

## Rekomendacja nr 26/2018

z dnia 17 kwietnia 2018 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
lecniczego Meladinine (methoxsalenum) we wskazaniach:  
bielactwo, kontaktowe zapalenie skóry, liszaj twardzinowy  
i zanikowy, łuszczyca, łysienie plackowate, przyłuszczyca  
plackowata wielkoogniskowa, rogowiec skóry stóp i dłoni,  
twardzina układowa, ziarniniak obrączkowy, wyprysk rąk i nóg**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Meladinine (methoxsalenum) we wskazaniach:

- Bielactwo;
- Kontaktowe zapalenie skóry, w tym: alergiczne i niealergiczne kontaktowe zapalenie skóry;
- Liszaj twardzinowy i zanikowy;
- Łuszczyca, w tym: łuszczyca pospolita, łuszczyca krostkowa, łuszczyca krostkowa dłoni i podeszw;
- Łysienie plackowate;
- Przyłuszczyca plackowata wielkoogniskowa;
- Rogowiec skóry stóp i dłoni;
- Twardzina układowa, w tym: postać uogólniona i ograniczona;
- Ziarniak obrączkowy;
- Wyprysk rąk i nóg,

### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, wytyczne oraz opinie ekspertów uzasadniają finansowanie ze środków publicznych wnioskowanych technologii we wszystkich wskazaniach.

Metoksalen należy do grupy psolarenów i we wnioskowanym produkcie leczniczym jest stosowany miejscowo w terapii połączonej z naświetlaniem UVA (terapia PUVA).

Aktualnie w ramach przedstawionych wskazań, stosowane są różne terapie m.in. inne fototerapie, sterydy oraz immunoterapia. Natomiast w leczeniu łuszczycy finansowane są psolareny, ale w formie doustnej. W odnalezionym badaniu odnoszącym się do łuszczycy komparatorem była doustna terapia PUVA. Podobnie było w przypadku badania dotyczącego wyprysku rąk i nóg, jednakże w tym wskazaniu doustne psolareny nie są refundowane. Dowody naukowe wskazują, na podobną skuteczność stosowania miejscowej terapii PUVA oraz doustnej terapii PUVA, odnotowano brak różnic istotnych statystycznie między innymi w ramach poprawy jakości życia, oceny ciężkości objawów czy poprawy wyników w skalach oceniających intensywność występowania objawów choroby. W zakresie oceny bezpieczeństwa wykazano, że miejscowa terapia PUVA wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia nudności oraz wymiotów porównaniu z terapią doustną PUVA.

Do analizy włączono również jednoramienne badania oraz opisy przypadków w ramach wskazań: łysienie plackowate oraz twardzina układowa. Dowody naukowe dla wskazań co do których, odniesiono się w badaniach niższej jakości, także wskazują na skuteczność metoksyleny.

W ramach rekomendacji klinicznych wskazano terapię PUVA z wykorzystaniem miejscowych psolarenów jako jedną z opcji terapeutycznych w: bielactwie, kontaktowym zapaleniu skóry, łuszczycy oraz twardzinie układowej wskazano. W rekomendacjach odnoszących się do fototerapii wymieniono miejscową terapię PUVA w przypadku: łuszczycy, przyłuszczycy plackowatej, bielactwa, ziarniniaka obrączkowatego, liszaja twardzinowego i zanikowego oraz wyprysku rąk i stóp.

Z danych refundacyjnych wynika, że rocznie produkt leczniczy Meladinine jest refundowany u 71 pacjentów, co przekłada się na 583 opakowania leku rocznie. Oszacowano zatem, że koszt rocznej terapii u wszystkich pacjentów będzie wynosił około 13 000 zł.

## **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Meladinine (methoxsalenum) na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.).

## **Problem zdrowotny**

### Bielactwo (ICD-10: L80)

Bielactwo (łac. *vitiligo*) to nabyte, idiopatyczne schorzenie skóry oraz błon śluzowych spowodowane uszkodzeniem lub zniszczeniem melanocytów w obrębie błony podstawnej zajętych obszarów, co w efekcie prowadzi do zmniejszonego wytwarzania melaniny przez te komórki. Choroba objawia się wyraźnie odgraniczonymi, odbarwionymi plamami o różnej wielkości i kształcie, najczęściej zlokalizowanymi w okolicach twarzy, szyi, grzbietów rąk i stóp.

Etiopatogeneza choroby jest najprawdopodobniej kompleksem wzajemnie oddziałujących czynników genetycznych, środowiskowych, stresu oksydacyjnego oraz procesów autoimmunologicznych.

Bielactwo dotyczy 0,5-2% ogółu populacji, jednakże nieliczne źródła wskazują na częstość występowania nawet do 8%. Bielactwo przeważnie rozpoczyna się u osób młodych, pomiędzy 10. a 30. r.ż. – w ponad połowie przypadków początek choroby przypada na wiek poniżej 20 lat.

Choroba u większości pacjentów ma przebieg postępujący. U ok. 1/3 chorych obserwuje się stabilny stan miejscowy. Ustąpienie zmian pod wpływem leczenia obserwuje się u 15% pacjentów. Zwykle

schorzenie utrzymuje się przez całe życie. Największą skuteczność leczenia można uzyskać rozpoczynając terapię w początkowej fazie choroby, co może wskazywać na fakt, iż proces niszczenia melanocytów w tym okresie jest jeszcze odwracalny.

### Kontaktowe zapalenie skóry

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (ICD-10: L23); Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia (ICD-10: L24); Nieokreślone kontaktowe zapalenie skóry (ICD-10: L25).

Kontaktowe zapalenie skóry (KZS) jest miejscową skórną reakcją nadwrażliwości cechującą się powierzchownymi zmianami zapalnymi na skórze, która powstaje w wyniku bezpośredniego kontaktu z alergenem bądź czynnikiem drażniącym.

Wyróżnia się KZS:

- Alergiczne – związane z mechanizmami immunologicznymi;
- Z podrażnienia – głównym czynnikiem etiologicznym jest ekspozycja na drażniące substancje;
- Zawodowe – wywołane przez ekspozycję na czynniki szkodliwe w miejscu pracy, w większości przypadków jest kontaktowym zapaleniem skóry z podrażnienia;
- Fotoalergiczne lub fototoksyczne – zapalenie skóry może być wywołane przez alergen lub substancję drażniącą powstającą dopiero po zadziałaniu światła słonecznego.

Obraz kliniczny kontaktowego zapalenia skóry z podrażnienia nie jest jednorodny. Wyróżnia się 10 podtypów kontaktowego zapalenia skóry z podrażnienia: ostre, ostre późne, „reakcja z podrażnienia”, subiektywne, przewlekłe kumulacyjne wieloczynnikowe, przewlekłe spowodowane działaniem jednego czynnika, wyprysk z braku natłuszczenia, pourazowe, krostkowe i trądzikopodobne oraz bez rumienia.

U 30%-50% chorych zapalenie skóry znacznie się zmniejsza lub ustępuje całkowicie po zakończeniu ekspozycji na alergen lub czynnik drażniący. Przewlekłe zapalenie oraz zmiany na rękach mają gorsze rokowanie. W zawodowym KZS odsetek całkowitego wyleczenia jest niski i wynosi ok. 25% chorych. W przebiegu KZS może dojść do długotrwałego powikłania w postaci hipo- bądź hiper-pigmentacji skóry będącej skutkiem uszkodzenia melanocytów znajdujących się w warstwie podstawnej.

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry występuje u 10-40% osób w populacji generalnej. Alergia kontaktowa częściej dotyka kobiet (14-50%) niż mężczyzn (5-30%). Częstość zachorowań na alergiczny wyprysk kontaktowy jest niższa. Przynajmniej raz w życiu wystąpił on u 7% dzieci i 17,5% osób dorosłych.

### Liszaj twardzinowy i zanikowy (ICD-10: L90.0)

Liszaj twardzinowy (dawniej: liszaj twardzinowy i zanikowy) to przewlekła choroba zanikowo-zapalna skóry i błon śluzowych.

Zmiany w przebiegu liszaja twardzinowego występują najczęściej w okolicy anogenitalnej. Jedynie w 20% przypadków zmiany mogą obejmować skórę i błonę śluzową innych okolic ciała (górną część tułowia, szyja, barki, proksymalne części kończyn). Głównym, a niejednokrotnie jedynym objawem początkowym choroby jest uporczywy świąd o różnym nasileniu. W późniejszym okresie pojawiają się płaskie plamy, porcelanowobiałe grudki, które mogą zlewać się w ogniska zanikowo-twardzinowe. Urazy zmienionych chorobowo tkanek mogą powodować powstanie krwotocznych pęcherzy, nadżerek i owrzodzeń.

