedzi immunologicznej typu Th1 zamiast Th2, co powoduje hamowanie produkcji przeciwciał IgE. Niektóre doniesienia wykazują ograniczoną korzyść ze stosowania probiotyków w zapobieganiu i leczeniu AZS. Badania w tym zakresie przyniosły sprzeczne wyniki i wymagają potwierdzenia.</p>	
	<p>Leczenie alternatywne</p>	<p>Można wziąć pod uwagę balneoterapię wodą termalną w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci AZS. Wyniki badań kohortowych wskazują, że balneoterapia wodą termalną w połączeniu z fototerapią lub bez fototerapii może być skuteczna w łagodnym do umiarkowanego AZS. Nie ma dowodów na skuteczność akupunktury, akupresury, biorezonansu, ziół</p>	

Wytyczne	Terapia	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		chińskich, homeopatii oraz masażu lub aromaterapii w leczeniu AZS. Obserwuje się natomiast ryzyko rozwoju wtórnej alergii kontaktowej, np. po aplikacji olejku lawendowego, który zawiera do 40% linalolu. W leczeniu AZS nie zaleca się akupunktury i akupresury, biorezonansu, homeopatii oraz ziół chińskich.	
	Inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE4)	Inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE4) do stosowania miejscowego w terapii AZS od 2016 roku jest dostępny jedynie w USA. W badaniach klinicznych u dzieci powyżej 2. roku życia z łagodnym i umiarkowanym AZS po zastosowaniu krisaborolu 2 razy dziennie przez 4 tygodnie uzyskano redukcję zmian chorobowych w skali IGA oraz istotną redukcję świądu już po 2 dniach leczenia. Wyniki badań trwających 48 tygodni potwierdziły jego skuteczność i bezpieczeństwo. Działaniami niepożądanymi tego leku były ból i infekcje w miejscu aplikacji.	
	Nowe metody terapii	Obecnie w fazie badań klinicznych znajduje się wiele nowych leków do terapii AZS, w tym leki biologiczne, antagoniści fosfodiesterazy 4 (PDE4) oraz inhibitory kinaz białkowych JAK . Przyszłością terapii AZS wydaje się medycyna personalizowana (zindywidualizowana). Na podstawie oznaczeń biomarkerów specyficznych dla poszczególnych endotypów choroby możliwa będzie kwalifikacja chorych do odpowiednich grup terapeutycznych i wdrożenie skutecznego leczenia celowanego.	

EAACI 2020

Jakość dowodów została oceniona na podstawie kryteriów oceny jakości GRADE przez dwóch niezależnych recenzentów, a niezgodność została rozwiązana w drodze konsensusu. Dla wszystkich przedstawionych rekomendacji osiągnięto 70% konsensusu. Zdecydowanie zalecano interwencję (silna rekomendacja), gdy GDG była przekonana, że pożądane konsekwencje przeważają nad niepożądanymi. Zalecenie warunkowe (warunkowa rekomendacja) wydawano, jeśli istniały powody do niepewności co do profilu korzyści do ryzyka, zwłaszcza w przypadku niskiej lub bardzo niskiej jakości dowodów. Zalecenia należy stosować zgodnie z interpretacją GRADE.

SIDeMaST

Rekomendacje zostały ocenione przez 48 ekspertów na drodze głosowania. Pierwsza tura głosowania była oparta na sieci internetowej: 48 zaangażowanych klinicystów oceniło poziom zgodności dla 20 proponowanych stwierdzeń przy użyciu 9-punktowej numerycznej skali ocen (NRS; 1 = wcale się nie zgadzam, 9 = całkowicie się zgadzam). Po otrzymaniu głosów analizowano i obliczano wartości średnie. Następnie tych samych 48 klinicystów przedyskutowało i omówiło oświadczenia oraz głosowania z pierwszej tury. Stwierdzenia zostały zmienione w wyniku dyskusji i ostatecznie ponownie ocenione na tej samej 9-stopniowej numerycznej skali ocen (druga tura głosowania). Stwierdzenia, które w II turze głosowania uzyskały średni wynik ≥ 7 , zostały uznane za zatwierdzone; jeżeli rekomendacje nie mogły osiągnąć średniej punktacji ≥ 7 pomimo dyskusji i uzgodnionych poprawek, należało je uznać za odrzucone.

EDF/EADV 2018

Poziom dowodów

- 1a – metaanaliza randomizowanych badań klinicznych (RCT)
- 1b – pojedyncze badania RCT
- 2a – przegląd systematyczny badań kohortowych
- 2b – pojedyncze badania kohortowe i RCT o ograniczonej jakości
- 3a – przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych
- 3b – pojedyncze badanie kliniczno-kontrolne

4 – serie przypadków, badania kohortowe przypadków lub badania kohortowe o ograniczonej jakości

Siła rekomendacji

A – poziom dowodów 1a, 1b

B – poziom dowodów 2a, 2b, 3a, 3b

C – poziom dowodów 4

D – opinia eksperta

4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Zgodnie z treścią wytycznych klinicznych podstawą terapii AZS są emolienty, edukacja i unikanie alergenów. U chorych z łagodnym przebiegiem AZS stosuje się głównie miejscowe inhibitory kalcyneuryny i miejscowe glikokortykosteroidy oraz antyseptyki. W przypadku chorych z AZS o przebiegu ciężkim lub umiarkowanym wytyczne zalecają zastosowanie cyklosporyny A, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, azatiopryny, doustnych GKS lub dupilumabu. W wytycznych wymienione są także nowe leki, w tym inhibitory JAK. Wskazana jest także fototerapia.

Obecnie finansowane w leczeniu AZS ze środków publicznych w Polsce są:

- **kortykosteroidy** do stosowania na skórę i o działaniu ogólnoustrojowym (hydrokortyzon, klobetazol, flutikazon, mometazon, betametazon, deksametazon, metyloprednizolon, prednizolon, prednizon, triamcynolon) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w tym w leczeniu atopowego zapalenia skóry lub, bardziej ogólnie, w chorobach dermatologicznych wrażliwych na leczenie glikokortykosteroidami (poziom odpłatności: 30%, 50% lub ryczałt);
- **leki przeciwhistaminowe** (dichlorowodorek cetyryzyny, cetyryzyna, dichlorowodorek lewocetyryzyny i loratadyna) są obecnie refundowane w Polsce we wskazaniach pozarejestrowanych (poziom odpłatności: 30%);
- **cyklosporyna** (inhibitor kalcyneuryny do stosowania ogólnego) refundowana jest we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (poziom odpłatności: ryczałt);
- **azatiopryna oraz metotreksat** refundowane są we wskazaniu pozarejestrowanym „choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL” (więc potencjalnie również w AZS) (poziom odpłatności: ryczałt);
- **dupilumab⁶** w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z ciężką postacią AZS [Obwieszczenie MZ].

