

Analiza efektywności klinicznej

Momecutan[®] (1 mg/g, maść)

w leczeniu wszelkich stanów zapalnych
i świądu skóry, reagujących na leczenie
miejscowe glikokortykosteroidami

Analiza Efektywności Klinicznej

Autorzy:

1. SPIS TREŚCI

1.	SPIS TREŚCI	2
2.	INDEKS SKRÓTÓW	4
3.	STRESZCZENIE	7
4.	CEL OPRACOWANIA	12
5.	METODYKA DLA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	13
5.1.	Źródła danych	13
5.2.	Etapy selekcji badań	13
5.3.	Kryteria włączenia i wykluczenia	13
6.	PRZEGLĄD OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	15
7.	METODYKA DLA BADAŃ PIERWOTNYCH	18
7.1.	Ekstrakcja danych	18
7.2.	Źródła danych	18
7.3.	Etapy selekcji badań	19
7.4.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań	20
7.5.	Ocena wiarygodności	22
7.6.	Metody analizy i syntezy danych	22
7.6.1.	Analiza statystyczna	22
7.7.	Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych	24
8.	WYNIKI PRZEGLĄDU EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ	26
8.1.	Zidentyfikowane badania dla ocenianej interwencji	26
9.	OCENA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ FUROINIANU MOMETAZONU	27
9.1.	Wyniki wyszukiwania	27
9.2.	Metodyka badań	29
9.3.	Populacja	32
9.4.	Interwencja	34
9.5.	Punkty końcowe	35
9.6.	Skuteczność kliniczna	38
9.6.1.	Odpowiedź na leczenie (poprawa ocenianej zmiany)	38
9.6.2.	Jakość życia	44
9.6.3.	Satysfakcja z leczenia	45
9.7.	Bezpieczeństwo	45
9.7.1.	Utrata pacjentów z badania	46
9.7.2.	Zdarzenia niepożądane	47
9.8.	Podsumowanie wyników	49
10.	UZUPEŁNIAJĄCA ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ	53
10.1.	Skuteczność praktyczna	53
11.	DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA	56
11.1.	Dane na podstawie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL)	57
11.2.	Dane na temat bezpieczeństwa FDA, EMA, URPL	59
11.2.1.	FDA	59
11.2.1.	EMA	59
11.2.2.	URPL	59
11.3.	Profil bezpieczeństwa mometazonu na podstawie światowych baz danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych	60
11.3.1.	DAEN (<i>Database of Adverse Event Notifications</i>)	60

11.3.2. Food and Drug Administration (baza FAERS)	61
11.4. Profil bezpieczeństwa mometazonu na podstawie randomizowanych badań klinicznych	62
11.5. Profil bezpieczeństwa mometazonu na podstawie nierandomizowanych badań klinicznych	65
12. WNIOSKI Z ANALIZY GŁÓWNEJ	66
13. WNIOSKI Z DODATKOWEJ OCENY BEZPIECZEŃSTWA.....	67
14. OGRANICZENIA	68
15. DYSKUSJA	70
16. WKŁAD PRACY	76
17. ZAŁĄCZNIKI	77
17.1. Strategie wyszukiwania	77
17.2. Strategia wyszukiwania (badania niepublikowane).....	80
17.3. Ocena wiarygodności badań	81
17.3.1. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych została przedstawiona w skali JADAD	81
17.3.2. Ocena wiarygodności dla badań innych niż randomizowane.....	85
17.4. Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach	89
17.5. Formularz ekstrakcji danych	92
18. LISTA BADAŃ WYKLUCZONYCH	93
19. SPIS DIAGRAMÓW.....	98
20. SPIS TABEL	99
21. REFERENCJE	101

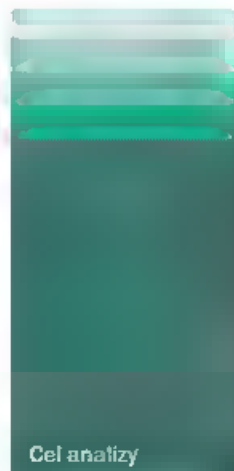
2. Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
AKZS		Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry
AOTMIT		Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD		Analiza Problemu Decyzyjnego
AZS		Atopowe zapalenie skóry
BAD	<i>British Association of Dermatologists</i>	
bd		Brak danych
BID	<i>Two Times a day</i>	2 razy dziennie
BSA	<i>Body Surface Area</i>	Wskaźnik powierzchni ciała
ChPL		Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	<i>Confidence interval</i>	Przedział ufności
DAEN	<i>Database of Adverse Events Notifications</i>	
DCF	<i>Data Collection Form</i>	Arkusz ekstrakcji danych
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>	Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia
dn.		Dnia
EASI	<i>Eczema Area and Severity index</i>	
EDF	<i>European Dermatology Forum</i>	
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	Europejska Agencja Leków
ESCD	<i>European Society of Contact Dermatitis</i>	
FAERS	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>	
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	Agencja ds. Żywności i Leków
FLU		Flutykazon (propionian flutykazonu)
g		gram
GKS		Glikokortykosteroidy (zamiennie: steroidy, kortykosteroidy)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>	Ocena Technologii Medycznych

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
HYD		Hydrokortyzon
IgE		Przeciwciała (immunoglobuliny) klasy E.
ITT	<i>Intention-to-treat</i>	
KLO		Klobetazol (propionian klobetazolu)
KZS		Kontaktowe zapalenie skóry
max.	<i>Maximum</i>	Maksymalny
mg		Miligram
MOM		Mometazon (furoinian mometazonu) - dawna nazwa pirośfuzan mometazonu
msc		Miesiąc
MZ		Ministerstwo Zdrowia
NA	<i>Not applicable</i>	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>	
NFZ		Narodowy Fundusz Zdrowia
NNT	<i>Number needed to treat</i>	
NNH	<i>Number needed to harm</i>	
OR	<i>Odds-ratio</i>	iloraz szans
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>	Wskaźnik nasilenia łuszczycy
PICOS	<i>Population, intervention, comparators, outcomes, study</i>	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne, typ badania
PL		Placebo
pts	<i>Patients</i>	Pacjenci
PTD		Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PUVA	<i>Psoralen Ultra-Violet A</i>	Fotokemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów
RB	<i>Relative benefit</i>	Korzyść względna
RR	<i>Risk-ratio</i>	Ryzyko względne
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>	Randomizowane badanie kliniczne

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
SCORAD	Severity Scoring of Atopic Dermatitis	
SD	Standard deviation	Odchylenie standardowe
tyg.		Tygodni
URPL		Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UV		Ultrafiolet
WHO	World Health Organization	Światowa Organizacja Zdrowia
W-AZS		Punktowy wskaźnik nasilenia i rozległości stanu zapalnego skóry u chorych na atopowe zapalenie skóry
ww.		Wyżej wymienione

3. Streszczenie

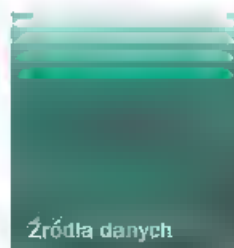


Celem opracowania jest wykazanie, że furoinian mometazonu (*Momecutan*[®]) w postaci maści w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne wykazuje lepszą skuteczność kliniczną i lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do propionianu flutykazonu w postaci maści podawanego raz lub dwa razy dziennie.

Propionian flutykazonu w postaci maści podawany raz lub dwa razy dziennie uznano za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji (produktu leczniczego *Momecutan*[®]).

Flutykazon (podawany w maści) jest najbardziej adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji ponieważ:

- należy do tej samej grupy farmakoterapeutycznej (ATC), co mometazon;
- należy do tej samej grupy według klasyfikacji europejskiej i amerykańskiej, co oceniana interwencja;
- jest jedynym aktualnie refundowanym silnym GKS (grupa limitowa 56.0). W latach 2012-2013 mometazon był również refundowany w ramach ww. grupy limitowej 56.0.



Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w bazach medycznych: *MEDLINE* (przez *PubMed*); *EMBASE*; *Cochrane Library* oraz *CRD*. Sprawdzone również doniesienia ze źródeł takich jak: rejestry badań klinicznych przez *ClinicalTrials.gov*, odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych, czasopisma medyczne: *Dermatologia Praktyczna*, *Dermatologia kliniczna*, *Przegląd Dermatologiczny*, *The Journal of Dermatology* oraz strony organizacji: Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD), *British Association of Dermatologists (BAD)*, *American Academy of Dermatology (AAD)*, *European Society of Contact Dermatitis (ESCD)* oraz *European Dermatology Forum (EDF)*.



Oceny efektywności klinicznej dokonano zgodnie z wytycznymi AOTMiT, jak również zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)*. [1, 2, 3]

Ocena zgodności niniejszej analizy klinicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań została przedstawiona w załączniku 17.4.

Do analizy głównej włączono badania randomizowane, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono zostały badania >50 pacjentów, które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej m.in. ze względu na nieadekwatną grupę kontrolną czy brak randomizacji, oceniające MOM w postaci maści raz dziennie. Dodatkowo, uwzględniano dane z następujących źródeł: ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL i FDA. W celu zidentyfikowania działań niepożądanych występujących rzadko i które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, przeszukano światowe bazy danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych: FDA (baza FAERS); *Database of Adverse Event Notifications (DAEN)*.

W celu zidentyfikowania dowodów naukowych dla skuteczności praktycznej MOM, w pierwszej kolejności przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie pod kątem identyfikacji badań obserwacyjnych, w przypadku braku zidentyfikowania tego typu badań, włączono badania eksperymentalne bez randomizacji.

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych umożliwiła skala JADAD. Do oceny badań innych niż randomizowane zastosowano skalę NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*) lub skalę NICE, natomiast ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w skali GRADE. Analiza statystyczna została dokonana zgodnie z zasadami EBM (*Evidence Based Medicine*). Ilościowa synteza wyników badań pierwotnych została wykonana z użyciem programu *Review Manager 5.3*.

Wyniki
wyszukiwania

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 randomizowane próby kliniczne (*De Villez 1998, Pei 2001*), w których porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo ocenianych interwencji u pacjentów zgodnych z wnioskowanymi wskazaniami dla mometazonu (AZS i łuszczyca).

Wytyczne EMA [29] wskazują AZS i łuszczycę jako główne dermatozy, na których powinny być przeprowadzane badania kliniczne z wykorzystaniem GKS w leczeniu zmian skórnych. Ponadto, na podstawie tych jednostek chorobowych można ekstrapolować wyniki dla innych chorób skórnych m.in. dla kontaktowego zapalenia skóry z podrażnienia lub alergiczne, które stanowią jedne ze wskazań ujętych w ChPL dla ocenianej interwencji. A zatem możemy stwierdzić, że wyniki przeglądu na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych (*De Villez 1998, Pei 2001*) można przełożyć oraz uogólnić na całkowitą populację wnioskowaną, tym bardziej, że nadrzędnym celem leczenia GKS jest wpływ na zmianę, a nie na leczenie systemowe choroby.

Badanie *De Villez 1998* stanowi randomizowane badanie kliniczne typu *evaluator-blind* przeprowadzone w schemacie grup równoległych, bezpośrednio porównujące mometazon aplikowany raz dziennie z flutykazonem podawanym 2 razy dziennie w leczeniu zmian skórnych u pacjentów z łuszczycą. Obie interwencje aplikowane były na zmiany skórne w postaci maści.

W publikacji *Pei 2001* opisano randomizowane badanie kliniczne analizujące bezpośrednio efektywność kliniczną mometazonu w porównaniu z flutykazonem w leczeniu zmian skórnych u pacjentów pediatrycznych z atopowym zapaleniem skóry. W badaniu pacjentów losowo przydzielono do 4 grup terapeutycznych: 1) mometazonu, 2) flutykazonu, 3) mometazonu podawanego wraz z mokrym opatrunkiem oraz 4) flutykazonu podawanego wraz z mokrym opatrunkiem. Obie interwencje podawane były w maści, raz dziennie.

Zgodnie z wytycznymi PTD 2015 [25] dla atopowego zapalenia skóry u dzieci od 6 msc do 10 r.ż. z ciężką postacią AZS (liczba punktów w skali SCORAD>50) należy rozważyć zastosowanie terapii ang. wet *wrap therapy* (WWT), czyli metody tzw. mokrych opatrunków (w ramach, której stosuje się głównie emolienty i GKS). Jednak według opinii ekspertów medycznych metoda ta nie jest powszechnie stosowana ze względu na ograniczony dostęp w Polsce do tego rodzaju opatrunków. Wobec powyższego, autorzy niniejszego raportu przedstawili głównie dane dla porównania MOM vs FLU w postaci maści, a jedynie dodatkowo przedstawiono wyniki dla grup terapeutycznych z uwzględnieniem mokrych opatrunków.

Spośród zidentyfikowanych prób klinicznych oceniających efektywność MOM w populacji docelowej (*De Villez 1998, Pei 2001*), badanie *De Villez 1998* charakteryzuje się najwyższą wiarygodnością (próba wieloośrodkowa, przeprowadzona na stosunkowo dużej populacji). Z kolei badanie *Pei 2001* charakteryzuje się niższą wiarygodnością z uwagi na: małą liczebność próby (40 dzieci), dane z jednego ośrodka badawczego.

W związku z powyższym możemy stwierdzić, że badanie *De Villez 1998* jest kluczowym (głównym) badaniem włączonym do analizy klinicznej, a jego wyniki będą podstawą analizy efektywności kosztowej.

Analiza
efektywności
klinicznej
mometazonu
w leczeniu
wszelkich stanów
zapalnych
i świądu skóry

Skuteczność kliniczna

Głównym punktem końcowym analizowanym w badaniach była odpowiedź na leczenie, która dotyczyła poprawy zmiany skórnej po okresie leczenia. Sposób definiowania odpowiedzi na leczenie uwzględnia różne aspekty i sposoby dokonywania pomiaru. W badaniu *De Villez 1998* odpowiedź na leczenie definiowano, jako: 1) poprawę objawów zmian skórnych w przebiegu łuszczycy (ocena za pomocą 4-stopniowej skali); 2) ocenę zmian skórnych zaobserwowaną przez pacjenta, określoną jako dobra, doskonała, bez zmian skórnych. Z kolei w badaniu *Pei 2001* odpowiedź na leczenie definiowano, jako wskaźnik ciężkości zmian skórnych określony za pomocą 3-stopniowej skali.

❖ **Odpowiedź na leczenie (poprawa ocenianej zmiany skórnej zaobserwowana przez pacjenta):** W badaniu *De Villez 1998* wyższą skuteczność dla odpowiedzi na leczenie, czyli poprawę ocenianej zmiany skórnej zaobserwowanej przez pacjenta odnotowywano u 78% pacjentów z grupy MOM w porównaniu do grupy FLU 35%. Obliczona korzyść względna wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Potwierdzeniem przewagi klinicznej ocenianej interwencji jest również obliczony dla analizowanego punktu końcowego parametr NNT: 3 (95% CI: 2; 4).

Odpowiedź na leczenie (procentowa poprawa objawów zmian skórnych): W badaniu *De Villez 1998*, większą procentową poprawę zmian skórnych, aż o 66,8% na koniec leczenia, zaobserwowano u pacjentów stosujących mometazon w postaci maści

w porównaniu do 56,2% poprawy w grupie otrzymującej flutykazon ($p < 0,1$).

- ❖ **Calkowita kliniczna odpowiedź na leczenie:** Również lepszą całkowitą odpowiedzią na leczenie, określoną jako doskonała poprawa zmian skórnych ($\geq 75\%$) uzyskano w grupie MOM w porównaniu do FLU ($p < 0,1$).
- ❖ **Odpowiedź na leczenie (poprawa stopnia ciężkości zmian skórnych):** W badaniu *Pei 2001* odnotowano znamienne klinicznie poprawę stopnia ciężkości zmian skórnych w grupie leczonej MOM już po 2 tygodniach leczenia. Liczba punktów z 40 po 2 tygodniach jego stosowania zmalała prawie o połowę i utrzymywała stałą wartość, aż do zakończenia leczenia. Z kolei ciężkość choroby po 2 tygodniach stosowania FLU wzrosła z 36,5 do 41 punktów i dopiero po 4 tygodniach zmalała do wartości 30 punktów. Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji, w grupie FLU nie odnotowano znamiennej statystycznej poprawy stopnia ciężkości zmian skórnych.
- ❖ **Odpowiedź na leczenie (poprawa rozległości zmian skórnych):** W badaniu *Pei 2001* u pacjentów stosujących wyłącznie same maści (MOM i FLU) nie uzyskano znamiennej statystycznej poprawy w rozległości zmian skórnych po 4 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych.
- ❖ **Jakość życia:** W badaniu *Pei 2001* w obu grupach terapeutycznych MOM i FLU pacjenci zauważyli ustępowanie objawów AZS, jednak zmiana ta nie była znamiennej statystycznie. Z kolei w grupach gdzie GKS stosowano w terapii metodą mokrych opatrunków uzyskano znamiennej statystyczną subiektywną poprawę w jakości życia w obu analizowanych grupach terapeutycznych, przy czym większą poprawę uzyskano w grupie stosującej MOM waz z opatrunkami w odniesieniu do grupy otrzymującej FLU wraz opatrunkami.
- ❖ **Satysfakcja z leczenia:** W badaniu *De Villez 1998* odsetek pacjentów deklarujących satysfakcję z leczenia („bardzo zadowolająca”) był wyższy w grupie MOM w odniesieniu do FLU: 45% vs 32%. Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Autorzy badania *De Villez 1998* uzyskali porównywalne wyniki w obu grupach terapeutycznych (MOM vs FLU) dla pozostałych analizowanych parametrów: szybkość uzyskania ulgi po otrzymaniu leczenia, akceptowalność kosmetyczna leku, łatwość aplikacji, barwienie lub zanieczyszczenie ubrania, gotowość do ponownego zastosowania badanego leku. Przy czym nieznacznie większą przewagę w ww. parametrach uzyskano w grupie mometazonu.

Bezpieczeństwo

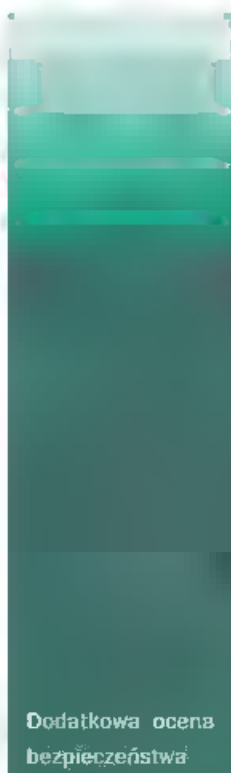
- ❖ **Utrata pacjentów z badania:** W opracowaniu *De Villez 1998* zaobserwowano niski odsetek utraty pacjentów z badania w obu analizowanych grupach terapeutycznych (MOM vs FLU). Obliczone ryzyko względne z badania *De Villez 1998* nie wykazuje istotności statystycznej wyniku. Z kolei w publikacji *Pei 2001*, utracono łącznie 13 pacjentów, przy czym należy zaznaczyć, iż 10 z obu grup terapeutycznych utracono z badania z powodu polepszenia zmian wypryskowych o 50% względem wartości wyjściowych oraz 2 zakończyło leczenie przed 1 tyg., ponieważ atopowe zapalenie skóry wróciło do równowagi. Tylko 1 pacjenta z grupy FLU utracono z powodu nietolerancji mokrych opatrunków.
- ❖ **Zdarzenia niepożądane:** W badaniu *De Villez 1998* częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem lub prawdopodobnie lub możliwe związanych z zastosowanym leczeniem, łagodnie rozwijającej się atrofii oraz bólu głowy była niska i zbliżona w obu porównywanych grupach terapeutycznych. Obliczone dla nich ryzyka względne nie wykazały istotności statystycznej wyników. Zdarzenia niepożądane możliwe lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem dotyczyły łagodnego lub umiarkowanego klucia w skórze, swędzenia skóry oraz pieczenia skóry. Zaznaczono, iż ból głowy o charakterze od łagodnego do umiarkowanego był najczęściej odnotowywanym zdarzeniem niepożądanym w trakcie trwania leczenia.



W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 badania bez randomizacji (*Rani 2007*, *Lebwohl 1993*), bezpośrednio analizujące skuteczność praktyczną MOM w postaci maści, aplikowanego raz dziennie. Opracowanie *Rani 2007* stanowiło wieloośrodkowe badanie pseudoeksperymentalne włączające 200 pacjentów z przewlekłym wypryskiem. Z kolei do badania *Lebwohl 1993* włączono 40 pacjentów ze zmianami skórnymi w łuszczycy oraz atopowym zapaleniu skóry. W obu badaniach pacjentom ze zmianami skórnymi aplikowano mometazon w postaci maści raz dziennie.

Wyniki dotyczące skuteczności

- ❖ **Stopień nasilenia zmian skórných:** W badaniu *Rani 2007* po 1 tyg. terapii MOM u ponad 50% pacjentów stopień nasilenia zmian skórných określono jako łagodny. Po leczeniu MOM >21 dni u blisko 50% pacjentów odnotowano brak występowania swędzenia, zaczerwienienia oraz suchości skóry. Już po 8 dniach leczenia pełny zanik zmian skórných odnotowano u 4% pacjentów i znamiennej statystycznie poprawę zmian skórných zaobserwowano u 77% pacjentów ($p < 0,01$). Odsetek pacjentów z całkowitym zanikiem zmian skórných i całkowitym zanikiem objawów zmian skórných po 21 dniach leczenia MOM również był wysoki i wynosił odpowiednio: 55% i 52% ($p < 0,01$). Wysoką skuteczność MOM wykazano również w złagodzeniu objawów zmian skórných. Na pierwszej wizycie (dzień 8) u 6% pacjentów odnotowywano całkowity zanik objawów zmian skórných, a znaczące złagodzenie objawów obserwowano aż u 78% pacjentów ($p < 0,001$). Podobne wyniki uzyskiwano po 15 i 21 dniu leczenia mometazonem ($p < 0,001$).
- ❖ **Poprawa zmian skórných:** Z kolei w badaniu *Lebwohl 1993* u pacjentów z steroidowrażliwą powierzchnią ciała objętą zmianami skórnymi (okolice twarzy) korzyści z leczenia zauważono u 23 z 25 pacjentów już po 2 dniach stosowania MOM. Wyraźną poprawę zmian skórných lub całkowite ustąpienie zmian odnotowano u 23/25 pacjentów po 2 tyg. leczenia. W okolicach niewyprzeniowych wyraźną poprawę lub całkowite ustąpienie zmian obserwowano u 6/13 pacjentów.



- ❖ Zgodnie z ChPL (*Momecutan®*) najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej (w tym mrowienie i kłucie). Po zastosowaniu GKS obserwowano następujące miejscowe działania niepożądane: suchą skórę, podrażnienie skóry, zapalenie skóry, zapalenie skóry wokół ust, macerację skóry, potówki, teleangiektazje i wtórne zakażenia.
- ❖ Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa na podstawie światowych baz danych zgłoszeń działań niepożądanych (DAEN, FDA), wykazała, iż częstość raportowania zdarzeń niepożądanych była niska. Najczęściej zgłaszano działania niepożądane związane z zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania (reakcje w miejscu stosowania, stan zapalny skóry, trądzik różowaty).
- ❖ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa oparta na randomizowanych badaniach klinicznych wykazała, że mometazon w maści jest preparatem dobrze tolerowanym. Nie zaobserwowano żadnego systemowego zdarzenia niepożądanego. Odnotowano jedynie kilka przypadków miejscowych zdarzeń niepożądanych, które były przemijające i zwykle miały łagodne nasilenie (teleangiektazje, ścieńczenie skóry oraz podrażnienie skóry). W badaniu *Svensson 1992* pacjenci ocenili właściwości kosmetyczne MOM jako doskonale lub akceptowalne. Ponadto, aż 91% pacjentów stosujących MOM potwierdziło, iż mogłoby zastosować jeszcze raz leczenie z użyciem MOM.
- ❖ Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań innych niż randomizowane potwierdziła również, iż MOM w postaci maści okazał się bezpiecznym preparatem w leczeniu zmian skórných. Jedyne zdarzenia niepożądane jakie obserwowano dotyczyły zaburzeń w miejscu podania.
- ❖ Profil bezpieczeństwa mometazonu w postaci maści podawanego raz dziennie zaprezentowany w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa jest zbieżny z bezpieczeństwem przedstawionym w analizie głównej i ChPL. Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż MOM jest preparatem o niskim ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Miejscowe GKS zostały wprowadzone do leczenia dermatologicznego ponad 50 lat temu i są wykorzystywane w wielu jednostkach chorobowych: dermatozach zapalnych, autoimmunologicznych i hiperproliferacyjnych. [26]

Mometazon w postaci maści należy do kortykosteroidów o silnym działaniu. Preparat *Momecutan*[®] w rozpatrywanym wskazaniu powinien być podawany w postaci maści (1 mg/g, opakowanie zawierające 50 g). Lek należy stosować raz na dobę. Po podaniu miejscowym w niewielkim stopniu wchłania się ze skóry do krwi (ok. 0,7% 8 h po podaniu). Na skutek tego mometazon wykazuje niewielki wpływ na działanie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. Wyniki badań wskazują jednak, że w żadnym przypadku stężenie kortyzolu u pacjentów nie zmniejszyło się poniżej dolnej granicy normy. Mometazon po dłuższym stosowaniu w mniejszym stopniu powoduje zaniki skóry, aniżeli inne silnie działające GKS. [27]

Na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej dla mometazonu w postaci maści, podawanego raz dziennie w leczeniu pacjentów ze zmianami skórnymi dowiedziono, iż MOM wykazuje wyższą skuteczność kliniczną w redukcji zmian skórnych w porównaniu do flutykazonu podawanego dwa razy dziennie (*De Villez 1998*). Zastosowanie MOM wiązało się również z większą satysfakcją z leczenia w odniesieniu do FLU (*De Villez 1998*) oraz wyższą jakością życia w przypadku stosowania MOM wraz z terapią mokrych opatrunków (*Pei 2001*). Na podstawie włączonego do analizy głównej badania *De Villez 1998* możemy stwierdzić, iż MOM wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa. Należy podkreślić, iż MOM jako preparat stosowany raz dziennie może zmniejszać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym atrofii skóry w porównaniu do FLU podawanego raz lub dwa razy dziennie. *Mometazon*[®] jako preparat podawany raz dziennie (zgodnie z CHPL) jest lekiem nowej generacji (Innowacyjnym) o korzystnym profilu stosowania:

- sprzyja utrzymaniu systematyczności leczenia;
- aplikacja preparatu jest łatwa i wystarczy go podawać raz dziennie;
- mometazon należy do leków nowoczesnych i charakteryzuje się wysoką selektywnością oraz powinowactwem receptorowym co powoduje, iż ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (w tym atrofii skóry) jest mniejsze w porównaniu do innych GKS;
- ułatwia stosowanie innych preparatów zewnętrznych o działaniu złuszcającym, redukującym czy nawilżającym;
- ułatwia prowadzenie długotrwałej terapii przerywanej bez występowania działań niepożądanych leku;
- polepsza współpracę pacjenta z lekarzem.