Etiologia liszaja twardzinowego nie jest poznana. Częściej występuje u osób z chorobami autoimmunologicznymi: cukrzycą, bielactwem, chorobą Gravesa-Basedowa i tysiieniem oraz wśród

osób, u których wystąpił on u członka rodziny. Zakłada się również wpływ czynników hormonalnych oraz czynników infekcyjnych.

Częściej dotyka kobiet niż mężczyzn. Liszaj sromu lub okolicy odbytu u kobiet może wystąpić w każdym wieku, niemniej najczęściej dotyczy kobiet przed okresem pokwitania i w okresie pomenopauzalnym.

U chłopców i mężczyzn liszaj może być przyczyną rozwoju stulejki lub załupka. U mężczyzn w przypadkach nieleczonej, długotrwałej choroby może dojść do wystąpienia balanitis xerotica obliterans (BXO) – nasilonych stwardniałych zmian błony śluzowej żołądździ i ujścia cewki moczowej, prowadzących do problemów z oddawaniem moczu i bolesnej erekcji.

#### Łuszczyca (ICD-10: L40)

Łuszczyca (łac. *psoriasis*) jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry o przewlekłym i nawrotowym przebiegu. Cechuje się zwiększoną proliferacją keratynocytów w warstwie podstawnej naskórka oraz przyspieszony i nieprawidłowy cykl ich dojrzewania. W obrębie skóry właściwej następuje nagromadzenie dużej liczby komórek zapalnych linii białokrwinkowej (limfocyty, monocyty, granulocyty), które aktywnie penetrują do naskórka.

Klinicznie wyróżnia się 4 podstawowe typy łuszczycy:

- łuszczycę zwyczajną (łac. *psoriasis vulgaris*);
- łuszczycę krostkową (łac. *psoriasis pustulosa*);
- łuszczycę stawową (łac. *psoriasis arthropatica*);
- erythrodermię łuszczycową (łac. *erythrodermia psoriatica*).

Łuszczyca jest chorobą niezakaźną i należy do chorób o wieloczynnikowej etiologii. Oznacza to, że za jej ujawnienie się odpowiada współdziałanie wielu genów i czynników środowiskowych.

Łuszczyca zwyczajna stanowi około 80% przypadków łuszczycy. Łuszczyca zwyczajna może mieć przebieg łagodny lub umiarkowany do ciężkiego.

Wyróżnia się dwa szczyty zachorowań na łuszczycę: między 16. a 22. oraz między 57. a 60. rokiem życia.

Łuszczyca zwyczajna cechuje się obecnością na skórze brunatno-czerwonych grudek, stanowiących pierwotne wykwity w przebiegu choroby, przechodzące następnie w srebrzyste łuski łuszczycowe oraz blaszki. W typowym obrazie zmiany chorobowe zajmują: owłosioną skórę głowy, skórę łokci, kolan, wyprostnych powierzchni kończyn oraz okolicy krzyżowej.

Wysiew zmian łuszczycowych lub nasilenie przebiegu choroby prowokuje szereg czynników endogennych i egzogennych.

Łuszczyca ma przewlekły i nawrotowy przebieg z okresami remisji i zaostrzenia się zmian. Nawroty choroby często występują jesienią i wiosną, co można wyjaśnić prowokującym działaniem infekcji dróg oddechowych i zmniejszeniem nasłonecznienia w tym okresie.

Łuszczyca krostkowa uogólniona ICD-10: L40.1 (łac. *psoriasis pustulosa generalisata, von Zumbusch psoriasis*) należy do jednej z najcięższych postaci łuszczycy.

Jako pierwsze objawy pojawia się gorączka i złe samopoczucie, po których następuje rozwój rumieniowych plam z 1-3 mm krostkami. Początkowo zmiany dotyczą okolic wyprzeniowych. Następnie dochodzi do rozsiania zmian na tułów i kończyny. Pacjenci z tym typem łuszczycy charakteryzują się zaburzeniami równowagi elektrolitowej i białkowej.

Przyczyny powstania łuszczycy krostkowej nie są poznane. Sugeruje się, iż patofizjologia może być zbliżona do patofizjologii innych form łuszczycy.

Jest to choroba rzadka, występująca 100 razy rzadziej od łuszczycy zwyczajnej. Najczęściej dotyczy pacjentów po 50. r.ż. W rzadkich przypadkach (gdy współistnieją zmiany stawowe) może dojść do amyloidozy z zajęciem nerek i śmierci pacjenta.

Łuszczycy krostkowa dłoni i stóp ICD-10: L40.3 (ang. pustulosis palmo-plantaris, PPP) jest odmianą łuszczycy, charakteryzującą się krostkowymi wykwitami na złuszczającym się, rumieniowym podłożu. Wyraźnie odgraniczone ogniska przechodzą na boczne powierzchnie stóp i rąk.

Przyczyny powstania łuszczycy krostkowej dłoni i stóp nie są poznane.

Ten typ łuszczycy zajmuje przede wszystkim śródstopie i boczne powierzchnie, a rzadko powierzchnie palców i przodostopie. Ogniska są zazwyczaj symetryczne, a krostki na dłoniach lub stopach w odróżnieniu od innych lokalizacji nie mają stożkowatego kształtu. Na skórze pojawiają się pęcherzyki wypełnione treścią ropną. Wykwity krostkowe o charakterystycznym brązowym kolorze, zlokalizowane są na skórze zmienionej zapalnie.

Badania wykazują, że 90% przypadków łuszczycy krostkowej dłoni i stóp odnotowuje się u kobiet. Choroba najczęściej rozwija się w 50.-60. r.ż.

#### Łysienie plackowate (ICD-10: L63)

Łysienie plackowate (łac. alopecia areata, AA) to przewlekła choroba zapalna przebiegająca z uszkodzeniem mieszków włosowych. U chorych obserwuje się przejściowe lub trwałe ogniska łysienia umiejscowione na skórze głowy lub również w okolicach pachowych i płciowych oraz włosów mieszkowych, a także brwi i rzęs. W obrębie zmiany skóra jest niezmieniona.

Wyróżnia się kilka postaci choroby: ogniskowa utrata włosów (najpowszechniejsza), łysienie plackowate rozlane (rozległy obszar utraty włosów), łysienie wężykowate (łysienie na obwodzie skóry głowy), łysienie całkowite (całkowita utrata włosów na skórze głowy) oraz łysienie uogólnione (utrata włosów całego ciała).

Rozwój choroby zależy od wpływu czynników genetycznych oraz czynników środowiskowych. U podłoża choroby leży proces autoimmunologiczny. Istotą procesu chorobowego jest niszczenie mieszków włosowych przez limfocyty T.

Częstość występowania łysienia plackowatego szacuje się na 1-2% populacji ogólnej. Choroba stanowi 0,7-3,9% rozpoznań u pacjentów zgłaszających się do poradni dermatologicznej. W ponad 50% przypadków chorobę rozpoznaje się w pierwszych dwóch dekadach życia.

Przebieg łysienia plackowatego jest trudny do przewidzenia i bardzo indywidualny. W trakcie trwania choroby występują często samoistne remisje, natomiast w ok. 5% przypadków następuje progresja do łysienia całkowitego, a w 1% do łysienia uogólnionego. U około połowy pacjentów z ogniskowym łysieniem plackowatym dochodzi do pełnego odrostu włosów bez leczenia w ciągu roku od wystąpienia objawów. W przypadku całkowitego wyłysienia samoistne odrosty są rzadkością i dotyczą mniej niż 10% pacjentów. Większość chorych doświadcza więcej niż jednego rzutu choroby.

Głównym czynnikiem prognostycznym jest rozległość utraty włosów. Innymi czynnikami pogarszającymi rokowanie są: długi czas trwania choroby, atopia, dodatni wywiad rodzinny, obecność innych chorób autoimmunologicznych, zmiany w obrębie paznokci oraz wystąpienie łysienia w młodym wieku.

#### Przyłuszczyca plackowata wielkoogniskowa (ICD-10: L41.4)

Przyłuszczycę plackowatą wielkoogniskową (ang. large plaque parapsoriasis, LPP) uważa się za wczesną postać ziarniniaka grzybiastego.

Choroba charakteryzuje się obecnością plam powyżej 6 cm, koloru ciemnoróżowego lub jasnobrunatnego, z cechami atrofii lub poikilodermii. Zmiany mają ostre granice i nieregularny kształt. Występują na skórze pośladków, dolnej części tułowia, pachwin, pach oraz piersi.