⁶ W sierpniu 2021 r. dupilumab otrzymał także pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci AZS u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat, pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z rekomendacją [REK AOTMiT 2021].

Antybiotyki i leki przeciwwirusowe stosowane w przypadku zakażeń bakteryjnych i wirusowych także są refundowane w Polsce, chociaż wskazanie refundacyjne może nie dotyczyć bezpośrednio AZS lecz obejmować leczenie zakażeń [Obwieszczenie MZ].

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 25/2020/DSOZ].

4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

AZS to częsta, przewlekła, nawrotowa choroba której objawy obejmują silny świąd i suchość skóry, rumieniowe i zapalne zmiany o charakterze wyprysku. Świąd jest najbardziej charakterystyczną cechą AZS. Prowadzi on do podrażnienia, powstawania nadżerek i nasilenia stanu zapalnego. Wpływa też na powstanie istotnych zaburzeń snu i koreluje z nasileniem choroby [Narbutt 2021].

U chorych z AZS obserwuje się liczne zaburzenia emocjonalne i psychiczne, takie jak m.in. unikanie aktywności życiowych (szkoły, zatrudnienia, życia towarzyskiego, sportu itp.), zaburzenia adaptacyjne, anhedonia, napady złości i agresji, wysokie ryzyko rozwoju depresji, umiarkowane lub niskie ryzyko samobójstwa, zaburzenia snu. Konieczność systematycznego, czasochłonnego leczenia miejscowego także negatywnie wpływa na jakość życia chorych. Uznaje się, że jakość życia chorych na AZS jest niższa niż chorych z cukrzycą typu I [Gałązka-Sobotka 2020].

Wzrost zachorowań na AZS stanowi poważny problem medyczny i terapeutyczny. Chorzy z AZS wymagają częstych konsultacji wielospecjalistycznych, a w ciężkich przypadkach hospitalizacji na oddziałach zajmujących się leczeniem tej choroby. Obciążenie finansowe związane z atopowym zapaleniem skóry jest znaczące [Gałązka-Sobotka 2020]. W leczeniu AZS w Polsce stosuje się obecnie głównie miejscowe kortykosteroidy oraz wspomagająco emolienty i środki nawilżające. U chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry podaje się również leki przeciwhistaminowe, doustne kortykosteroidy, ogólnoustrojową terapię immunomodulacyjną czy fototerapię. Wiele skutecznych terapii AZS nie jest w Polsce obecnie refundowanych, w związku z czym u chorych z rozpatrywanej populacji docelowej istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna. Chorzy z atopowym zapaleniem skóry nie są objęci właściwą opieką przez system ochrony zdrowia, zarówno w odniesieniu do opieki wielodyscyplinarnej, opieki koordynowanej, jak również dostępu do nowych form leczenia. Należy zauważyć iż w badaniu „*Sytuacja osób dorosłych chorujących*

na atopowe zapalenie skóry w Polsce”, blisko 34% badanych ocenia aktualnie zastosowane leczenie jako nieskuteczne. W przypadku AZS konieczne jest umożliwienie dostępu chorym do nowoczesnych metod leczenia, aby maksymalnie skutecznie kontrolować stan zapalny i umożliwiać prawidłowe funkcjonowanie chorych w społeczeństwie. Dostęp chorych do nowoczesnych terapii pozwoli zredukować koszty wynikające ze zwolnień lekarskich, hospitalizacji czy świadczeń rentowych. Może także poprawić produktywność i zdolność do pracy [Gałązka-Sobotka 2020, Jahnz-Różyk 2021].

Przedmiotem niniejszej analizy jest produkt leczniczy Rinvoq™. Upadacytytib jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem JAK. Kinazy janusowe są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. W odróżnieniu od leków biologicznych, inhibitory kinaz janusowych nie są białkami, co eliminuje problem wytwarzania przez organizm autoprzeciwciał skierowanych przeciw lekowi, które obniżają skuteczność jego działania. Niebiałkowa budowa inhibitorów kinaz zmniejsza ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na lek. Większość chorych dobrze toleruje leczenie inhibitorami kinaz JAK [ChPL Rinvoq™, Kardynał 2020].

Należy podkreślić iż **FDA w 2018 roku przyznało UPA oznaczenie terapii przełomowej (ang. *Breakthrough Therapy Designation*)** w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego. Decyzja ta została poparta pozytywnymi danymi z badań klinicznych II fazy [Abbvie 2018].

Brak współpracy ze strony chorych i/lub opiekunów jest częstą przyczyną niepowodzenia terapii [PTD/PTA/PTP/PTMR 2019a]. Uciążliwość dostępnych obecnie terapii może być przyczyną nieprzestrzegania zaleceń lekarskich [Gałązka-Sobotka 2020]. Należy zauważyć iż **produkt leczniczy Rinvoq™ dostępny jest w formie doustnych tabletek**. Doustna forma podania może wpływać korzystnie na stosowanie się chorych do zaleceń w czasie trwania terapii. Jest także związana z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (np. brakiem odczynów w miejscu wstrzyknięcia).

Produkt leczniczy Rinvoq™ finansowany w ramach wnioskowanego programu lekowego **może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych**.

5. Interwencja – upadacytytib

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis dotyczący upadacytytibu na podstawie *ChPL Rinvoq™* [ChPL Rinvoq™].

Produkt leczniczy Rinvoq™ został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 16 grudnia 2019 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.