Refundacja dla produktu *Momecutan*[®] zwiększy dostęp pacjentom do terapii skutecznej i bezpieczniejszej od innych GKS stosowanych dwa razy dziennie. Ponadto, pozwoli poprawić jakość życia, która w każdej chorobie dermatologicznej wpływa niekorzystnie na stan psychiczny i relacje społeczne.

4. Cel opracowania

Celem opracowania jest wykazanie, że zastosowanie furoinianu mometazonu (*Momecutan*[®]) w postaci maści w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne, wykazuje lepszą skuteczność kliniczną i lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do propionianu flutykazonu w postaci maści, podawanego raz lub dwa razy dziennie.

Produktu leczniczego *Momecutan*[®] nie należy stosować u dzieci poniżej 6 lat, ze względu na brak wystarczającego doświadczenia klinicznego. Zatem populacja docelowa będzie obejmować pacjentów powyżej 6 r.ż.

Propionian flutykazonu w postaci maści uznano za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji (produkt leczniczy *Momecutan*[®]). Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane procedury, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [2], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodne z wytycznymi klinicznymi oraz opinią ekspertów klinicznych).

Analiza została przygotowana zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego opartą na standardach *Cochrane Collaboration* [3], wytycznych AOTMiT [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. [2]

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Sun-Farm Sp. z o.o.*

5. Metodyka dla opracowań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [2] systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych.

5.1. Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w takich bazach medycznych jak:

- ❖ *MEDLINE* (przez *PubMed*);
- ❖ *EMBASE*;
- ❖ *Cochrane Library*;
- ❖ *CRD* (*Center for Reviews and Dissemination*) składającą się z: *DARE* (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*); *NHS EED* (*NHS Economic Evaluation Database*); *Health Technology Assessment (HTA) Database*.

Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 26.01.2016 r.

5.2. Etapy selekcji badań

Pierwszy etap doboru opracowań wtórnych obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór opracowań wtórnych przeprowadzony został w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. Dobór opracowań wtórnych do analizy wykonywany był niezależnie przez dwóch analityków. Niezgodność pomiędzy analitykami rozwiązywana była na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej.

5.3. Kryteria włączenia i wykluczenia

W rozdziale zostaną wskazane opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji oraz analizowanej interwencji.

Kryteria włączenia:

- ❖ Populacja: pacjenci z wszelkimi stanami zapalnymi i świądu skóry, reagującymi na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami (pacjenci powyżej 6 roku życia);
- ❖ Interwencja: furoinian mometazonu (MOM), 1 mg/g (0,1%) w postaci maści, podawany raz dziennie (dawkowanie zgodne z ChPL);
- ❖ Komparator: propionian flutykazonu (FLU), 0,05 mg/g (0,005%) w postaci maści podawany raz lub dwa razy dziennie (dawkowanie zgodne z ChPL);
- ❖ Punkty końcowe: przeglądy systematyczne analizujące istotne punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej: odpowiedź na leczenie (tj. poprawa ocenianej zmiany), jakość życia oraz oceny bezpieczeństwa: rezygnacja z badania, zdarzenia niepożądane w tym ciężkie i poważne.

Kryteria wyłączenia:

- ❖ Opracowania uwzględniające punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki lub farmakodynamiki;
- ❖ Poglądowy charakter publikacji.

6. Przegląd opracowań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [2] systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w takich bazach medycznych jak *MEDLINE* (przez *PubMed*); *EMBASE*; *Cochrane Library* oraz *CRD*. W rozdziale zostaną wskazane opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i analizowanych interwencji.

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających założone kryteria PICOS. W tabeli poniżej zaprezentowano 13 odnalezionych przeglądów systematycznych, które analizowały zastosowanie GKS w leczeniu stanów zapalnych skóry, jednak nie spełniały wszystkich kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu (w zakresie komparatora oraz interwencji).

Tabela 1 Zidentyfikowane przeglądy systematyczne wraz powodami ich wykluczenia

ID badania	Tytuł publikacji	Powód wykluczenia
Carbone 2010	Carbone A, Siu A, Patel R: Pediatric atopic dermatitis: A review of the medical management. <i>Ann Pharmacother</i> 2010, 44: 1448-1458.	Brak adekwatnego komparatora
Chi 2012	1) Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Lewis F, Wang S-H, Wojnarowska F: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on topical interventions for genital lichen sclerosus. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2012, 67: 305-312. 2) Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, Lewis F, Wojnarowska F: Topical interventions for genital lichen sclerosus (Review). <i>Cochrane Skin Group. Issue 10</i> . 2015.	Brak adekwatnego komparatora
Hendriks 2013	Hendriks AGM, Keijsers RRM, De Jong EMGJ, Seyger MMB, Van De Kerkhof PCM: Efficacy and safety of combinations of first-line topical treatments in chronic plaque psoriasis: A systematic literature review. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2013, 27: 931-951.	Nieadekwatna interwencja
Mason 2013	Mason A, Mason J, Cork M, Hancock H, Dooley G: Topical treatments for chronic plaque psoriasis: An abridged Cochrane Systematic Review. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2013, 69: 799-807.	Brak adekwatnego komparatora
Mason 2002	Mason J, Mason AR, Cork MJ: Topical preparations for the treatment of psoriasis: A systematic review. <i>Br J Dermatol</i> 2002, 146: 351-364.	Brak adekwatnego komparatora
Virgili 2015	Virgili A, Corazza M, Minghetti S, Borghi A: Growing evidence for topical mometasone fluoroate in the treatment of Vulvar Lichen Sclerosus. <i>Maturitas</i> 2015, 80: 113-115.	Brak adekwatnego komparatora
Callen 2007	Callen J, Chamlin S, Eichenfeld LF: A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. <i>Br J Dermatol</i> . 2007 Feb;156(2):203-21.	Nieadekwatna interwencja
Braham 2010	Braham SJ, Pugashetti R, Koo J, Maibach HI: Occlusive therapy in atopic dermatitis: overview. <i>J Dermatolog Treat</i> . 2010 Mar;21(2):62-72.	Nieadekwatna interwencja
Castela 2012	Castela E, Archier E, Devaux S: Topical corticosteroids in plaque psoriasis: a systematic review of efficacy and treatment modalities. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2012 May;26 Suppl 3:36-46.	Brak adekwatnego komparatora
Castela 2012a	Castela E, Archier E, Devaux S: Topical corticosteroids in plaque psoriasis: a systematic review of risk of adrenal axis suppression and skin atrophy. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2012 May;26 Suppl 3:47-51.	Brak adekwatnego komparatora
Green 2003/2004/2005	1) Green C. Clinical and cost-effectiveness of once daily versus more frequent use of same potency topical corticosteroids for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. <i>Technology assessment report NICE AC November 2003</i> . 2) Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P, Payne E: Clinical and cost-effectiveness of once-daily versus more frequent use of same potency topical corticosteroids for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> . 2004 Nov;8(47):iii,iv, 1-120. 3) Green C, Topical corticosteroids for atopic eczema: clinical and cost-effectiveness of once-daily vs. more frequent use. <i>British Journal of Dermatology</i> 2005, 152, 130-141.	Brak adekwatnego komparatora
Samarasekera 2013	Samarasekera EJ, Sawyer L: Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. <i>Br J Dermatol</i> 2013 May;168(5):954-67.	Brak adekwatnego komparatora
Hoare 2000	Hoare C, Li Wan Po A, Williams H: Systematic review of treatments for atopic eczema. <i>Health Technol Assess</i> . 2000;4 (37): 1-191.	Brak adekwatnego komparatora

Do przeglądu systematycznego *Braham 2010* włączono badanie *Pei 2001*, które zostanie włączone do analizy głównej, jednak kryteria włączenia do tego przeglądu odnosiły się wyłącznie do oceny metody mokrych opatrunków (WWT) podawanego wraz z GKS.

Zidentyfikowano 2 opracowania (*Molin 2013*, *Prakash 1998*) o charakterze poglądowym, które nie spełniały kryteriów Cooka, ale ze względu, iż istniała możliwość odniesienia wyników z nich płynących na wyniki z analizy głównej, analitycy przygotowujący niniejszy raport postanowili przedstawić pokrótce wnioski z tych opracowań.

Tabela 2 Opracowania (*Molin 2013*, *Prakash 1998*) [5, 6]

Opracowanie	Omówienie
<i>Molin 2013</i>	Celem niniejszego opracowania była m.in. ocena dowodów naukowych odnośnie stosowania MOM w leczeniu stanów zapalnych skóry. Zidentyfikowano 1 badanie <i>Pei 2001</i> , które zostanie włączone do niniejszego przeglądu. Badanie <i>Pei 2001</i> stanowiło randomizowane badanie kliniczne, w którym bezpośrednio porównywano MOM vs FLU w leczeniu zmian skórnych u pacjentów pediatrycznych z AZS. Obie interwencje podawane były w postaci maści raz dziennie. Wykazano, iż MOM podawany raz dziennie w postaci maści jest skuteczniejszy od FLU. Ponadto, MOM okazał się skuteczniejszy od wszystkich innych GKS podawanych 2 razy dziennie w postaci maści. Podkreślono, iż przewagą MOM nad innymi kortykosteroidami jest to, iż w celu uzyskania efektu klinicznego wystarczy go aplikować na skórę raz dziennie. Jak podkreślają autorzy publikacji mometazon jest dobrze przebadanym GKS o wysokiej sile działania z niskim wskaźnikiem wystąpienia działań niepożądanych.
<i>Prakash 1998</i>	W publikacji <i>Prakash 1998</i> analizowano właściwości farmakologiczne i terapeutyczne mometazonu w leczeniu chorób skórnych. Większość zidentyfikowanych badań klinicznych analizujących efektywność kliniczną mometazonu była przeprowadzona na populacji z łuszczycą oraz atopowym zapaleniem skóry. Na podstawie randomizowanego badania klinicznego <i>De Villez 1998</i> wykazano, znamiennej statystycznie procentową poprawę zmian skórnych w łuszczycy (odpowiedź na leczenie) po 3 tygodniach leczenia w grupie MOM w postaci maści (67%) odniesieniu do grupy FLU w postaci maści (56%); $p < 0,01$. Autorzy pracy zaznaczają, iż MOM wykazuje niski potencjał do wywoływania systemowych działań niepożądanych (zahamowanie czynności osi podwzgórze-prysadka-nadnercza). Odnotowywane działania niepożądane mają zazwyczaj charakter przejściowy o stopniu od łagodnego do umiarkowanego. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi są m.in.: pieczenie skóry, zapalenie mieszków włosowych, suchość skóry, objawy atrofii. Ponadto, mometazon wykazuje niskie ryzyko uczulenia.

7. Metodyka dla badań pierwotnych

Ocena efektywności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [2] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)*. [3]

Analiza problemu decyzyjnego (APD) została przedstawiona w osobnym dokumencie. [4]

7.1. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona według opracowanego wcześniej formularza i wykonana niezależnie przez dwie osoby.

7.2. Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację istniejących już niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Następnie przeprowadzono wyszukiwanie badań pierwotnych.

Strategie wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. W strategii nie zastosowano filtrów. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji alternatywnej. W przypadku ocenianej interwencji jaką jest mometazon w postaci maści zastosowano szerszą strategię obejmującą ocenianą interwencję zarówno w postaci maści jak i kremu.

Na poziomie selekcji abstraktów zastosowano ograniczenie do publikacji w języku: polskim, angielskim, niemieckim i francuskim. Strategie wyszukiwania w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 17.1.

Wyszukiwanie dla ocenianej interwencji przeprowadzono do dnia 26.01.2016 r.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

- ❖ MEDLINE (przez PubMed);
- ❖ EMBASE;
- ❖ Cochrane Library;

Sprawdzono również doniesienia ze źródeł takich jak:

- ❖ Przegląd rejestrów klinicznych: www.clinicaltrials.gov (wyniki zostały przedstawione w załączniku 17.2 oraz w rozdziale 7.7);
- ❖ Odniesień bibliograficznych zawartych w publikacjach dotyczących badań klinicznych;
- ❖ Czasopisma medyczne: *Dermatologia Praktyczna*, *Dermatologia kliniczna*, *Przegląd dermatologiczny*, *The Journal of Dermatology*;
- ❖ Strony organizacji: *Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD)*, *British Association of Dermatologists (BAD)*, *American Academy of Dermatology (AAD)*, *European Society of Contact Dermatitis (ESCD)* oraz *European Dermatology Forum (EDF)*;
- ❖ Konsultacje z ekspertami medycznymi.¹ [10]

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [2] należy przedstawić pełny profil oceny bezpieczeństwa dla ocenianej technologii medycznej w tym informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne w tym celu przeszukano również strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

7.3. Etapy selekcji badań

Pierwszy etap doboru badań obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych [3]. Dobór badań do analizy wykonywany był niezależnie przez dwóch analityków). Niezgodność pomiędzy analitykami rozwiązywana była na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej.

¹ [REDACTED]

7.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

W tabelach poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy dotyczące analizowanej interwencji (MOM) zgodne ze schematem PICOS.

Tabela 3 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Parametr	Efektywność kliniczna	Komentarz
Kryteria włączenia	<p>Populacja:</p> <p>Osoby dorosłe i dzieci powyżej 6 roku życia z wszelkimi stanami zapalnymi i świądem skóry reagującymi na leczenie miejscowe GKS takimi jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne.</p> <p>Produktu leczniczego Momecutan® nie należy stosować u dzieci poniżej 6 lat, ze względu na brak wystarczającego doświadczenia klinicznego. Zatem populacja docelowa będzie obejmować pacjentów powyżej 6 r.ż.</p>	Wnioskowana populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym oraz z wnioskami o refundację, dla których opracowano analizy HTA dla przedmiotowego produktu leczniczego (Momecutan®).
	<p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Furoinian mometazonu (MOM), 1 mg/g (0,1%) w postaci maści podawany raz dziennie (dawkowanie zgodne z ChPL). 	Dawka ocenianej interwencji zgodna z ChPL produktu leczniczego Momecutan® oraz rejestracją w Polsce.
	<p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Propionian flutykazonu (FLU), 0,05 mg/g (0,005%) w postaci maści podawany raz lub dwa razy dziennie (dawkowanie zgodne z ChPL). 	Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne, zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi), jak i został skonsultowany oraz potwierdzony opiniami ekspertów medycznych.
	<p>Punkty końcowe:</p> <p>Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Odpowiedź na leczenie (poprawa ocenianej zmiany); ❖ Jakość życia; ❖ Satysfakcja z leczenia; ❖ Utraty pacjentów z badania; ❖ Zdarzenia niepożądane (w tym atrofia). 	Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej, metodologicznych wytycznych EMA oraz opinii ekspertów medycznych.
	<p>Rodzaj badania</p> <p>Analiza główna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Randomizowane badania kliniczne. <p>Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.</p> <p>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</p> <p>Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostaną włączone dane z ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL i FDA. Uzupełniająco do dodatkowej oceny bezpieczeństwa</p>	Do analizy zostaną włączone badania o najwyższej dostępnej wiarygodności.

Parametr	Efektywność kliniczna.	Komentarz
	<p>włączono RCT >50 pacjentów, które nie zostały uwzględnione w analizie głównej ze względu na niespełnienie założonych kryteriów PICOS (nieadekwatna grupa kontrolna) oraz badania nierandomizowane analizujące MOM w postaci maści raz dziennie.</p> <p>W celu identyfikacji działań niepożądanych występujących rzadko i które nie zostały zaobserwowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, przeszukano światowe bazy danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FDA (baza FAERS); • Database of Adverse Event Notifications (DAEN). <p>Praktyka kliniczna:</p> <p>W celu zidentyfikowania dowodów naukowych dla skuteczności praktycznej MOM w pierwszej kolejności zostanie przeprowadzone systematyczne wyszukiwanie pod kątem identyfikacji badań obserwacyjnych, w przypadku braku zidentyfikowania tego typu badań, zostaną włączone badania eksperymentalne bez randomizacji.</p>	
	<u>Filtry:</u> Tak	1) Językowe: angielski, polski, niemiecki, francuski
Kryteria wykluczenia	<u>Populacja:</u>	
	❖ Populacja pacjentów niezgodna ze wskazaniem zawartym we wniosku o refundację.	
	<u>Interwencja:</u>	
	❖ MOM podawany w postaci lotionu, kremu; ❖ MOM podawany w innej dawce niż w ChPL (np. dwa razy dziennie).	
	<u>Rodzaj badania (analiza główna):</u>	
	❖ Badania pierwotne bez randomizacji; ❖ Badania przedkliniczne; ❖ Opis przypadku (case study); ❖ Publikacja w języku innym niż predefiniowany; ❖ Badania w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze.	

7.5. Ocena wiarygodności

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną przez AOTMiT. [1]

Ocena wiarygodności badań uwzględniała następujące narzędzia:

- ❖ dla randomizowanych badań klinicznych - skala JADAD [11];
- ❖ dla badań obserwacyjnych z grupą kontrolną - kwestionariusz NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*) [12];
- ❖ dla badań niekomparatywnych - skala NICE [13].

Ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). [14]

7.6. Metody analizy i syntezy danych

Wykonana została narracyjna/tabelaryczna synteza danych dotyczących metodyki, populacji (z uwzględnieniem podgrup), interwencji, wyników dotyczących skuteczności (istotne klinicznie punkty końcowe) i bezpieczeństwa z uwzględnieniem parametrów statystycznych.

7.6.1. Analiza statystyczna

Ilościowa synteza badań pierwotnych została wykonana w programie *Review Manager 5.3*.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz *Cochrane Collaboration* do oceny danych dychotomicznych obliczano parametry względne [1, 3]:

- Ryzyko względne (ang. *relative risk* – RR) lub korzyść względną (ang. *relative benefit* - RB);

W przypadku, gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie obliczano parametry bezwzględne [3]:

- NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*)

Parametry względne oraz bezwzględne zostały przedstawione wraz z 95% przedziałem ufności (CI, ang. *confidence interval*) i/lub poziomem istotności. [1, 3]

W przypadku braku zdarzenia w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metoda Peto (ang. *Peto odds ratio*). [3]

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej, wyniki prezentowano w formie opisowej (liczby i odsetki pacjentów) oraz w oparciu o obliczenia przeprowadzone przez autorów badań.

7.7. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych

Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: „mometasone”.

W wyniku przeszukiwania rejestru (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono łącznie 143 badania, z czego 8 z nich dotyczyło leczenia chorób skórnych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane na temat zidentyfikowanych badania w rejestrze.

Tabela 4 Zidentyfikowane badania w rejestrze www.clinicaltrials.gov

ID badania	Tytuł	Populacja	Interwencje	Rodzaj badania	Status badania
NCT01228656	<i>Effectiveness of Association Mometasone Furoate 0.1% and Salicylic Acid 5% Compared With Mometasone Furoate (Psoriasis)</i>	Łuszczyca	MOM 0,1%+kwas salicylowy vs MOM 0,1% (MOM w postaci maści)	RCT, <i>double-blind</i> , faza II	Zawieszona rekrutacja do badania
NCT01333410	<i>Comparison of Efficacy and Safety of 0.1% Tacrolimus and 0.1% Mometasone Furoate for Adult Vitiligo</i>	Bielactwo	MOM vs takrolimus w maści	RCT, faza IV	Nieznany
NCT00763529	<i>Elocon vs Fluticasone in Localized Psoriasis (P03197) (COMPLETED)</i>	Łuszczyca	MOM vs FLU (obie interwencje w postaci kremu)	RCT, otwarte, faza IV	Zakończone
NCT00557739	<i>Study of CRx-191 to Assess Activity in Plaque Psoriasis</i>	Łuszczyca	MOM vs nortriptyline HCl vs PL	RCT, <i>double-blind</i> , faza II	Zakończone
NCT01229085	<i>Efficacy Study of the Combination Mometasone + Salicylic Acid In Patients With Psoriasis</i>	Łuszczyca	MOM + kwas salicylowy	n-RCT, <i>open</i> , faza III	Zakończone
NCT00236106	<i>Short Term Growth in Children With Atopic Dermatitis</i>	Atopowe zapalenie skóry (dzieci)	MOM 0.1% vs takrolimus w postaci maści	RCT, <i>cross-over</i> , IV faza	Zakończone
NCT01082393	<i>Vitiligo and the Koebner Phenomenon (Model of Vitiligo Induction and Therapy: a Clinical and Immunological</i>	Bielactwo	Takrolimus vs pimekrolimus vs PL vs MOM	RCT, <i>double-blind</i> , faza IV	Rekrutacja

ID badania	Tytuł	Populacja	Interwencje	Rodzaj badania	Status badania
	Analysis)				
NCT00845481	Plaque Test Comparing the Anti-psoriatic Effect of Marketed Products for Topical Use for Psoriasis Vulgaris	Łuszczyca	Daivobet® vs Betnovat® vs Diprosalic vs Dermovat vs Elocon - MOM (interwencje w postaci maści)	RCT, single-blind, faza II	Zakończone

Żadne z zidentyfikowanych badań nie spełniało kryteriów włączenia do niniejszej analizy.

Szczegółowe informacje dotyczące niniejszej strategii przedstawiono w załączniku (17.2).

8. Wyniki przeglądu efektywności klinicznej

8.1. Zidentyfikowane badania dla ocenianej interwencji

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 2695 abstraktów, wśród których 2 badania pełnotekstowe (2 publikacje) spełniające kryteria włączenia do analizy głównej. Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia zostały przedstawione na diagramie PRISMA [16], zgodnym z zaleceniami QUOROM [15]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był całkowity.

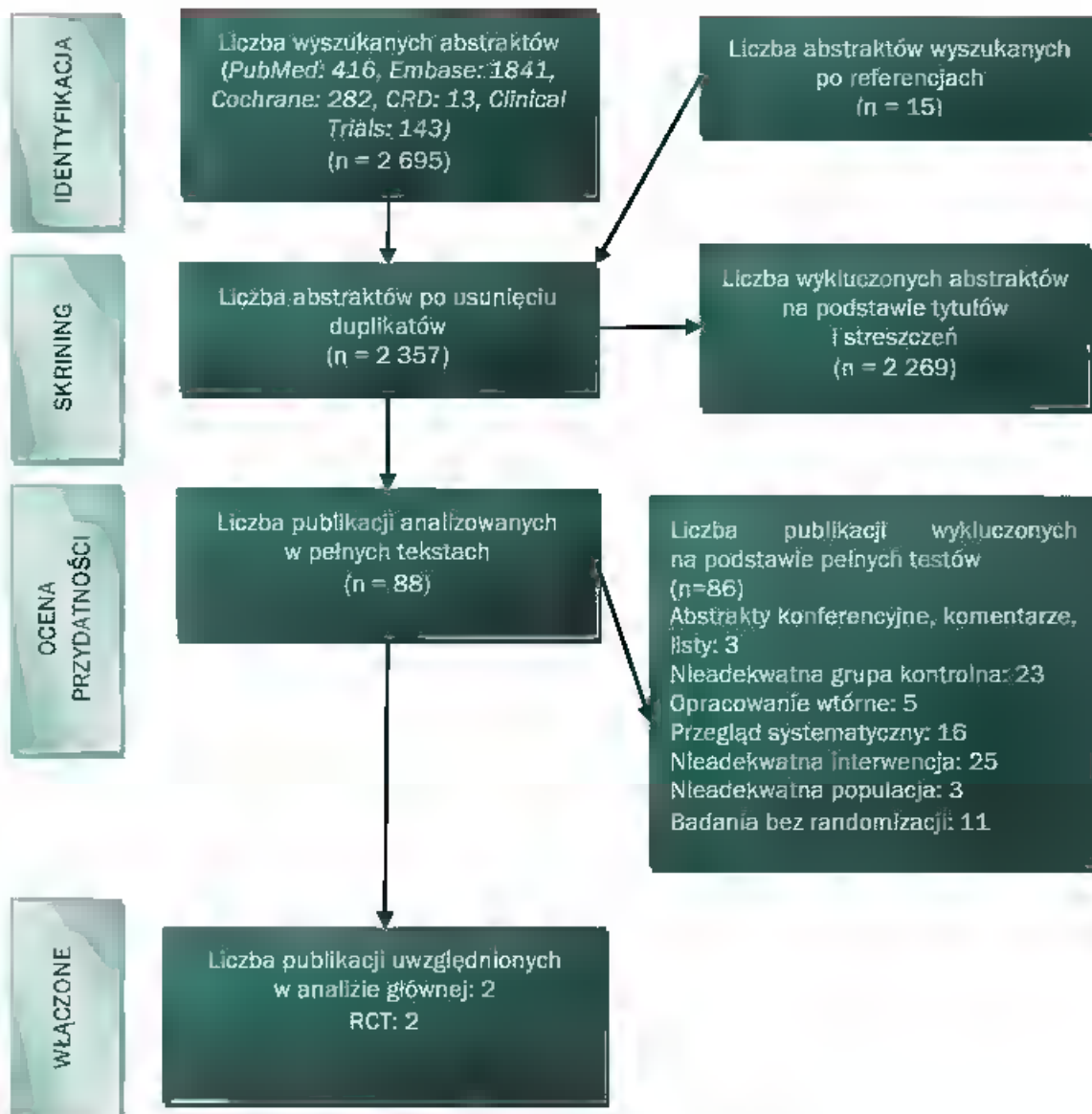


Diagram 1 Diagram opisujący proces selekcji badań zgodnie z zaleceniami PRISMA. [16]

9. Ocena efektywności klinicznej furoinianu mometazonu

9.1. Wyniki wyszukiwania

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne typu *evaluator-blind* w schemacie grup równoległych (*De Villez 1998*) [17] stanowiące wieloośrodkową próbę kliniczną bezpośrednio porównującą mometazon aplikowany raz dziennie z flutykazonem podawanym 2 razy dziennie w leczeniu zmian skórnych u pacjentów z łuszczycą. Obie interwencje aplikowane były na zmiany skórne w postaci maści.