Etiopatogeneza przyłuszczyca plackowatej wielkoogniskowej nie jest znana. Choroba reprezentuje różne stadia zaburzeń limfoproliferacyjnych – od występujących w przewlekłych zapalnych dermatozach do zmian cechujących złośliwe rozrosty układu limfatycznego, jakimi są pierwotne chłoniaki skóry. W LPP można wykryć monoklonalny rozrost limfocytów T, będących składnikiem układu chłonnego skóry (ang. skin associated lymphoid tissue, SALT), co przemawia za złośliwością procesu chorobowego.

Zmiany rozpoczynają się w wieku średnim i częściej dotyczą mężczyzn (2/3 populacji chorej).

Przebieg choroby jest niemożliwy do przewidzenia. U części pacjentów choroba ewoluuje do ziarniniaka grzybiastego. Transformacja może trwać 25 lat. Niemniej rozpoznanie tej choroby nie wpływa na długość życia pacjenta. Od 7,5% do 14% przypadków przyłuszczyca wielkoogniskowej transformuje się do chłoniaka pierwotnie skórnoego.

#### Rogowiec skóry stóp i dłoni (ICD-10: L85)

Nabyte rogowacenie dłoni i podeszew (ICD-10: L85.1); Rogowacenie punktowe (dłoni i stóp) (ICD-10: L85.2).

Rogowiec dłoni i podeszew (ang. palmo-platar keratoderma, PPK) to choroba polegająca na nadmiernym rogowaceniu skóry dłoni i podeszew. Obraz kliniczny rogowca dłoni i podeszew bez względu na odmianę składa się z nadmiernego rogowacenia powierzchni dłoni i stóp, co w konsekwencji prowadzi do trudności w chodzeniu, zajęcia innych obszarów zdrowej skóry. Objawy narastają przez całe życie pacjenta.

Klasyfikacja rogowców opiera się na: cechach morfologicznych rogowacenia, sposobie dziedziczenia, występowaniu choroby w rodzinie oraz białkach strukturalnych i genach, które uległy mutacji.

W części krajów rogowiec jest stosunkowo częstym schorzeniem skórny. Najczęściej występującą odmianą rogowca stóp jest zespół Unny-Thosta (choroba nieepidermolityczna) i zespół Vornera (choroba epidermolityczna). Częstość występowania zespołu Unny-Thosta szacuje się na 1: 200 – 1: 400 000, zależnie od grupy etnicznej. Pierwsze objawy pojawiają się około 2. r.ż. i z czasem ulegają nasileniu (szczyt około 14-16 r.ż.)

Większość rogowców stóp i podeszew dziedziczona jest w sposób autosomalny dominujący, jedynie kilka odmian dziedziczonych jest w sposób autosomalny recesywny. Rogowiec może również pojawiać się w przebiegu chorób nowotworowych i zatruc. U kobiet w okresie menopauzy może wystąpić rogowiec nabyty. Jego etiologia nie jest do końca poznana.

W przypadku rogowca dziedzicznego pierwsze objawy choroby pojawiają się w pierwszych miesiącach lub latach życia. Rogowiec nabyty dotyczy natomiast przede wszystkim osób dorosłych. W jego przebiegu mogą występować objawy stanu zapalnego.

Rokowanie jest dobre. Nielezione nadmierne rogowacenie może prowadzić do trudności w chodzeniu.

#### Twardzina układowa

ICD-10: M34.0 - Postępująca twardzina uogólniona; ICD-10: M34.1 - Zespół CR(E)ST (Współistnienie wapnicy, zjawiska Raynauda, zaburzeń potykania, sklerodaktylii, teleangiektazji); ICD-10: M34.2 - Twardzina układowa indukowana lekami i środkami chemicznymi; ICD-10: M34.8 - Inne postacie stwardnienia układowego; ICD-10: M34.9 - Nieokreślona twardzina układowa;

Twardzina układowa jest chorobą układową, charakteryzującą się stwardnieniami i zanikami skóry oraz tkanki podskórnej, z zajęciem mięśni, układu kostnego i narządów wewnętrznych. W przebiegu choroby występują zaburzenia naczyniowe w postaci objawu Raynauda i stwardnienie skóry najczęściej w obrębie twarzy i odsiebnych części kończyn górnych lub uogólnione stwardnienie całej skóry.

W patogenezie choroby występują trzy procesy: wczesne zmiany w ścianie naczyń i uszkodzenie śródbłonna, nacieki zapalne i indukcja włóknienia.

Obraz kliniczny choroby w znacznej mierze zależy jest od jej podtypu (twardzina układowa z ograniczonymi stwardnieniami skóry i twardzina układowa z uogólnionymi stwardnieniami skóry).

Przyczyny powstania twardziny układowej w dużej mierze mogą obejmować uwarunkowania genetyczne.

Twardzina układowa jest chorobą rzadką. Zachorowalność według danych Orphanet ocenia się na 1/6500 osób dorosłych. Choroba częściej dotyka kobiet (stosunek kobiet do mężczyzn 4:1). Częstość występowania choroby nie jest zależna od zróżnicowania geograficznego i rasowego. U większości pacjentów choroba rozpoczyna się pomiędzy 3. a 7. dekadą życia.

Przebieg choroby i rokowanie pacjentów jest zależne od podtypu klinicznego i rodzaju. Choroba ma charakter przewlekły i postępujący. Są one zazwyczaj lepsze dla pacjentów z twardziną układową z ograniczonymi stwardnieniami skóry niż dla pacjentów z uogólnionymi stwardnieniami skóry. Rokowanie u kobiet jest lepsze niż u mężczyzn. Do zgonu osób chorych dochodzi w wyniku zmian w układzie krążenia, nerkach i płucach. W zależności od postaci choroby zgon może nastąpić w ciągu kilku miesięcy lub kilkudziesięciu lat. W przypadku twardziny uogólnionej rokowanie nie jest pomyślne – chorzy przeżywają 3-5 lat, a nawet kilka miesięcy.

#### Ziarniniak obrączkowaty (ICD-10: L92.0)

Ziarniniak obrączkowaty (ang. granuloma annulare) jest przewlekłą, łagodną chorobą skóry cechującą się zwyrodnieniem kolagenu i odczynowym ziarniniakowym stanem zapalnym. Do głównych postaci choroby należą postać ograniczona, uogólniona, podskórna i perforująca. Zmiany chorobowe dotyczą głównie skóry, ale mogą również występować w tkance podskórnej. Ogniska choroby składają się ze skupionych bladoczerwonych grudek, które łącząc się powodują powstawanie tworów kolistych lub festonowatych. Zmiany mogą występować na całym ciele, ale najczęstszym umiejscowieniem są grzbiety rąk i nóg.

Przyczyny choroby nie są znane, jednakże potwierdzoną rolę w patogenezie choroby mają uraz oraz światło. Ponadto zgłaszano przypadki sprowokowane lekami, zwłaszcza odmiany wysiewne. Obecnie przyjmuje się, że zmiany skórne mogą być reakcją tkankową na czynniki prowokujące.

Choroba najczęściej jest diagnozowana u osób przed 30. rokiem życia. Pojedyncze ogniska chorobowe dotyczą głównie dzieci, natomiast bardziej rozsiane postacie obserwowane są u młodych dorosłych, ze znaczną przewagą kobiet. W populacji europejskiej częstość występowania ziarniniaka obrączkowatego ocenia się na 0,1-0,4% nowych pacjentów dermatologicznych rocznie. Najczęściej obserwowana jest postać uogólniona. Postać uogólniona (rozsiana) jest znacznie rzadsza i dotyczy 9-15% wszystkich pacjentów z ziarniniakiem obrączkowatym.

Przebieg choroby jest przewlekły. Zmiany chorobowe mają tendencję do samoistnego ustępowania i nawrotów. Typowy dziecięcy ziarniniak obrączkowaty prawie zawsze ustępuje samoistnie po 1-2 latach. Inne formy, zwłaszcza rozsiany ziarniniak obrączkowaty, są bardziej przewlekłe i odporne na leczenie. Jednakże wykwity mogą ustępować samoistnie.

#### Wyprysk rąk i nóg

Atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20); alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (ICD-10: L23); kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia (ICD-10: L24); nieokreślone kontaktowe zapalenie skóry (ICD-10: L25); inne postacie zapalenia skóry (ICD-10: L30).