Lek Rinvoq™ dostępny jest w postaci fioletowych, podłużnych, obustronnie wypukłych tabletek o przedłużonym uwalnianiu o wymiarach 14 x 8 mm, z nadrukiem „a15” po jednej stronie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 7.
Charakterystyka produktu leczniczego Rinvoq™

Kod ATC⁷	L04AA44 Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
Działanie leku	Upadacytytib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK). JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. Rodzina enzymów JAK składa się z czterech enzymów: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, które działając w parach fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT). Ta reakcja fosforylacji, z kolei, moduluje ekspresję genów i funkcjonowanie komórki. JAK1 odgrywa ważną rolę w przekazywaniu sygnałów dla cytokin prozapalnych, JAK2 odgrywa ważną rolę w dojrzewaniu czerwonych krwinek, a sygnały przekazywane przez JAK3 odgrywają rolę w nadzorze immunologicznym i funkcjonowaniu limfocytów.
Zarejestrowane wskazanie	<u>Produkt leczniczy Rinvoq™ jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.</u> Produkt leczniczy Rinvoq™ jest wskazany w leczeniu czynnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca. Produkt leczniczy Rinvoq™ jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Rinvoq™ może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem. Produkt leczniczy Rinvoq™ jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, u których odpowiedź

⁷ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>na jeden lub więcej leków DMARD jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Rinvoq™ może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.</p>
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p><u>Dawkowanie atopowe zapalenie skóry</u></p> <p><i>Dorośli</i></p> <p>Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg lub 30 mg raz na dobę, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego chorego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia dla chorych z dużym obciążeniem chorobą; • dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia u chorych, u których odpowiedź na leczenie dawką 15 mg raz na dobę jest niewystarczająca; • należy rozważyć zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej. <p>U chorych w wieku ≥ 65 r.ż. zalecana dawka wynosi 15 mg raz na dobę.</p> <p><i>Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)</i></p> <p>Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę u młodzieży o masie ciała co najmniej 30 kg.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Rinvoq™ należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich dzielić, rozkruszać lub rozgryzać w celu zapewnienia prawidłowego podania całej dawki.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Dostępny w ramach wnioskowanego programu lekowego.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie upadacytynibem powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze mający doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu stanów chorobowych, w przypadku których wskazane jest stosowanie upadacytynibu.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Nie należy rozpoczynać leczenia u chorych, u których bezwzględna liczba limfocytów wynosi $< 0,5 \times 10^9$ komórek/l, bezwzględna liczba neutrofilii wynosi $< 1 \times 10^9$ komórek/l lub stężenie hemoglobiny wynosi < 8 g/dl.</p> <p>Jeśli u chorego wystąpi ciężkie zakażenie, leczenie należy przerwać do czasu opanowania zakażenia.</p> <p>Przerwanie podawania leku może być konieczne w przypadku wystąpienia nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie należy przerwać, jeśli bezwzględna liczba limfocytów wynosi < 1000 komórek/mm³ i można je wznowić, gdy ich liczba powtórnie przekroczy tę wartość; • leczenie należy przerwać, jeśli bezwzględna liczba limfocytów wynosi < 500 komórek/mm³ i można je wznowić, gdy ich liczba powtórnie przekroczy tę wartość; • leczenie należy przerwać, jeśli stężenie hemoglobiny wynosi < 8 g/dl i można je wznowić, gdy jej stężenie powtórnie przekroczy tę wartość. <p>Leczenie należy czasowo przerwać w przypadku podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby.</p> <p>Upadacytynib należy stosować z ostrożnością u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie upadacytynibu nie było badane u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek.</p> <p>Upadacytynibu nie należy stosować u chorych z ciężkimi (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym więc nie można wykluczyć ryzyka addytywnego działania immunosupresyjnego.</p> <p>Jeśli u chorego wystąpi półpasiec, należy rozważyć przerwanie leczenia upadacytynibem do czasu ustąpienia epizodu.</p>

	<p>Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas leczenia upadacytynibem lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem zaleca się, aby u chorych przeprowadzono wszystkie szczepienia, w tym profilaktyczne szczepienia przeciw półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.</p> <p>U chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów występuje zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Produkty lecznicze o działaniu immunomodulującym mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Aktualnie dostępne dane kliniczne są ograniczone i prowadzone są badania długoterminowe.</p> <p>Chorzy z reumatoidalnym zapaleniem stawów mają zwiększone ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych.</p> <p>Zgłaszano zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u chorych otrzymujących inhibitory JAK, w tym upadacytynib.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 4 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki upadacytynibu. Upadacytynib jest przeciwwskazany w okresie ciąży. Upadacytynib nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.</p> <p>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, nudności, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi i kaszel. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii oraz informacje dodatkowe</p>	<p><u>Produkt leczniczy Rinvoq™ oznaczony jest symbolem odwróconego czarnego trójkąta.</u> Oznacza to, iż produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Bezwzględna liczbę neutrofilów, limfocytów, stężenie hemoglobiny, transaminazy wątrobowe należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania terapeutycznego. Lipidy należy oznaczyć 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.</p> <p>Należy dokładnie monitorować stan chorych w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu upadacytynibem. Leczenie upadacytynibem należy przerwać, jeśli u chorego wystąpi ciężkie lub oportunistyczne zakażenie. Chory, u którego podczas leczenia upadacytynibem wystąpi nowe zakażenie powinien natychmiast zostać poddany pełnym badaniom diagnostycznym właściwym dla chorego z upośledzeniem odporności. Należy rozpocząć odpowiednie leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi, dokładnie monitorować stan chorego i przerwać leczenie upadacytynibem, jeśli chory nie odpowiada na leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi. Leczenie upadacytynibem można wznowić po opanowaniu zakażenia.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia należy monitorować stan chorych w celu wykrycia wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów gruźlicy, w tym chorych z ujemnymi wynikami badań w kierunku utajonej gruźlicy.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem i w jego trakcie należy wykonywać badania przesiewowe w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby oraz monitorować chorych w celu wykrycia reaktywacji wirusa zapalenia wątroby.</p> <p>U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry.</p> <p>U chorych leczonych upadacytynibem należy kontrolować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię) zgodnie z podstawowymi standardami opieki zdrowotnej.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Rinvoq™ nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w AZS.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Rinvoq™

5.1. Rekomendacje finansowe

5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu atopowego zapalenia skóry, wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

W wyniku przeszukiwania nie odnaleziono żadnych opublikowanych zagranicznych rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu AZS. Na stronie NICE odnaleziono natomiast informację o planowanym wydaniu rekomendacji dla UPA u chorych w wieku ≥ 12 r.ż. z AZS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (planowana data wydania rekomendacji to październik 2021 roku) [NICE 2021]. Na stronie CADTH odnaleziono informację na temat planowanego wydania rekomendacji dla UPA w leczeniu AZS [CADTH 2021]. Należy jednak zauważyć iż upadacytynib został zarejestrowany w leczeniu AZS dopiero w 2021 roku.