Dodatkowo, odnaleziono 1 publikację analizującą efektywność kliniczną mometazonu w porównaniu z flutykazonem w leczeniu zmian skórnych u pacjentów pediatrycznych z atopowym zapaleniem skóry. Badanie *Pei 2001* [18] stanowiło jednoośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, w którym pacjentów przydzielono do 4 grup terapeutycznych: 1) mometazonu, 2) flutykazonu, 3) mometazonu podawanego wraz z mokrym opatrunkiem oraz 4) flutykazonu podawanego wraz z mokrym opatrunkiem. Obie interwencje podawane były raz dziennie.

Spośród zidentyfikowanych prób klinicznych oceniających efektywność MOM w populacji docelowej (*De Villez 1998*, *Pei 2001*), badanie *De Villez 1998* charakteryzuje się najwyższą wiarygodnością (próba wieloośrodkowa, przeprowadzona na stosunkowo dużej populacji). Z kolei badanie *Pei 2001* charakteryzuje się niższą wiarygodnością z uwagi na: małą liczebność próby (40 dzieci), stanowi próbę jednoośrodkową oraz kryteria włączenia obejmują tylko dzieci od 1 do 15 r.ż.

W związku z powyższym możemy stwierdzić, że badanie *De Villez 1998* jest kluczowym (głównym) badaniem włączonym do analizy klinicznej, a jego wyniki będą podstawą analizy efektywności kosztowej.

Zgodnie z ChPL mometazon stosowany jest w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, tj.: łuszczycą, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne.

W ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 2 badania spełniające kryteria włączenia do analizy, w których mometazon był oceniany w populacji pacjentów ze zmianami skórnymi w łuszczycy

i atopowym zapaleniu skóry. Według ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt łuszczycy i atopowe zapalenie skóry stanowią najbardziej rozpowszechnione i przebadane jednostki chorobowe i mogą stanowić jednostki reprezentatywne dla całego wskazania z ChPL. Ponadto, do oceny nasilenia procesu chorobowego w łuszczycy i AZS istnieje wiele skal oceniających m.in. rozległość zmian skórnych oraz jakość życia. Wykorzystywane są w szczególności na etapie badań klinicznych, co umożliwia łatwość porównania pacjentów. Z kolei kontaktowe i alergiczne zapalenie skóry stanowią enigmatyczne jednostki chorobowe, w których przeprowadzenie badań klinicznych jest utrudnione ze względu, iż nie możemy jednoznacznie stwierdzić, co może być bezpośrednią przyczyną ich wystąpienia oraz mogą mieć różny przebieg choroby. Wytyczne EMA [29] wskazują AZS i łuszczycę jako główne dermatozy na których powinny być przeprowadzane badania kliniczne z wykorzystaniem GKS w leczeniu zmian skórnych. Ponadto, na podstawie tych jednostek chorobowych można ekstrapolować wyniki dla innych chorób skórnych m.in. dla kontaktowego zapalenia skóry z podrażnienia lub alergicznego, które stanowią jedne ze wskazań z ChPL dla ocenianej interwencji.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz opinie ekspertów medycznych wyniki efektywności klinicznej dla MOM na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych (*De Villez 1998, Pei 2001*) możemy odnieść do populacji całkowitej (czyli zgodnej z wnioskiem refundacyjnym i ChPL).

Należy spodziewać się, że podobną efektywność kliniczną po zastosowaniu terapii mometazonem uzyskamy w przypadku całkowitej populacji docelowej objętej wnioskiem refundacyjnym. Na tej podstawie możemy stwierdzić, że wyniki przeglądu można przełożyć oraz uogólnić na całkowitą populację wnioskowaną. Tym bardziej, należy podkreślić, iż nadrzędnym celem leczenia GKS jest wpływ na zmianę, a nie na leczenie systemowe choroby.

9.2. Metodyka badań

W tabeli poniżej zaprezentowano metodykę badań włączonych do analizy głównej.

Tabela 5 Metodyka badań

ID badania	Tyło badania	Liczba ośrodków	Populacja	Interwencja	Komparator	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala JADAD	Punkty końcowe
De Villez 1998	Randomizowane badanie kliniczne w schemacie grup równoległych, pojedyncze zasiepienie (evaluator-blind) Klasyfikacja AOTMIT: II A	Wieloośrodkowe (6 ośrodków)	262 pacjentów z łuszczyca	MOM: furoinian mometasonu 0,1% (1 mg) w postaci maści podawany raz dziennie	FLU: propionian fluetykazonu 0,005% (0,05 mg) w postaci maści podawany 2 razy dziennie	W okresie obserwacji utracono 5 pacjentów z powodu naruszenia protokołu badania (2 pils w grupie MOM i 3 pils w grupie FLU)	3 tygodnie	2/5 punktów	Odpowiedź na leczenie (poprawa ocenianej zmiany skórnej); Satisfakcja z leczenia; Utrata pacjentów z badania; Zdarzenia niepożądane
Randomizacja, zasiepienie, ukrycie kodu/alokacji	Brak informacji								
Wielkość populacji	W celu wykrycia 8% średniej różnicy względem wartości początkowych w odpowiedzi na leczenie (poprawa ocenianej zmiany) potrzebne jest włączenie 130 pacjentów do każdej grupy terapeutycznej przy mocy testu 80% i odchyleniu standardowym równym 21,8.								
Testowania hipoteza	Brak informacji								
Analiza ITT	W analizie skuteczności klinicznej i w bezpieczeństwie reguła ITT nie zachowana.								
Publikacje	De Villez RL. Efficacy and safety of mometasone furoate 0.1% once daily versus fluticasone propionate 0.005% twice daily in the management of psoriasis. <i>Adv Ther</i> 1998, 15: 92-97.								
Sponsor	Brak informacji								

ID badania	Typ badania	Liczba ośrodków	Populacja	Intwencja	Komparator	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala JADAD	Punkty końcowe
Ref: 2001	Randomizowane badanie kliniczne w schemacie grup równoległych (otwarte) Klasyfikacja AOTMI: II A	Jednoośrodkowe (Hong Kong)	40 dzieci z atopowym zapaleniem skóry w stopniu umiarkowanego do ciężkiego	MOM: furoinian momezazonu 0,1% (1 mg) w postaci maści; podawany raz dziennie	FLU: propionian flutykazonu 0,005% (0,05 mg) w postaci maści; podawany raz dziennie	10 pts z powodu poprawy zmian wypryskowych o 50% względem wartości wyjściowych; 2 pts zakończyło leczenie przed 1 tyg, ponieważ atopowe zapalenie skóry wróciło do równowagi; 1 pt. z grupy FLU zrzęgnął z powodu nietolerancji mleknych opatunków	Faza run-in (2 tygodnie przed rozpoczęciem badania) Faza leczenia: 4 tyg.	3/5 punktów	Odowiedź na leczenie (poprawa ocenianej zmiany): Jakość życia, Utrata pacjentów z badania
Randomizacja, zaślepienie, ukrycie kodu alokacji	Losowego przydzielenie pacjentów dokonano przy użyciu zaklejonych kopert z informacją o przydziale do grup terapeutycznych (MOM lub FLU). Tylko badacz odpowiedzialny za podanie leków miał informacje na temat zakodowanego leczenia (MOM vs FLU). Randomizacja za pomocą zabezpieczonych kopert sugeruje ukrycie kodu alokacji.								
Wielkość populacji	Brak informacji								
Testowana hipoteza	Brak informacji								
Analiza ITT	Spośród 40 dzieci włączonych do badania 27 z nich ukończyło eksperyment. Nie podano informacji o liczbie pacjentów poddanych ocenie analizie skuteczności klinicznej i w bezpieczeństwie.								

ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DLA MOMECUTANUM® (1 MG/G, MAŚĆ) W LECZENIU WSZELKICH STANÓW ZAPALNYCH I ŚWIADU SKÓRY, REAGUJĄCYCH NA LECZENIE

MIĘJSCOWE GLIKOKORTYKOSTEROIDAMI

Publikacje	Pel AYS, Chan HHL, Ho KM: The effectiveness of wet wrap dressings using 0.1% mometasone furoate and 0.005% fluticasone propionate ointments in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children. <i>Pediatr Dermatol</i> 2001, 18: 343-348.
Sponsor	Brak. Zawarto informacje, iż, leki zostały dostarczone przez firmę Schering-Plough (HK) Ltd.

ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLIMICZNEJ DLA MOMECUTANU® (1 MG/G, MAŚĆ) W LECZENIU WSZELKICH STANÓW ZAPALNYCH I ŚWIADU SKÓRY, REAGUJĄCYCH NA LECZENIE
MIEJSCOWE GLIKOKORTYKOSTEROIDAMI

9.3. Populacja

W tabeli poniżej zaprezentowano kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do analizy.

Tabela 6 Kryteria włączenia i wykluczenia z badań

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
De Vries 1998	Pacjenci z łuszczyca	bd
Pei 2001	<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci w wieku od 1 do 15 lat ze zdiagnozowanym atopowym zapaleniem skóry; • Pacjenci z aktywną postacią choroby pomimo leczenia GKS o umiarkowanej sile działania wg brytyjskiej klasyfikacji (II klasa lub powyżej) oraz stosowanie zamienników mydła i emolientów; • Wskaźnik ciężkości choroby: przynajmniej 40 punktów; • Pisemna zgoda rodziców na udział w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie systemowych GKS, immunosupresantów (lub ziół chińskich) przynajmniej 6 tygodni przed włączeniem do badania; • Inne choroby skóry lub infekcje; • Stosowanie leczenia antybiotykami przynajmniej 6 tygodni przed włączeniem do badania

Tabela 7 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (De Vries 1998)

Parametr	MOM	FLU
Liczba pacjentów, N	128	129
Kobiety, n (%)	64 (50)	61 (47.3)
Średni wiek pacjenta w latach*	46	50
Rasa kaukaska, n (%)	111 (87)	121 (94)
Stabilna choroba na początku badania, n (%)	103 (80)	110 (87)
Średnia liczba punktów na początku badania (wskaźnik ciężkości zmian skórnych)**	7.0	7.0
Mediana czasu trwania choroby w latach^	2	1

* Zakres 12-98 lat **zakres od 6 do 9 punktów (max. 9); zakres <1 msc - 50 lat

W badaniu *Pei 2001* nie podano informacji odnośnie charakterystyk wyjściowych pacjentów, zawarto jedynie informacje, iż analizowane grupy terapeutyczne nie różniły się między sobą pod względem cech demograficznych i klinicznych.

Liczebność populacji badania *Pei 2001* była stosunkowo niska i wynosiła 40 pacjentów. Kryteria włączenia do badania *Pei 2001* obejmują pacjentów pediatrycznych od 1 do 15 r.ż. Ponadto, chorzy biorący udział w badaniu charakteryzowali się aktywną postacią atopowego zapalenia skóry.

Z kolei w opracowaniu *De Villez 1998* nie podano kryteriów włączenia i wykluczenia do badania. Populację stanowili pacjenci z łuszczycą, gdzie średni wskaźnik ciężkości objawów skórnych (rumień, stwardnienie skóry oraz łuszczenie się skóry) w momencie rozpoczęcia leczenia wynosił 7/9 punktów i wskazywał na ciężką postać zmian. Ponadto, pacjenci włączeni do obu analizowanych grup terapeutycznych (MOM vs FLU) nie różnili się między sobą pod względem cech demograficznych i klinicznych.

Zgodnie z ChPL mometazon w postaci maści stosowany jest w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczycą, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne. Do obu badań (*De Villez 1998, Pei 2001*) włączono wyłącznie pacjentów ze zmianami skórnymi w przebiegu łuszczycy i AZS. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych wyniki efektywności klinicznej dla MOM ze zidentyfikowanych dowodów naukowych (*De Villez 1998, Pei 2001*) możemy odnieść do populacji całkowitej (czyli zgodnej z wnioskiem refundacyjnym i ChPL). Wytyczne EMA [29] wskazują AZS i łuszczycę jako główne dermatozy na których powinny być przeprowadzane badania kliniczne z wykorzystaniem GKS w leczeniu zmian skórnych. Ponadto, na podstawie tych jednostek chorobowych można ekstrapolować wyniki dla innych chorób skórnych m.in. dla kontaktowego zapalenia skóry z podrażnienia lub alergicznego, które stanowią jedne ze wskazań z ChPL dla ocenianej interwencji.

Należy zaznaczyć, iż nadrzędnym celem leczenia GKS jest wpływ na zmianę, a nie na leczenie systemowe choroby.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje możemy stwierdzić, iż populacja zawarta w analizowanych badaniach zawiera się w populacji wskazanej w ChPL jak i wniosku refundacyjnym.

9.4. Interwencja

Opis interwencji ocenianej we włączonych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8 Charakterystyka interwencji

Badanie	Opis interwencji	Okres obserwacji
De Villez 1998	Pacjentów przydzielono do 2 grup terapeutycznych: 1) MOM: furoinian mometazonu 0,1% (1 mg) w postaci maści podawany raz dziennie; 2) FLU: propionian flutykazonu 0,005% (0,05 mg) w postaci maści podawany 2 razy dziennie.	3 tyg.
Pei 2001	I randomizacja (2 tyg. faza open): Pacjentów przydzielono do 2 grup terapeutycznych: 1) MOM: furoinian mometazonu 0,1% (1 mg) w postaci maści podawany raz dziennie; 2) FLU: propionian flutykazonu 0,005% (0,05 mg) w postaci maści podawany raz dziennie; II randomizacja: Pacjentów przydzielono do 4 grup terapeutycznych: 1) MOM: furoinian mometazonu 0,1% (1 mg) w postaci maści podawany raz dziennie; 2) FLU: propionian flutykazonu 0,005% (0,05 mg) w postaci maści podawany raz dziennie; 3) MOM podawanego wraz z mokrym opatrunkiem; 4) FLU podawanego wraz z mokrym opatrunkiem.	Faza run-in : 2 tyg. Faza leczenia: 2-4 tyg.

W badaniu Pei 2001 proces randomizacji do grup terapeutycznych był poprzedzony 2 tygodniową fazą *run-in*, w której dzieci oraz ich rodziców poinformowano o właściwej pielęgnacji skóry i prawidłowej aplikacji emolientów oraz badanych leków. Ponadto, w tej fazie badania stosowano miejscowe leczenie na zmiany skórne (mydło, fluocynonid 0,005% w postaci kremu podawany 2 razy dziennie, petrolantum jako emolient). W celu zniwelowania efektu przeniesienia po 2 tygodniach zastosowano *wash-out*. Następnie pacjentów przydzielono losowo do 2 grup terapeutycznych: MOM oraz FLU. Po 2 tygodniach fazy *open* pacjentów zrandomizowano do 4 grup terapeutycznych: 1) MOM: furoinian mometazonu 0,1% w postaci maści podawany 1 dziennie 2) FLU: propionian flutykazonu 0,005% (0,05 mg) w postaci maści podawany raz dziennie; 3) MOM podawanego wraz z mokrym opatrunkiem; 4) FLU podawanego wraz z mokrym opatrunkiem. Pacjenci mogli zostać włączeni do 2 fazy badania, jeśli zmiany nie poprawiły się o więcej niż 50% po początkowej fazie leczenia. Wszyscy pacjenci mogli zastosować analizowane leki na zmiany skórne po kąpieli. Emolienty były stosowane na obszarze skóry niezmięnionej chorobowo. Opatrunki nasączone w gorącej wodzie były umieszczone na obszary ciała dotknięte zmianami. Następnie 2 warstwę suchego opatrunku umieszczano na mokrą warstwę

opatrunku. Powyższy schemat postępowania stosowano codziennie przed pójściem do spania.

Zgodnie z wytycznymi PTD 2015 dla atopowego zapalenia skóry u dzieci od 6 msc do 10 r.ż. z ciężką postacią AZS (liczba punktów w skali SCORAD>50) należy rozważyć zastosowanie terapii wet wrap therapy (WWT), czyli metody tzw. mokrych opatrunków. W ramach której stosuje się głównie emolienty i GKS. Jednak według opinii ekspertów medycznych metoda ta nie jest powszechnie stosowana ze względu na ograniczony dostęp w Polsce do tego rodzaju opatrunków. Wobec powyższego, autorzy niniejszego raportu przedstawili głównie dane dla porównania MOM vs FLU w postaci maści, a jedynie dodatkowo przedstawiono wyniki dla grup terapeutycznych z uwzględnieniem mokrych opatrunków.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje możemy stwierdzić, iż dawkowanie MOM jest zgodne z ChPL dla produktu *Momecutan*[®], a przedstawiony okres obserwacji w badaniach możemy uznać za wystarczający do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanego leku.

9.5. Punkty końcowe

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie punktów końcowych, które zostaną przedstawione w ocenie skuteczności klinicznej MOM.

Tabela 9 Charakterystyka punktów końcowych

Badanie	Opis	Sposób przedstawienia wyników
Odpowiedź na leczenie (poprawa ocenianej zmiany)		
<i>De Villez 1998</i>	Odpowiedź na leczenie definiowano jako ocenę stanu zmian skórnych zaobserwowaną przez pacjenta określoną jako dobra, doskonała lub bez zmian.	Liczba i odsetek pacjentów RB/RR (95% CI)
<i>De Villez 1998</i>	Odpowiedź na leczenie definiowana jako procentowa poprawa zmian skórnych po 3 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych. Rumień, łuszczenie się skóry oraz stwardnienie skóry zostały ocenione wg 4 stopniowej skali: 0=brak objawów, 1=łagodne (nie wielkie) objawy, 2=umiarkowane objawy, 3=ciężkie (nasilone) objawy. Maksymalna liczba punktów wynosiła 9. Ww. objawy oceniano na początku badania, gdzie minimalna liczba punktów wynosiła 6, a następnie w dniu 4, 5, 8, 15 i 22. Całkowita kliniczna odpowiedź na leczenie została oceniona wg następujących kryteriów: 1=całkowite ustąpienie zmian skórnych (100%), 2=doskonała poprawa zmian skórnych (≥75%), dobra poprawa zmian skórnych (≥50%),	Średnia procentowa poprawa. Wartość statystyczna p

Badanie	Omówienie	Sposób przedstawienia wyników
Odpowiedź na leczenie (poprawa ocenianej zmiany)		
4=zadowalająca poprawa zmian skórnych ($\geq 25\%$), 5=slaba poprawa zmian skórnych ($< 25\%$), 6=zaostrenie zmian skórnych.		
Pei 2001	<p>Odpowiedź na leczenie jako wskaźnik nasilenia zmian skórnych określono na podstawie występowania 6 podstawowych oznak AZS: rumień, obrzęk/grudki, ścążenie/stрупki, nadżerki, lichenizacja, suchość skóry. Osiem obszarów ciała: głowa i szyja, przednia powierzchnia tułowia, plecy, narządy płciowe oraz 4 kończyny, gdzie zmiany na ich powierzchni zostały ocenione za pomocą 3 stopniowej skali: 0=brak zmian, 1=łagodne zmiany (slabo nasilone), 2=umiarkowane zmiany skórne (średnio nasilone), 3=ciężkie zmiany skórne (znacznie nasilone). Maksymalna liczba punktów dla jakiegokolwiek obszaru powierzchni ciała wynosiła 18 a dla danego pacjenta 144 punkty.</p> <p>Odpowiedź na leczenie określono jako ocenę rozległości zmian skórnych: zastosowano regułę dziewiątek dzieląc powierzchnię ciała na 8 obszarów: 9% z głowy i szyi, prawej i lewej kończyny górnej, 18% z piersiowej i brzusznej części tułowia, prawej i lewej dolnej kończyny, 1% z narządów rozrodczych.</p>	<p>Mediana (zakres)</p> <p>Wartość statystyczna p</p>
Jakość życia		
Pei 2001	Subiektywna ocena wpływu AZS na jakość życia została oceniona na każdej wizycie za pomocą kwestionariusza zawierającego pytania dotyczące wpływu AZS na edukację, pracę, zabawę, życie społeczne, wybór ubioru, spanie oraz odczuwanie swędzenia i bólu. Do oceny wpływu AZS na jakość życia użyto 3 stopniową skalę, w której im wyższa liczba punktów tym poważniejszy wpływ AZS na jakość życia.	<p>Mediana (zakres);</p> <p>Wartość statystyczna p</p>
Satysfakcja z leczenia		
De Villez 1998	Satysfakcja z zastosowanego leczenia (MOM i FLU) oraz dodatkowo analizowano: szybkość uzyskania ulgi po otrzymaniu leczenia, akceptowalność kosmetyczna leku, łatwość aplikacji, barwienie lub zanieczyszczenie ubrania, gotowość do ponownego zastosowania badanego leku.	<p>Liczba i odsetek pacjentów</p> <p>RB/RR (95% CI)</p>
Bezpieczeństwo		
De Villez 1998	<p>Zdarzenia niepożądane monitorowano podczas każdej wizyty.</p> <p>Utrata pacjentów z badania.</p>	<p>Liczba i odsetek pacjentów</p> <p>RB/RR (95% CI)</p>
Pei 2001	Nie analizowano bezpieczeństwa ocenianych leków (MOM vs FLU). Przedstawiono natomiast liczby pacjentów utraconych z badania.	<p>Liczba i odsetek pacjentów</p>

Głównym punktem końcowym analizowanym w badaniach była odpowiedź na leczenie, która dotyczyła poprawy zmiany skórnej po okresie leczenia. Sposób definiowania odpowiedzi na leczenie brał pod uwagę różne aspekty i sposoby

dokonywania pomiaru. W badaniu *De Villez 1998* odpowiedź na leczenie definiowano jako poprawę objawów zmian skórnych w przebiegu łuszczycy która została oceniona za pomocą 4-stopniowej skali oraz odpowiedź na leczenie definiowaną jako ocena zmian skórnych zaobserwowana przez pacjenta, która mogła być określona jako dobra, doskonała, bez zmian skórnych.

Z kolei w badaniu *Pei 2001* odpowiedź na leczenie definiowano jako wskaźnik ciężkości zmian skórnych określony za pomocą 3-stopniowej skali. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych odpowiedź na leczenie jest najważniejszym punktem końcowym z punktu widzenia zarówno lekarza jak i samego pacjenta.

Biorąc pod uwagę, powyższe odpowiedź na leczenie (poprawa ocenianej zmiany) jest kluczowym punktem końcowym w omawianych jednostkach chorobowych i będzie stanowił główny punkt końcowy w analizie klinicznej oraz będzie na nim oparta analiza efektywności kosztowej.

W badaniu *Pei 2001* analizowano jakość życia, która jest w szczególności istotna w kontekście omawianych jednostek chorobowych, które wpływają na stan psychiczny i relacje społeczne pacjenta. W badaniu *De Villez 1998* z kolei oceniono satysfakcję pacjenta z zastosowanego leczenia. Wzięto pod uwagę również szybkość uzyskania ulgi po otrzymaniu leczenia, akceptowalność kosmetyczna leku, łatwość aplikacji, barwienie lub zanieczyszczenie ubrania, gotowość do ponownego zastosowania badanego leku, które są związane z jakością życia pacjenta.

W analizie bezpieczeństwa w badaniu *De Villez 1998* uwzględniono: utraty pacjentów z badania, zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym lekiem.

W badaniu *Pei 2001* nie oceniono bezpieczeństwa analizowanych leków (MOM vs FLU). Podano wyłącznie utraty pacjentów badania.

Wszystkie ww. punkty końcowe zostały potwierdzone przez ekspertów medycznych jako istotne klinicznie w kontekście omawianych jednostek chorobowych, w których nadrzędnym celem jest poprawa ocenianej zmiany.

9.6. Skuteczność kliniczna

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne (*De Villez 1998, Pei 2001*) bezpośrednio porównujące MOM vs FLU w leczeniu zmian skórnych w przebiegu łuszczycy oraz w przebiegu AZS. Obie interwencje podawano w postaci maści.

Należy podkreślić, iż badanie *De Villez 1998* stanowiło badanie o najwyższej wiarygodności wewnętrznej oceniające MOM w postaci maści w populacji docelowej (pacjenci z łuszczycą). Publikacja *De Villez 1998* jest wieloośrodkowym randomizowanym badaniem klinicznym bezpośrednio porównującym MOM vs FLU i włączającym 262 pacjentów ze zmianami skórnymi w łuszczycy. Z kolei badanie *Pei 2001* charakteryzuje się niższą wiarygodnością z uwagi na małą liczbę włączonych pacjentów (40 pacjentów), próbę przeprowadzoną w jednym ośrodku badawczym oraz kryteria włączenia obejmują tylko dzieci od 1 do 15 r.ż.

W związku z tym możemy stwierdzić, iż badanie *De Villez 1998* jest kluczowym (głównym) badaniem włączonym do analizy klinicznej, a jego wyniki będą podstawą analizy efektywności kosztowej.

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych ocenianych w publikacjach: *De Villez 1998, Pei 2001*.

- Odpowiedź na leczenie (poprawa zmiany skórnej);
- Jakość życia (satisfakcja pacjenta z leczenia);
- Satisfakcja z leczenia.

9.6.1. Odpowiedź na leczenie (poprawa ocenianej zmiany)

W badaniu *De Villez 1998* oceniono odpowiedź na leczenie definiowaną jako ocenę zmian skórnych zaobserwowaną przez pacjenta, która mogła być określona jako: dobra, doskonała, bez zmian skórnych.

Tabela 10 Wyniki skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie-poprawa ocenianej zmiany skórnej zaobserwowana przez pacjenta) MOM vs FLU w leczeniu zmian skórnych (*De Villez 1998*)

Badanie	Odpowiedź na leczenie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	RB (95%)	NNT (95% CI)	GRADE
De Villez 1998	Całkowita zmiana (dobra, doskonała,	3 tygodnie	MOM	128	100 (78)	2,24 (1,74, 2,88)	3 (2; 4)	Wysoka
			FLU	129	45 (35)			



¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Nie zgodność definicji punktu końcowego

Aż 78% pacjentów z grupy MOM zauważyło poprawę zmian skórnych w porównaniu do grupy FLU 35%.

Obliczona korzyść względna wynosi 2,24 (95% CI: 1,74, 2,88) co oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego w grupie pacjentów leczonych MOM jest 2,24 razy wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie FLU. Obliczony parametr NNT wynosi 3 (95% CI: 2; 4). Zatem lecząc 3 pacjentów MOM zamiast FLU w maści przez okres 3 tygodni uzyska się 1 dodatkowy pozytywny efekt (odpowieź na leczenie).

Niska górna wartość przedziału ufności parametru NNT dla punktu końcowego „odpowieź na leczenie” sugeruje zarówno istotność statystyczną jak i kliniczną wyniku.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla odpowiedzi na leczenie z badania De Villez 1998 definiowanej, jako poprawa objawów zmian skórnych wg 4 stopniowej skali gdzie: 0=brak objawów, 1=łagodne (niewielkie) objawy, 2=umiarkowane objawy, 3=ciężkie (nasilone) objawy. Maksymalna liczba punktów wynosiła 9. Wyniki przedstawiono dla dnia 4-5, 8 oraz 15 i 22.

Tabela 11 Wyniki skuteczności klinicznej (odpowieź na leczenie-poprawa objawów zmian skórnych) MOM vs FLU w leczeniu zmian skórnych w przebiegu łuszczycy (De Villez 1998)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji (w dniach)	Interwencja	N	Średnia procentowa poprawa objawów	Istotność statystyczna p	GRADE
De Villez 1998	Poprawa objawów (ciężkości) zmian skórnych	15	MOM	125	bd	<0,1	Średnia ^{1,3}
			FLU	125			
		22	MOM	122	66,7	<0,1	
			FLU	121	56,2		

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Nie zgodność definicji punktu końcowego.

W 15 dniu leczenia odnotowano statystycznie znamiennej różnicę na korzyść MOM w odniesieniu do FLU w średniej procentowej poprawie ciężkości (objawów) zmian skórnych (p<0,1). Na koniec leczenia (22 dzień) u pacjentów stosujących mometazon w postaci maści zaobserwowano aż 66,8% poprawę zmian skórnych w porównaniu do 56,2% poprawy w grupie otrzymującej flutykazon (p<0,1).

Ponadto, jak zaznaczyli autorzy badania liczba punktów dla poszczególnych oznak ciężkości choroby również była na korzyść mometazonu.

W badaniu *De Villez 1998* analizowano również całkowitą kliniczną odpowiedź na leczenie. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli oraz na wykresie poniżej.

Tabela 12 Wyniki skuteczności klinicznej (całkowita kliniczna odpowiedź na leczenie) MOM vs FLU w leczeniu zmian skórnych w przebiegu łuszczycy (*De Villez 1998*)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji (w dniach)	Interwencja	N	Istotność statystyczna p	GRADE
<i>De Villez 1998</i>	Całkowita kliniczna odpowiedź na leczenie	15	MOM	125	<0,1	Niska ^{1,3}
			FLU	125		
		22	MOM	122	<0,1	
			FLU	121		

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego.

Zarówno po 15 jak i 22 dniach terapii MOM wykazał znamienne wyższą skuteczność kliniczną w odniesieniu do FLU ($p < 0,1$).

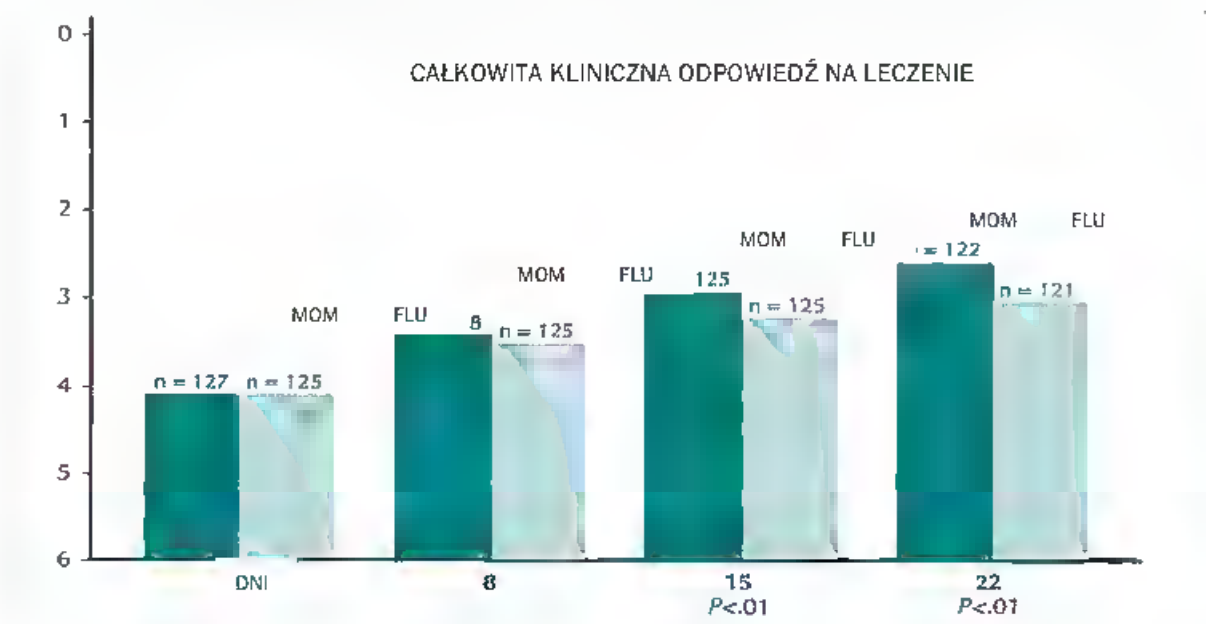


Diagram 1 Całkowita kliniczna odpowiedź na leczenie MOM vs FLU dla zmian skórnych (*De Villez 1998*)

Na podstawie powyższego wykresu możemy stwierdzić, iż po 15 dniach leczenia odnotowano statystycznie znamienne wyniki na korzyść MOM w odniesieniu do FLU, gdzie większość pacjentów uzyskała dobrą odpowiedź na leczenie ($\geq 50\%$).

Natomiast wynik ten uległ poprawie po 22 dniach trwania terapii gdzie w grupie MOM uzyskano lepszą całkowitą odpowiedź na leczenie określoną, jako doskonała poprawa zmian skórnych ($\geq 75\%$) w porównaniu do FLU ($p < 0,1$).

W badaniu Pei 2001 analizowano odpowiedź na leczenie definiowaną, jako poprawę stopnia ciężkości zmian skórnych, którą określono na podstawie występowania 6 podstawowych oznak AZS: rumień, obrzęk/grudki, ścienienie/strupki, nadżerki, lichenizacja, suchość skóry. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 13 Wyniki skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie-poprawa stopnia ciężkości zmian skórnych) MOM vs FLU w leczeniu zmian skórnych w przebiegu AZS (Pei 2001)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji (w tyg.)	Interwencja	Mediana liczby punktów (zakres)	Istotność statystyczna p*	GRADE
Pei 2001	Odpowiedź na leczenie-poprawa stopnia ciężkości zmian skórnych	0	MOM	41,00 (27,00-54,50)	-	Średnia ^{1,3}
			MOM+opatrunki	60,50 (50,75-68,50)	-	
			FLU	36,50 (19,75-52,50)	-	
			FLU+opatrunki	40,00 (30,00-50,00)	-	
		1	MOM	19,00 (5,50-42,00)	.021	
			MOM+opatrunki	42,50 (27,00-50,25)	.007	
			FLU	39,00 (20,50-53,50)	.838	
			FLU+opatrunki	28,00 (15,00-39,00)	.010	
		2	MOM	20 (8,00-32,00)	.043	
			MOM+opatrunki	29,00 (20,75-59,00)	.013	
			FLU	41,00 (21,00-52,00)	.599	
			FLU+opatrunki	22,00 (10,00-45,00)	.026	
		3	MOM	18,00 (10,00-27,50)	0.43	
			MOM+opatrunki	17,00 (10,00-34,50)	.011	
			FLU	36,00 (21,00-42,00)	.116	
			FLU+opatrunki	17,00	.008	

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji (w tyg.)	Interwencja	Mediana liczby punktów (zakres)	Istotność statystyczna p*	GRADE
		4	nkl	(13,50-29,00)		
			MOM	22,00 (18,00-53,50)	0.78	
			MOM+opatrunki	14,00 (7,25-33,75)	.050	
			FLU	30,00 (20,00-43,00)	.091	
			FLU+opatrunki	16,00 (8,00-26,00)	.018	

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego, *względem wartości wyjściowych

Odnotowano klinicznie znamienne poprawę stopnia ciężkości zmian skórnych w grupie leczonej mometazonem już po 2 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych. Liczba punktów z 40 już po 2 tygodniach jego stosowania zmalała prawie o połowę i utrzymywała stałą wartość aż do zakończenia leczenia. Z kolei stopień ciężkości zmian skórnych po 2 tygodniach stosowania FLU wzrosła z 36,5 do 41 punktów i dopiero po 4 tygodniach zmalała do wartości 30 punktów. Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji, w grupie FLU nie odnotowano znamiennej statystyczne poprawy stopnia ciężkości zmian skórnych.

W przypadku grup, w których stosowano analizowane maści wraz z opatrunkami również wykazano klinicznie poprawę stopnia ciężkości zmian skórnych już po 2 tygodniach i zmniejszała się on znamienne aż do zakończenia leczenia.

Należy nadmienić, iż w okresie obserwacji spośród 40 pacjentów, 10 z nich utracono z powodu polepszenia zmian wypryskowych o 50% względem wartości wyjściowych, z kolei 2 zakończyło leczenie przed 1 tyg., ponieważ stan skóry powrócił do równowagi. Nie podano jednak informacji, z której grupy terapeutycznej utracono pacjentów.

W badaniu *Pei 2001* odpowiedź na leczenie analizowano również pod kątem poprawy rozległości zmian skórnych. Szczegółowe wyniki przedstawiono wyłącznie dla grup stosujących badane interwencje wraz z opatrunkami.

Tabela 14 Wyniki skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie-poprawa w rozległości zmian skórnych) MOM vs FLU leczeniu zmian skórnych w przebiegu AZS (Pei 2001)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji (w tyg.)	Interwencja	Mediana liczby punktów (zakres)	Istotność statystyczna p*	GRADE
Pei 2001	Odpowiedź na leczenie-poprawa w rozległości (rozmiarze) zmian skórnych	0	MOM+opatrunki	70,50 (62,25; 84,00)	-	Średnia ^{1,3}
			FLU+opatrunki	54,00 (32,00; 72,00)	-	
		1	MOM+opatrunki	45,00 (33,00-71,25)	.014	
			FLU+opatrunki	42,00 (36,00; 69,00)	.073	
		2	MOM+opatrunki	49,50 (30,75; 75,75)	.050	
			FLU+opatrunki	36,00 (21,00; 78,00)	.055	
		3	MOM+opatrunki	33,00 (19,50; 49,50)	.011	
			FLU+opatrunki	42,00 (24,00; 52,50)	.020	
		4	MOM+opatrunki	22,50 (18,75; 37,50)	.025	
			FLU+opatrunki	24,00 (21,00; 45,00)	.028	

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Słaby lub bardzo słaby związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego. *względem wartości wyjściowych

Jak zaznaczają autorzy badania Pei 2001 u pacjentów stosujących wyłącznie same maści (MOM i FLU) nie uzyskano znamiennej statystycznie poprawy w rozmiarze zmian skórnych po 4 tygodniach leczenia. Z kolei u pacjentów stosujących maści wraz z metodą mokrych opatrunków uzyskano statystycznie kliniczną poprawę w zakresie rozległości zmian skórnych po zakończeniu leczenia. Biorąc pod uwagę wyniki powyżej można zauważyć, iż w grupie mometazonu podawanego wraz z metodą mokrych opatrunków poprawa w rozległości zmian skórnych już po 1 tygodniu leczenia były większa w porównaniu do grupy fluetykazonu podawanego wraz z opatrunkami. Na podstawie powyższej tabeli możemy stwierdzić, iż w grupie FLU podawanego wraz z metodą mokrych opatrunków po 4 tyg. leczenia odnotowano pogorszenie zmian skórnych.

9.6.2. Jakość życia

W badaniu *Pei 2001* analizowano subiektywną ocenę wpływu AZS na jakość życia. W publikacji szczegółowe wyniki przedstawiono wyłącznie dla grup stosujących badane interwencje wraz z opatrunkami.

Tabela 15 Wyniki skuteczności klinicznej (jakość życia) MOM vs FLU leczeniu zmian skórnych w przebiegu AZS (*Pei 2001*)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji (w tyg)	Interwencja	Mediana liczby punktów (zakres)	Istotność statystyczna p [*]	GRADE
<i>Pei 2001</i>	Jakość życia	0	MOM+opatrunki	20,00 (18,50; 22,75)		Średnia ^{1,3}
			FLU+opatrunki	17,00 (17,00; 19,00)	-	
		1	MOM+opatrunki	17,00 (16,00; 18,75)	.010	
			FLU+opatrunki	19,00 (16,00; 21,00)	.559	
		2	MOM+opatrunki	18,00 (16,00; 20,75)	.036	
			FLU+opatrunki	17,00 (15,00; 20,00)	.287	
		3	MOM+opatrunki	16,00 (14,00; 19,50)	.012	
			FLU+opatrunki	16,00 (15,50; 18,00)	.024	
		4	MOM+opatrunki	16,50 (14,50; 18,75)	.011	
			FLU+opatrunki	18,00 (16,00; 20,00)	.671	

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ^{*}Niezgodność definicji punktu końcowego, ^{*}względem wartości wyjściowych

Jak zaznaczyli autorzy badania *Pei 2001* uzyskano znamienne statystyczną subiektywną poprawę w jakości życia w obu analizowanych grupach terapeutycznych, przy czym wyniki lepsze uzyskano w grupie stosującej mometazon wraz z opatrunkami w odniesieniu do grupy otrzymującej flutykazon wraz opatrunkami. Biorąc pod uwagę wyniki przedstawione w tabeli powyżej wyniki dla FLU po 4 tygodniach względem wartości wyjściowych nie były istotne statystycznie. Ponadto, zaznaczono, iż w grupach MOM i FLU bez zastosowanej metody mokrych opatrunków również pacjenci stwierdzili, iż odczuwają ustępowanie objawów zmian skórnych jednak wyniki nie były znamienne statystycznie.

9.6.3. Satysfakcja z leczenia

W badaniu *De Villez 1998* analizowano satysfakcję z zastosowanego leczenia (MOM i FLU).

Tabela 16 Wyniki skuteczności klinicznej (satysfakcja z leczenia) MOM vs FLU w leczeniu zmian skórnych (*De Villez 1998*)

Badanie	Satysfakcja z leczenia	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	RB (95%)	NNT (95% CI)	GRADE
<i>De Villez 1998</i>	Bardzo zadowolająca	3 tygodnie	MOM	128	57 (45)	1,40 (1,02; 1,93)	8 (4; 100)	Wysoka
			FLU	129	41 (32)			

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

Przeważająca większość pacjentów w grupie MOM deklarowała satysfakcję z leczenia określoną jako bardzo zadowolająca: MOM (45%) w porównaniu do grupy FLU (32%).

Obliczona korzyść względna wynosi 1,40 (95% CI: 1,02; 1,93) oznacza to, iż prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego w grupie pacjentów leczonych MOM jest 1,40 razy wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie FLU. Obliczony parametr NNT wynosi 8 (95% CI: 4; 100). Zatem lecząc 8 pacjentów MOM zamiast FLU w maści przez okres 3 tygodni uzyska się 1 dodatkowy pozytywny efekt (satysfakcja z leczenia).

Autorzy badania *De Villez 1998* uzyskali porównywalne wyniki dla pozostałych analizowanych parametrów: szybkość uzyskania ulgi po otrzymaniu leczenia, akceptowalność kosmetyczna leku, łatwość aplikacji, barwienie lub zanieczyszczenie ubrania, gotowość do ponownego zastosowania badanego leku pomiędzy MOM a FLU. Przy czym nieznacznie większą przewagę z ww. parametrach uzyskano w grupie mometazonu.

9.7. Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa (*De Villez 1998, Pei 2001*) została oparta na ocenie następujących punktów końcowych: utraty pacjentów z badania, zdarzenia niepożądane.

9.7.1. Utrata pacjentów z badania

W badaniu *De Villez 1998* analizowano utratę pacjentów z badania. Szczegółowe dane zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 17 Wyniki bezpieczeństwa (utrata pacjentów z badania) MOM vs FLU w leczeniu zmian skórnych (*De Villez 1998*)

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	RR (95% CI)	GRADE
<i>De Villez 1998</i>	Utrata pacjentów z badania	MOM	128	2 (1,6)	0,67 (0,11; 3,95)	Wysoka
		FLU	129	3 (2,3)		

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego;

Zaobserwowano niski odsetek utraty pacjentów z badania w obu analizowanych grupach terapeutycznych, gdzie powodem rezygnacji było wyłącznie naruszenie protokołu badania. Obliczone ryzyko względne wynosi 0,67 (95% CI: 0,11; 3,95) i nie wykazuje istotności statystycznej wynik.

W tabeli poniżej przedstawiono utraty pacjentów z badania *Pei 2001*. Należy zaznaczyć, iż autorzy badania przedstawili wyniki dla ww. punktu końcowego dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu nie zaznaczając, z której z analizowanych grup terapeutycznych ich utracono.

Tabela 18 Wyniki bezpieczeństwa (utrata pacjentów z badania) MOM vs FLU w leczeniu zmian skórnych w przebiegu AZS (*Pei 2001*)

Badanie	Punkt końcowy	Omówienie	GRADE
<i>Pei 2001</i>	Utrata pacjentów z badania	W okresie obserwacji utracono 13 pacjentów. 10 pts z powodu polepszenia zmian wypryskowych o 50% względem wartości wyjściowych; 2 pts zakończyło leczenie przed 1 tyg. ponieważ atopowe zapalenie skóry wróciło do równowagi; 1 z grupy FLU zrezygnował z powodu nietolerancji mokrych opatrunków.	Niska ^{1,3*}

*wyniki przedstawiono opisowo ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

9.7.2. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *De Villez 1998* oceniono częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz możliwe lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 19 Wyniki bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane) MOM vs FLU leczeniu zmian skórnych (*De Villez 1998*)

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	RR (95% CI)	GRADE
De Villez 1998	Zdarzenia niepożądane ogółem	MOM	128	19 (14,8)	1,28 (0,68; 2,40)	Wysoka
		FLU	129	15 (11,6)		
	Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub możliwe związane z zastosowanym leczeniem	MOM	128	5 (3,9)	1,26 (0,35; 4,58)	Wysoka
		FLU	129	4 (3,1)		
	Atrofia	MOM	128	2 (1,6)	0,67 (0,11; 3,95)	Wysoka
		FLU	129	3 (2,3)		
	Ból głowy	MOM	128	5 (3,9)	1,68 (0,41; 6,88)	Wysoka
		FLU	129	3 (2,3)		

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezdolność definicji punktu końcowego

Częstość zdarzeń niepożądanych ogółem lub prawdopodobnie lub możliwe związanych z zastosowanym leczeniem, rozwijającej się łagodnej atrofii oraz bólu głowy była niska i zbliżona w obu porównywanych grupach terapeutycznych (MOM vs FLU). Obliczone dla nich ryzyka względne nie wykazały istotności statystycznej wyników.

Zdarzenia niepożądane możliwe lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem dotyczyły łagodnego lub umiarkowanego klucia w skórze, swędzenia skóry oraz pieczenia skóry. Łagodna, rozwijająca się atrofia skóry dotyczyła powierzchni ciała, na której zaaplikowano analizowane interwencje. W grupie mometazonu głównymi oznakami atrofii była teleangiektazja i jaśnienie skóry, z kolei w grupie flutykazonu utrata normalnego wyglądu skóry.

Zaznaczono, iż ból głowy o charakterze od łagodnego do umiarkowanego był najczęściej odnotowywanym zdarzeniem niepożądanym w trakcie trwania leczenia.

9.8. Podsumowanie wyników

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 2 badania (*De Villez 1998, Pei 2001*) spełniające kryteria włączenia do analizy.

Badanie *De Villez 1998* stanowiło randomizowane badanie kliniczne typu *evaluator-blind* w schemacie grup równoległych, stanowiące wieloośrodkową próbę kliniczną włączającą pacjentów ze zmianami skórnymi w łuszczycy. W badaniu bezpośrednio porównywano mometazon aplikowany raz dziennie z flutykazonem podawanym 2 razy dziennie. Obie interwencje aplikowane były na zmiany w postaci maści.

Z kolei badanie *Pei 2001* stanowiło jednoośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, w którym pacjentów ze zmianami skórnymi w przebiegu AZS przydzielono do 4 grup terapeutycznych: 1) mometazonu, 2) flutykazonu, 3) mometazonu podawanego wraz z mokrym opatrunkiem oraz 4) flutykazonu podawanego wraz z mokrym opatrunkiem.

Spośród zidentyfikowanych prób klinicznych oceniających efektywność MOM w populacji docelowej (*De Villez 1998, Pei 2001*), badanie *De Villez 1998* charakteryzuje się najwyższą wiarygodnością (próba wieloośrodkowa, przeprowadzona na stosunkowo dużej populacji). Z kolei badanie *Pei 2001* charakteryzuje się niższą wiarygodnością z uwagi na: małą liczebność próby (40 dzieci), stanowi próbę jednoośrodkową oraz kryteria włączenia obejmują tylko dzieci od 1 do 15 r.ż.

W związku z tym możemy stwierdzić, iż badanie *De Villez 1998* jest kluczowym (głównym) badaniem włączonym do analizy klinicznej.

Propionian flutykazonu w postaci maści uznano za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji (produkt leczniczy *Momecutan®*). Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane procedury, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [2], jak i zalecenia wytycznych AOTMIT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodne z wytycznymi klinicznymi oraz opinią ekspertów klinicznych).

Zgodnie z ChPL mometazon w postaci maści stosowany jest w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, tj.: łuszczycą, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne. Do obu badań (*De Villez 1998, Pei 2001*) włączono pacjentów z łuszczycą i atopowym zapaleniem skóry. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych wyniki efektywności klinicznej dla MOM z zidentyfikowanych dowodów naukowych (*De Villez 1998, Pei 2001*) możemy odnieść do populacji całkowitej (czyli zgodnej z wnioskiem refundacyjnym i ChPL).

Biorąc pod uwagę powyższe, populacje pacjentów w zidentyfikowanych opracowaniach zawierają się w populacji zawartej we wniosku refundacyjnym jak również są zgodne z populacją wskazaną w ChPL.

Poniżej przedstawiono wyniki dla głównych punktów końcowych dla skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.

Skuteczność kliniczna - wyniki

Odpowiedź na leczenie (poprawa ocenianej zmiany)

- ❖ W badaniu *De Villez 1998* wyższą skuteczność dla odpowiedzi na leczenie, czyli poprawę ocenianej zmiany skórnej zaobserwowanej przez pacjenta, obserwowano u 78% pacjentów z grupy MOM w porównaniu do grupy FLU: 35%. Obliczona korzyść względna wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Na podstawie parametru NNT możemy również wnioskować o przewadze klinicznej MOM nad FLU.
- ❖ Ponadto, w badaniu *De Villez 1998*, większą procentową poprawę zmian skórnych aż o 66,8% na koniec leczenia, zaobserwowano u pacjentów stosujących mometazon w postaci maści w porównaniu do 56,2% poprawy w grupie otrzymującej flutykazon ($p < 0,1$). Również lepszą całkowitą kliniczną odpowiedź na leczenie określoną jako doskonała poprawa zmian skórnych ($\geq 75\%$) uzyskano w grupie MOM w porównaniu do FLU ($p < 0,1$).
- ❖ Z kolei w badaniu *Pei 2001* odnotowano znamienne klinicznie poprawę stopnia ciężkości zmian skórnych w grupie leczonej MOM już po 2 tygodniach leczenia. Liczba punktów z 40 już po 2 tygodniach stosowania zmalała prawie o połowę i utrzymywała stałą wartość, aż do zakończenia leczenia. Z kolei ciężkość choroby po 2 tygodniach stosowania FLU wzrosła 36,5 do 41 punktów i dopiero po 4 tygodniach zmalała do wartości 30 punktów. Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji w grupie FLU nie odnotowano znamiennej statystycznej poprawy stopnia ciężkości zmian skórnych.
- ❖ Jak zaznaczają autorzy badania *Pei 2001*, u pacjentów stosujących zarówno MOM i FLU nie uzyskano znamiennej statystycznej poprawy w rozległości (rozmiarze) zmian skórnych po 4 tygodniach leczenia. W grupie MOM podawanego wraz z metodą mokrych opatrunków poprawa w rozległości zmian skórnych już po 1 tygodniu leczenia były większa w porównaniu do grupy FLU podawanego wraz z opatrunkami.

Jakość życia i satysfakcja z leczenia

- ❖ W badaniu *Pei 2001* w obu grupach terapeutycznych MOM i FLU pacjenci zauważyli ustępowanie objawów AZS (polepszenie jakości życia), jednak wyniki nie były znamienne statystycznie. Z kolei w grupach, gdzie GKS stosowano w terapii metodą mokrych opatrunków uzyskano znamienne statystyczną subiektywną poprawę w jakości życia w obu analizowanych grupach terapeutycznych, przy czym wyniki lepsze uzyskano w grupie stosującej MOM wraz z opatrunkami w odniesieniu do grupy otrzymującej FLU wraz opatrunkami.
- ❖ W badaniu *De Villez 1998* odsetek pacjentów deklarujących satysfakcję z leczenia („bardzo zadowolająca”) był wyższy w grupie MOM w odniesieniu do FLU: 45% vs 32%. Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.
- ❖ Autorzy badania *De Villez 1998* uzyskali porównywalne wyniki dla pozostałych analizowanych parametrów: szybkość uzyskania ulgi po otrzymaniu leczenia, akceptowalność kosmetyczna leku, łatwość aplikacji, barwienie lub zanieczyszczenie ubrania, gotowość do ponownego zastosowania badanego leku pomiędzy MOM a FLU. Przy czym nieznacznie większą przewagę z ww. parametrach uzyskano w grupie MOM.

Bezpieczeństwo kliniczne – wyniki

Utrata pacjentów z badania

- ❖ W badaniu *De Villez 1998* zaobserwowano niski odsetek utraty pacjentów z badania w obu analizowanych grupach terapeutycznych (MOM vs FLU). Obliczone ryzyko względne z badania *De Villez 1998* nie wykazuje istotności statystycznej wyniku.
- ❖ Należy podkreślić, iż w badaniu *Pei 2001*, głównym powodem utraty pacjentów z badania była poprawa zmian wypryskowych o 50% względem wartości wyjściowych (10 pts) oraz 2 zakończyło leczenie przed 1 tyg., ponieważ atopowe zapalenie skóry wróciło do równowagi.

Zdarzenia niepożądane

- ❖ W badaniu *De Villez 1998* częstość zdarzeń niepożądanych ogółem lub prawdopodobnie lub możliwe związane z zastosowanym leczeniem, łagodnej rozwijającej się atrofii oraz bólu głowy była niska i zbliżona w obu porównywanych grupach terapeutycznych. Obliczone dla nich ryzyka względne nie wykazały istotności statystycznej wyników.
- ❖ Zdarzenia niepożądane możliwe lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem dotyczyły łagodnego lub umiarkowanego klucia w skórze, swędzenia skóry oraz pieczenia skóry.
- ❖ Zaznaczono, iż ból głowy o charakterze od łagodnego do umiarkowanego był najczęściej odnotowywanym zdarzeniem niepożądany w trakcie trwania leczenia.

10. Uzupełniająca analiza skuteczności praktycznej

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 badania bez randomizacji (*Rani 2007, Lebwohl 1993*) [19, 20], bezpośrednio analizujące skuteczność praktyczną MOM w postaci maści aplikowanej raz dziennie.

Badanie *Rani 2007* stanowiło wieloośrodkowe badanie pseudoeksperymentalne włączające 200 pacjentów z przewlekłym wypryskiem. Z kolei do badania *Lebwohl 1993* włączono 40 pacjentów ze zmianami skórnymi w przebiegu łuszczycy oraz w przebiegu AZS. W obu badaniach pacjentom ze zmianami skórnymi aplikowano mometazon w postaci maści raz dziennie. Wiarygodność zidentyfikowanych badań została oceniona za pomocą skali NICE szczegółowe dane zamieszczono w załączniku 17.3.2.3. Profil bezpieczeństwa z analizowanych badań opisano w rozdziale 11.5.

Tabela 20 Dodatkowa ocena efektywności praktycznej (*Rani 2007, Lebwohl 1993*)

Badanie	Rodzaj badania	Długość terapii	Populacja	Interwencja
<i>Rani 2007</i>	Wieloośrodkowe, badanie pseudoeksperymentalne, bez grupy kontrolnej Klasyfikacja AOTMiT: IV C	Zakres czasu leczenia: 4 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> 200 pacjentów \geq 24 msc życia z przewlekłymi wypryskami skórnymi utrzymującymi się przynajmniej 6 tyg. Łącznie w badaniu wzięło udział 180 pacjentów, gdzie 83 z nich stanowiły dzieci \leq 12 r.ż. U wszystkich pacjentów objawami wyprysków skórných było zaczerwienienie, suchość skóry, stwardnienie skóry, swędzenie oraz pęcherzyki. Aż 53,3% pacjentów z powodu swędzenia skóry nie była zdolna do wykonywania czynności fizycznych lub wykonywania pracy 	MOM 0,1% (1 mg) w postaci maści aplikowany na zmianę skórną raz dziennie
<i>Lebwohl 1993</i>	Badanie bez grupy kontrolnej Klasyfikacja AOTMiT: IV C	Zakres czasu leczenia: 2 tygodnie	<p>Pacjenci ze zmianami skórnymi w umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy (25 pts) lub atopowym zapaleniem skóry (14 pts) włączono do badania.</p> <p>Zmiany zlokalizowane na twarzy (steroidowrażliwe obszary) lub w miejscach wyprzenlowych były leczone MOM odpowiednio u 15 pts z łuszczycą oraz 10 pts z AZS.</p>	MOM 0,1% (1 mg) w postaci maści aplikowany na zmianę skórną raz dziennie

10.1. Skuteczność praktyczna

W badaniu *Rani 2007* oceniono poszczególne objawy zmian skórných w trakcie trwania 4 tygodniowego leczenia mometazonem w postaci maści raz dziennie. W tabeli poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których

zaobserwowano poprawę zmian skórnych (swędzenie, zaczerwienienie, suchość skóry, zmiany skórne oraz stwardnienie skóry).

Tabela 21 Wyniki skuteczności dla mometazonu w leczeniu wyprysków skórnych—poprawa ocenianej zmiany skórnej (Rani 2007)

Objawy	Czas trwania terapii	N	Stopień ciężkości objawów zmian skórnych w ocenie badacza, n (%)			
			Brak	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
Swędzenie	Dzień 8	172	18 (10)	75 (42)	68 (38)	11 (6)
	Dzień 15	167	39 (23)	95 (57)	30 (18)	3 (2)
	Dzień 21	130	67 (52)	50 (38)	13 (10)	0
	>21 dni	60	33 (55)	17 (28)	9 (15)	1 (2)
Zaczerwienienie	Dzień 8	172	8 (5)	92 (53)	69 (40)	3 (2)
	Dzień 15	167	34 (20)	109 (65)	22 (13)	2 (1)
	Dzień 21	130	63 (48)	57 (44)	10 (8)	0
	>21 dni	60	33 (55)	16 (27)	11 (18)	0
Suchość skóry	Dzień 8	172	20 (12)	103 (60)	46 (27)	3 (2)
	Dzień 15	130	53 (32)	92 (55)	21 (12)	1 (1)
	Dzień 21	60	28 (16)	23 (38)	9 (15)	0
	>21 dni	60	28 (47)	23 (38)	9 (15)	0
Zmiany skórne	Dzień 8	170	25 (15)	82 (48)	59 (35)	4 (2)
	Dzień 15	165	53 (32)	67 (41)	42 (25)	3 (2)
	Dzień 21	130	55 (42)	43 (33)	22 (17)	10 (8)
	>21 dni	60	16 (27)	17 (28)	17 (28)	10 (17)
Stwardnienie skóry	Czas trwania terapii	N	Nieobecne		Obecne	
	Dzień 8	170	95 (56)		75 (44)	
	Dzień 15	167	121 (72)		46 (28)	
	Dzień 21	60	43 (72)		17 (28)	
	>21 dni	60	43 (72)		17 (28)	

Po tygodniu terapii MOM u ponad 50% pacjentów stopień nasilenia zmian skórnych był łagodny. Po leczeniu MOM >21 dni u blisko 50% pacjentów odnotowano brak występowania swędzenia, zaczerwienienia oraz suchości skóry.

W tabeli poniżej zamieszczono liczbę i odsetek pacjentów, u których nastąpiła kliniczna poprawa zmiany skórnej, określona jako całkowity zanik zmiany skórnej, poprawa zmiany skórnej, brak zmian, pogorszenie zmiany. Dodatkowo w publikacji Rani 2007 oceniono poprawę objawów zmiany skórnej.

Tabela 22 Wyniki skuteczności dla mometazonu w leczeniu wyprysków skórnych—poprawa ocenianej zmiany skórnej (Rani 2004)

Punkt końcowy	Czas trwania terapii	N	Ocena zmian skórnych przez badacza, n (%)			
			Całkowity zanik zmiany skórnej	Poprawa	Brak zmian	Pogorszenie
Kliniczna poprawa zmiany skórnej	Dzień 8	172	7 (4)	133 (77)*	31 (18)	1 (1)
	Dzień 15	167	31 (19)	126 (75)*	9 (5)	1 (1)
	Dzień 21	130	47 (36)	75 (58)*	6 (5)	1 (1)
	>21 dni	60	33 (55)*	19 (32)	6 (10)	2 (3)
Poprawa objawów zmiany skórnej	Dzień 8	172	11 (6)	134 (78)*	26 (15)	1 (1)
	Dzień 15	167	33 (20)	125 (75)*	8 (5)	1 (1)
	Dzień 21	130	47 (36)	75 (58)*	6 (5)	1 (1)
	>21 dni	60	31 (52)*	21 (35)	6 (10)	2 (3)

* $p < 0,01$

Po 8 dniach leczenia pełny zanik zmian skórnych odnotowano u 4% pacjentów i znamiennej statystycznie poprawę zmian skórnych zaobserwowano już u 77% pacjentów ($p < 0,01$). Odsetek pacjentów z całkowitym zanikiem zmian skórnych i całkowitym zanikiem objawów zmian skórnych po 21 dniach leczenia mometazonem również był wysoki i wynosił odpowiednio: 55% i 52% ($p < 0,01$). Wysoką skuteczność mometazonu wykazano również w złagodzeniu (poprawę) objawów zmian skórnych. Na pierwszej wizycie (dzień 8) u 6% pacjentów odnotowywano całkowity zanik objawów zmian skórnych, a znaczące złagodzenie objawów obserwowano aż u 78% pacjentów obserwacji ($p < 0,001$). Podobne wyniki uzyskiwano po 15 i 21 dniu leczenia mometazonem ($p < 0,001$).

Z kolei w badaniu *Lebwohl 1993* u pacjentów z steroidowrażliwą powierzchnią ciała objętą zmianami skórnymi (okolice twarzy) korzyści z leczenia zauważono u 23 z 25 pacjentów już po 2 dniach stosowania mometazonu. Wyraźną poprawę zmian skórnych lub całkowite ustąpienie zmian odnotowano u 23/25 pacjentów po 2 tygodniach leczenia. W okolicach niewyprzeniowych wyraźną poprawę lub całkowite ustąpienie zmian obserwowano u 6/13 pacjentów. Biorąc pod uwagę miejsce zlokalizowania zmiany lepszą odpowiedź na leczenie uzyskiwano w przypadku zmian na twarzy oraz w miejscach wyprzeniowych w porównaniu do innych obszarów objętych zmianami skórnymi u pacjentów z łuszczycą.

11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] dodatkowa ocena bezpieczeństwa powinna być poszerzona o działania niepożądane ujawniające się w długim okresie obserwacji oraz takie, które generują wysokie koszty.

Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie pełnego profilu bezpieczeństwa mometazonu w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry w tym w szczególności w łuszczycy oraz atopowym zapaleniu skóry.

W celu uzupełnienia bezpieczeństwa przeszukano strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak:

- EMA - *European Medicines Agency* [<http://www.ema.europa.eu>];
- URPL - *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* [<http://www.urpl.gov.pl>];
- FDA - *Food and Drug Administration* [<http://www.fda.gov>].

Wszystkie zarejestrowane działania niepożądane w badaniach klinicznych zostały zweryfikowane z profilem bezpieczeństwa zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. [21]

W celu zidentyfikowania działań niepożądanych występujących rzadko i które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, przeszukano światowe bazy danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych:

- FDA (baza FAERS) [22];
- *Database of Adverse Event Notifications (DAEN)* [23].

Dodatkowo do oceny bezpieczeństwa włączono RCT > 50 pacjentów, które nie zostały włączone do analizy głównej ze względu na nie spełnienie założonych kryteriów PICOS (nieadekwatna grupa kontrolna) oraz badania nierandomizowane analizujące MOM w postaci maści raz dziennie.

11.1. Dane na podstawie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL)

Działania niepożądane dla mometazonu w postaci maści (*Momecutan*[®]) uporządkowane zostały według klasyfikacji układów narządowych wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 23 Działania niepożądane zgodne z CHPL [21]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo rzadko	zapalenie mieszków włosowych
	Częstość nieznana	zakażenia, czyraki
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo rzadko	uczucie pieczenia
	Bardzo rzadko	parestezje
Zaburzenia oczu	Bardzo rzadko	jaskra
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	mrowienie, kłucie
	Niezbyt często	powstawanie grudek, krosty
	Częstość nieznana	kontaktowe zapalenie skóry, niedobór barwnika, nadmierne owłosienie, rozstępy, trądzikopodobne zapalenie skóry, zanik skóry
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo rzadko	Świąd
	Częstość nieznana	ból w miejscu podania, reakcje w miejscu stosowania

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, w tym mrowienie i kłucie.

Podczas miejscowego stosowania glikokortykosteroidów w pojedynczych przypadkach obserwowano następujące miejscowe działania niepożądane: suchą skórę, podrażnienie skóry, zapalenie skóry, zapalenie skóry wokół ust, macerację skóry (zmiękczenie skóry), potówki, teleangiektazje (rozszerzenia naczyń krwionośnych położonych pod skórą) i wtórne zakażenia (kolejna infekcja obszaru skóry uprzednio objętego stanem zapalnym). Działania niepożądane o częstości nieznannej: podczas stosowania miejscowych glikokortykosteroidów może wystąpić odwracalne zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, zespół Cushinga (twarz księżycowata, „bawoli kark”).

Dzieci i młodzież

Ze względu na większy stosunek powierzchni ciała do masy ciała, dzieci i młodzież mogą wykazywać większą niż dorośli wrażliwość w odniesieniu do zaburzeń czynności osi podwzgórze-przysadka nadnercza i zespołu Cushinga,

wywołanych przez miejscowo stosowane glikokortykosteroidy. Przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami może wpływać na wzrost i rozwój dzieci.

Przedawkowanie

Długotrwałe nadmierne stosowanie glikokortykosteroidów stosowanych miejscowo (przewlekłe stosowanie lub stosowanie w sposób nieprawidłowy) może prowadzić do zahamowania czynności osi przysadka-kora-nadnercza, powodując wtórną niewydolność kory nadnerczy, która jednak zwykle jest odwracalna.

- Należy wdrożyć właściwe leczenie objawowe.
- Jeśli jest to konieczne, należy wyrównać stężenie elektrolitów.
- Jeśli stwierdzi się zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, należy stopniowo zaprzestać stosowania produktu leczniczego, zmniejszyć częstość jego podawania lub zastąpić glikokortykosteroidem o słabszym działaniu.
- Zawartość glikokortykosteroidu w każdym opakowaniu jest mała, dzięki czemu w razie przypadkowego połknięcia produktu leczniczego nie wywoła on toksyczności lub będzie ona niewielka.

W tabeli poniżej zaprezentowano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące produktu *Momecutan*[®].

Tabela 24 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności stosowania produktu *Momecutan*[®] [21]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	Omówienie
Glikol propylenowy, monopalmitynostearynian	Glikolu propylenowego monopalmitynostearynian może powodować podrażnienia skóry. Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego <i>Momecutan</i> [®] pojawi się podrażnienie skóry lub uczulenie, należy przerwać leczenie i wdrożyć odpowiednią terapię. Jeśli wystąpi zakażenie, należy wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwgrzybicze lub przeciwbakteryjne. W przypadku braku szybkiej reakcji na rozpoczęte leczenie, należy przerwać stosowanie glikokortykosteroidów, dopóki zakażenie nie będzie pod dostateczną kontrolą.
Odwracalne zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza	Ogólnoustrojowe wchłanianie glikokortykosteroidów podawanych miejscowo może wywołać odwracalne zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza prowadząc do niedoboru glikokortykosteroidu po odstawieniu produktu leczniczego.
Zahamowania czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.	Pacjenci stosujący steroidy podawane miejscowo na dużą powierzchnię skóry lub pod opatrunek okluzyjny powinni być poddani okresowej kontroli w kierunku objawów zahamowania czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.
Objawy zespołu Cushinga, hiperglikemia lub cukromocz	U niektórych pacjentów mogą wystąpić objawy zespołu Cushinga, hiperglikemia lub cukromocz, jako wynik ogólnoustrojowego wchłaniania glikokortykosteroidów podawanych miejscowo.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	Omówienie
Dzieci i młodzież	Dzieci i młodzież, ze względu na większy stosunek powierzchni ciała do masy, mogą być bardziej podatne na toksyczność ogólnoustrojową podczas stosowania takich samych dawek produktu leczniczego. Stwierdzono częste występowanie toksyczności miejscowej i ogólnoustrojowej, szczególnie podczas długotrwałego stosowania na duże powierzchnie zmienionej chorobowo skóry, zgięcia stawów i pod polietylenowym opatrunkiem okluzyjnym. Opatrunków okluzyjnych nie należy stosować u dzieci lub na skórę twarzy. Przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami może mieć wpływ na wzrost i rozwój dzieci.
Ogólne:	Stosowanie na twarz nie powinno trwać dłużej niż 5 dni. U wszystkich pacjentów, niezależnie od wieku, należy unikać długotrwałej terapii (powyżej 3 tygodni). W przypadku chorób obejmujących łuszczycę istnieje możliwość, że sterydy stosowane miejscowo będą powodować zaostrzenie choroby spowodowane rozwojem tolerancji na produkt leczniczy lub prowadzić do ryzyka wystąpienia uogólnionej łuszczyцы krostkowej albo miejscowego lub ogólnego działania toksycznego, spowodowanego zaburzeniem funkcji skóry jako bariery. Dlatego w przypadku stosowania produktu leczniczego Momecutan [®] u pacjentów z łuszczycą wskazany jest dokładny nadzór. Tak jak w przypadku wszystkich silnie działających glikokortykosteroidów stosowanych miejscowo, należy unikać nagłego zaprzestania leczenia. Po zaprzestaniu długotrwałej kuracji produktem leczniczym zawierającym silnie działające glikokortykosteroidy może wystąpić efekt „z odbicia” objawiający się stanem zapalnym skóry z nasilonym zaczerwienieniem, pieczeniem i kłującym bólem. Można temu zapobiec poprzez stopniowe zmniejszenie dawki produktu leczniczego, np. przed odstawieniem produktu należy prowadzić leczenie w sposób przerywany. Glikokortykosteroidy mogą zmieniać wygląd niektórych zmian chorobowych, co może utrudniać postawienie właściwej diagnozy, mogą również opóźniać gojenie.

11.2. Dane na temat bezpieczeństwa FDA, EMA, URPL

11.2.1. FDA

Na stronach FDA nie zidentyfikowano alertów bezpieczeństwa dotyczących stosowania mometazonu w postaci maści w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry.

11.2.1. EMA

W wyniku przeszukiwania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) nie znaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących zastosowania mometazonu w postaci maści w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry.

11.2.2. URPL

W wyniku przeszukiwania strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących mometazonu w postaci maści w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry.

11.3. Profil bezpieczeństwa mometazonu na podstawie światowych baz danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych

11.3.1. DAEN (*Database of Adverse Event Notifications*)

Database of Adverse Event Notifications (DAEN) [23] jest bazą zawierającą raporty odnośnie zgłaszanych działań niepożądanych dotyczących danego leku lub szczepionki na terenie Australii.

W tabeli poniżej zestawiono liczbę odnotowanych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych >1 po zastosowaniu mometazonu - Elocon® (niezależnie od postaci leku i wieku pacjenta) za okres: 01.01.1971-21.10.2015 r.

Tabela 25 Działania niepożądane >1 zgłoszone do bazy DAEN dla mometazonu (01.01.1971-21.10.2015) [23]

Klasyfikacja układów i narządów MeDRA	Działanie niepożądane	Liczba zgłoszeń*	Liczba zgłoszeń prawdopodobnie związanych z zastosowanym lekiem
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	Reakcje w miejscu stosowania	111	109
	Stan zapalny skóry	41	40
	Trądzik różowaty	24	23
	wysypka	13	13
	Trądzik	9	9
	Atrofia	8	6
	Depigmentacja	8	8
	Nieefektywność leku	7	6
	Teleangiektazje	6	6
	Świąd	5	5
	Ból	5	5
	Łuszczyca	4	3
	Wysypka rumieniowa	4	4
	Wysypka grudkowata	4	4
	Rumień	4	4
	Reakcja nadwrażliwości	4	4
	Rozstępy	3	3
	Przebarwienia w miejscu podania	3	3
	Dermatoza pęcherzowa	3	3
	Zmiana koloru włosów	3	3

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Liczba zgłoszeń*	Liczba zgłoszeń prawdopodobnie związanych z zastosowanym lekiem
	Pogorszenie stanu ogólnego	3	3
	Wysypka krostkowa	3	3
	Złuszczenie skóry	2	2
	Przebarwienie skóry	2	2
	Wysypka trądzikopodobna	2	2
	Sucha skóra	2	2
	Wyprysk	2	1
	Obrzęk twarzy	2	2
	Ogółem	287	278
Zaburzenia naczyniowe	Bładość	2	2
	Ogółem	2	2
Zaburzenia oka	Swędzenie oka	2	2
	Ogółem	2	2
Zaburzenia psychiczne	Syndrom wycofania	2	2
	Ogółem	2	2
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcje bakteryjne	2	2
	Ogółem	2	2
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Nieprawidłowy sposób podania leku	2	2
	Ogółem	2	2
Procedury medyczne i chirurgiczne	Zmiana terapii	2	2
	Ogółem	2	2

*liczba zgłoszeń dla każdego odnotowanego rodzaju AEs

W czasie objętym analizą bazy DAEN całkowita liczba zgłoszeń zdarzeń niepożądanych wynosiła 218. Natomiast liczba zgłoszeń zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym lekiem wynosiła 207. Najczęściej zgłaszano działania niepożądane związane z zaburzeniami ogólnymi i stanem w miejscu podania (reakcje w miejscu stosowania, stan zapalny skóry, trądzik różowaty). W okresie sprawozdawczym nie odnotowano żadnego przypadku zgonu po zastosowaniu mometazonu.

11.3.2. Food and Drug Administration (baza FAERS)

FAERS [22] jest jednostką Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, do której zgłaszane są informacje o działaniach niepożądanych leków przez pacjentów, dostawców i firmy farmaceutyczne.

Poniżej zaprezentowano liczbę zgłoszeń działań niepożądanych po zastosowaniu mometazonu (Elocon®) pomiędzy 2004 a 1 stycznia 2016 roku.

Tabela 26 Liczba zgłoszeń działań niepożądanych do FAERS dla mometazonu (01.01.2004- 08.02.2016 r.) [22]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Liczba >200 zgłoszeń do bazy FAERS
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	422
Zaburzenia układu nerwowego.	322
Zaburzenia żołądka i jelit	314
Badania diagnostyczne	229
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	205

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Odnotowano tylko 6 przypadków przedawkowania leku, co stanowiło tylko 0,22% wszystkich zgłoszeń do FAERS.

11.4. Profil bezpieczeństwa mometazonu na podstawie randomizowanych badań klinicznych

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 5 randomizowanych badań klinicznych (*Tiplica 2009 [24], Katz 1989 [39], Svensson 1992 [38], Marchesi 1994 [37], Peharda 2000 [40]*) analizujące profil bezpieczeństwa mometazonu w postaci maści podawanego raz dziennie u pacjentów ze zmianami skórnymi w przebiegu łuszczycy i AZS. Wiarygodność zidentyfikowanego RCT została oceniona za pomocą skali JADAD, szczegółowe dane zamieszczono w załączniku 17.3.1.

Tabela 27 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie randomizowanych badań klinicznych (Tiplica 2009, Marchesi 1994, Swensson 1992, Katz 1989, Penharda 2000) [24, 37, 38, 39, 40]

Badanie	Rodzaj badania	Długość terapii	Populacja	Intwencja	Wyniki
Tiplica 2009	Wieloośrodkowe, RCT Klasyfikacja AOTMIT: II A	Okres obserwacji: 42 dni	360 pacjentów > 18 r.ż. ze zmianami skórnymi w umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy > 20% powierzchni ciała oraz ze wskaźnikiem PASI>12.	Mometazon 0,1% (1 mg) w postaci maści podawany raz dziennie w porównaniu z mometazonem 0,1% (1 mg) w postaci maści w połączeniu z kwasem salicylowym a następnie MOM w postaci maści.	Spółród 176 pacjentów leczonych MOM w postaci maści 25 pacjentów utracono z badania. Żadna utrata nie była związana z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego. W trakcie trwania badania nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu mometazonu.
Marchesi 1994	RCT (third-party blind elevator) Klasyfikacja AOTMIT: II A	Okres leczenia: 3 tygodnie	60 pacjentów ze zmianami skórnymi w przebiegu umiarkowanej postaci AZS	Mometazon 0,1% (1 mg) w postaci maści podawany raz dziennie w porównaniu z betametazonem 0,05% w postaci maści podawanym dwa razy dziennie.	W trakcie badania nie odnotowano żadnych systemowych oraz miejscowych zdarzeń niepożądanych. U 4/30 pacjentów odnotowano teleangiektazje o łagodnym charakterze.
Swensson 1992	Wieloośrodkowe, RCT (single-blind) Klasyfikacja AOTMIT: II A	Okres leczenia: 8 tygodni	72 pacjentów >18 r.ż. ze zmianami skórnymi w umiarkowanej postaci łuszczycy	Mometazon 0,1% (1 mg) w postaci maści podawany raz dziennie w porównaniu z betametazonem 0,1% (1 mg) w postaci maści podawanym dwa razy dziennie.	U 3/32 pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane w trakcie badania (2 przypadki świeżenia skóry i 1 podrażnienia skóry). W opinii autorów badania zidentyfikowane zdarzenia niepożądane miały łagodny i przemijający charakter. Wszyscy pacjenci otrzymujący MOM w postaci maści ocenili jego właściwości kosmetyczne jako doskonałe lub akceptowalne. Ponadto, aż 29/32 (91%) pacjentów stosujących MOM potwierdziło, iż mogłaby zastosować jeszcze raz leczenie z użyciem MOM.
Katz 1989	Wieloośrodkowe, RCT (blaterepaired) Klasyfikacja AOTMIT:	Okres leczenia: 6 tygodni	51 pacjentów w wieku od 19 do 78 lat ze zmianami skórnymi w umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy zwyczajnej.	Mometazon 0,1% (1 mg) w postaci maści podawany raz dziennie w porównaniu z hydrokortyzonem 0,1% w postaci maści podawanym raz dziennie.	W czasie trwania badania tylko u 2/52 pacjentów zaobserwowano oznaki atrofii skóry. Objawy zaobserwowano dopiero w 6 tyg. leczenia. U 1 z pacjentów, wykazano łagodną świeżenie skóry w okolicach kolana zarówno w MOM jak i HYD. Natomiast u 2 pacjenta, odnotowano umiarkowaną teleangiektazję. Nie odnotowano żadnych innych zdarzeń

Badanie	Rodzaj badania	Długość terapii	Populacja	Interwencja	Wyniki
Peñaranda 2000	RCT, single-blind (blind-investigator) Klasyfikacja AOTMIT: II A	Okres leczenia: 4 tygodnie	60 pacjentów \geq 18 r.ż. ze zmianami skórnymi w łuszczycy trwającej powyżej 2 lat.	<ul style="list-style-type: none"> Mometazon 0,1% (1 mg) w postaci maści podawany raz dziennie w porównaniu z betametazonem 0,05% w postaci maści podawanym dwa razy dziennie 	<ul style="list-style-type: none"> Wyniki nieporównywalnych w trakcie trwania badania. U jednego pacjenta odnotowano łagodną postać rozwijającej się atrofi, z kolei u 2 innych podrażnienie skóry. U żadnego nie wystąpiła alergia. Parametry biochemiczne krwi również wykazały wartości prawidłowe.

11.5. Profil bezpieczeństwa mometazonu na podstawie nierandomizowanych badań klinicznych

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono 2 badania bez randomizacji (*Rani 2007*, *Lebwohl 1993*). Badanie *Rani 2007* [19] stanowiło wieloośrodkowe badanie pseudoeksperymentalne włączające 200 pacjentów z przewlekłym wypryskiem. Z kolei do badania *Lebwohl 1993* [20] włączono 40 pacjentów ze zmianami skórnymi w łuszczycy oraz atopowym zapaleniem skóry. W obu badaniach pacjentom ze zmianami skórnymi aplikowano mometazon w postaci maści, podawany raz dziennie. Wiarygodność zidentyfikowanych badań została oceniona za pomocą skali NICE (szczegółowe dane zamieszczono w załączniku 17.3.2.3.).

Tabela 28 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa (*Rani 2007*, *Lebwohl 1993*)

Badanie	Rodzaj badania	Długość terapii	Populacja	Interwencja
<i>Rani 2007</i>	Wieloośrodkowe, badanie pseudoeksperymentalne, bez grupy kontrolnej Klasyfikacja AOTMIT: IV C	Zakres czasu leczenia: 4 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> 200 pacjentów \geq 24 msc życia z przewlekłymi wypryskami skórnymi utrzymującymi się przynajmniej 6 tyg.; Łącznie w badaniu wzięło udział 180 pacjentów, gdzie 83 z nich stanowiły dzieci \leq 12 r.ż.; U wszystkich pacjentów objawami wyprysków skórnymi było zaczerwienienie, suchość skóry, stwardnienie skóry, swędzenie oraz pęcherzyki. Aż 53,3% pacjentów z powodu swędzenia skóry nie była zdolna do wykonywania czynności fizycznych lub wykonywania pracy. 	MOM 0,1% (1 mg) w postaci maści aplikowany na zmianę skórną raz dziennie.
<i>Lebwohl 1993</i>	Badanie bez grupy kontrolnej Klasyfikacja AOTMIT: IV C	Zakres czasu leczenia: 2 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ze zmianami skórnymi w umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy (25 pts) lub atopowym zapaleniem skóry (14 pts); Zmiany zlokalizowane na twarzy (steroidowrażliwe obszary) lub w miejscach wyprzenlowych były leczone MOM, odpowiednio u 15 pts z łuszczycą oraz 10 pts z AZS. 	MOM 0,1% (1 mg) w postaci maści aplikowany na zmianę skórną raz dziennie.

W badaniu *Rani 2007* nie odnotowano przypadków zarówno miejscowych jak i systemowych zdarzeń niepożądanych po 4 tyg. terapii mometazonem w postaci maści. Ponadto, po 15 i 21 dniach leczenia odpowiednio 55% i 58% pacjentów określiło komfort z terapii MOM jako dobry. Zbliżony profil bezpieczeństwa zaobserwowano w badaniu *Lebwohl 1993*, gdzie w trakcie 2 tyg. terapii mometazonem w postaci maści nie odnotowano przypadków atrofii, powstawania rozstępów i teleangiektazji.

12. Wnioski z analizy głównej

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

- ❖ Na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej dla mometazonu w postaci maści w leczeniu wszelkich zmian skórnych i świądu dowiedziono, iż MOM wykazuje wyższą skuteczność kliniczną w redukcji zmian skórnych w porównaniu do flutykazonu.
 - ❖ W badaniu *De Villez 1998* u pacjentów ze zmianami skórnymi w przebiegu łuszczycy mometazon okazał się nie tylko statystycznie, ale również klinicznie skuteczniejszy niż flutykazon w zakresie osiągania odpowiedzi na leczenie (poprawa ocenianej zmiany), niezależnie od zastosowanej definicji punktu końcowego. Potwierdzeniem przewagi klinicznej ocenianej interwencji jest również obliczony dla analizowanego punktu końcowego (odpowiedź na leczenie wg oceny pacjenta) parametr NNT: 3 (95% CI: 2; 4).
 - ❖ W badaniu *Pei 2001* w populacji pacjentów pediatrycznych ze zmianami skórnymi w AZS również uzyskano znamienne klinicznie poprawę stopnia ciężkości zmian skórnych w grupie leczonej MOM już po 2 tygodniach leczenia.
 - ❖ Zastosowanie MOM wiązało się również z większą satysfakcją z leczenia w odniesieniu do FLU (*De Villez 1998*) oraz wyższą jakością życia w przypadku stosowania MOM wraz z terapią mokrych opatrunków (*Pei 2001*).
- Podsumowując, mometazon w postaci maści wykazuje wyższą skuteczność (zarówno statystycznie jak i klinicznie) w porównaniu do flutykazonu w leczeniu wszelkich zmian skórnych.
- Należy podkreślić, iż *Momecutan[®]* jest lekiem nowej generacji - ze względu na przedłużony czas działania, stosuje się go na chorobowo zmienioną skórę raz na dobę, co może przyczynić się do wyższego *compliance* w porównaniu do preparatów GKS stosowanych dwa razy dziennie.

BEZPIECZEŃSTWO

- ❖ Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla mometazonu podawanego w postaci maści raz dziennie, wykazała porównywalny profil bezpieczeństwa w odniesieniu do flutykazonu w leczeniu zmian skórnych.
 - ❖ Zdarzenia niepożądane możliwe lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem dotyczyły łagodnego lub umiarkowanego klucia w skórze, swędzenia skóry oraz pieczenia skóry.
 - ❖ W obu grupach terapeutycznych odnotowano łagodną, rozwijającą się atrofię skóry.
 - ❖ Ból głowy o charakterze od łagodnego do umiarkowanego był najczęściej odnotowywanym zdarzeniem niepożądanym w trakcie trwania leczenia.
- Na podstawie włączonego do analizy głównej badania *De Villez 1998* możemy stwierdzić, iż MOM wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa. Należy podkreślić, iż MOM jako preparat stosowany raz dziennie może zmniejszać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w tym atrofii skóry, w porównaniu do FLU podawanego dwa razy dziennie.

13. Wnioski z dodatkowej oceny bezpieczeństwa

- ❖ Zgodnie z ChPL *Momecutanu*[®] najczęściej odnotowywano działania niepożądane ze strony zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (w tym mrowienie i klucie). Po zastosowaniu GKS obserwowano następujące miejscowe działania niepożądane: suchą skórę, podrażnienie skóry, zapalenie skóry, zapalenie skóry wokół ust, macerację skóry, potówki, teleangiektazje i wtórne zakażenia.
- ❖ Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa na podstawie zagranicznych baz danych zgłoszeń działań niepożądanych (*DAEN, FDA*), wykazała, iż częstość raportowania zdarzeń niepożądanych była niska. Najczęściej zgłaszano działania niepożądane związane z zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania (reakcje w miejscu stosowania, stan zapalny skóry, trądzik różowaty).
- ❖ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa oparta na randomizowanych badaniach klinicznych wykazała, że mometazon w maści jest preparatem dobrze tolerowanym. Nie odnotowano żadnego systemowego zdarzenia niepożądanego. Odnotowano jedynie kilka przypadków miejscowych zdarzeń niepożądanych, o łagodnym nasileniu i przemijającym charakterze (teleangiektazję, ścieńczenie skóry oraz podrażnienie skóry). W badaniu *Svensson 1992* pacjenci ocenili właściwości kosmetyczne MOM jako doskonale lub akceptowalne. Ponadto, aż 91% pacjentów stosujących MOM potwierdziło, iż mogłaby zastosować jeszcze raz leczenie z jego użyciem.
- ❖ Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań innych niż randomizowane potwierdziła również, iż MOM w postaci maści okazał się bezpiecznym preparatem w leczeniu zmian skórnych. Jedyne zdarzenia niepożądane jakie obserwowano, dotyczyły zaburzeń w miejscu podania.

Profil bezpieczeństwa mometazonu podawanego raz dziennie w postaci maści zaprezentowany w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa jest zbliżony z bezpieczeństwem przedstawionym w analizie głównej i ChPL. Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż MOM jest preparatem o niskim ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

14. Ograniczenia

- ❖ W ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 2 badania spełniające kryteria włączenia do analizy, w których mometazon był oceniany w populacji pacjentów ze zmianami skórnymi w przebiegu łuszczycy I w przebiegu AZS. Wytyczne EMA [29] wskazują AZS i łuszczycę jako główne dermatozy, na których powinny być przeprowadzane badania kliniczne z wykorzystaniem GKS w leczeniu zmian skórnych. Ponadto, na podstawie tych jednostek chorobowych można ekstrapolować wyniki dla innych chorób skórnych m.in. dla kontaktowego zapalenia skóry z podrażnienia lub alergicznego, które stanowią wskazania ujęte w ChPL dla ocenianej interwencji. A zatem należy spodziewać się, że podobną efektywność kliniczną po zastosowaniu terapii mometazonem uzyskamy w przypadku całkowitej populacji docelowej objętej wnioskiem refundacyjnym. Na tej podstawie możemy stwierdzić, że wyniki przeglądu można przełożyć oraz uogólnić na całkowitą populację wnioskowaną, tym bardziej, że należy zaznaczyć, iż nadrzędnym celem leczenia GKS jest wpływ na zmianę, a nie na leczenie systemowe choroby.
- ❖ Ponadto należy podkreślić, że badanie *De Villez 1998* uzyskało 2 punkty w skali JADAD, z kolei badanie *Pei 2001* otrzymało 3 punkty w skali JADAD. Obniżona punktacja wynikała przede wszystkim z braku podwójnego zaślepienia. Ze względu na różny schemat aplikowania analizowanych interwencji w badaniu *De Villez 1998* (MOM raz dziennie oraz FLU dwa razy dziennie) zastosowanie metody podwójnego zaślepienia było niemożliwe. Podkreślić należy jednak, iż w celu uzyskania zaślepienia konieczne byłoby podanie placebo w grupie mometazonu (interwencja stosowana raz dziennie zgodnie z ChPL). Zastosowanie dodatkowej interwencji (najprawdopodobniej o właściwościach emolientowych) celem uzyskania zaślepienia mogłoby doprowadzić do przeszacowania efektu w grupie mometazonu, a zatem ograniczyć wnioskowanie o efektywności względem komparatora.
- ❖ Badania *De Villez 1998* i *Pei 2001* cechowały się wysoką wiarygodnością zewnętrzną. Badania *De Villez 1998* i *Pei 2001* były przeprowadzone na stosunkowo dużej populacji pacjentów ze zmianami skórnymi, a zastosowany okres obserwacji i dawkowanie analizowanych interwencji były zgodne z zarejestrowanym wskazaniem, a zatem ich wyniki można odnieść do codziennej praktyki klinicznej.
- ❖ Zgodnie z ChPL produkt *Momecutan®* jest wskazany do stosowania u pacjentów powyżej 6 r.ż. Do badania *De Villez 1998* włączono pacjentów w wieku od 12 do 98 r.ż. ze zmianami skórnymi w przebiegu łuszczycy. Z kolei do badania *Pei 2001* pacjentów pediatrycznych od 1 do 12 r.ż. ze zmianami skórnymi w przebiegu AZS. W obu badaniach głównym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie (poprawa ocenianej zmiany

skórnej), która jest istotna w kontekście omawianych jednostek chorobowych, a nadrzędnym celem stosowania GKS jest poprawa ocenianej zmiany. Zatem możemy stwierdzić, iż wyniki z odnalezionych dowodów naukowych w pełni odnoszą się do całej populacji zgodnej z ChPL oraz wnioskiem refundacyjnym.

- ❖ W badaniu *Pei 2001* nie przedstawiono pełnych informacji dotyczących charakterystyk wyjściowych pacjentów, z kolei w badaniu *De Villez 1998* informacji o kryteriach włączenia i wykluczenia.
- ❖ Do badania *Pei 2001* w ocenie jakości życia wzięto pod uwagę wyłącznie grupy terapeutyczne, w których oceniane interwencje były podawane wraz z metodą mokrych opatrunków.
- ❖ Profil bezpieczeństwa w badaniu *Pei 2001* odnosił się tylko do przedstawienia utraty pacjentów z badania, a sposób przedstawienia wyników dla tego punktu końcowego uniemożliwiło przeprowadzenie analizy statystycznej. Należy podkreślić, iż głównym powodem utraty była poprawa zmiany skórnej, która odnosi się do skuteczności leku, zatem przeprowadzenie analizy statystycznej dla tego punktu końcowego nie wpłynęłoby na wnioskowanie o bezpieczeństwie leków.

15. Dyskusja

Celem opracowania jest wykazanie, że furoinian mometazonu (*Momecutan*[®]) w postaci maści w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne, posiada lepszą skuteczność kliniczną i lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do propionianu flutykazonu w postaci maści podawanego raz lub dwa razy dziennie.

Produktu leczniczego *Momecutan*[®] nie należy stosować u dzieci poniżej 6 lat, ze względu na brak wystarczającego doświadczenia klinicznego. Zatem populacja docelowa będzie obejmować pacjentów powyżej 6 r.ż. [21]

Wybrana populacja jest zgodna z wnioskiem refundacyjnym dla preparatu *Momecutan*[®]. Lek ten miałby być finansowany w ramach wykazu leków refundowanych w Polsce.

Propionian flutykazonu w postaci maści uznano za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji (produkt leczniczy *Momecutan*[®]). Flutykazon jest najbardziej adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji, ponieważ: 1) Należy do tej samej grupy farmakoterapeutycznej (ATC), co mometazon; 2) Należy do tej samej grupy według klasyfikacji europejskiej i amerykańskiej, co oceniana interwencja; 3) jest jedynym aktualnie refundowanym silnym GKS (grupa limitowa 56.0). W latach 2012-2013 mometazon był również refundowany w ramach ww. grupy limitowej 56.0.

Analiza została przygotowana zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego opartą na standardach *Cochrane Collaboration* [3], wytycznych AOTMiT [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [2].

Do analizy włączono badania RCT, które według klasyfikacji doniesień naukowych zgodnej z AOTMiT charakteryzują się najwyższym poziomem wiarygodności (typ II A, czyli poprawnie zaprojektowana próba kliniczna z randomizacją).

W celu poszerzenia oceny bezpieczeństwa włączone zostały badania >50 pacjentów, które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej (nieadekwatna grupa kontrolna) oraz badania nierandomizowane analizujące MOM w postaci maści raz dziennie. Dodatkowo uwzględniano dane z następujących źródeł: ChPL, oraz informacje dotyczące stosowania

ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL i FDA. W celu zidentyfikowania działań niepożądanych występujących rzadko i które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, przeszukano światowe bazy danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych: FDA (baza FAERS); *Database of Adverse Event Notifications (DAEN)*.

W celu zidentyfikowania dowodów naukowych dla skuteczności praktycznej MOM w pierwszej kolejności przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie pod kątem identyfikacji badań obserwacyjnych. W przypadku braku zidentyfikowania tego typu badań, rozważono włączenie badań eksperymentalnych bez randomizacji.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 badania (*De Villez 1998, Pei 2001*) spełniające kryteria włączenia do analizy. Badanie *De Villez 1998* stanowiło randomizowane badanie kliniczne typu *evaluator-blind* w schemacie grup równoległych bezpośrednio porównującą mometazon aplikowany raz dziennie z flutykazonem podawanym 2 razy dziennie w leczeniu zmian skórnych u pacjentów z łuszczycą. Obie interwencje aplikowane były na zmiany skórne w postaci maści. Natomiast, w publikacji *Pei 2001* opisano randomizowane badanie kliniczne analizujące bezpośrednio efektywność kliniczną mometazonu w porównaniu z flutykazonem w leczeniu zmian skórnych u pacjentów pediatrycznych z atopowym zapaleniem skóry. W badaniu pacjentów losowo przydzielono do 4 grup terapeutycznych: 1) mometazonu, 2) flutykazonu, 3) mometazonu podawanego wraz z mokrym opatrunkiem oraz 4) flutykazonu podawanego wraz z mokrym opatrunkiem. Obie interwencje podawane były raz dziennie.

Przedmiot analizy powyższych badań stanowiła ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania mometazonu w postaci maści w leczeniu zmian skórnych.

Spośród zidentyfikowanych prób klinicznych oceniających efektywność MOM w populacji docelowej (*De Villez 1998, Pei 2001*), badanie *De Villez 1998* charakteryzuje się najwyższą wiarygodnością, a jego wyniki będą podstawą analizy efektywności kosztowej.

Badania włączone do analizy głównej charakteryzowały ograniczoną jakością metodologiczną, gdzie uzyskały 2 (*De Villez 1998*) i 3 (*Pei 2001*) punkty na 5 możliwych w skali JADAD. Obniżona punktacja wynikała z braku zastosowania metody podwójnego zaślepienia (*double-blind*) badań oraz opisu sposobu randomizacji (*De Villez 1998*). Podkreślić należy jednak, iż w celu uzyskania zaślepienia konieczne byłoby podanie placebo w grupie mometazonu (interwencja stosowana raz dziennie zgodnie z ChPL). Zastosowanie dodatkowej interwencji (najprawdopodobniej o właściwościach emolientowych) celem uzyskania zaślepienia mogłoby doprowadzić do

przeszacowania efektu w grupie mometazonu, a zatem ograniczyć wnioskowanie o efektywności względem komparatora.

Należy podkreślić, iż pomimo nieznacznie ograniczonej wiarygodności wewnętrznej, badania te cechowały się wysoką wiarygodnością zewnętrzną (stosunkowo wysoka liczba pacjentów, okres obserwacji i dawkowanie zgodne z ChPL dla produktu *Momecutan*[®]), a ich wyniki można odnieść do codziennej praktyki klinicznej.

Zastosowana interwencja w badaniach *De Villez 1998*, *Pei 2001* jest zgodna ze dawkowaniem mometazonu w postaci maści podawanego raz dziennie zaprezentowanym we wniosku o refundację oraz z charakterystyką produktu leczniczego.

Zgodnie z ChPL produkt *Momecutan*[®] jest wskazany do stosowania u pacjentów powyżej 6 r.ż. Do badania *De Villez 1998* włączono pacjentów w wieku od 12 do 98 r.ż. ze zmianami skórnymi w łuszczycy. Z kolei do badania *Pei 2001* pacjentów pediatrycznych od 2 do 12 r.ż. ze zmianami skórnymi w przebiegu AZS. W obu badaniach głównym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie (poprawa ocenianej zmiany skórnej), która jest istotna w kontekście omawianych jednostek chorobowych, a nadrzędnym celem stosowania GKS jest poprawa ocenianej zmiany. Zatem możemy stwierdzić, iż wyniki z odnalezionych dowodów naukowych w pełni odnoszą się do całej populacji zgodnej z ChPL oraz wnioskiem refundacyjnym.

Zgodnie z ChPL mometazon możemy stosować nie dłużej niż 3 tygodnie. Okres leczenia w badaniach (*De Villez 1998*, *Pei 2001*) wynosił od 3 do 4 tygodni. Przedstawiony okres obserwacji w badaniach możemy uznać za wystarczający do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanego leku.

Podczas wyboru punktów końcowych wzięto pod uwagę 2 dokumenty EMA (*Guideline on clinical investigation of medicinal Products indicated for the treatment of psoriasis. CPMP/EWP/2454/02. Jun 2005*) [28] oraz *Clinical Investigation of Corticosteroids Intended for Use on the Skin. Directive 75/318/EEC as amended August 1987*) oraz opinię ekspertów medycznych. Wytyczne EMA [29] zwracają szczególną uwagę na ocenę jakości życia, która jest kluczowym punktem końcowym w jednostkach chorobowych takich jak łuszczyca i AZS ze względu, iż wpływają one na stan psychiczny i relacje społeczne pacjenta. Celem leczenia przedmiotowej populacji pacjentów oprócz uzyskania poprawy leczonej zmiany jest również poprawa jakości życia chorego. Każda choroba dermatologiczna, która w widoczny sposób zmienia wygląd skóry, powoduje reakcję psychologiczną pacjenta. Reakcja ta ma znaczący wpływ na jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia. Osoby ze zmianami skórnymi postrzegają siebie, jako mniej atrakcyjne, mają zaniżoną samoocenę. Objawy somatyczne takie jak: świąd, pieczenie skóry, czy jej bolesność, są przyczyną wywołującą u chorych negatywne emocje i odczucia

takie jak rozdrażnienie, przygnębienie, poczucie bezsilności, a tym samym mają wpływ na obniżenie jakości życia. [35, 36]

Wyniki w analizowanych badaniach przedstawione zostały dla klinicznie istotnych punktów końcowych: odpowiedź na leczenie (poprawa ocenianej zmiany skórnej), jakość życia, satysfakcja z leczenia, zdarzenia niepożądane, utraty pacjentów z badania.

Na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej dla mometazonu w leczeniu pacjentów ze zmianami skórnymi w łuszczycy i AZS dowiedziono, iż MOM w maści podawany raz dziennie wykazuje wyższą skuteczność kliniczną w redukcji zmian skórnych w porównaniu do flutykazonu podawanego raz lub dwa razy dziennie. Zastosowanie MOM wiązało się również większą satysfakcją z leczenia w odniesieniu do FLU (De Villez 1998) oraz wyższą jakością życia w przypadku stosowania MOM wraz z terapią mokrych opatrunków (Pei 2001). Na podstawie włączonego do analizy głównej badania De Villez 1998 możemy stwierdzić, iż MOM w postaci maści wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa. Należy podkreślić, iż MOM jako preparat stosowany raz dziennie zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych tym atrofii skóry w porównaniu do FLU podawanego dwa razy dziennie.

Od wielu lat istotnym celem badań farmakologicznych jest utrzymanie lub podniesienie skuteczności GKS stosowanych miejscowo, przy jednoczesnym zmniejszeniu działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem tych leków. Niewątpliwie do takiej grupy preparatów można zaliczyć mometazon, który ze względu na szybki proces przemiany do nieaktywnych metabolitów charakteryzuje się nieznacznym działaniem ogólnoustrojowym. [30]

Opracowania Molin 2013 [5] i Prakash 1998 [6] poruszają temat aplikowania GKS raz dziennie na zmiany skórne. Głównym powodem poruszenia tego tematu jest możliwość występowania działań niepożądanych oraz nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich. Częstsze używanie GKS zwiększa liczbę działań niepożądanych, nie wpływając na wzrost skuteczności.

W publikacji Prakash 1998 wykazano, iż MOM aplikowany raz dziennie u pacjentów z AZS wykazuje większą skuteczność niż inne środki o podobnej sile działania. Ponadto, w opracowaniu Molin 2013 wykazano, iż MOM okazał się skuteczniejszy od wszystkich innych GKS podawanych 2 razy dziennie w postaci maści. Podkreślono, iż przewagą MOM nad innymi kortykosteroidami jest to, iż w celu uzyskania efektu klinicznego wystarczy go aplikować na skórę raz dziennie.

Zgodnie z informacjami zawartymi w opracowaniu Kaszuba 2009 [31] opisującym standardy postępowania w leczeniu chorób skóry miejscowymi glikokortykosteroidami niemal 73% pacjentów odczuwa niepokój przed stosowaniem miejscowych GKS. Najczęstsze obawy dotyczą ścieńczenia skóry

(wyraża je 34,5% chorych) oraz zaburzenia wzrastania i prawidłowego rozwoju, jako wyniku układowego działania GKS (9,5%). [31, 41]

Z badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii wśród 200 dermatologów wynika, że z powodu wskazanych powyżej obaw, 24% pacjentów przyznaje się do nieprzestrzegania zaleceń lekarskich (*non-compliance*). A zatem, do zaleceń lekarskich w pełni stosuje się jedynie 76% badanych. [41]

Ponadto, jak wskazują autorzy standardów postępowania w celu zredukowania działań niepożądanych należy stosować terapię naprzemienną.

Mometazon ze względu, iż aplikowany jest raz dziennie może zniwelować powyższe problemy:

- sprzyja utrzymaniu systematyczności leczenia;
- aplikacja preparatu jest łatwa i wystarczy go podawać raz dziennie;
- mometazon należy do leków nowoczesnych i charakteryzuje się wysoką selektywnością oraz powinowactwem receptorowym, co powoduje, iż ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (w tym atrofii skóry) jest mniejsze w porównaniu do innych GKS;
- ułatwia stosowanie innych preparatów zewnętrznych o działaniu złuszczeniowym, redukującym czy nawilżającym;
- ułatwia prowadzenie długotrwałej terapii przerywanej bez występowania działań niepożądanych leku;
- polepsza współpracę pacjenta z lekarzem.

Podsumowując, możemy uznać, iż *Momecutan*[®] jest lekiem nowej generacji - ze względu na przedłużony czas działania, stosuje się go na chorobowo zmienioną skórę raz na dobę. Częstsze używanie innych preparatów np. z tej samej grupy farmakoterapeutycznej, zwiększa jedynie liczbę działań niepożądanych, nie wpływając na wzrost skuteczności. Należy nadmienić, iż przedłużony czas działania interwencji przekłada się na mniejsze zużycie leku (niższe koszty), mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz wyższe *compliance*. Innowacyjność leku *Momecutan*[®] charakteryzuje się tym, iż jako jedyny GKS dostępny w Polsce jest preparatem podawanym raz dziennie.

Furoinian mometazonu zaliczany jest do grupy glikokortykosteroidów o silnym efekcie działania. Znalazł on skuteczne zastosowanie w terapii licznych schorzeń dermatologicznych.

W randomizowanym badaniu klinicznym *Viglioglia* 1990 [33], które nie zostało włączone do analizy głównej ze względu na nieadekwatną interwencję (MOM 0,1% w postaci kremu) wykazano, iż u pacjentów ze zmianami skórnymi (20 pts z alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry, 9 pts z AZS, 2 pts z łojotokowym zapaleniem skóry, 3 pts z wypryskami oraz 1 pt. z neurogennym zapaleniem skóry) MOM szybko i stopniowo zmniejszał nasilenie objawów zmian skórných. Po 3 dniach leczenia MOM odnotowano około 40% poprawę

objawów zmian skórnych (rumień, stwardnienie, strupy na skórze, powstawanie strupów, złuszczenie się skóry, świąd, przeczcos, ból) względem wartości wyjściowych. Po 21 dniach leczenia 31,4% pts zaprzestało leczenia, ponieważ ustąpiły u nich zmiany skórne, a poprawę objawów skórnych obserwowano aż u 93,6%. Średnie wyniki dla poszczególnych objawów zmian skórnych odzwierciedlały obecność bardzo lekkiej postaci choroby po zakończeniu terapii MOM. W trakcie trwania badania nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych w tym objawów atrofii skóry.

Wyniki innego randomizowanego badania klinicznego *Katsarou 2012* [34], do którego włączono pacjentów z przewlekłymi wypryskami na dłoniach, wykazały, iż po 90 dniach leczenia MOM wykazano znamiennej statystycznie poprawę objawów zmian skórnych (rumień, naciek, powstawanie pęcherzów na skórze, złuszczenie skóry, obecność pęknięć na skórze oraz swędzenie) względem wartości wyjściowych ($p > 0,05$).

W innej pracy *Cattaneo 2003* [32] wykazano, iż mometazon w postaci maści może być skuteczny w leczeniu zmian skórnych u pacjentek z liszajem twardzinowym sromu. Zaobserwowano znacząca poprawę zarówno objawów towarzyszących liszajowi twardzinowemu, jak i samych zmian chorobowych.





Podsumowując, mometazon aplikowany raz dziennie jest bardzo dobrze tolerowanym i skutecznym glikokortykosteroidem w leczeniu zmian skórnych u pacjentów z chorobami dermatologicznymi. Mometazon w porównaniu z innymi GKS stosowanymi 2 razy dziennie aplikowany jest raz dziennie, przez co sprzyja utrzymaniu systematyczności leczenia oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Refundacja dla produktu *Momecutan*[®] zwiększy dostęp pacjentom do terapii skutecznej i bezpieczniejszej od innych GKS stosowanych dwa razy dziennie. Ponadto, pozwoli poprawić jakość życia, która w każdej chorobie dermatologicznej wpływa niekorzystnie na stan psychiczny i relacje społeczne.

Mając powyższe na uwadze wysoka wiarygodność zebranych danych w sposób jednoznaczny pozwala wnioskować o efektywności klinicznej mometazonu w postaci maści w leczeniu zmian skórnych.

16. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania

	Strategia wyszukiwania; przeszukiwanie baz; selekcja badań do analizy; cel analizy i metodyka; charakterystyka badań; ocena wiarygodności; ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa; ograniczenia i dyskusja, wnioski; podsumowanie.
	Strategia wyszukiwania; przeszukiwanie baz; selekcja badań do analizy; cel analizy i metodyka; charakterystyka badań; ocena wiarygodności; ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa; ograniczenia i dyskusja, wnioski; podsumowanie.
	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry.
	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry.

Data zakończenia analizy: 29.02.2016 r.

Zgodnie z procedurami firmy NUEVO HTA raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, obejmującej kontrolę merytoryczną, kontrolę obliczeń oraz korektę językową.

17. Załączniki

17.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 29 PUBMED (data ostatniego wyszukiwania 26.01.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Momecutan	0
#2	Mometasone	821
#3	Mometasone Furoate [Mesh]	584
#4	Mometasone Furoate	758
#5	Sch-32088	758
#6	Elocon	759
#7	Mometasone furoate monohydrate	758
#8	Mometasone 17 furoate	78
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	822
#10	Ointments	12921
#11	Ointments"[Mesh]	11923
#12	Salves	12966
#13	Skin Cream	4775
#14	Skin Cream [Mesh]	329
#15	Cream	12919
#16	Administration, Topical	87155
#17	Administration, Topical [Mesh]	72434
#18	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	103850
#19	#9 AND #18	416

Tabela 30 EMBASE (data ostatniego wyszukiwania 26.01.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Momecutan	0
#2	Mometasone	3888
#3	'Mometasone'/exp OR mometasone AND furoate	3867
#4	Mometasone AND furoate	3867
#5	Sch AND 32088	8
#6	Elocon	182
#7	Mometasone AND furoate AND monohydrate	21
#8	mometasone AND 17 AND furoate	1074
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	3889
#10	Ointments	3442
#11	Ointment/exp	12205
#12	Salves	126
#13	Skin cream'/exp	250
#14	Skin AND cream	9920
#15	Cream	23263
#16	Administration, AND topical	170090
#17	Topical treatment'/exp	5931
#18	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	193834
#19	#9 AND #18	1841

Tabela 31 COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 26.01.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Momecutan	0
#2	Mometasone	831

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#3	Mometasone Furoate [Mesh]	0
#4	Mometasone Furoate	725
#5	Sch-32088	0
#6	Elocon	9
#7	Mometasone furoate monohydrate	12
#8	Mometasone 17 furoate	102
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	832
#10	Ointments	3846
#11	Ointments"[Mesh]	1682
#12	Salves	29
#13	Skin Cream	2977
#14	Skin Cream [Mesh]	34
#15	Cream	5417
#16	Administration, Topical	13344
#17	Administration, Topical [Mesh]	12860
#18	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	24071
#19	#9 AND #18	282

Tabela 32 CRD (data 26.01.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Momecutan	0
#2	Mometasone	35
#3	Mometasone Furoate [Mesh]	4
#4	Mometasone Furoate	16

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#5	Sch-32088	0
#6	Elocon	0
#7	Mometasone furoate monohydrate	0
#8	Mometasone 17 furoate	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	35
#10	Ointments	35
#11	Ointments"[Mesh]	49
#12	Salves	0
#13	Skin Cream	5
#14	Skin Cream [Mesh]	5
#15	Cream	152
#16	Administration, Topical	0
#17	Administration, Topical [Mesh]	518
#18	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	655
#19	#9 AND #18	13

17.2. Strategia wyszukiwania (badania niepublikowane)

Tabela 33 CLINICAL TRIALS (data ostatniego wyszukiwania 26.01.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Mometasone	143

17.3. Ocena wiarygodności badań

17.3.1. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych została przedstawiona w skali JADAD

Tabela 34 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD [11]

Kryteria	Badanie
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaśleplone?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
Suma max	5

Tabela 35 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD (De Villez 1998) [17]

Kryteria	Badanie
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaśleplone?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
Suma	2

Tabela 36 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD (Pei 2001) [18]

Kryteria	Badanie
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	1

Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
Suma	3

Tabela 37 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD (Tiplica 2009) [24]

Kryteria	Badanie
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
Suma	3

Tabela 38 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD (Katz 1989) [39]

Kryteria	Badanie
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1

Suma	3
------	---

Tabela 39 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD (Svensson 1992) [38]

Kryteria	Badanie
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaśleplone?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
Suma	2

Tabela 40 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD (Marchesi 1994) [37]

Kryteria	Badanie
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaśleplone?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
Suma	2

Tabela 41 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD (Peharda 2000) [40]

Kryteria	Badanie
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	0

Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
Suma	2

17.3.2. Ocena wiarygodności dla badań innych niż randomizowane

17.3.2.1. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kliniczno-kontrolnych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części. Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające.

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)
- b. tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)⁶ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- c. brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
- b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona

3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej

- a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
- b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- c. brak opisu

4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- a. brak choroby w wywiadzie
- b. brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)
- b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)
- b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy
- c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia

- d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- e. brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- a. tak
- b. nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- c. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach
- d. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- e. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

*łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

17.3.2.2. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części

Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające.

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji
- b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji
- c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- d. brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji
- b. dobrani w inny sposób
- c. brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)
- b. ustrukturyzowany wywiad
- c. spontaniczne raportowanie
- d. brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- a. tak
- b. nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)
- b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
- c. Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby
- b. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)
- c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- d. brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)
- b. nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- a. tak
- b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania
- c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- d. nie podano

17.3.2.3. Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej. Każde pytanie jest punktowane, 1 oznacza odpowiedź twierdzącą (TAK), natomiast 0 oznacza odpowiedź przeczącą (NIE). Im większa uzyskana liczba punktów tym badanie charakteryzuje się wyższą wiarygodnością. [13]

Tabela 42 Ocena wiarygodności badań wg NICE (badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej)

Kryteria	Liczba punktów (1/0)
1. Czy badanie zostało opisane jako wieloośrodkowe?	
2. Czy cel (hipoteza badawcza) został jasno i precyzyjnie określony?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania zostały precyzyjnie sformułowane?	
4. Czy punkty końcowe w badaniu zostały jasno opisane?	
5. Czy badanie zostało zaprojektowane jako prospektywne?	

6. Czy pacjenci włączani do badania byli rekrutowani konsekwentnie (kolejno)?	
7. Czy jasno zostały opisane wyniki z badania	
8. Czy wyniki zostały przedstawione w podgrupach pacjentów (np. ze względu na stopień zaawansowania choroby)?	
Suma	

Tabela 43 Ocena wiarygodności badań wg NICE (Rani 2007, Lebowitz 1993)

Kryteria	Rani 2007	Lebowitz 1993
1. Czy badanie zostało opisane jako wielośrodkowe?	1	0
2. Czy cel (hipoteza badawcza) został jasno i precyzyjnie określony?	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania zostały precyzyjnie sformułowane?	1	0
4. Czy punkty końcowe w badaniu zostały jasno opisane?	1	1
5. Czy badanie zostało zaprojektowane jako prospektywne?	1	1
6. Czy pacjenci włączani do badania byli rekrutowani konsekwentnie (kolejno)?	1	0
7. Czy jasno zostały opisane wyniki z badania?	1	1
8. Czy wyniki zostały przedstawione w podgrupach pacjentów (np. ze względu na stopień zaawansowania choroby)?	0	1
Suma	7/8	5/8

17.4. Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [2].

Tabela 44 Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [2]

Parametr		Komentarz
1. Opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej:	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział.5; 5.5
▪ wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji.		
2. Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział: 7, 12.1, 12.2, 12.3, 12.4
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8, 9
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu, o którym mowa w pkt 3, w zakresie:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział: 7.4
a. charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.3
b. charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.4
c. parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.5
d. metodyki badań	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a i b.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 6
Przegląd, o którym mowa w pkt 3, zawiera:		

Parametr		Komentarz
1. zgodność kryterium, o którym mowa w pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku;	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 5; 5.1 AKL Rozdział 9.3, 15
2. zgodność kryterium, o którym mowa w pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 6 AKL Rozdział 9.4
Przeгляд, o którym mowa w pkt 3, zawiera:		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 7.1 AKL Rozdział 8, 15
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.1, 9.1
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 17.1, 17.2
4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.1; 18
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2
a. opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2
➤ wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 4, 15
➤ wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej.	<input type="checkbox"/>	Nie dotyczy
➤ wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej.	<input type="checkbox"/>	Nie dotyczy
b. kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.3
c. opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.4
d. charakterystyki grupy osób badanych,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.3
e. charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.4

Parametr		Komentarz
f. wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.5
g. informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2
h. wskazania źródeł finansowania badania.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9
i. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration).	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 11
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	<input type="checkbox"/>	Nie dotyczy
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	<input checked="" type="checkbox"/>	
Analiza o której mowa musi zawierać:		
➤ dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiające jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 18, 21
➤ wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 18: 21

17.5. Formularz ekstrakcji danych

Tabela 45 Formularz ekstrakcji danych; *Data Collection Form (DCF)*

Metodyka			
Populacja	<u>Kryteria włączenia:</u>		
	<u>Kryteria wykluczenia:</u>		
	Parametr	Interwencja	Komparator
Interwencja			
Komparator			
Punkty końcowe			
Rezygnacje z badania			
Sponsorzy			
Stan upublicznienia			

Tabela 46 Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych

Porównanie	Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Kontrola		
				N	n	%	N	n	%

Tabela 47 Formularz ekstrakcji danych ciągłych

Porównanie	Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Kontrola		
				N	średnia	SD	N	średnia	SD

18. Lista badań wykluczonych

Referencje	Powód wykluczenia
Dutta S, Sharma S, Gupta A, Choudhury KB, Majumder A: Topical mometasone furoate (0.1%)-An effective prophylaxis for prevention of radiation dermatitis: A prospective randomized study. <i>J Cancer Res Ther</i> 2012, 8: S175.	Abstrakt konferencyjny, komentarze, listy
Jankowski M, Skrzeczko-Kwela E, Czajkowski R: Erosive pustular dermatosis of the scalp treated with 0.1% mometasone furoate cream. <i>Acta Dermatovenerol Croat</i> 2014, 22: 67-69.	Abstrakt konferencyjny, komentarze, listy
Ottevanger V, Hoybye S, Balk-Møller S, De Cunha BF, Veien NK: Continuous and intermittent treatment of atopic dermatitis in adults with mometasone furoate (EloconT+) vs. hydrocortisone 17-butyrate (LocoidT+). <i>ACTA DERM -VENEREOL SUPPL</i> 1992, 139.	Abstrakt konferencyjny, komentarze, listy
Schnopp C, Remling R, Mährschlager M, Weigl L, Ring J, Abeck D: Topical tacrolimus (FK506) and mometasone furoate in treatment of dyshidrotic palmar eczema: A randomized, observer-blinded trial. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2002, 46: 73-77.	Nieadekwatna grupa kontrolna
Alomar A, Puig L, Galkardo CM, Valenzuela N: Topical tacrolimus 0.1% ointment (ProtopicT-) reverses nickel contact dermatitis elicited by allergen challenge to a similar degree to mometasone furoate 0.1% with greater suppression of late erythema. <i>Contact Dermatitis</i> 2003, 49: 185-188.	Nieadekwatna grupa kontrolna
Cassano N, Mantegazza R, Battaglini S, Apruzzi D, Loconsole F, Vena GA: Adjuvant role of a new emollient cream in patients with palmar and/or plantar psoriasis: a pilot randomized open-label study. <i>G Ital Dermatol Venereol</i> . 2010 Dec;145(6):789-92.	Nieadekwatna grupa kontrolna
Corazza M, Borghi A, Minghetti S, Toni G, Virgili A: Effectiveness of silk fabric underwear as an adjuvant tool in the management of vulvar lichen simplex chronicus: Results of a double-blind randomized controlled trial. <i>Menopause</i> 2015, 22: 850-856.	Nieadekwatna grupa kontrolna
Gradman J, Wolthers OD: Short-term growth in children with eczema during treatment with topical mometasone furoate and tacrolimus. <i>Acta Paediatr Int J Paediatr</i> 2007, 96: 1233-1237.	Nieadekwatna grupa kontrolna
Hoybye S, Balk MS, De Cunha BF, Ottevanger V, Veien NK: Continuous and intermittent treatment of atopic dermatitis in adults with mometasone furoate versus hydrocortisone 17-butyrate. <i>Curr Ther Res Clin Exp</i> 1991, 50: 67-72.	Nieadekwatna grupa kontrolna
Peharda V. Comparison of mometasone furoate 0.1% ointment and betamethasone dipropionate 0.05% ointment in the treatment of psoriasis vulgaris. <i>Acta Dermatovenerol Croat</i> 2000, 8: 223-226.	Nieadekwatna grupa kontrolna
Katsarou A, Makris M, Papagiannaki K, Lagogianni E, Tagka A, Kalogeromitros D: Tacrolimus 0.1% vs mometasone furoate topical treatment in allergic contact hand eczema: A prospective randomized clinical study. <i>Eur J Dermatol</i> 2012, 22: 192-196.	Nieadekwatna grupa kontrolna
Kelly JW, Cains GD, Rallings M, Gilmore SJ: Safety and efficacy of mometasone furoate cream in the treatment of steroid responsive dermatoses. <i>The Australasian journal of dermatology</i> 1991, 32: 85-91.	Nieadekwatna grupa kontrolna
Liu M, Li X, Chen X-Y, Xue F, Zheng J: Topical application of a linoleic acid-ceramide containing moisturizer exhibit therapeutic and preventive benefits for psoriasis vulgaris: A randomized controlled trial. <i>Dermatologic Therapy</i> 2015	Nieadekwatna grupa kontrolna
Marchesi E, Rozzoni M, Pini P, Cainelli T: Comparative study of mometasone furoate and betamethasone dipropionate in the treatment of atopic dermatitis. <i>G Ital Dermatol Venereol</i> 1994, 129: IX-XII.	Nieadekwatna grupa kontrolna
Singh S, Singh SK, Pandey SS: Effect of duration of application and dosing frequency on the efficacy of topical 0.1% mometasone furoate ointment in psoriasis. <i>J Dermatol Treat</i> 1998, 9: 25-30.	Nieadekwatna grupa kontrolna
Svensson A, Reidhav I, Gisslen H, Nordin P, Gios I: A comparative study of mometasone furoate ointment and betamethasone valerate ointment in patients with Psoriasis vulgaris. <i>Curr Ther Res Clin Exp</i> 1992, 52: 390-396.	Nieadekwatna grupa kontrolna

Referencje	Powód wykluczenia
Tiplica G-S, Salavastru CM: Mometasone furoate 0.1% and salicylic acid 5% vs. mometasone furoate 0.1% as sequential local therapy in psoriasis vulgaris. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2009, 23: 905-912.	Nieadekwatna grupa kontrolna
Virgili A, Minghetti S, Borghi A, Corazza M: Proactive maintenance therapy with a topical corticosteroid for vulvar lichen sclerosus: Preliminary results of a randomized study. <i>Br J Dermatol</i> 2013, 168: 1316-1324. Ref ID: 247	Nieadekwatna grupa kontrolna
Virgili A, Minghetti S, Borghi A, Corazza M: Long-term maintenance therapy for vulvar lichen sclerosus: The results of a randomized study comparing topical vitamin E with an emollient. <i>Eur J Dermatol</i> 2013, 23: 189-194.	Nieadekwatna grupa kontrolna
Virgili A, Borghi A, Toni G, Minghetti S, Corazza M: First randomized trial on clobetasol propionate and mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosus: Results of efficacy and tolerability. <i>Br J Dermatol</i> 2014, 171: 388-396	Nieadekwatna grupa kontrolna
Wu SH, Chen XQ, Liu B, Wu HJ, Dong L: Efficacy and safety of 15 (R/S)-methyl-lipoxin A(4) in topical treatment of infantile eczema. <i>Br J Dermatol</i> 2013, 168: 172-178	Nieadekwatna grupa kontrolna
Franken SM, Wittie B, Pavel S, Rustermeier T: Psoriasis and daily low-emission phototherapy: Effects on disease and vitamin D level. <i>Photodermatol Photoimmunol Photomed</i> 2015, 31: 83-89.	Nieadekwatna grupa kontrolna
Katz HI, Praver SE, Watson MJ, Scull TA, Peets EA: Mometasone furoate Ointment 0.1% vs. hydrocortisone ointment 1.0% in psoriasis. <i>Int J Dermatol</i> 1989, 28: 342-344.	Nieadekwatna grupa kontrolna
Viglioglia P, Jones ML, Peets EA: Once-daily 0.1% mometasone furoate cream versus twice-daily 0.1% betamethasone valerate cream in the treatment of a variety of dermatoses. <i>J INT MED RES</i> 1990, 18: 460-467.	Nieadekwatna grupa kontrolna
Gradman J, Wolthers OD: Suppressive effects of topical mometasone furoate and tacrolimus on skin prick testing in children. <i>Pediatr Dermatol</i> 2008, 25: 269-270.	Nieadekwatna grupa kontrolna
Bressinck R, Williams J, Peets E: Comparison of the effect of mometasone furoate ointment 0.1%, and hydrocortisone ointment 1%, on adrenocortical function in psoriasis patients. <i>Today's Ther Trends</i> 1988, 5: 25-35.	Nieadekwatna grupa kontrolna
Dunn K, Hindley A, Wood L, Sanneh A, Barber D, Whitehead A et al.: Mometasone furoate significantly reduces radiation dermatitis in patients undergoing breast radiation therapy: A double-blind randomized control trial in 120 patients. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2013, 87: S115.	Nieadekwatna populacja
Hindley A, Zain Z, Wood L, Whitehead A, Sanneh A, Barber D et al.: Mometasone furoate cream reduces acute radiation dermatitis in patients receiving breast radiation therapy: Results of a randomized trial. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2014, 90: 748-755.	Nieadekwatna populacja
Miller RC, Schwartz DJ, Sloan JA, Griffin PC, Deming RL, Anders JC et al.: Mometasone furoate effect on acute skin toxicity in breast cancer patients receiving radiotherapy: A phase III double-blind, randomized trial from the North Central Cancer Treatment Group N06C4. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2011, 79: 1460-1466.	Nieadekwatna populacja
Borghi A, Corazza M, Minghetti S, Toni G, Virgili A: Continuous versus tapering application of the potent topical corticosteroid mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosus: results from a randomized trial. <i>Br J Dermatol</i> . 2015 Aug 17.	Nieadekwatna interwencja
Fowler J, Fransway AF, Jackson JM, Rohowsky N: Hydrocortisone butyrate 0.1% cream in the treatment of chronic dermatitis. <i>Cutis</i> 2005, 75: 125-131.	Nieadekwatna interwencja
Goh CL, Lim JTE, Leow YH, Ang CB, Kohar YM: The therapeutic efficacy of mometasone furoate cream 0.1% applied once daily vs clobetasol propionate cream 0.05% applied twice daily in chronic eczema. <i>Singapore Med J</i> 1999, 40: 341-344.	Nieadekwatna interwencja
Rafanelli A, Rafanelli S, Stanganelli I, Marchesi E: Mometasone furoate in the treatment of atopic dermatitis in children. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 1993, 2: 225-230.	Nieadekwatna interwencja
Vernon HJ, Lane AT, Weston W: Comparison of mometasone furoate 0.1% cream and hydrocortisone 1.0% cream in the treatment of childhood atopic dermatitis. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 1991 Apr;24(4):603-7.	Nieadekwatna interwencja

Referencje	Powód wykluczenia
Veien NK, Larsen PO, Thestrup-Pedersen K, Schou G: Long-term, intermittent treatment of chronic hand eczema with mometasone furoate. <i>Br J Dermatol</i> 1999, 140: 882-886.	Nieadekwatna interwencja
Medansky RS, Lepaw MI, Shavin JS, Zimmerman EH, Jones ML, Peets EA et al.: Mometasone furoate cream 0.1% vs. hydrocortisone cream 1% in the treatment of seborrheic dermatitis. <i>J Dermatol Treat</i> 1992, 3: 125-128.	Nieadekwatna interwencja
Dominguez L, Hojyo T, Vega E, Jones ML, Peets E: Comparison of the safety and efficacy of mometasone furoate cream 0.1% and clobetasone butyrate cream 0.05% in the treatment of children with a variety of dermatoses. <i>Curr Ther Res Clin Exp</i> 1990, 48: 128-139.	Nieadekwatna interwencja
Grandolfo M, Vena GA, Angelini G, Bianchi B: Mometasone furoate versus betamethasone valerate in the treatment of allergic contact dermatitis. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 1999, 12: 178-180.	Nieadekwatna interwencja
Khan AM, Khondker L, Afroze D: Comparative efficacy of topical mometasone furoate 0.1% cream vs topical tacrolimus 0.03% ointment in the treatment of atopic dermatitis. <i>J Pak Assoc Dermatol</i> 2014, 24: 57-62.	Nieadekwatna interwencja
Gip L, Lindberg L, Nordin P, Jones ML, Peets EA: Clinical study of mometasone furoate cream 0.1% compared to hydrocortisone butyrate cream 0.1% in treatment of atopic and seborrheic dermatitis. <i>Today's Ther Trends</i> 1990, 8: 21-34.	Nieadekwatna interwencja
Kose O, Arca E, Kurumlu Z: Mometasone cream versus pimecrolimus cream for the treatment of childhood localized vitiligo. <i>J Dermatol Treat</i> 2010, 21: 133-139.	Nieadekwatna interwencja
Rajka G, Avrach W, Gartner L, Overgaard-Petersen H: Mometasone furoate 0.1% fatty cream once daily versus betamethasone valerate 0.1% cream twice daily in the treatment of patients with atopic and allergic contact dermatitis. <i>Curr Ther Res Clin Exp</i> 1993, 54: 23-29.	Nieadekwatna interwencja
Islam MZ . Efficacy of Topical Mometasone Furoate 0.1% Cream in the Treatment of Atopic Dermatitis. <i>Medicine Today</i> 2014, volume 26, number 01.	Nieadekwatna interwencja
Cattaneo A, De Magnis A, Botti E, Sonni L, Carli P, Taddei GL. Topical mometasone furoate for vulvar lichen sclerosis. <i>J Reprod Med.</i> 2003 Jun;48(6):444-8.	Nieadekwatna interwencja
Andreassi L, Giannetti A, Milani M: Efficacy of betamethasone valerate mousse in comparison with standard therapies on scalp psoriasis: An open, multicentre, randomized, controlled, cross-over study on 241 patients. <i>Br J Dermatol</i> 2003, 148: 134-138.	Nieadekwatna interwencja
Boström A, Lindman H, Swartling C, Berne B, Bergh J: Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: Results from a double-blind, randomized study. <i>Radiother Oncol</i> 2001, 59: 257-265.	Nieadekwatna interwencja
Janmohamed SR, Oranje AP, Devillers AC, Rizopoulos D, Van Praag MCG, Van GD et al.: The proactive wet-wrap method with diluted corticosteroids versus emollients in children with atopic dermatitis: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2014, 70: 1076-1082.	Nieadekwatna interwencja
Kim DH, Lee HJ, Park CW, Kim KH, Lee KH, Ro BI et al.: The Clinical Efficacy of Mometasone Furoate in Multi-Lamellar Emulsion for Eczema: A Double-blinded Crossover Study. <i>Ann Dermatol</i> 2013, 25: 17-22	Nieadekwatna interwencja
Koo J, Cuffie CA, Tanner DJ, Bressinck R, Cornell RC, DeVillez RL et al.: Mometasone furoate 0.1%-salicylic acid 5% ointment versus mometasone furoate 0.1% ointment in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A multicenter study. <i>Clin Ther</i> 1998, 20: 283-291.	Nieadekwatna interwencja
Lebwohl M. A comparison of once-daily application of mometasone furoate 0.1% cream compared with twice-daily hydrocortisone valerate 0.2% cream in pediatric atopic dermatitis patients who failed to respond to hydrocortisone: mometasone furoate study group. <i>Int J Dermatol.</i> 1999 Aug;38(8):604-6.	Nieadekwatna interwencja
Medansky RS, Cuffie CA, Tanner DJ: Mometasone furoate 0.1%-salicylic acid 5% ointment twice daily versus fluocinonide 0.05% ointment twice daily in the management of patients with psoriasis. <i>Clin Ther</i> 1997, 19: 701-709.	Nieadekwatna interwencja
Ruzicka T, Willers C, Wigger-Alberti W: Efficacy and patient-reported outcomes of a new mometasone cream treating atopic eczema. <i>Skin Pharmacol Physiol</i> 2012, 25: 305-312.	Nieadekwatna interwencja

Referencje	Powód wykluczenia
Schnopp C, Holtmann C, Stock S, Remling R, F+Ålster-Holst R, Ring J et al.: Topical steroids under wet-wrap dressings in atopic dermatitis - A vehicle-controlled trial. <i>Dermatology</i> 2002, 204: 56-59.	Nieadekwatna interwencja
Wazir SM, Paracha MM, Khan SU: Efficacy and safety of topical mometasone furoate 0.01% vs. tacrolimus 0.03% and mometasone furoate 0.01% in vitiligo. <i>J Pak Assoc Dermatol</i> 2010, 20: 89-92.	Nieadekwatna interwencja
Aguirre JM, Bagan JV, Rodriguez C, Jimenez Y, Martinez-Cóndee R, Diaz de RF et al.: Efficacy of mometasone furoate microemulsion in the treatment of erosive-ulcerative oral lichen planus: pilot study. <i>J Oral Pathol Med</i> 2004, 33: 381-385.	Badanie bez randomizacji
Corazza M, Borghi A, Minghetti S, Toni G, Virgili A. Clobetasol propionate vs. mometasone furoate in 1-year proactive maintenance therapy of vulvar lichen sclerosus: results from a comparative trial. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2015 Apr 22.	Badanie bez randomizacji
Dähnhardt-Pfeiffer S, Dähnhardt D. Comparison of effects of tacrolimus ointment and mometasone furoate cream on the epidermal barrier of patients with atopic dermatitis. <i>JDDG J German Soc Dermatol</i> 2013, 11: 437-444.	Badanie bez randomizacji
Di Piero, Di ME, Di PG, Felice R, Murina F: Post-steroid management of chronic vulvar itching with a topical formula containing natural anti-itching and anti-inflammatory actives. <i>Int J Womens Health</i> 2013, 5: 187-191.	Badanie bez randomizacji
Faergemann J, Christensen O, Sjøvæil P, Johnsson A, Hersle K, Nordin P, Edmar B, Svensson A. An open study of efficacy and safety of long-term treatment with mometasone furoate fatty cream in the treatment of adult patients with atopic dermatitis. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2000 Sep;14(5):393-6.	Badanie bez randomizacji
Kapadia N, Ghouri S: Efficacy, safety and tolerability of mometasone furoate 0.1% cream, ointment and lotion in childhood eczema. <i>J Pak Assoc Dermatol</i> 2008, 18: 93-96.	Badanie bez randomizacji
Katz HI, Tanner DJ, Cuffie CA, Brody NI, Garcia CJ, Lowe NJ et al.: A comparison of the efficacy and safety of the combination mometasone furoate 0.1%/salicylic acid 5% ointment with each of its components in psoriasis. <i>J Dermatol Treat</i> 1998, 9: 151-156.	Badanie bez randomizacji
Lebwohl M, Peets E, Chen V: Limited application of mometasone furoate on the face and intertriginous areas: Analysis of safety and efficacy. <i>Int J Dermatol</i> 1993, 32: 830-831.	Badanie bez randomizacji
Rani Z, Kazmi AH, Sheikh RA, Rashid A, Waseem J, Raza A: Efficacy, safety and tolerability of mometasone fuorate 0.1% ointment in chronic eczema. <i>J Pak Assoc Dermatol</i> 2007, 17: 21-27.	Badanie bez randomizacji
Saldanha KD, Machado Filho CD, Paschoal FM. Action of topical mometasone on the pigmented halos of micrografting in patients with vitiligo. <i>Bras Dermatol</i> . 2012 Sep-Oct;87(5):685-90.	Badanie bez randomizacji
Virgili A, Borghi A, Minghetti S, Corazza M: Mometasone fuoroate 0.1% ointment in the treatment of vulvar lichen sclerosus: A study of efficacy and safety on a large cohort of patients. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2014, 28: 943-946.	Badanie bez randomizacji
Afifi T, de GG, Huang C, Zhou Y: Topical therapies for psoriasis: Evidence-based review. <i>Can Fam Phys</i> 2005, 51: 519-525.	Przegląd systematyczny
Braham SJ, Pugashetti R, Koo J, Maibach HI: Occlusive therapy in atopic dermatitis: Overview. <i>J Dermatol Treat</i> 2010, 21: 62-72	Przegląd systematyczny
Carbone A, Siu A, Patel R: Pediatric atopic dermatitis: A review of the medical management. <i>Ann Pharmacother</i> 2010, 44: 1448-1458.	Przegląd systematyczny
Chi C-C, Kirtschig G, Baldo M, Lewis F, Wang S-H, Wojnarowska F: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on topical interventions for genital lichen sclerosus. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2012, 67: 305-312.	Przegląd systematyczny
Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, Lewis F, Wojnarowska F. Topical interventions for genital lichen sclerosus (Review). <i>Cochrane Skin Group</i> . Issue 10, 2015.	Przegląd systematyczny
Hendriks AGM, Keijsers RRCM, De Jong EMGJ, Seyger MMB, Van De Kerkhof PCM: Efficacy and safety of combinations of first-line topical treatments in chronic plaque psoriasis: A systematic literature review. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2013, 27: 931-951.	Przegląd systematyczny
Mason A, Mason J, Cork M, Hancock H, Dooley G: Topical treatments for chronic plaque psoriasis: An abridged Cochrane Systematic Review. <i>J Am Acad Dermatol</i>	Przegląd systematyczny

Referencje	Powód wykluczenia
2013, 69: 799-807.	
Mason J, Mason AR, Cork MJ: Topical preparations for the treatment of psoriasis: A systematic review. <i>Br J Dermatol</i> 2002, 146: 351-364.	Przegląd systematyczny
Castela E, Archier E, Devaux S, Gallini A, Aractingi S, Cribier B, Jullien D, Aubin F, Bachelez H, Joly P, Le Maître M, Misery L, Richard MA, Paul C, Ortonne JP. Topical corticosteroids in plaque psoriasis: a systematic review of efficacy and treatment modalities. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2012 May;26 Suppl 3:36-46.	Przegląd systematyczny
Castela E, Archier E, Devaux S, Topical corticosteroids in plaque psoriasis: a systematic review of risk of adrenal axis suppression and skin atrophy. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2012 May;26 Suppl 3:47-51.	Przegląd systematyczny
Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF. A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. <i>Br J Dermatol.</i> 2007 Feb;156(2):203-21.	Przegląd systematyczny
Samarasekera EJ, Sawyer L. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. <i>Br J Dermatol.</i> 2013 May;168(5):954-67.	Przegląd systematyczny
Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. <i>Health Technol Assess.</i> 2000;4 (37): 1-191.	Przegląd systematyczny
Green C. Clinical and cost-effectiveness of once daily versus more frequent use of same potency topical corticosteroids for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. <i>Technology assessment report NICE AC November 2003.</i>	Przegląd systematyczny
Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P, Payne E. Clinical and cost-effectiveness of once-daily versus more frequent use of same potency topical corticosteroids for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess.</i> 2004 Nov;8(47):iii,iv, 1-120.	Przegląd systematyczny
Green C, Topical corticosteroids for atopic eczema: clinical and cost effectiveness of once-daily vs. more frequent use. <i>British Journal of Dermatology</i> 2005 152, pp130-141.	Przegląd systematyczny
Fonacier LS, Aquino MR, Mucci T: Current strategies in treating severe contact dermatitis in pediatric patients. <i>Curr Allergy Asthma Rep</i> 2012, 12: 599-606.	Opracowanie wtórne
Kane D, Barnes L, Fitzgerald O: Topical corticosteroid treatment: Systemic side-effects. <i>Br J Dermatol</i> 2003, 149: 417.	Opracowanie wtórne
Prakash A, Benfield P: Topical mometasone: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders. <i>Drugs</i> 1998, 55: 145-163.	Opracowanie wtórne
Molin S, Abeck D. Mometasone Furoate: A Well-Established Topical Corticosteroid now with Improved Galenic Formulations. <i>J Clin Exp Dermatol Res</i> 2013, 4:3.	Opracowanie wtórne
Virgili A, Corazza M, Minghetti S, Borghi A: Growing evidence for topical mometasone fuoroate in the treatment of Vulvar Lichen Sclerosus. <i>Maturitas</i> 2015, 80: 113-115.	Opracowanie wtórne

19. Spis diagramów

Diagram 1 Całkowita kliniczna odpowiedź na leczenie MOM vs FLU dla zmian skórnych (De Vitez 1998)	40
---	----

20. Spis tabel

Tabela 1 Zidentyfikowane przeglądy systematyczne wraz powodami ich wykluczenia.....	16
Tabela 2 Opracowania (<i>Molin 2013, Prakash 1998</i>) [5, 6].....	17
Tabela 3 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.....	20
Tabela 4 Zidentyfikowane badania w rejestrze <i>www.clinicaltrials.gov</i>	24
Tabela 5 Metodyka badań	29
Tabela 6 Kryteria włączenia i wykluczenia z badań.....	32
Tabela 7 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (<i>De Villez 1998</i>).....	32
Tabela 8 Charakterystyka interwencji.....	34
Tabela 9 Charakterystyka punktów końcowych.....	35
Tabela 10 Wyniki skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie-poprawa ocenianej zmiany skórnej zaobserwowana przez pacjenta) MOM vs FLU w leczeniu zmian skórnych (<i>De Villez 1998</i>)	38
Tabela 11 Wyniki skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie-poprawa objawów zmian skórnych) MOM vs FLU w leczeniu zmian skórnych w przebiegu łuszczycy (<i>De Villez 1998</i>)	39
Tabela 12 Wyniki skuteczności klinicznej (całkowita kliniczna odpowiedź na leczenie) MOM vs FLU w leczeniu zmian skórnych w leczeniu zmian skórnych w przebiegu łuszczycy (<i>De Villez 1998</i>).....	40
Tabela 13 Wyniki skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie-poprawa stopnia ciężkości zmian skórnych) MOM vs FLU w leczeniu zmian skórnych w przebiegu AZS (<i>Pei 2001</i>).....	41
Tabela 14 Wyniki skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie-poprawa w rozległości zmian skórnych) MOM vs FLU w leczeniu zmian skórnych w przebiegu AZS (<i>Pei 2001</i>).....	43
Tabela 15 Wyniki skuteczności klinicznej (jakość życia) MOM vs FLU w leczeniu zmian skórnych w przebiegu AZS (<i>Pei 2001</i>).....	44
Tabela 16 Wyniki skuteczności klinicznej (satisfakcja z leczenia) MOM vs FLU w leczeniu zmian skórnych (<i>De Villez 1998</i>).....	45
Tabela 17 Wyniki bezpieczeństwa (utrata pacjentów z badania) MOM vs FLU w leczeniu zmian skórnych (<i>De Villez 1998</i>).....	46
Tabela 18 Wyniki bezpieczeństwa (utrata pacjentów z badania) MOM vs FLU w leczeniu zmian skórnych w przebiegu AZS (<i>Pei 2001</i>).....	46
Tabela 19 Wyniki bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane) MOM vs FLU w leczeniu zmian skórnych (<i>De Villez 1998</i>).....	47
Tabela 20 Dodatkowa ocena efektywności praktycznej (<i>Rani 2007, Lebwohl 1993</i>).....	53
Tabela 21 Wyniki skuteczności dla mometazonu w leczeniu wyprysków skórnych—poprawa ocenianej zmiany skórnej (<i>Rani 2007</i>)	54
Tabela 22 Wyniki skuteczności dla mometazonu w leczeniu wyprysków skórnych—poprawa ocenianej zmiany skórnej (<i>Rani 2004</i>)	55
Tabela 23 Działania niepożądane zgodne z CHPL [21]	57
Tabela 24 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności stosowania produktu <i>Momecutan®</i> [21].....	58
Tabela 25 Działania niepożądane >1 zgłoszone do bazy DAEN dla mometazonu (01.01.1971-21.10.2015) [23].....	60
Tabela 26 Liczba zgłoszeń działań niepożądanych do FAERS dla mometazonu (01.01.2004- 08.02.2016 r.) [22].....	62
Tabela 27 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie randomizowanych badań klinicznych (<i>Tiplica 2009, Marchesi 1994, Svensson 1992, Katz 1989, Peharda 2000</i>) [24, 37, 38, 39, 40].....	63

Tabela 28 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa (<i>Rani 2007, Lebwohl 1993</i>).....	65
Tabela 29 PUBMED (data ostatniego wyszukiwania 26.01.2016 r.).....	77
Tabela 30 EMBASE (data ostatniego wyszukiwania 26.01.2016 r.).....	78
Tabela 31 COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 26.01.2016 r.).....	78
Tabela 32 CRD (data 26.01.2015 r.).....	79
Tabela 33 CLINICAL TRIALS (data ostatniego wyszukiwania 26.01.2015 r.).....	80
Tabela 34 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD [11].....	81
Tabela 35 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD (<i>De Villez 1998</i>) [17].....	81
Tabela 36 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD (<i>Pei 2001</i>) [18].....	81
Tabela 37 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD (<i>Tiplica 2009</i>) [24].....	82
Tabela 38 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD (<i>Katz 1989</i>) [39].....	82
Tabela 39 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD (<i>Svensson 1992</i>) [38].....	83
Tabela 40 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD (<i>Marchesi 1994</i>) [37].....	83
Tabela 41 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD (<i>Peharda 2000</i>) [40].....	83
Tabela 42 Ocena wiarygodności badań wg NICE (badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej).....	87
Tabela 43 Ocena wiarygodności badań wg NICE (<i>Rani 2007, Lebwohl 1993</i>).....	88
Tabela 44 Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [2].....	89
Tabela 45 Formularz ekstrakcji danych; <i>Data Collection Form (DCF)</i>	92
Tabela 46 Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych.....	92
Tabela 47 Formularz ekstrakcji danych ciągłych.....	92

21. Referencje

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
3. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 (updated March 2011)*. <http://handbook.cochrane.org/>.
4. Kowalska-Kędzióra M, Borowiack M, Raczyńska G. Analiza Problemu Decyzyjnego. Momecutan® w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami. NUEVO HTA Kraków 2016.
5. Molin S, Abeck D. Mometasone Furoate: A Well-Established Topical Corticosteroid now with Improved Galenic Formulations. *J Clin Exp Dermatol Res* 2013, 4:3.
6. Prakash A. Topical Mometasone. A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in the Treatment of Dermatological Disorders. *Drugs* 1998 Jan; 55 (1): 145-163.
7. EMA-European Medicines Agency [<http://www.ema.europa.eu>].
8. URPL-Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl>].
9. FDA-Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>].
10. NUEVO HTA. Opinie ekspertów medycznych wykorzystane w analizie uzyskane drogą konsultacji bezpośrednich i mailowych: [redacted]
[redacted]. Kraków 2016 r.
11. Jadad AR, Moore RA, Carroll D i in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
12. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.
13. Skala NICE. Quality assessment for Case series.
14. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
15. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Metaanalyses*. *Lancet*. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896-900.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1006-12.
17. De Vitez RL: Efficacy and safety of mometasone furoate 0.1% once daily versus fluticasone propionate 0.005% twice daily in the management of psoriasis. *Adv Ther* 1998, 15: 92-97.

18. Pei AYS, Chan HHL, Ho KM: The effectiveness of wet wrap dressings using 0.1% mometasone furoate and 0.005% fluticasone propionate ointments in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol* 2001, 18: 343-348.
19. Rani Z, Kazmi AH, Sheikh RA, Rashid A, Waseem J, Raza A: Efficacy, safety and tolerability of mometasone fuorate 0.1% ointment in chronic eczema. *J Pak Assoc Dermatol* 2007, 17: 21-27.
20. Lebwohl M, Peets E, Chen V: Limited application of mometasone furoate on the face and intertriginous areas: Analysis of safety and efficacy. *Int J Dermatol* 1993, 32: 830-831.
21. Charakterystyka produktu leczniczego *Momecutan*[®] (furoinian mometazonu). Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: kwiecień 2015 r.
22. Baza zgłoszeń działań niepożądanych Stany Zjednoczone. baza FAERS. <https://www.druginformer.com/search/workbench/?tab=overview>.
23. Baza zgłoszeń działań niepożądanych. Australia. Database of Adverse Event Notifications (DAEN). <https://www.tga.gov.au/database-adverse-event-notifications-daen>.
24. Tiplica G-S, Salavastru CM: Mometasone furoate 0.1% and salicylic acid 5% vs. mometasone furoate 0.1% as sequential local therapy in psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009, 23: 905-912.
25. Nowicki R, Trzeciak M. Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. *Postep Derm Alergol* 2015; XXXII (4): 239-249.
26. Jałowska M., Adamska K. Miejscowo stosowane preparaty zawierające mometazon w terapii chorób skóry. *AESTHETICA* nr. 10, lipiec/sierpień 2015.
27. Mometazon w *Medycyna Praktyczna.pl*; <http://indeks.mp.pl/leki/desc.html?id=567> (stan na dzień 8.02.2016)
28. Wytyczne EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal Products indicated for the treatment of psoriasis. CPMP/EWP/2454/02. Jun 2005.
29. Wytyczne EMA. Clinical Investigation of Corticosteroids Intended for Use on the Skin. Directive 75/318/EEC as amended. August 1987.
30. Żaba R, Mikołajczyk K. Miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe – zasady racjonalnego stosowania. *Przew Lek* 2004; 6: 61-69.
31. Kaszuba A, Pastuszka M, Kaszuba A. Miejscowe glikokortykosteroidy w leczeniu chorób skóry – zalecane standardy postępowania. Topical glucocorticosteroids in the treatment of dermatological diseases – the recommended standards. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009, tom 3, nr 5, 347-358.
32. Cattaneo A, De Magnis A, Botti E, Sonni L, Carli P, Taddei GL. Topical mometasone furoate for vulvar lichen sclerosus. *J Reprod Med.* 2003 Jun;48(6):444-8.
33. Viglioglia P, Jones ML, Peets EA: Once-daily 0.1% mometasone furoate cream versus twice-daily 0.1% betamethasone valerate cream in the treatment of a variety of dermatoses. *J INT MED RES* 1990, 18: 460-467.
34. Katsarou A, Makris M, Papagiannaki K, Lagogianni E, Tagka A, Kalogeromitros D: Tacrolimus 0.1% vs mometasone furoate topical treatment in allergic contact hand eczema: A prospective randomized clinical study. *Eur J Dermatol* 2012, 22: 192-196.
35. Kasznia-Kocot J. Wybrane aspekty jakości życia w atopowym zapaleniu skóry. *Medycyna Środowiskowa - Environmental Medicine* 2014, Vol. 17, No. 2, 42-51.
36. Kanikowska A. Zastosowanie oceny jakości życia chorych na łuszczycę w praktyce lekarskiej. *Nowiny Lekarskie* 2008, 77, 3, 195-203.
37. Marchesi E, Rozzoni M, Pini P, Cainelli T: Comparative study of mometasone furoate and betamethasone dipropionate in the treatment of atopic dermatitis. *G Ital Dermatol Venereol* 1994, 129: IX-XII.

-
38. Svensson A, Reidhav I, Gisslen H, Nordin P, Gios I: A comparative study of mometasone furoate ointment and betamethasone valerate ointment in patients with Psoriasis vulgaris. *Curr Ther Res Clin Exp* 1992, 52: 390-396.
 39. Katz HI, Prawer SE, Watson MJ, Scull TA, Peets EA: Mometasone furoate Ointment 0.1% vs. hydrocortisone ointment 1.0% in psoriasis. *Int J Dermatol* 1989, 28: 342-344.
 40. Peharda V. Comparison of mometasone furoate 0.1% ointment and betamethasone dipropionate 0.05% ointment in the treatment of psoriasis vulgaris. *Acta Dermatovenerol Croat* 2000, 8: 223-226.
 41. Bewley A. Expert consensus: time for a change in the way we advise our patients to use topical corticosteroids. *Br. J. Dermatol.* 2008; 158: 917-920.