Pojęcie wyprysk rąk i nóg opisuje nieinfekcyjne choroby zapalne rąk lub nóg. Nie stanowią one odrębnych jednostek chorobowych. Wyprysk rąk ma charakter przewlekły i zmiany mogą utrzymywać się powyżej 10 lat. W początkowej ostrej fazie choroby pojawia się rumień, obrzęki i pęcherzyki. W postaci przewlekłej natomiast występuje infiltracja, hiperkeratoza i bruzdy. Ważnym objawem występującym w wyprysku dłoni jest swędzenie i obecność bolesnych pęknięć.

Wyprysk rąk i nóg może być wywołany przez kontakt z substancjami drażniącymi, uczulającymi lub wynikać z chorób atopowych. W wyprysku różne czynniki etiologiczne mogą istnieć równocześnie. Obecność wyprysku może wynikać również z dyspozycji genetycznej.

Chorobowość roczna w wyprysku rąk wynosi ok. 10%. Nie odnaleziono danych dotyczących chorobowości i zachorowalności dla wyprysku nóg. Wypryski stóp lub rąk mogą występować razem lub samodzielnie.

Wyprysk rąk i nóg może wpływać na zmniejszenie aktywności i jakości życia pacjentów. Obecność wyprysku rąk może rzutować na status społeczno-ekonomiczny osób chorych. Przyjmuje się, iż zajęcie dużej powierzchni rąk w fazie początkowej świadczy o złej prognozie.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Na podstawie wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów za technologie aktualnie stosowane i dostępne w Polsce można uznać:

- Bielactwo – doustna PUVA (psoralen w połączeniu z terapią UVA, ang. *psoralen ultra-violet A*);
- Kontaktowe zapalenie skóry, w tym: alergiczne i niealergiczne kontaktowe zapalenie skóry oraz wyprysk rąk i nóg – UVA1, UVB, doustna PUVA;
- Liszaj twardzinowy i zanikowy – UVA1;
- Łuszczyca:
  - Łuszczyca pospolita – doustna PUVA, UVA1, nbUVB (wąskopasmowe UVB), bbUVB (szerokopasmowe UVB);
  - Łuszczyca krostkowa dłoni i stóp – doustna PUVA;
- Łysienie plackowate – doustna PUVA i fototerapia (m. in. UVB), GKS (glikokortykosteroidy) miejscowe i doogniskowe, kontaktowa immunoterapia;
- Przytłuszczyca plackowata wielkoogniskowa – doustna terapia PUVA, bb UVB, nbUVB;
- Rogowiec skóry stóp i dłoni – miejscowe środki karetolityczne, systemowe retinoidy (głównie acytretyna);
- Twardzina układowa w tym: postać uogólniona i ograniczona – metotreksat, UVA1;
- Ziarniak obrączkowy – UVA1, miejscowe GKS.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Meladinine, zawierający substancję leczniczą metoksalen (8-methoxypsoralenu, 8-MOP), nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Jest zaliczany do grupy farmakoterapeutycznej: psoraleny do stosowania miejscowego. Wniosek dotyczy Meladinine w roztworze 0,1%, 0,3% i 0,75% oraz w płynie 0,3% i 0,75%.

Metoksalen ma właściwości fotodynamiczne, przez co uwrażliwia skórę na działanie promieniowania słonecznego oraz sztucznego promieniowania ultrafioletowego.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego wskazano, że lek jest stosowany wraz z naświetleniem UVA.

Odnaleziona ChPL dotyczy roztworów metoksalenu o stężeniu 0,1% i 0,75%, tym samym nie odnosi się do roztworu o stężeniu 0,3%. Ponadto nie odnaleziono również ChPL dla produktu Meladinine w formie płynu.

Produkt leczniczy Meladinine w postaci roztworu 0,1% lub 0,75% jest przeznaczony do stosowania miejscowego.



Część wnioskowanych wskazań wykracza poza wskazania rejestracyjne leku, są to: liszaj twardzinowy i zanikowy, łysienie plackowate, przyłuszczyca plackowata wielkoogniskowa, rogowiec skóry stóp i dłoni, twardzina układowa, w tym: postać uogólniona i ograniczona.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W odniesieniu do poszczególnych wskazań odnaleziono badania randomizowane badania kliniczne, badania kliniczne niekontrolowane oraz badania opisowe:

- We wskazaniu bielactwo:
  - Grimes 1982 – randomizowane badanie kliniczne; interwencja: metoksalen (8-MOP) w płynie miejscowo + UVA; komparator 8-MOP w kremie miejscowo + UVA; okres leczenia: 4-6 miesięcy; liczba pacjentów: 73 (69 pacjentów rasy czarnej oraz 4 rasy żółtej)
- We wskazaniu łuszczyca, w tym: łuszczyca pospolita, krostkowa, krostkowa dłoni i podeszew:
  - Berneburg 2013 – randomizowane badanie kliniczne, wieloośrodkowe; interwencja: kąpiel w wannie z 0,0001% 8-MOP + UVA; komparator: 8-MOP doustnie + UVA; okres obserwacji: 6 tyg. leczenia + 4 tygodnie obserwacji; liczba pacjentów: 74 z łuszczycą pospolitą (38 interwencja, 36 komparator);
  - Badania włączone do analizy klinicznej z raportu AOTM-OT-0431-2/2013 dotyczącego zastosowania produktu leczniczego Meladinine 0,3% (methoxsalenum) w leczeniu łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA oraz leczeniu łuszczycy krostkowej dłoni i stóp:
    - Danno 1982 – prospektywne badanie eksperymentalne; stosowano miejscowo 1% roztworu 8-MOP + UVA; średni okres leczenia: 5,5 tygodnia; liczba pacjentów: 15;
    - Layton 1991 – badanie randomizowane podwójnie zaślepienie; stosowano miejscowo 0,75% emulsji 8-MOP + UVA oraz placebo; okres leczenia: 8 tygodni; liczba pacjentów: 27;
    - Shephard 1998 – badanie eksperymentalne zaprojektowane jako prównanie *left-right* (ang. *left-right comparison*): lewa ręka lub stopa była leczona za pomocą metody PUVA z zastosowaniem kąpeli z wodnym roztworem 8-MOP natomiast prawa strona otrzymywała terapię PUVA z użyciem etanolowego płynu 8-MOP; okres leczenia: 1 miesiąc, następnie kontynuowano leczenie skuteczniejszą metodą; liczba pacjentów: 37;
    - Hofe 2006 – badanie randomizowane; stosowano terapię doustną oraz miejscową, kąpiel w wodnym roztworze 8-MOP + UVA z podaniem doustnym 8-MOP + UVA; okres obserwacji: 4 tygodnie; liczba pacjentów: 8;

- We wskazaniu łysienie plackowate:
  - Kamel 2011 – jednoramienne badanie kliniczne; interwencja: roztwór 0,1% roztwór 8-MOP miejscowo + UVA; okres obserwacji: 12 miesięcy; liczba pacjentów: 35;
  - Mohamed 2005 – seria przypadków; interwencja: roztwór 0,1% roztwór 8-MOP miejscowo + UVA; brak danych na temat okresu obserwacji; liczba pacjentów: 149 (124 z łysieniem plackowatym oraz 24 z łysieniem całkowitym(nie włączonych do analizy));
  - Mitchell 1985 – seria przypadków; interwencja: 0,1% roztwór 8-MOP miejscowo + UVA; brak danych na temat okresu obserwacji; liczba pacjentów: 22 (17 z łysieniem plackowatym oraz 5 z łysieniem całkowitym(nie włączonych do analizy));
- We wskazaniu twardzina układowa w tym: postać uogólniona i ograniczona:
  - Kanekura 1996 – opis przypadków; interwencja: miejscowo metoksalen o stężeniu 0,3% (brak danych na temat dokładnego opisu interwencji); liczba pacjentów: 4 (z czego u 3 zdiagnozowano twardzinę układową);
- We wskazaniu wyprysk rąk i nóg:
  - Tzaneva 2009 – randomizowane badanie kliniczne, jednostronnie zaślepienie (zaślepienie badacza); interwencja: kąpiel w 0,0005% roztworze 8-MOP + UVA; komparator: 8-MOP doustnie + UVA; okres obserwacji: maksymalnie 20 tygodni leczenia + terapia podtrzymująca po ustąpieniu objawów przez 6 tygodni, maksymalny czas follow up wynosił 40 tygodni; liczba pacjentów: 29 ( 14 komparator oraz 15 interwencja (z czego do analizy włączono 13))

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia we wskazaniach: liszaj twardzinowy i zanikowy, przytłuszczycza plackowata wielkoogniskowa, rogowiec rąk i stóp oraz ziarniak obrączkowaty. Dla kontaktowego zapalenia skóry przyjęto skuteczność i bezpieczeństwo przedstawione dla wyprysku rąk i nóg.