Przeprowadzono także dodatkowe wyszukiwanie na stronach wskazanych powyżej agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia w celu odnalezienia rekomendacji finansowych wydanych przez zagraniczne organizacje i dotyczących stosowania innych inhibitorów JAK w leczeniu atopowego zapalenia skóry.

W wyniku przeszukiwania odnaleziono następujące rekomendacje:

- HAS z 2021 wydaną dla baricytynibu [HAS 2021];
- NICE z 2021 roku wydaną dla baricytynibu [NICE 2021a];

- SMC z 2021 roku wydaną dla baricytyribu [SMC 2021].

Według informacji dostępnych na stronie AWMSG wydanie rekomendacji dla baricytyribu nie było możliwe z powodu złożenia wniosku do NICE [AWMSG 2020]. Na stronie NICE odnaleziono natomiast informację o planowanym wydaniu rekomendacji dla abrocycyribu u chorych w wieku ≥ 12 r.ż. z AZS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (planowana data wydania rekomendacji to styczeń 2022 roku) [NICE 2021b].

Opis odnalezionych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Rekomendacje zagraniczne wydane dla inhibitorów JAK w leczeniu AZS

Rekomendacja	Decyzja	Uzasadnienie
HAS 2021	Pozytywna/ Negatywna	<p>Komitet uznał, że faktyczna korzyść ze stosowania produktu leczniczego Olumiant® 2 mg i 4 mg (baricytyrib), tabletki powlekane, jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mała w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, którzy wymagają leczenia systemowego tylko w przypadku niepowodzenia, nietolerancji, przeciwwskazania do cyklosporyny; - niewystarczająca, aby uzasadnić refundację w odniesieniu do terapii alternatywnych dostępnych u chorych, u których nie powiodło się miejscowe i dotychczas leczenie cyklosporyną ze względu na brak danych porównawczych. <p>Komisja pozytywnie opiniuje wpisanie na listę leków refundowanych oraz na listę specjalności dopuszczonych do stosowania szpitalnego w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u osób dorosłych wymagających leczenia systemowego, w przypadku niepowodzenia, nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania cyklosporyny (dawkowanie zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu).</p> <p>Komisja wydaje negatywną opinię dotyczącą wpisania na listę leków refundowanych oraz na listę leków dopuszczonych do użytku u chorych, u których nie powiodło się leczenie cyklosporyną, ze względu na brak danych porównawczych.</p>
NICE 2021	Pozytywna (warunkowa)	<p>Baricytyrib jest zalecany jako opcja leczenia u dorosłych chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, pod warunkiem, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wykazano brak odpowiedzi na co najmniej 1 układową terapię immunosupresyjną taką jak cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu lub gdy terapie te nie są odpowiednie; • wnioskodawca dostarczy lek zgodnie z umową handlową. <p>Osobom z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, które nie zareagowały na co najmniej 1 ogólnoustrojowy lek immunosupresyjny, zazwyczaj oferuje się dupilumab lub najlepszą terapię wspomagającą. Dupilumab nie zawsze jest skuteczną opcją, a niektórzy chorzy przestają go stosować z powodu skutków ubocznych. Baricytyrib jest alternatywą dla dupilumabu i BSC. Prawdopodobnie będzie oferowany razem z miejscowymi kortykosteroidami.</p> <p>Wyniki badań klinicznych wskazują, że baricytyrib zmniejsza nasilenie i objawy atopowego zapalenia skóry w porównaniu z placebo. Baricytyrib nie był bezpośrednio porównywany z dupilumabem. Wyniki porównania pośredniego sugerują, że baricytyrib jest mniej skuteczny niż dupilumab.</p>

		Najbardziej prawdopodobne szacunki opłacalności baricytynibu mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego też baricytynib jest zalecany jako opcja w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, gdy co najmniej 1 ogólnoustrojowy lek immunosupresyjny nie zadziałał lub nie jest odpowiedni.
SMC 2021	Pozytywna (z ograniczeniem)	<p>Baricytynib jest rekomendowany do ograniczonego stosowania w ramach NHS Szkocji. Lek powinien być stosowany w leczeniu AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych będących kandydatami do terapii układowej, u których odnotowano niepowodzenie co najmniej 1 obecnej terapii układowej immunosupresyjnej z powodu nietolerancji, przeciwwskazań lub niewystarczającej kontroli choroby.</p> <p>Dane z 4 badań klinicznych III fazy wskazują na istotnie wyższą skuteczność BAR w odniesieniu do poprawy objawów i oznak AZS względem PLC, zarówno w przypadku monoterapii jak i terapii skojarzonej z kortykosteroidami stosowanymi miejscowo u chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>Ta rekomendacja ma zastosowanie tylko w kontekście zatwierdzonego programu dostępu dla chorych w ramach NHS Szkocji (PAS) zapewniającego wyniki efektywności kosztowej, na których oparto decyzję, lub PAS/cenę katalogową, która jest równoważna lub niższa.</p>

5.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁸ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczących finansowania produktu leczniczego Rinvoq™ (upadacytynib)⁹ w leczeniu AZS. Nie odnaleziono żadnego dokumentu wydanego przez AOTMiT dla inhibitorów JAK w rozpatrywanej populacji docelowej.

6. Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w np. 25 pkt 14 lit. C tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna

⁸ W tym również stanowiska

⁹ lub innych inhibitorów JAK; nie poszukiwano rekomendacji dla komparatorów

zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

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

Według informacji przedstawionych w rozdziale 4., wytyczne zalecają stosowanie w leczeniu AZS:

- **leczenie miejscowe:**
 - emolienty (stosowane jednocześnie z glikokortykosteroidami/inhibitorami kalcyneuryny);
 - glikokortykosteroidy;
 - inhibitory kalcyneuryny: takrolimus i pimekrolimus;
- **leczenie systemowe:**
 - leczenie przeciwdrobnoustrojowe;
 - leki antyhistaminowe;
 - doustne glikokortykosteroidy;
 - cyklosporyna A;
 - fototerapia;
 - dupilumab;
 - inne terapie: metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu.

W rozdziale 4.2 omówiono opcje terapeutyczne finansowane obecnie w Polsce w leczeniu AZS. Opcje te obejmują kortykosteroidy do stosowania na skórę i o działaniu ogólnoustrojowym, leki przeciwhistaminowe, cyklosporynę, azatioprynę, metotreksat (pozarejestryjne wskazanie), antybiotyki, leki przeciwwirusowe (w leczeniu zakażeń). Fototerapia jest świadczeniem gwarantowanym i jest finansowana w ramach procedury 99.821 w ramach katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych.

Ponadto nową opcją finansową w ramach programu lekowego u dorosłych chorych z ciężką postacią AZS jest również dupilumab. Lek ten jest finansowany u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia cyklosporyną oraz u których stwierdzono niepowodzenie fototerapii lub innej terapii ogólnej. Dupilumab nie jest obecnie finansowany w populacji poniżej 18 r.ż., przy czym w sierpniu 2021 r. otrzymał pozytywną, warunkową rekomendację Prezesa AOTMiT w leczeniu AZS u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat [REK AOTMiT 2021].

Lekiem zarejestrowanym w analizowanym wskazaniu jest również baricitynib, jednak aktualnie nie są dostępne w domenie publicznej informacji od toczącym się procesie refundacyjnym dla tego leku w leczeniu AZS.

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego do leczenia upadacytynibem kwalifikowani są chorzy spełniający łącznie kryteria:

- 1) wiek 12 lat i powyżej;
- 2) umiarkowana i ciężka postać AZS u chorych, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i spełniają jedno z poniższych kryteriów:
 - a. niepowodzenie leczenia cyklosporyną stosowaną w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed kwalifikacją do programu, albo
 - b. przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, które uniemożliwiają jej zastosowanie, albo
 - c. wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuowanie leczenia cyklosporyną.
- 3) dyskwalifikacja z fototerapii albo innej terapii systemowej, w tym do leczenia azatiopryną metotreksatem i mykofenolanem mofetilu.
- 4) niepowodzenie fototerapii lub innej terapii ogólnej
- 5) atopowe zapalenie skóry ze wskaźnikami:
 - a. EASI \geq 16 powierzchni skóry zmieniony chorobowo.

Biorąc pod uwagę informacje wskazane powyżej jako technologię alternatywną dla UPA należy wskazać w populacji:

- dorosłych z AZS o nasileniu umiarkowanym oraz młodzieży z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: **najlepsze leczenie wspomagające (BSC)**, tj. kontynuację dotychczasowego leczenia (w tym stosowanie kortykosteroidów oraz inhibitorów kalcyneuryny). Leczenie to stosuje się w połączeniu z terapią emolientową;
- dorosłych z AZS o nasileniu ciężkim: **dupilumab**.

6.1. Opis komparatorów

W tabeli poniżej przedstawiono opis opcji terapeutycznych wskazanych jako komparatory dla upadacytynibu w leczeniu AZS.

Tabela 9.
Charakterystyka komparatorów – część I

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie
Kortykosteroidy np. hydrokortyzon	Grupa farmakoterapeutyczna: kortykosteroidy, preparaty dermatologiczne, jednoskładnikowe, o słabym działaniu. Kod ATC: D 07 AA 02	14.08.2002 r.; Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.	Octan hydrokortyzonu jest syntetycznym kortykosteroidem o słabym działaniu przeciwzapalnym. Stosowany miejscowo wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwsłoneczne i obkurczające naczynia krwionośne.	<ul style="list-style-type: none"> • atopowe zapalenie skóry; • liszaj rumieniowaty; • rumień wielopostaciowy; • liszaj płaski o nasilonym świądzie; • łojotokowe zapalenie skóry; • różne postaci wyprysku, zwłaszcza wyprysk zliszajowaciasty; • łuszczyca owłosionej skóry głowy, łuszczyca zadawniona; • świerzbiączka; • kontynuacja leczenia silnie działającymi glikokortykosteroidami.
Inhibitory kalcyneuryny: takrolimus	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki dermatologiczne, kod ATC: D11AH01	28 luty 2002 r. LEO Pharma A/S	Mechanizm działania takrolimusu w AZS nie jest w pełni zrozumiały. Poczyniono następujące obserwacje, jednak znaczenie kliniczne tych obserwacji w AZS nie jest znane. Poprzez wiązanie się ze specyficzną cytoplazmatyczną immunofiliną (FKBP12) takrolimus hamuje zależne od wapnia kaskady	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie fazy ostrej <u>Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)</u> <p>Leczenie umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych w przypadkach braku dostatecznej odpowiedzi lub braku tolerancji na leczenie konwencjonalne, takie jak</p>

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie
			<p>przenoszenia sygnałów w limfocytach T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i syntezie IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 i innych cytokin, takich jak GM-CSF, TNF-α i IFN-γ.</p>	<p>miejscowe stosowanie kortykosteroidów.</p> <p><u>Dzieci (w wieku 2 lat i powyżej)</u></p> <p>Leczenie umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dzieci w przypadkach, gdy konwencjonalne leczenie, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów nie przyniosło oczekiwanego rezultatu.</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie podtrzymujące <p>Leczenie umiarkowanych do ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry w celu zapobiegania nawrotom i przedłużenia okresów bez nawrotów u pacjentów, u których z dużą częstością występuje zaostrzenie choroby (tj. 4 razy w roku lub częściej) i którzy początkowo odpowiadali na leczenie takrolimusem w maści dwa razy na dobę przez okres maksymalnie 6 tygodni (zmiany całkowicie ustąpiły, prawie całkowicie ustąpiły lub są łagodne).</p>
Dupilumab	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: inne preparaty dermatologiczne, środki na zapalenie skóry, z wyłączeniem kortykosteroidów, kod ATC:D11AH05</p>	<p>26 września 2017 r.; Sanofi-aventis groupe</p>	<p>Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13. IL-4 i IL-13 są głównymi czynnikami chorób zapalnych typu 2, takich jak atopowe zapalenie skóry i astma. Blokowanie szlaku IL-4/IL-13 za</p>	<p>M.in. w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego; w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia ogólnego</p>

Komparator	Grupa farmako- terapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie
			pomocą dupilumabu u chorych zmniejsza liczbę mediatorów zapalenia typu 2	

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich ChPL i *Obwieszczenia MZ*

Tabela 10.
Charakterystyka komparatorów – część II

Komparator	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁰)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
Kortykosteroidy np. hydrokortyzon	Podanie miejscowe na skórę. Nakładać niewielką ilość kremu na miejsce zmienione chorobowo 2 lub 3 razy na dobę	b/d	Finasowanie w ramach: katalog A; D Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, powikłania skórne u chorych na nowotwory – w przypadkach innych niż określone w ChPL (poza-rejestracyjne) Poziom odpłatności: 30%, 50%, bezpłatnie
Inhibitory kalcyneuryny: takrolimus	<u>Leczenie fazy ostrej</u> Maść Protopic może być stosowana w leczeniu krótkotrwałym lub długotrwałym leczeniu przerywanym. Nie należy stosować produktu w sposób ciągły długotrwałe. Leczenie maścią Protopic należy rozpocząć, gdy wystąpią pierwsze przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby. Maść Protopic należy stosować na każdy chorobowo	Częste: • miejscowe zakażenie skóry niezależnie od specyficznej etiologii obejmujące m.in.: wyprysk opryszczkowy, zapalenie mieszków włosowych, zakażenie skóry wywołane wirusem <i>Herpes simplex</i> ,	Brak finansowania

¹⁰ Gdy brak zdarzeń występujących bardzo często

Komparator	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁰)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	<p>zmieniony obszar skóry do czasu, gdy zmiany całkowicie ustąpią, prawie całkowicie ustąpią lub staną się łagodne. Następnie rozważa się, czy u pacjentów właściwe jest zastosowanie leczenia podtrzymującego (patrz poniżej).</p> <p>W przypadku pierwszego nawrotu objawów choroby, należy wznowić leczenie.</p> <p><i>Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)</i> Leczenie należy rozpocząć od stosowania produktu Protopic 0,1% maść dwa razy na dobę i kontynuować do czasu ustąpienia zmian. Jeżeli objawy choroby powrócą, należy ponownie rozpocząć leczenie stosując Protopic 0,1% maść dwa razy na dobę. Jeżeli pozwala na to stan kliniczny, należy podjąć próbę zmniejszenia częstości nanoszenia maści lub zastosować produkt o mniejszej mocy - Protopic 0,03% maść.</p> <p>Ogólnie poprawę obserwuje się w ciągu jednego tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Jeżeli po dwóch tygodniach od rozpoczęcia leczenia nie obserwuje się objawów poprawy, należy rozważyć inne opcje leczenia.</p> <p><i>Osoby starsze</i> Nie przeprowadzono określonych badań u osób starszych. Jednakże dostępne dane kliniczne dotyczące tej grupy pacjentów, nie wskazują na konieczność jakiegokolwiek dostosowania dawki.</p> <p><i>Populacja dzieci i młodzieży</i> U dzieci (w wieku 2 lat i powyżej) należy stosować produkt o mniejszej mocy - Protopic 0,03% maść. Leczenie należy rozpocząć od stosowania maści dwa razy na dobę przez okres do trzech tygodni. Następnie częstość</p>	<p>zakażenie wywołane wirusami <i>Herpes</i>, wysiew ospopodobny Kaposiego;</p> <ul style="list-style-type: none"> • nietolerancja alkoholu (wypieki lub podrażnienie skóry po spożyciu napojów alkoholowych); • parestezje i dyzestezje (zwiększona wrażliwość skóry, uczucie pieczenia); • świąd; • ciepło w miejscu podania, rumień w miejscu podania, ból w miejscu podania, podrażnienie w miejscu podania, parestezja w miejscu podania, wysypka w miejscu podania. <p>Bardzo częste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pieczenie w miejscu podania, świąd w miejscu podania. 	

Komparator	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁰)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	<p>stosowania należy zmniejszyć do jednego razu na dobę do czasu ustąpienia zmian (patrz punkt 4.4).</p> <p>Do czasu uzyskania dalszych danych, nie należy stosować maści Protopic u dzieci w wieku poniżej 2 lat.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące</u></p> <p>U pacjentów, którzy stosowali maść z takrolimusem 2 razy na dobę i odpowiadali na leczenie trwające do 6 tygodni (zmiany całkowicie ustąpiły, prawie całkowicie ustąpiły lub są łagodne) właściwe jest wdrożenie leczenia podtrzymującego.</p> <p><i>Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)</i> Pacjenci dorośli powinni stosować produkt Protopic 0,1% maść. Maść Protopic, aby zapobiec zaostrzeniu choroby, należy nanosić raz na dobę przez dwa dni w tygodniu (np. w poniedziałek i w czwartek) na powierzchnię skóry zazwyczaj objętą atopowym zapaleniem. Należy zachować 2–3 dniowe przerwy w leczeniu między nanoszeniem maści.</p> <p>Po 12 miesiącach leczenia lekarz powinien ocenić stan pacjenta i zdecydować, czy kontynuować leczenie podtrzymujące pomimo braku danych o bezpieczeństwie leczenia podtrzymującego, prowadzonego dłużej niż przez 12 miesięcy.</p> <p>W przypadku nawrotu objawów należy powrócić do leczenia maścią dwa razy na dobę (patrz powyżej „Leczenie fazy ostrej”). <i>Osoby starsze</i></p>		

Komparator	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁰)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	<p>Nie przeprowadzono określonych badań u osób starszych (patrz powyżej „Leczenie fazy ostrej”).</p> <p><i>Populacja dzieci i młodzieży</i></p> <p>U dzieci (w wieku 2 lat i powyżej) należy stosować produkt o mniejszej mocy - Protopic 0,03% maść.</p> <p>Maść Protopic, aby zapobiec zaostrzeniom choroby, należy nanosić raz na dobę przez dwa dni w tygodniu (np. w poniedziałek i w czwartek) na powierzchnię skóry zazwyczaj objętą atopowym zapaleniem. Należy zachować 2–3 dniowe przerwy w leczeniu między nanoszeniem maści. Ocena stanu dziecka po 12 miesiącach leczenia powinna uwzględniać wstrzymanie leczenia do czasu rozważenia potrzeby jego kontynuowania i oceny przebiegu choroby.</p> <p>Maści Protopic nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat do czasu uzyskania dalszych danych.</p>		
Dupilumab	<p>Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych chorych z AZS to dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych. Zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży przedstawiono szczegółowo w ChPL.</p>	<p>Odczyny w miejscu wstrzyknięcia</p>	<p>Finasowanie w ramach programu lekowego B.124</p> <p>Wskazanie: Ciężka postać atopowego zapalenia skóry u dorosłych chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia cyklosporyną oraz u których stwierdzono niepowodzenie fototerapii lub innej terapii ogólnej.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich ChPL i *Obwieszczenia MZ*

7. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

Ocena stopnia nasilenia zmian chorobowych pozwala na ocenę zaawansowania choroby i wybór odpowiedniej opcji terapeutycznej oraz umożliwia określenie skuteczności leczenia, zarówno w codziennej praktyce, jak i w badaniach klinicznych. Jak wskazano w rozdziale 3.4.1 u chorych z AZS zalecane jest monitorowanie nasilenia zmian chorobowych. W tym celu stosuje się dedykowane temu zagadnieniu skale np. SCORAD, EASI. Skale te szczegółowo omówiono w rozdziale 3.4.1. [Bożek 2016].

Oceni należy poddać także nasilenie poszczególnych objawów choroby. Świąd jest najbardziej charakterystyczną cechą AZS, ale też najbardziej uporczywą i trudną w leczeniu. Drapanie skóry prowadzi podrażnienia, powstawania nadżerek i nasilenia stanu zapalnego. Celem leczenia jest więc zmniejszenie nasilenia objawów choroby np. odczuwania uczucia świądu i zablokowanie odruchu drapania [Narbutt 2021].

Należy także pamiętać iż przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd istotnie obniżają jakość życia chorych. Konieczność systematycznego, czasochłonnego leczenia miejscowego także negatywnie wpływa na jakość życia chorych. Uznaje się, że jakość życia chorych na AZS jest niższa niż chorych z cukrzycą typu I [Gałązka-Sobotka 2020]. W związku z tym w rozpatrywanej jednostce chorobowej istotna jest ocena jakości życia chorych np. na podstawie skali DLQI.

Choroba może wpływać także na zaburzenia snu, możliwość wykonywania pracy czy uczestnictwo w zajęciach szkolnych. Zaburzenia snu obserwowane w AZS obejmują trudności z zasypianiem, częste epizody przebudzenia, krótszy czas snu i uczucie nieodpowiedniego snu. Zaburzenia snu wpływają na funkcjonowanie w ciągu dnia i wydajność pracy (prezenteizm) [Narbutt 2021, Gałązka-Sobotka 2020]. Punkty końcowe dotyczące zaburzeń snu, absencji w szkole i pracy oraz produktywności również powinny być rozważone w analizowanej populacji chorych.

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje, w ramach *Analizy klinicznej* dla leku Rinvoq™ (upadacytyrib) stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- nasilenie zmian chorobowych (np. skala SCORAD, EASI);
- redukcja objawów choroby np. świądu;
- stosowanie kortykosteroidów;
- jakość życia (np. DLQI);
- profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

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

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie z zaleceniami określonymi w *Wytycznych AOTMiT* ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji. Dodatkowo zdecydowano, aby przedstawić w raporcie wyniki dla krótszych okresów obserwacji, które zostaną zdefiniowane *apriori* w kilku punktach czasowych np. EASI-75 w 2., 4. Wyniki te pozwalają również na wyciągnięcie wniosków o szybkości działania leku.

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według *Wytycznych*

AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

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

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

8. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenia MZ] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.1 [Higgins 2020].

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

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

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

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności.

9. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Rinvoq™ (upadacytynib), wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określający ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 11.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Chorzy od 12 r.ż. na atopowe zapalenie skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.</p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego <i>Programu lekowego Leczenie atopowego zapalenia skóry</i>.</p> <p>Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnej populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia
Interwencja	Upadacytynib w dawce 15 mg na dobę lub 30 mg na dobę. Szczegółowe zasady dawkowania zgodne z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego Rinvoq™</i> .	Inne niż wymienione
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> w populacji dorosłych z AZS o nasileniu umiarkowanym oraz młodzieży z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: najlepsze leczenie wspomagające (BSC), tj. kontynuację dotychczasowego leczenia (w tym stosowanie kortykosteroidów oraz inhibitorów kalcyneuryny). Leczenie to stosuje się w połączeniu z terapią emolientową w populacji dorosłych z AZS o nasileniu ciężkim: dupilumab. 	Inne niż wymienione
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie lub zmiana nasilenia choroby oceniano za pomocą następujących skali np: <ul style="list-style-type: none"> EASI; IGA; NRS; SCORAD; POEM; stosowanie kortykosteroidów; stosowanie terapii ratunkowych; jakość życia; profil bezpieczeństwa. 	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). ¹¹	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	
	Publikacje pełnotekstowe Komentarz: Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały <u>dotatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.</u>	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dotatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dotatkowe (dotatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d

¹¹ kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

10. Załączniki

10.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ

Tabela 12.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 6

11. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria rozpoznania zaproponowane przez Hanifina i Rajkę	16
Tabela 2. Kryteria rozpoznania atopowego zapalenia skóry u dzieci wg <i>UK Working party's diagnostic criteria</i>	16
Tabela 3. Skale stosowane w do oceny nasilenia zmian chorobowych i jakości życia w przebiegu AZS	18
Tabela 4. Dane NFZ w zakresie liczby chorych na AZS w Polsce	25
Tabela 5. Dane NFZ w zakresie liczby dorosłych chorych na AZS w Polsce	25
Tabela 6. Opis zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia AZS	30
Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego Rinvoq™	61
Tabela 8. Rekomendacje zagraniczne wydane dla inhibitorów JAK w leczeniu AZS	65
Tabela 9. Charakterystyka komparatorów – część I	69
Tabela 10. Charakterystyka komparatorów – część II	71
Tabela 11. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	79
Tabela 12. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	82

13. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Abbvie 2018	Abbvie, AbbVie's Upadacitinib Granted Breakthrough Therapy Designation from the U.S. Food and Drug Administration for Atopic Dermatitis, https://news.abbvie.com/news/abbvies-upadacitinib-granted-breakthrough-therapy-designation-from-us-food-and-drug-administration-for-atopic-dermatitis.htm (data dostępu: 23.07.2021 r.)
ab. konf. Silverberg 2020b	Silverberg J.I., Simpson E.L., Litcher-Kelly L., i in., Psychometric evaluation of three patient-reported outcome questionnaires assessing the symptoms and impacts of atopic dermatitis in adults and adolescents, Revolutionizing Atopic Dermatitis (RAD) Congress, 2020
AOTMI 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
AWA 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD-10 L20)” Analiza weryfikacyjna, 22.07.2021 r. 1-94
Baranowska 2014	Baranowska A., Krajewska-Kułak E., Jankowiak B., Ocena jakości życia pacjentów z trądzikiem pospolitym (acne vulgaris) – z wykorzystaniem skal DLQI i CAD1, Probl Hig Epidemiol 2014, 95 (3): 713-722
Bożek 2016	Bożek A., Reich A., Metody oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry, Przegl Dermatol 2016, 103, 479–485
ChPL Allertec®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Allertec®, http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Allertec_syrop_5mg_5ml.pdf (data dostępu: 23.07.2021 r.)
ChPL Dupixent®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dupixent®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 23.07.2021 r.)
ChPL Equoral®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Equoral®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Equoral_kap_ela_25_50_100.pdf (data dostępu: 23.07.2021 r.)
ChPL Hydrocortisonum-AFP®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydrocortisonum AFP®, http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Hydrocortisonum_AFP_krem_10mg_g.pdf (data dostępu: 23.07.2021 r.)
ChPL Imuran®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imuran®, http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Imuran_tabl_powl_50_mg_2778.pdf (data dostępu: 23.07.2021 r.)
ChPL Methotrexat-Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe®, http://leki.urpl.gov.pl/files/26_MethotrexatEbewe.pdf (data dostępu: 23.07.2021 r.)
ChPL Rinvoq™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq™, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 28.09.2021 r.)
Gałązka-Sobotka 2020	Gałązka-Sobotka M., Samselska D., Sytuacja osób dorosłych chorujących na atopowe zapalenie skóry w Polsce, Warszawa, 2020, 1-48
Guttman-Yassky 2021	
Higgins 2020	Higgins J.P.T., Thomas J., Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 6.1, 2020, https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu 4.07.2021 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Jahnz-Różyk 2021	Jahnz-Różyk K., Narbutt J., Owczarek W., Atopowe zapalenie skóry w Polsce, Marzec 2021, 1-73
Kardynał 2020	Kardyla A., Inhibitory kinaz JAK – zastosowanie w leczeniu chorób autoimmunologicznych, https://mtz-clinical.pl/wp-content/uploads/2020/12/Artykul-Aga-Kardynał.pdf (data dostępu: 23.07.2021 r.)
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tomi.pdf (data dostępu: 11.07.2021 r.)
Narbutt 2021	Narbutt J., Choroby alergiczne skóry w praktyce lekarza rodzinnego, Edra Urban & Partner, Wrocław 2021, 1-15
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r.
OP AOTMiT 2020	AOTMiT, Opinia nr 91 /2020 z dnia 21 sierpnia 2020 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Dupixent (dupilumab) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, 2020, 1-11
REK AOTMiT 2020	AOTMiT, Rekomendacja nr 47/2020 z dnia 18 sierpnia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)”, 2020, 1-12
REK AOTMiT 2021	AOTMiT, 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 [...] postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD 10 L20)”, 2021, 1-11
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Ustawa 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
Zarządzenie 25/2020/DSOZ	Zarządzenia Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ, https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-252020dsoz,7136.html (data dostępu: 23.07.2021 r.)
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AWMF 2021	Werfel T., Heratizadeh A, Aberer W. i in., Update “Systemic treatment of atopic dermatitis” of the S2k-guideline on atopic dermatitis. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ddg.14371 , 2021, 19.1: 151-167
AWMSG 2020	All Wales Medicines Strategy Group, baricitinib (Olumiant®), https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/baricitinib-olumiant1/ (data dostępu: 23.07.2021 r.)
CADTH 2021	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, UPA< https://www.cadth.ca/upadacitinib-1 (data dostępu: 23.07.2021 r.)
EAACI 2020	Agache I., Akdis C., Akdis M. i in., EAACI Biologicals Guidelines—dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/all.14690 (data dostępu: 23.07.2021 r.)
EDF / EADV / EAACI / ETFAD / EFA / ESDaP / ESPD /	Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I, JEADV, 2018, 32, 5: 657 – 682

Referencja	Opis bibliograficzny
GA2LEN / UEMS 2018a	
EDF / EADV / EAACI / ETFAD / EFA / ESDaP / ESPD / GA2LEN / UEMS 2018b	Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II, JEADV, 2018, 32, 6: 850 – 878
ETFAD/EADV 2020	Wollenberg A, Christen-Zach S, Taieb A, i in., ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children, JEADV, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdv.16892 (data dostępu: 23.07.2021 r.)
HAS 2021	Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 3 FEVRIER 2021, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18912_OLUMIANT_PIC_EI_DA_AvisDef_CT18912.pdf (data dostępu: 23.07.2021 r.)
NICE 2020	National Institute for Health and Excellence, Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management, https://www.nice.org.uk/guidance/cg57 (data dostępu: 23.07.2021 r.)
NICE 2021	National Institute for Health and Excellence, Upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis in people aged 12 and over [ID3733], https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10597 (data dostępu: 23.07.2021 r.)
NICE 2021a	National Institute for Health and Excellence, Baricitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis, https://www.nice.org.uk/guidance/ta681/resources/baricitinib-for-treating-moderate-to-severe-atopic-dermatitis-pdf-82609375014853 (data dostępu: 23.07.2021 r.)
NICE 2021b	National Institute for Health and Excellence, Abrocitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis in people aged 12 and over, https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10764 (data dostępu: 23.07.2021 r.)
PTD / PTA / PTP / PTMR 2020	Nowicki R.J, Trzeciak M, Rudnicka L, et al. Biological drugs in the treatment of atopic dermatitis –current recommendations of the Polish Dermatological Society, the Polish Society of Allergology, the Polish Pediatric Society and the Polish Society of Family Medicine, Adv Dermatol Allergol 2020; XXXVII (5): 617-624
PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019a	Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, i in., Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część I. Profilaktyka, leczenie miejscowe i fototerapia; Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology 2019; 6, 3: 69–80
PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019b	Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, i in., Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część II. Leczenie ogólne oraz nowe metody terapii atopowego zapalenia skóry; Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2019, 106
SIDeMaST / ADOI / AAIIITO / SIAAIC / SIAIP / SIDAPA / SIDerP 2020	Calzavara-Pinton P., Fortina A.B., Bonamonte D. et al. Diagnosis and management of moderate to severe atopic dermatitis in adolescents. A Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists and Public Health (ADOI), the Italian Association of Hospital and Territorial Allergists and Immunologists (AAIIITO), 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), G Ital Dermatol Venereol, 2020 May 21. doi: 10.23736/S0392-0488.20.06654-7

Referencja	Opis bibliograficzny
SMC 2021	Scottish Medicines Consortium, Baricitinib 2mg and 4mg film-coated tablets (Olumiant®), https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6030/baricitinib-olumiant-final-may-2021-for-website.pdf (data dostępu: 23.07.2021 r.)