### Bielactwo

#### *Skuteczność*

Grimes 1982

U wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu reakcja fototoksyczna poprzedziła proces repigmentacji.

Repigmentację 50% zmian odnotowano:

- u 7,1% pacjentów, u których zastosowano płyn o stężeniu 0,1% po średnio 4 miesiącach terapii;
- u 20% pacjentów, u których zastosowano płyn o stężeniu 0,5% po średnio 6 miesiącach terapii.

Całkowitą repigmentację zmian odnotowano:

- u 21,4% pacjentów, u których zastosowano płyn o stężeniu 0,1% po średnio 4 miesiącach terapii;
- u 13,3% pacjentów, u których zastosowano płyn o stężeniu 0,5% po średnio 6 miesiącach terapii.

#### *Bezpieczeństwo*

Grimes 1982

Reakcję fototoksyczną w postaci rumienia odnotowano:

- u 28,6 % pacjentów leczonych płynem o stężeniu 0,1%;
- u 20% pacjentów leczonych płynem o stężeniu 0,5%.

Najsilniejszą reakcję fototoksyczną (wystąpienie pęcherzy) odnotowano u ponad 13% pacjentów leczonych płynem o stężeniu 0,5%, natomiast w grupie stosującej 0,1% płyn, nie odnotowano wystąpienia tego punktu końcowego.

### Łuszczyca

#### *Skuteczność*

Berneburg 2013

W ocenie zastosowano:

- wskaźnik PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index) – przedstawia stopień nasilenia zmian łuszczykowych u chorego. Wskaźnik ten obliczany jest na podstawie obszaru występowania łuszczyki na głowie, rękach, nogach i tułowi. Zmniejszenie wyniku sygnalizuje poprawę;
- kwestionariusz PDI (ang. Psoriasis Disability Index) – służy do oceny jakości życia pacjentów z rozpoznaną łuszczyką. Kwestionariusz dotyczy 28 problemów związanych z codzienną aktywnością, najczęściej wymienianych przez chorych. Zmniejszenie wyniku sygnalizuje poprawę.

Mediana wyniku PDI przed rozpoczęciem badania, w grupie leczonych PUVA z kąpielą wynosiła 40, natomiast w grupie leczonych PUVA z podaniem doustnym 8-MOP wynosiła 32.

W obu grupach uzyskano istotną statystycznie ( $p < 0,0001$ ) poprawę mediany wyniku PASI 4 tygodnie po zakończeniu terapii względem wartości początkowej.

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem: poprawy wyniku PASI 4 tygodnie po zakończeniu leczenia, procentowej poprawy wyniku PASI po zakończeniu terapii oraz poprawy jakości życia ocenionej kwestionariuszem PDI 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

#### *Bezpieczeństwo*

Berneburg 2013

Analiza danych dotyczących częstości oraz przyczyn przerywania przez pacjentów udziału w badaniu przy użyciu 2-stronnego testu Fischera wskazała na istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo zaprzestania terapii PUVA-kąpiel z powodu nudności w porównaniu z terapią doustną PUVA, jednak nie potwierdził tego wynik parametru OR (ang. *odds ratio*) obliczony przez Agencję.

Według Goodmann 2007 preparaty zawierające psolareny mogą być stosowane podczas kąpeli (dodanie roztworu/płynu do wody) w celu zminimalizowania absorpcji ogólnoustrojowej. Przy wykorzystaniu preparatów do stosowania zewnętrznego wzrasta ryzyko wystąpienia fototoksyczności metody PUVA. Głównymi objawami ubocznymi o ostrym nasileniu wynikającymi ze stosowania metody PUVA są: nudności, wykwity pęcherzowe, bolesny odczyn. Przewlekłe stosowanie terapii PUVA przyspiesza proces starzenia się skóry i rozwój ognisk rogowacenia świetlnego, a także niemelanocytowych raków skóry (np. kolczystokomórkowego) oraz czerniaka złośliwego.

#### *Dane pochodzące z poprzedniej oceny technologii medycznej*

W badaniu Danno 1982 wskazano na skuteczność terapii PUVA z zastosowaniem miejscowym 1% roztworu 8-MOP. Z kolei badanie Layton 1991 wskazywało na ograniczoną skuteczność miejscowego użycia na zmianę chorobową 0,75% emulsji 8-MOP w terapii PUVA. W badaniu Shephard 1998 stwierdzono, iż różnice pomiędzy metodą PUVA z zastosowaniem kąpeli a PUVA z użyciem miejscowym 0,15% płynu 8-MOP mogą być opisane jako terapia „łagodna” vs „silna”, a wyniki leczenia

zależą od wskazań klinicznych. Natomiast w badaniu Hofe 2006 stwierdzono, iż w pierwszych 4 tygodniach leczenia, PUVA-kąpiel jest nieznacznie mniej efektywna od terapii doustnej PUVA, ale terapia doustna PUVA powoduje więcej ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych (nudności i/lub zawroty głowy). W pozostałych badaniach wymieniano następujące zdarzenia niepożądane: oparzenia po naświetlaniach promieniami UV, pęcherze, świąd i rumień.

### Łysienie plackowate

#### *Skuteczność kliniczna*

W badaniu Kamel 2011 całkowitą odpowiedź na leczenie po 4 sesjach leczenia z częstością raz na 3 miesiące odnotowano u 40% pacjentów, a odpowiedź częściową u 17% pacjentów. Według autorów publikacji całkowita odpowiedź na leczenie występowała statystycznie istotnie częściej u pacjentów z krótszym czasem trwania choroby w porównaniu z pacjentami chorującymi dłużej.

Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania odpowiedzi pomiędzy grupą pacjentów z jedną zmianą chorobową i większą liczbą zmian chorobowych, jak również pomiędzy grupami pacjentów z pozytywnym i negatywnym wywiadem rodzinnym w kierunku łysienia plackowatego oraz w przypadku grup pacjentów, u których występowały lub nie występowały epizody choroby w przeszłości ( $p > 0,005$ ).

#### *Skuteczność praktyczna*

W badaniu Mohamed 2005, w którym stosowano zabiegi fotochemioterapii raz na 3 miesiące:

- dobre lub bardzo dobre wyniki po 4 sesjach leczenia odnotowano u ok. 85% pacjentów;
- Nawrót wypadania włosów od 10 miesięcy do 2 lat po zakończeniu leczenia odnotowano u 4,0% pacjentów.

W badaniu Mitchell 1985, w którym zabiegi wykonywano dwa razy w tygodniu:

- pozytywną odpowiedź na leczenie (od bardzo dobrej do słabej odpowiedzi) odnotowano u ok. 71%;
- nawrót wypadania włosów odnotowano u 62,5% pacjentów, którzy uzyskali bardzo dobrą bądź dobrą odpowiedź na leczenie; nawrót wystąpił od 6 tygodni do 7 miesięcy po zakończeniu leczenia metodą PUVA.

#### *Bezpieczeństwo*

W badaniu klinicznym Kamel 2011 największą częstość (62,9% pacjentów) występowania rumienia i uczucia pieczenia, które utrzymywały się powyżej jednego tygodnia odnotowano po pierwszym zabiegu PUVA. Częstość ta malała wraz z kolejnymi zabiegami do 5,7% pacjentów po trzecim zabiegu.

Natomiast w badaniu Mohamed 2005 lekki rumień, z powodu zastosowanej dawki fototoksycznej, utrzymujący się przez kilka dni odnotowano u większości pacjentów z łysieniem plackowatym. Ponadto w badaniu Mohamed 2005 u 5,6% pacjentów odnotowano bolesne pieczenie.

### Twardzina układowa, w tym: postać uogólniona i ograniczona

W badaniu Kanekura 1996 pacjenci otrzymali terapię miejscową metoksyksolarem w stężeniu 0,3%. W publikacji nie podano czy stosowano produkt w postaci roztworu czy płynu.

U 3 pacjentów zdiagnozowano skórą manifestację postępującej twardziny układowej.

Odpowiedź kliniczną w badaniu oceniano na podstawie:

- Możliwość zamknięcia dłoni - oceniano jako dystans pomiędzy opuszką palca a dystalnym fałdem dłoni, w pozycji zgiętej (mniejszy wynik wskazuje na skuteczność leczenia).

- SSI (wskaźnik stwardnienia skóry, ang. skin sclerosis index) stanowił sumę punktów uzyskanych z małych uszczyplnięć (od 0 do 4 pkt.) (SPS, ang. small pinching score) i dużych uszczyplnięć (LPS, ang. large pinching score). 0 punktów oznaczało, iż szczypanie nie sprawiało trudności, 1 punkt – szczypanie było trudne, 2 punkty – uszczyplnięcie nie było możliwe (tym samym im mniejszy wynik, tym terapia skuteczniejsza).

Odnotowano poprawę u wszystkich 3 pacjentów, zarówno w zakresie zamknięcia ręki oraz SSI.

### Wyprysk rąk i nóg

#### *Skuteczność*

W badaniu Tzaneva 2009 oceniano zmianę ciężkości wyprysku z zastosowaniem skali Eczema score, która bierze pod uwagę rozległość zmian, intensywność zaczerwienienia, obecność nacieku (wyprysk hiperkeratotyczny), obecność pęcherzy (wyprysk dyshydrotyczny), obecność łuski. Stopień nasilenia oceniany jest według odsetka dotkniętej powierzchni: 0 = 0%; 1 = 1-25%; 2 = 26-50%; 3 = 51-75%; 4 = 76-100%. Parametry morfologiczne klasyfikowane są na 5-stopniowej skali (0 = brak, 1 = niewielkie, 2 = umiarkowane, 3 = silne, 4 = bardzo poważne). Maksymalna liczba punktów wynosi 16.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pod względem zmiany ciężkości wyprysku ocenionego w skali Eczema score w populacji obejmującej wszystkich pacjentów, jak i w populacji pacjentów z wypryskiem dyshydrotycznym. Według autorów publikacji istotną statystycznie różnicę na niekorzyść PUVA-kąpeli w porównaniu z doustną PUVA uzyskano w populacji z wypryskiem hiperkeratotycznym.

#### *Bezpieczeństwo*

W badaniu Tzaneva 2009 odnotowano istotnie statystycznie niższe o 98% prawdopodobieństwo wystąpienia mdłości w przypadku kąpeli PUVA w porównaniu z doustnym PUVA – OR=0,02 (95% CI: 0,00; 0,33);

Jedynym zdarzeniem niepożądanym występującym u pacjentów stosujących terapię z zastosowaniem kąpeli PUVA było zaczerwienienie.

W publikacji oszacowano, iż średnia liczba epizodów zaczerwienienia w grupie pacjentów stosujących kąpiel PUVA wynosiła 2,25 ( $\pm 1,28$ ) na pacjenta, natomiast w grupie stosujących metoksypsolaren doustnie 2,5 ( $\pm 1,65$ ) na pacjenta. Powyższe zdarzenia niepożądane występowały zazwyczaj w ciągu 2 h od podania leku i uległy zmniejszeniu w czasie trwania terapii. Żaden z pacjentów nie zrezygnował z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.

### Informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Meladinine (Francja) zgłaszano przypadki poważnego poparzenia u pacjentów stosujących preparaty Meladinine w postaci tabletek i roztworu do podania miejscowego. Ponadto podczas stosowania produktów Meladinine występowały objawy związane ze zbyt dużą ekspozycją na promieniowanie UVA: świąd, rumień po PUVA, reakcje fotoalergiczne, zjawisko Koebnera, indukcja pęcherzowego pemfigoidu, toczeń rumieniowaty.

Dodatkowo w ChPL Meladinine wskazano, iż wystawienie skóry poddanej leczeniu preparatem Meladinine na działanie promieni słonecznych prowadzi do wysokiego ryzyka poparzenia. Należy stopniowo zwiększać czas ekspozycji na promieniowanie UV (emitowane przez lampy bądź słońce) i po każdym zabiegu unikać dodatkowego narażenia na słońce, poprzez zakrywanie ciała. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry występuje u 10-40% osób w populacji generalnej. Alergia kontaktowa częściej dotyka kobiet (14-50%) niż mężczyzn (5-30%). Częstość zachorowań na alergiczny wyprysk kontaktowy jest niższa. Przynajmniej raz w życiu wystąpił on u 7% dzieci i 17,5% osób dorosłych w przypadku odkrytych obszarów ciała, stosowanie całkowitego filtra przeciwsłonecznego, w celu

uniknięcia ryzyka poparzenia (te środki ostrożności muszą być ściślej przestrzegane w przypadku leczenia miejscowego).

Na stronach URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych), EMA (Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)) i FDA (Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)) nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa produktów leczniczych zawierających metoksalen.

Do najczęściej zgłaszanych do bazy WHO Uppsala Monitoring Centre działań niepożądanych substancji czynnej metoksalen należały (od 1971 do 2017 r.):

- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (275 zgłoszeń), w tym głównie: reakcja nadwrażliwości na światło (95), świąd (55), zapalenie skóry pęcherzowe (34), rumień (26) i wysypka (24);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (124), w tym głównie: gorączka (21), dreszcze (12), zmęczenie (12), reakcja w miejscu podania (9), pogorszenie się stanu zdrowia (9).

Raportowane zdarzenia niepożądane są spójne ze zdarzeniami niepożądanymi opisanymi w charakterystyce produktu leczniczego i analizie klinicznej.

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- Brak badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii dla części wymienionych w zleceniu MZ wskazań (tj. liszaj twardzinowy i zanikowy, przytłuszczyca plackowata wielkoogniskowa, rogowiec rąk i stóp oraz ziarniak obrączkowatego);
- Mała liczba i niska jakość dowodów odnalezionych dla pozostałych wskazań. Dla żadnego z analizowanych wskazań nie odnaleziono dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności to jest przeglądów systematycznych;
- Wyłącznie dla 2 analizowanych wskazań (wyprysku rąk i nóg oraz łuszczycy pospolitej) odnaleziono po jednym randomizowanym badaniu klinicznym z właściwym komparatorem (doustną PUVA);
- W przypadku łuszczycy wykorzystano wyniki raportu z 2013 r. bazujące na wynikach dwóch badań RCT i dwóch badań eksperymentalnych, jednakże tylko 2 badania, w tym jedno RCT, spełniały kryteria włączenia badań do niniejszego opracowania;
- Żadne z włączonych badań nie ocenia efektywności stosowania płynu lub roztworu metoksalenu o stężeniu 0,75% (zgodnie z inf. uzyskaną z MZ jedynych dostępnych obecnie produktów). Produkty ocenione we włączonych badaniach zawierały stężenie 8-MOP od 0,1% do 0,5%. Jedynie w dwóch badaniach włączonych do raportu z 2013 r. oceniano inne stężenia 8-MOP (0,75% emulsja 8-MOP i 1% roztwór 8-MOP), jednak badania te nie spełniają kryteriów kwalifikacji do niniejszego opracowania i zostały opisane jedynie poglądowo;

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- W przypadku bielactwa odnaleziono i włączono do analizy jedno randomizowane badanie kliniczne jednak z niewłaściwym komparatorem;
- W badaniu Tzaneva 2009, stanowiącym źródło danych o efektywności klinicznej metoksalenu w leczeniu wyprysku rąk i nóg, wzięli udział pacjenci wyłącznie z umiarkowanym do ciężkiego wypryskiem dyshydrotycznym lub hiperkeratotycznym rąk i/lub stóp. Tym samym brak jest wyników skuteczności analizowanych technologii w innych typach wyprysków.

- W badaniu Berneburg 2013 oraz badania odnalezione w ramach raportu z 2013 r. nie uwzględniają pacjentów z łuszczycą krostkową, a jedynie pacjentów z łuszczycą pospolita oraz łuszczycą krostkową dłoni i podeszw.
- W badaniu Kanekura 1996, w którym opisano 4 przypadki pacjentów z twardziną, żaden z pacjentów nie cierpiał na twardzinę ograniczoną.
- Badanie Tzaneva 2009 było badaniem tylko jednostronnie zaślepionym. Ponadto grupy uczestniczących w nich pacjentów różniły się między sobą odsetkiem osób cierpiących na różne formy wyprysku;
- Mała liczebność populacji w badaniach. Wyłącznie dla dwóch z pięciu analizowanych wskazań (to jest w łuszczycy oraz w łusieniu plackowatym), dla których odnaleziono dowody naukowe, łączna liczba pacjentów, która wzięła udział w zakwalifikowanych badaniach przekroczyła 100 pacjentów;

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

W raporcie z 2013 r. zawarto informację, iż w 2012 r. wydano 135 zgód na sprowadzenie i 90 zgód na refundację produktu leczniczego Meladinine 0,3% dla dwóch pojemności 50 i 500 ml (kraj pochodzenia Francja) dla pacjentów z łuszczycą w trakcie naświetlań metodą PUVA i łuszczycą krostkową dłoni i stóp. Średnia cena za opakowanie leku o pojemności 50 ml wynosiła w III kwartale 2012 r. 50,53 zł, natomiast za opakowanie o pojemności 500 ml 244,87 zł.

Z danych otrzymanych z Ministerstwa Zdrowia wynika, że w latach 2016-2017 sprowadzono łącznie 1112 opakowań produktów leczniczych Meldynine w tym:

- 1102 opakowań w postaci płynu lub roztworu o stężeniu 0,75%,
- 7 opakowań w postaci płynu lub roztworu o stężeniu 0,3%,
- 3 opakowań w postaci płynu lub roztworu o stężeniu 0,1%

za łączną kwotę 22 581 zł (koszt oszacowany na podstawie cen brutto sprzedaży leku z hurtowni do apteki).

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ obecnie nie jest możliwe sprowadzanie z zagranicy produktów Meladinine (roztwór oraz płyn) w dawkach 0,3% oraz 0,1% ze względu na to, iż zostały one wycofane z produkcji.

Jedynymi produktami stanowiącymi przedmiot zlecenia MZ, które mogą być sprowadzane w ramach importu docelowego są Meladinine roztwór 0,75% 24 ml oraz płyn 0,75% 24 ml. Ceny powyższych produktów, zgodnie z informacją otrzymaną od MZ, wynoszą 20 zł (ceny brutto sprzedaży leku z hurtowni do apteki). Uwzględniając art. 7 ust. 4 ustawy o refundacji cenę detaliczną roztworu i płynu Meladinine 0,75% oszacowano na 25,5 zł. Zgodnie z art. 39. ust. 1. lek może być wydawany pacjentom za odpłatnością ryczałtową.

Średnia liczba opakowań Meladinine przypadająca na jednego pacjenta na rok, jak wynika z danych dot. importu docelowego, wynosi od 2 we wskazaniach kontaktowe zapalenie skóry oraz wyprysk rąk i nóg do 28 we wskazaniu bielactwo.

Koszt leczenia jednego pacjenta z perspektywy płatnika publicznego przez rok analizowanymi produktami wyniósł od 45 zł w przypadku leczenia kontaktowego zapalenia skóry oraz wyprysku rąk i nóg do 624 zł w przypadku leczenia bielactwa.

#### *Ograniczenia analizy*

Przedstawione kalkulacje opierają się na uśrednionej liczbie opakowań leku zużywanych w terapii poszczególnych wskazań, wobec czego należy traktować je z ostrożnością. Ponadto uwzględniono w nich ceny hurtowe, tym samym nie obrazują one pełnych kosztów związanych z terapią.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie dotyczy.

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczania wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie*



w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Z danych otrzymanych z Ministerstwa Zdrowia wynika, że w latach 2016-2017 najczęściej opakowań analizowanych produktów leczniczych sprowadzono dla pacjentów cierpiących na:

- twardzinę układową – 706 opakowań dla 37 pacjentów;
- łuszczycę – 192 opakowania dla 59 pacjentów;
- Bielactwo – 85 opakowań dla 3 pacjentów;
- Wyprysk rąk i nóg – 57 opakowań dla 26 pacjentów.

Łączna liczba pacjentów, którzy uzyskali refundację produktów leczniczych Meladinine w latach 2016-2017 wyniosła 135. Podane wartości stanowią sumę unikalnych numerów PESEL dla poszczególnych wskazań, w związku z tym mogą nie stanowić faktycznej liczby pacjentów przyjmujących oceniane leki (możliwa jest sytuacja, że pacjent uzyskał zgodę na refundację leku w więcej niż jednym wskazaniu).

Ponadto warto zaznaczyć, iż zgodnie z danymi uzyskanymi od MZ liczba pacjentów, którzy uzyskali zgodę na sprowadzenie z zagranicy produktów leczniczych od lipca 2016 do końca 2017 wyniosła 144, co oznacza, że co najmniej 6% pacjentów samodzielnie pokryło koszty leczenia produktem Meladinine (biorąc pod uwagę również 1-wsze półrocze 2016 roku odsetek ten może być znacznie większy).

Na podstawie danych dotyczących importu docelowego produktów leczniczych Meladinine udostępnionych AOTMiT przez MZ oszacowano, iż liczba pacjentów leczonych rocznie analizowanymi produktami wynosi średnio 71, natomiast średnia liczba opakowań Meladinine przypadająca na jednego pacjenta na rok wynosi od 2 we wskazaniach kontaktowe zapalenie skóry oraz wyprysk rąk i nóg do 28 we wskazaniu bielactwo. Roczna terapia 71 pacjentów z analizowanymi wskazaniami wymaga refundacji 583 opakowań leku.

Przeprowadzono uproszczoną analizę wpływu na budżet, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktów leczniczych Meladinine we wnioskowanych wskazaniach.

Łączne koszty płatnika publicznego związane z refundacją terapii produktami Meladinine pacjentów z analizowanymi wskazaniami oszacowano na ok. 13 000 zł rocznie.

#### *Ograniczenia analizy*

Głównym czynnikiem ograniczającym wnioskowanie jest brak danych dotyczących faktycznej liczby pacjentów mogących skorzystać z ocenianej terapii. Przeprowadzone wyliczenia opierają się na uśrednionej liczbie pacjentów i średniej liczbie opakowań leku zużywanych w terapii poszczególnych wskazań, wobec czego należy traktować je z ostrożnością. Ponadto, w kalkulacjach uwzględniono ceny hurtowe, tym samym nie obrazują one pełnych kosztów związanych z terapią.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnalezione wytyczne kliniczne przedstawiono w podziale na wskazania.

### Bielactwo

Dwie odnalezione rekomendacje wymieniły możliwość stosowania PUVA. W wytycznych europejskich EDF 2014 stosowanie PUVA z miejscowym psolarenem w formie kremu zalecane jest jako II linia leczenia (nie wymieniono psolareń w postaci roztworu, ani też ocenianej substancji czynnej – methoxalenum). W brytyjskich wytycznych (British Association of Dermatologists, BAD 2008) PUVA (bez wskazania postaci psolarenu, substancji czynnej) widnieje jako leczenie po niepowodzeniu lub braku możliwości zastosowania innych terapii. W obydwu wytycznych wskazano, iż PUVA jest mniej skutecznym i mniej bezpiecznym wyborem niż nbUVB.

### Kontaktowe zapalenie skóry

Dla wskazania kontaktowe zapalenie skóry odnaleziono rekomendację brytyjską BAD 2017 oraz niemiecką DKG 2016. W obu wytycznych wskazano możliwość stosowania PUVA w terapii przewlekłego kontaktowego zapalenia skóry rąk jako II linii leczenia.

### Liszaj twardzinowy i zanikowy

Odnaleziono 2 rekomendacje we wskazaniu: liszaj twardzinowy i zanikowy – 1 europejską (European Dermatology Forum EDF 2017) oraz brytyjską (BAD 2010). Najnowsze europejskie wytyczne wskazują na możliwość stosowania różnych form fototerapii, ale w przypadku PUVA i UVB wskazują na niebezpieczeństwo rozwoju nowotworu. W rekomendacji nie podano, czy odnosi się ona do stosowania psolareń miejscowo czy doustnie. W brytyjskich rekomendacjach nie wymieniono możliwości stosowania PUVA.

### Łuszczyca

W ramach aktualizacji wytycznych dla wskazania łuszczyca odnaleziono 2 rekomendacje: amerykańską (American Academy of Dermatology – AAD 2016) oraz polską (Polskie Towarzystwo Dermatologiczne – PTD 2014). W rekomendacji amerykańskiej zaznaczono, że miejscowa PUVA jest przeznaczona dla dorosłych z łuszczycą stóp i dłoni, natomiast kąpiel PUVA przeznaczona jest dla dzieci i dorosłych z uogólnioną łuszczycą. W rekomendacji nie wymieniono stosowanej substancji fotouczulającej. W polskich wytycznych wskazano, iż terapia PUVA powinna stanowić drugą linię leczenia w łuszczycy plackowatej, gdy terapia miejscowa jest nieskuteczna. PUVA może być stosowane u osób dorosłych. Możliwe jest również stosowanie terapii łączonej PUVA z retinoidami. W wytycznych wymieniono również możliwość stosowania nbUVB i bbUVB.

W opracowaniu z 2013 r. (AOTM-OT-0431-2/2013) omówiono 8 rekomendacji – 5 rekomendacji we wskazaniu: łuszczyca w trakcie naświetlań metodą PUVA oraz 3 rekomendacje odnoszące się do wskazania: łuszczyca krostkowa dłoni i stóp. W każdej z rekomendacji wskazano na możliwość stosowania miejscowej terapii PUVA (choć nie zawsze wskazywano metoksalen jako środek fotouczulający). Jednocześnie wskazano na wyższość miejscowej terapii metoksalenem nad terapią doustną ze względu na niższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z podaniem miejscowym (spowodowane m.in. niższą skumulowaną dawką promieni UVA przy PUVA z zastosowaniem kąpeli niż w przypadku podania doustnego), a taką samą lub nawet wyższą skuteczność.

### Łysienie plackowate

W odnalezionej 1 brytyjskiej rekomendacji dotyczącej leczenia łuszczyca plackowatego nie wymieniono PUVA ani żadnej innej formy fototerapii. Wskazano na miejscowe steroidy i doogniskowe kortykosteroidy oraz kontaktową immunoterapię.

#### Przyłuszczyca plackowata wielkoogniskowa

W odnalezionej 1 brytyjskiej rekomendacji (Primary Care Dermatology Society – PCDS 2017a) dla wskazania przyłuszczyca plackowata wielkoogniskowa wymieniono fototerapię jako opcję leczenia, ale nie odniesiono się do jej różnych form. W wytycznych zarekomendowano również stosowanie emolientów w celu łagodzenia świądu i suchości.

#### Rogowiec skóry stóp i dłoni

W odnalezionej 1 brytyjskiej rekomendacji (PCDS 2017b) dotyczącej leczenia rogowca skóry stóp i dłoni nie wymieniono możliwości stosowania terapii PUVA, ani żadnej innej formy fototerapii. W ramach terapii zaleca się stosowanie emolientów, maści Diprosalic, retinoidów systemowych oraz fizycznych sposobów usuwania zgrubień.

#### Twardzina układowa

Odnaleziono 4 rekomendacje (PTD 2017, EDF 2017, European League against Rheumatism – EULAR 2016, British Society for Rheumatology/ British Health Professionals in Rheumatology – BSR/BHPR 2016) odnoszące się do leczenia twardziny, w tym twardziny układowej. Tylko w wytycznych EDF 2017 wymieniono możliwość stosowania PUVA w pierwszej linii leczenia w przypadku wystąpienia łagodnych zwłóknień. Wytyczne EULAR 2016 wskazują, iż w leczeniu skórnej manifestacji wczesnej, uogólnionej twardziny układowej można rozważyć metotreksat.

#### Ziarniniak obrączkowy

Odnaleziono 1 brytyjskie wytyczne (PCDS 2017), dotyczące leczenia ziarniniaka obrączkowego. Wymieniają one PUVA z zastrzeżeniem, że zastosowanie fototerapii pozostaje kontrowersyjne. Wskazano także na silne lub bardzo silne miejscowe lub doogniskowe steroidy.

#### Wyprysk rąk i nóg

Odnaleziono 1 europejskie wytyczne (ESCD 2015), dotyczące leczenia wyprysku rąk i nóg. Wymieniają one możliwość stosowania PUVA w przypadku oporności na leki stosowane w I linii leczenia w przypadku pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk. W wytycznych wymieniono również możliwość stosowania UVB i UVA1.

#### Fototerapia

W ramach wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące fototerapii: niemieckie wytyczne GSD (German Society of Dermatology) z 2016 r. dotyczące stosowania UVB, UVA bez substancji fotouczulających i w połączeniu z psolarenami w leczeniu różnych dermatoz oraz brytyjskie BAD/BPG z 2015 r., dotyczące stosowania terapii PUVA.

Niemieckie wytyczne wskazują, iż terapia z zastosowaniem kąpeli całego ciała w wodzie z psolarenem + UVA może być stosowana we wskazaniach określonych w zleceniu tj.: łuszczyca, atopowe zapalenie skóry, przyłuszczyca plackowata oraz dodatkowo w bielactwie, ziarniniaku obrączkowym i liszaju twardzinowym i zanikowym. Natomiast kąpiel miejscowa może być zastosowana w łuszczyce dłoni i stóp i wyprysku dyshydrotycznym lub hiperkeratotycznym rąk i stóp. Jako dodatkowe wskazania do terapii miejscowej również wymieniono bielactwo, ziarniniak obrączkowy i liszaj twardzinowy i zanikowy. W wytycznych nie wskazano możliwości stosowania PUVA w terapii twardziny układowej i kontaktowego zapalenia skóry.

W brytyjskich wytycznych jako wskazania do stosowania PUVA w formie kąpeli lub miejscowo wymieniono: łuszczycę, łuszczycę rąk i nóg, wyprysku atopowym, bielactwie, hiperkeratotycznym

wyprysku rąk i nóg. W łuszczycy krostkowej rąk i nóg zaproponowano stosowania psolarenów doustnie.

W wytycznych nie odniesiono się do leczenia chorób wskazanych w zleceniu: liszaja twardzinowego i zanikowego, łysienia plackowatego, twardziny układowej, ziarniniaka obrączkowatego, przyłuszczycy plackowatej wieloogniskowej.

Nie odnaleziono nowych rekomendacji refundacyjnych, wobec czego poniżej przedstawiono rekomendacje odnalezione na potrzeby oceny w 2013 r. pochodzące z raportu AOTM-OT-0431-2/2013:

- HAS 2008 (Haute Autorité de Santé – Francja) dotycząca przedłużenia finansowania Meladynine (0,1% i 0,75%), roztwór do stosowania miejscowego we wskazaniu łuszczycy w ramach fotochemioterapii. W rekomendacji poziom refundacji ustalono na 65%;
- PTAC 2012 (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee – Nowa Zelandia) propozycja finansowania metoksalenu w ramach opieki szpitalnej w postaci roztworu 1,2% we wskazaniu łuszczycy.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.01.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.44.2018.AP) oraz jego uzupełnienia z dnia 05.01.18 r. (znak pisma: PLD.46434.44.2018.2.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów: Meladynine (methoxsalenum), roztwór, (0,1%; 0,3%; 0,75%) oraz Meladynine (methoxsalenum), płyn, (0,3%; 0,75%) we wskazaniach: bielactwo, kontaktowe zapalenie skóry, w tym: alergiczne i niealergiczne kontaktowe zapalenie skóry, liszaj twardzinowy i zanikowy, łuszczycy, w tym: łuszczycy pospolita, łuszczycy krostkowa, łuszczycy krostkowa dłoni i podeszw, łysienie plackowate, przyłuszczycy plackowata wieloogniskowa, rogowiec skóry stóp i dłoni, twardzina układowa, w tym: postać uogólniona i ograniczona, ziarniak obrączkowaty oraz wyprysk rąk i nóg na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.), po otrzymaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 27/2018 z dnia 26 marca 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leków Meladynine (methoxsalenum) we wskazaniach: alergiczne i niealergiczne kontaktowe zapalenie skóry, liszaj twardzinowy i zanikowy, łuszczycy, w tym: łuszczycy pospolita, łuszczycy krostkowa, łuszczycy krostkowa dłoni i podeszw, łysienie plackowate, przyłuszczycy plackowata wieloogniskowa, rogowiec skóry stóp i dłoni, twardzina układowa, w tym: postać uogólniona i ograniczona, ziarniak obrączkowaty oraz wyprysk rąk i nóg

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2018 z dnia 26 marca 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leków Meladynine (methoxsalenum) we wskazaniach: alergiczne i niealergiczne kontaktowe zapalenie skóry, liszaj twardzinowy i zanikowy, łuszczycy, w tym: łuszczycy pospolita, łuszczycy krostkowa, łuszczycy krostkowa dłoni i podeszw, łysienie plackowate, przyłuszczycy plackowata wieloogniskowa, rogowiec skóry stóp i dłoni, twardzina układowa, w tym: postać uogólniona i ograniczona, ziarniak obrączkowaty oraz wyprysk rąk i nóg
2. Raport nr OT.4311.1.2018 Meladynine (methoxsalenum) we wskazaniach: bielactwo, kontaktowe zapalenie skóry, liszaj twardzinowy i zanikowy, łuszczycy, łysienie plackowate, przyłuszczycy plackowata wieloogniskowa, rogowiec skóry stóp i dłoni, twardzina układowa, ziarniniak obrączkowaty, wyprysk rąk i nóg. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację