



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Meladinine (metoksalen)
we wskazaniach:
liszaj płaski, łuszczyca, łuszczyca krostkowa dłoni
i stopy, twardzina ograniczona, wyprysk kontaktowy,
wyprysk rąk, ziarniniak obrączkowy
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.14.2021
(Aneks do opracowania nr: OT.4311.1.2018)

Data ukończenia: 23 czerwca 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
1.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministerstwa Zdrowia.....	5
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych.....	13
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	13
3.2. Opis badań włączonych do analizy	14
3.2.1. Liszaj płaski.....	15
3.2.2. Łuszczyca	15
3.2.3. Łuszczyca krostkowa dłoni i stóp.....	15
3.2.4. Twardzina ograniczona.....	15
3.2.5. Wyprysk kontaktowy	15
3.2.6. Wyprysk rąk	15
3.2.7. Ziarniniak obrączkowy	15
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	16
3.3.1. Liszaj płaski.....	16
3.3.2. Wyprysk rąk	16
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	18
3.5. Podsumowanie	19
4. Opinie ekspertów klinicznych	21
5. Podsumowanie	23
6. Źródła.....	25
7. Załączniki.....	27
7.1. Strategia wyszukiwania publikacji	27
7.1.1. Dla wskazania liszaj płaski	27
7.1.2. Dla wskazań: łuszczyca, łuszczyca krostkowa dłoni i stopy, twardzina ograniczona, wyprysk kontaktowy, wyprysk rąk, ziarniniak obrączkowy	28
7.2. PRISMA.....	33
7.3. Skala mTLSS	34
7.4. Skala PGA.....	35
7.5. Skala DLQI	36

1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 26 kwietnia 2021 r., znak PLD.45340.588.2021.AK (data wpływu do AOTMiT: 28.04.2021 r.), Minister Zdrowia 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 2021 r., poz. 523) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu:

- Meladinine, metoksalen, roztwór, opakowanie po 24 ml;

we wskazaniach:

- liszaj płaski,
- łuszczyca,
- łuszczyca krostkowa dłoni i stop,
- twardzina ograniczona,
- wyprysk kontaktowy,
- wyprysk rąk,
- ziarniniak obrączkowaty.

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz w związku z 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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.1.2018 r.

Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2018 z dnia 26 marca 2018 r. oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 26/2018 z dnia 17 kwietnia 2018 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego leków Meladinine (metoksalen), roztwór (0,1%; 0,3% 0,75%) oraz Meladinine (metoksalen), płyn (0,3%; 0,75%) 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 wielogniskowa,
- rogowiec skóry stóp i dłoni,
- twardzina układowa, w tym: postać uogólniona i ograniczona,
- ziarniniak obrączkowaty,
- wyprysk rąk i nóg.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

1.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministerstwa Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ nr PLD.45340.588.2021.AK dołączono zestawienie dotyczące refundacji produktów leczniczych w wnioskowanych wskazaniach. Zgodnie z pismem MZ cena produktu leczniczego Meladinine, roztwór, opakowanie po 24 ml wynosi 25,00 zł, jest to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego z dnia 12.03.2021 r.).

Dane doprecyzowano pismem PLD.45340.588.2021.3.AK dnia 21 maja 2021 r.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Zestawienie - refundacja w imporcie docelowym produktów leczniczych w ocenianych wskazaniach w roku 2020 [pisma MZ: PLD.45340.588.2021.AK, PLD.45340.588.2021.3.AK]

Wskazanie	Liczebność populacji (unikalne nr PESEL / pozytywnie rozpatrzone wnioski)	Ilość opakowań	Kwota	Inne produkty lecznicze sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu (ilość opakowań)
Liszaj płaski	1/1	3	75,00	Disulone* [dapson] (1)^
Łuszczyca	6/6	14	350,00	-
Łuszczyca krostkowa dłoni i stóp	4/4	16	400,00	-
Twardzina ograniczona	6/7	105	2 625,00	-
Wyprysk kontaktowy	4/4	8	200,00	Disulone* [dapson] (1)^
Wyprysk rąk	5/5	9	225,00	-
Ziarniniak obrączkowy	1/1	2	50,00	-

* zgodnie z pismem MZ nr PLD.45340.588.2021.3.AK: „w przypadku leku Disulone, sprowadzanego, we wskazaniach liszaj płaski oraz wyprysk kontaktowy, zgoda na sprowadzenie leku dotyczyła łącznie dwóch pacjentów, różnych od tych, dla których wydawano zgody na refundację leku Meladinine. Należy jednocześnie wskazać, że pacjenci, dla których Minister Zdrowia wydał zgodę na sprowadzenie leku Disulone, otrzymali również zgody na jego refundację. Łączny koszt leku Disulone wynosił około 160 zł brutto.”

^ zgodnie z ulotką (ang. label) produktu Aczone (dapson) wskazanie rejestracyjne obejmuje miejscowe leczenie trądziku pospolitego u pacjentów w wieku 9 lat i starszych. Źródło: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/207154s004lbl.pdf

2. Rekomendacje kliniczne

W 19.05.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku.

Wyszukiwanie odnośnie wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu liszaj płaski zostało przeprowadzone bez ograniczenia czasowego ze względu na fakt braku wcześniejszej oceny tego wskazania.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- Polish Dermatological Society (www.ptderm.pl);
- National Institute for Health and Care Excellence, (www.nice.org.uk);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (www.sign.ac.uk);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (kce.fgov.be);
- Guidelines International Network, (www.g-i-n.net);
- National Guideline Clearinghouse Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov);
- Tripdatabase (www.tripdatabase.com);
- European Dermatology Forum (www.edf.one);
- British Association of Dermatologists (www.bad.org.uk);
- American Academy of Dermatology (www.aad.org);
- Primary Care Dermatological Society (www.pcids.org.uk).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych dla poszczególnych wskazań.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Liszaj płaski	
EDF 2020a (Europa)	<p>Wytyczne odnoszą się do postępowania w przypadku liszaja płaskiego. W wytycznych wskazano na możliwość rozważenia stosowania terapii PUVA w 3 linii leczenia w przypadku liszaja płaskiego błony śluzowej. Nie wymieniono postaci farmaceutycznej leku, ani zalecanej substancji czynnej.</p> <p><u>I linia leczenia liszaja płaskiego błony śluzowej (rekomendowana):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe sterydy; • triamcynolon; • ogólnoustrojowe kortykosteroidy (doustnie); • retinoidy ogólnoustrojowe; • miejscowe retinoidy; • doustna cyklosporyna. <p><u>II linia leczenia liszaja płaskiego błony śluzowej (sugerowana):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe inhibitory kalcyneuryny (takrolimus, pimekrolimus); • sulfasalazyna; • azatiopryna; • siarczan hydroksychlorochiny; • metotreksat; • mykofenolan mofetylu; • inhibitory TNF. <p><u>III linia leczenia liszaja płaskiego błony śluzowej (może być brana pod uwagę):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosamid; • talidomid; • leczenie antybiotykami przez 1-3 miesiące;

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • itrakonazol, gryzeofulwina; • dapson; • heparyna drobnocząsteczkowa; • lewamizol; • likopen; • purslane; • kurkuminoidy; • miejscowo tokoferol; • kolchicyna; • fotochemioterapia pozaustrojowa; • psoralen plus UVA (PUVA), UVA, szerokopasmowe lub wąskopasmowe UVB. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
PCDS 2020a (UK)	<p>Rekomendacja dotyczy leczenia liszaja płaskiego, nie wymienia PUVA.</p> <p>Wytyczne w leczeniu liszaja płaskiego wskazują na stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • silne lub bardzo silne steroidy do stosowania miejscowego; • uspokajające leki przeciwhistaminowe; • miejscowe leki przeciwzapalne w leczeniu objawów jamy ustnej. <p>Zabiegi stosowane w ramach II linii leczenia obejmują fototerapię, cyklosporynę i acytretynę.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
Łuszczyca	
AAD 2019 (USA)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia łuszczycy fototerapią. Wymieniają PUVA doustną i miejscową, w tym kąpiel PUVA. Miejscowa PUVA jest szczególnie rekomendowana w przypadku łuszczycy krostkowej dłoni i stóp. Nie podano nazwy zalecanej substancji czynnej.</p> <p><u>NB-UVB (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • NB-UVB u dorosłych (I – II A). • Krótkotrwała monoterapia PUVA jest skuteczniejsza niż NB-UVB w leczeniu łuszczycy u dorosłych (I-II B). • Mniej skuteczna terapia NB-UVB jest preferowany do monoterapii PUVA w leczeniu łuszczycy u dorosłych ze względu na zwiększone bezpieczeństwo, wygodę i oszczędność kosztów (I-II A). • NB-UVB jest zalecane zamiast monoterapii BB-UVB u dorosłych z uogólnioną łuszczycą plackowatą (I – II A). • Monoterapię NB-UVB zaleca się chorym na łuszczycę kropelkową, niezależnie od wieku (I – II A). • NB-UVB + terapie miejscowe (I – II B). • NB-UVB + retinoidy doustne (I – III B). • NB-UVB + cyklosporyna (II C). • NB-UVB + apremilast (II C). <p><u>BB-UVB</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia BB-UVB jest uważana za mniej skuteczną w porównaniu z NB-UVB i doustna monoterapia PUVA do stosowania u dorosłych z uogólnioną płytką nazębną łuszczyca (I – II A). • Monoterapię BB-UVB można stosować u dorosłych, ale należy to wziąć pod uwagę gorszą skuteczności w porównaniu z miejscową monoterapią PUVA (I – II B). • Monoterapię BB-UVB można rozważyć u dorosłych z łuszczycą kropelkową (II – III C). • Acytretynę można rozważyć w połączeniu z BB-UVB, u dorosłych z uogólnioną łuszczyca plackowata (I – II B). <p><u>PUVA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowa PUVA jest skuteczniejsza niż miejscowa NB-UVB (311 do 313 nm) w leczeniu łuszczycy plackowatej miejscowej, szczególnie w przypadku łuszczycy krostkowej dłoni i stóp u dorosłych (I – III B). • Doustna PUVA jest zalecana w leczeniu łuszczycy u dorosłych (I – II A). • Kąpiel PUVA jest zalecana przy leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych (I – III B). <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: *</i></p>
EDF 2020b (Europa)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej. Terapia UV nie jest częścią tych wytycznych, ale jest zalecana jako alternatywna terapia indukcyjna w niektórych przypadkach. Nie podano nazwy zalecanej substancji czynnej.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p><u>Konwencjonalna terapia systemowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • acytretyna; • cyklosporyna; • fumaryny; • metotreksat. <p><u>Terapia biologiczna i małe cząsteczki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab; • apremilast; • brodalumab; • certolizumab pegol; • etanercept; • guselkumab; • infliksymab; • iksekizumab; • risankizumab; • tidrakizumab; • ustekinumab. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
AAD 2020 (USA)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia łuszczycy u pacjentów pediatrycznych. Wytyczne wymieniają PUVA jako jedną z terapii w łuszczycy dziecięcej, jednak jest to rekomendacja o słabej sile dowodów i rekomendacji.</p> <p><u>Leczenie miejscowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowe kortykosteroidy do stosowania off-label (II B). • Miejscowe kortykosteroidy o bardzo wysokiej sile (ang. ultra-high potency) do krótkotrwałego zastosowania (II C). • Takrolimus 0,1% do stosowania off-label (II – III C). • Kalcypotrien / kalcypotriol (II B). • Terapia skojarzona maścią kalcypotriol / betametazon (I – II B). • Leczenie skojarzone kalcypotriol / betametazon w zawieszynie (II B). • Stosowanie emolientów w połączeniu z kalcypotriol / betametazon (III C). • Miejscowa antralina (II B). <p><u>Fototerapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • NB-UVB jest zalecana jako opcja leczenia umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej i kropelkowej (II – III B). • Zastosowanie lasera ekscymerowego lub terapii PUVA u dzieci z łuszczycą może być skuteczne i dobrze tolerowane, ale ma ograniczone dowody (III C). <p>W wytycznych wskazano również leczenie systemowe oraz leczenie terapiami biologicznymi m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metotreksat; • cyklosporyna; • acytretyna; • fumaryny; • retinoidy ogólnoustrojowe. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: *</i></p>
PTD 2018a (Polska)	<p>Rekomendacje odnoszą się do leczenia łuszczycy łagodnej, wymieniają PUVA jako terapię skojarzoną w leczeniu łuszczycy rąk i stóp. Nie podano nazwy zalecanej substancji czynnej.</p> <p>Leczenie łuszczycy rąk i stóp należy rozpocząć od terapii miejscowej, nierzadko w skojarzeniu z miejscową fototerapią lub laserem ekscymerowym. W przypadku niepowodzenia leczenia miejscowego należy rozważyć zasadność terapii ogólnej chorych na łuszczycę rąk i stóp, zwłaszcza w przypadku znacznego obniżenia jakości ich życia.</p> <p><u>Leczenie miejscowe (wskazane podjęcie próby leczenia miejscowego):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leki keratolityczne (głównie na początku terapii); • silne glikokortykosteroidy w połączeniu z lekami keratolitycznymi (w razie potrzeby w okluzji); • pochodne witaminy D3 w połączeniu z silnymi glikokortykosteroidami (w razie potrzeby w okluzji); • dziegieć w połączeniu z glikokortykosteroidami i lekami keratolitycznymi. <p><u>Leczenie skojarzone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowa PUVA lub fototerapia UVB 311 nm w skojarzeniu z leczeniem miejscowym;

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • laser ekscymerowy w skojarzeniu z leczeniem miejscowym. <p><u>W leczeniu ogólnym odniesiono się do:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklosporyna A; • metotreksat; • acytretyna; • dimetylan fumaranu; • leki biologiczne. <p>Wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania fototerapii UVB (NB-UVB od 3.–4. roku życia). Fototerapia PUVA dostępna jest dla dzieci powyżej 12. roku życia ze względu na możliwe działania prokancerogenne oraz powinna być zalecana, jedynie gdy ewentualne korzyści przeważają nad potencjalnymi następstwami leczenia.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
PTD 2018b (Polska)	<p>Rekomendację odnoszą się do leczenia łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej.</p> <p>Fototerapia jest obecnie jedną z podstawowych metod leczenia bardziej nasilonych przypadków łuszczycy plackowatej. Spośród dostępnych metod fototerapii w leczeniu zmian łuszczycowych można stosować fotokemoterapię z wykorzystaniem doustnych lub miejscowych psoralenów (PUVA), fototerapię wąskim spektrum UVB 311 nm oraz szerokopasmowym UVB.</p> <p>W przypadku PUVA najczęściej podaje się psoraleny doustnie, jednak możliwa jest również aplikacja miejscowa fotouczulaczy – w postaci kąpeli (tzw. bath-PUVA, stężenie psoralenów: 0,5–5,0 mg/l) albo roztworu lub kremu (stężenia psoralenów: 0,005–1%).</p> <p>Nie zaleca się stosowania leczenia PUVA przed ukończeniem 12. roku życia.</p> <p>Rekomendacje wskazują również na możliwość leczenia ogólnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metotreksat; • cyklosporyna A; • acytretyna. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
Łuszczycza krostkowa dłoni i stóp	
AAD 2019 (USA)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia łuszczycy fototerapią. Wymieniają PUVA jako terapię doustną i miejscową, w tym kąpiel PUVA. Miejscowa PUVA jest szczególnie rekomendowana w przypadku łuszczycy krostkowej dłoni i stóp. Nie podano nazwy zalecanej substancji czynnej.</p> <p><u>PUVA:</u></p> <p>Miejscowa PUVA jest skuteczniejsza niż miejscowa NB-UVB (311 do 313 nm) w leczeniu łuszczycy plackowatej miejscowej, szczególnie w przypadku łuszczycza krostkowa dłoni i stóp łuszczycza u dorosłych (I – III B).</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: *</i></p>
PTD 2018a (Polska)	<p>Rekomendacje odnoszą się do leczenia łuszczycy łagodnej, wymieniają PUVA jako terapie skojarzoną w leczeniu łuszczycy rąk i stóp. Nie podano nazwy zalecanej substancji czynnej.</p> <p>Leczenie łuszczycy rąk i stóp należy rozpocząć od terapii miejscowej, nierzadko w skojarzeniu z miejscową fototerapią lub laserem ekscymerowym. W przypadku niepowodzenia leczenia miejscowego należy rozważyć zasadność terapii ogólnej chorych na łuszczycę rąk i stóp, zwłaszcza w przypadku znacznego obniżenia jakości ich życia.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
Twardzina ograniczona	
PTD 2020a (Polska)	<p>Rekomendacja odnosi się do leczenia twardziny ograniczonej. Fototerapia PUVA jest wymieniana jako pierwszy schemat postępowania terapeutycznego w przypadku twardziny ograniczonej uogólnionej.</p> <p><u>Wytyczne dotyczące twardziny ograniczonej plackowatej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GKS (I wybór); • Inhibitory kalcyneuryny miejscowo (II wybór); • Pochodne witaminy D₃ miejscowo lub fototerapia, w tym UVA, PUVA (III wybór). <p><u>Wytyczne dotyczące twardziny ograniczonej liniowej, głębokiej, mieszanej oraz postępująca twardzina ograniczona plackowata:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX + GKS (ogólnie) (I wybór); • MMF (II wybór). <p><u>Wytyczne dotyczące twardziny ograniczonej uogólnionej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fototerapia, w tym UVA lub PUVA; • MTX + GKS (ogólnie) (II wybór); • MMF (III wybór).

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i>
PTD 2020b	<p>Rekomendacja odnosi się do leczenia twardziny ograniczonej u dzieci. Nie zaleca się podawania PUVA u pacjentów pediatrycznych.</p> <p><u>Postać dziecięca twardziny ograniczonej o łagodnym, powierzchownym przebiegu</u></p> <p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> leki stosowane miejscowo: inhibitory kalcyneuryny, kalcyotropiol lub glikokortykosteroidy. <p>II linia leczenia: fototerapia (u dzieci > 12. roku życia)</p> <ul style="list-style-type: none"> UVA-1/UVA-1; UVB/UVB wąskopasmowa; PUVA – przeciwwskazana. <p><u>Postać dziecięca twardziny ograniczonej o ciężkim, agresywnym przebiegu</u></p> <p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> metotreksat; metotreksat + glikokortykosteroidy podawane dożylnie (metyloprednizolon, prednizon). <p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> mykofenolan mofetylu. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
PCDS 2019a (UK)	<p>Rekomendacja dotyczy leczenia twardziny ograniczonej, wskazują fototerapię jako możliwość leczenia jednak bez wskazania na PUVA.</p> <p><u>Miejscowe lub śródmięśniowe leczenie twardziny ograniczonej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kortykosteroidy; inne zabiegi miejscowe. <p>W przypadku kremu kalcyotropiolowego i fototerapii okazało się korzystne w niektórych przypadkach twardziny liniowej.</p> <p><u>Leczenie systemowe w przypadku bardziej postępujących przypadkach obejmuje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kortykosteroidy (głównie w stadiach zapalnych) w postaci doustnego prednizolonu lub metyloprednizolonu impulsowego w skojarzeniu z metotreksanem lub mykofenolanem mofetylu; inne opcje leczenia takie jak hydroksychlorochina, cyklosporyna i penicylamina. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
Wyprysk rąk	
PCDS 2019b (UK)	<p>Rekomendacja dotyczy leczenia wyprysku rąk i stóp, wskazują terapię PUVA jako jedną z opcji terapeutycznych.</p> <p><u>W leczeniu wyprysku rąk wskazuje się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W ciężkim przypadku hiperkeratotycznego wyprysku rąk lub stóp należy rozważyć leczenie systematyczne, takie jak acytretyna (Neotigason) i alitretynoina (Toctino). Alitretynoina w leczeniu dorosłych pacjentów w przypadku ciężkiego wyprysku rąk, który nie zareagował na odpowiednie miejscowe sterydy. Inne metody leczenia obejmują: PUVA (fototerapię), metotreksat i cyklosporynę. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
Ziarniniak obrączkowaty	
PCDS 2020b (UK)	<p>Rekomendacja dotyczy leczenia ziarniniaka obrączkowatego. Wskazują fototerapię jako możliwość leczenia jednak bez wskazania terapii PUVA.</p> <p><u>W leczeniu ziarniniaka obrączkowatego wskazuje się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Silne miejscowe sterydy lub iniekcja steroidowa. Fototerapia (zarówno UVA, jak i UVB) dla uogólnionej postaci ziarniniaka obrączkowatego.

UVA (ang. Ultra-Violet A) - promieniowanie ultrafioletowe typu A, **UVB** (ang. Ultra-Violet B) - promieniowanie ultrafioletowe typu B, **PUVA** (ang. Psoralen Ultra-Violet A) – fotochemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów (8-metoksypsoralen czy 5-metoksypsoralen), **NB-UVB** (ang. UVB-narrow band) - metoda polegająca na stosowaniu wąskiego spektrum promieniowania UVB, **BB-UVB** (ang. UVB-broad band) - naświetlania całym zakresem promieniowania UVB, **kąpiel PUVA** (ang. PUVA-bath) - psoraleny podawane są miejscowo podczas kąpieli, **miejscowa PUVA** (ang. PUVA-topical) - psoraleny podawane są bezpośrednio na skórę w postaci preparatów zewnętrznych, **UVA-1** - naświetlania spektrum pasma UVA, **GKS** - miejscowa terapia glikokortykosteroidami, **MED** (ang. minimal erythema dose) - minimalna dawka rumieniowa, **MMF** - mykofenolan mofetylu, **MTX** – metotreksat.

* **Siła dowodów:**

- I. Dowody dobrej jakości,
- II. Dowody o ograniczonej jakości,
- III. Inne dowody zawierające wytyczne, opinie oraz opisy przypadków.

Siła rekomendacji:

- A. Rekomendacja oparta o spójne i dobrej jakości dowody,
- B. Rekomendacja oparta o niespójne i o ograniczonej jakości dowody,
- C. Rekomendacja oparta na konsensusach, opiniach i opisach przypadków.

Tabela 3. Wskazania do fototerapii i fotochemioterapii wg. Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD 2019)

Fototerapia i fotochemioterapia	
PTD 2019 (Polska)	<p>Rekomendacja odnosi się do stosowania fototerapii i fotochemioterapii w dermatologii.</p> <p><u>Wskazania do fotochemioterapii PUVA (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Łuszczyca zwyczajna (kropelkowata i plackowata) ▪ Łuszczyca dłoni i stóp ▪ Łuszczyca zadawniona ▪ Łuszczyca stawowa ▪ Liszaj płaski uogólniony ▪ Złaminiak obrączkowy rozsiały ▪ Twardzina ograniczona <p><u>Rzadkie wskazanie do fotochemioterapii PUVA (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chroniczny wyprysk rąk <p><u>Wskazania do fototerapii UVB (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Łuszczyca zwyczajna ▪ Łuszczyca dłoni i stóp ▪ Łuszczyca zadawniona ▪ Łuszczyca stawowa ▪ Liszaj płaski ▪ Wyprysk piennek i kontaktowy <p><u>Wskazania do fototerapii UVA (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Twardzina ograniczona ▪ Wyprysk piennek i kontaktowy ▪ Twardzina układowa¹ ▪ Złaminiak obrączkowy <p><u>Dawkowanie UVA w fotochemioterapii miejscowej (local PUVA)</u></p> <p>Na zmiany skórne aplikuje się 0,1–0,15% roztwór 8-MOP na około 30 minut, a następnie naświetla się dawką 0,25 J/cm² UVA. Można stosować krem z psoralenami o tym samym stężeniu.</p> <p><u>Balneo-PUVA (PUVA bath)</u></p> <p>Pacjent kąpie się w roztworze psoralenów o stężeniu 0,1 g/l przez 20 minut w temperaturze 36–38°C, a następnie naświetla się w kabinie promieniami UVA zgodnie z fototypem i rozpoznaniem.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>

8-MOP - metoksalen

Podsumowanie**Liszaj płaski**

Odnaleziono 2 rekomendacje we wskazaniu liszaj płaski – 1 europejską (EDF 2020a) oraz 1 brytyjską (PCDS 2020a). Europejskie wytyczne wskazują na możliwość rozważenia stosowania terapii PUVA w 3 linii leczenia w przypadku liszaja płaskiego błony śluzowej, jednak nie wymieniono postaci farmaceutycznej leku, ani zalecanej substancji czynnej. Rekomendacja brytyjska wskazuje na możliwość stosowania fototerapii w II linii leczenia liszaja płaskiego, bez wymieniania rodzaju zalecanej fototerapii. W pierwszej linii leczenia wymienia się m.in. miejscowe sterydy, retinoidy ogólnoustrojowe lub miejscowe, kortykosteroidy.

Łuszczyca

W ramach aktualizacji odnośnie łuszczycy odnaleziono 5 wytycznych – 2 amerykańskie (AAD 2020, AAD 2019), 1 europejską (EDF 2020b) oraz 2 polskie (PTD 2018a, PTD 2018b). Amerykańskie wytyczne odnoszą się do stosowania PUVA w przypadku łuszczycy, w tym terapię miejscową i doustną. Wytyczne z 2020 roku odnoszą

¹ Twardzina układowa jest uogólnioną chorobą małych tętnic, mikronaczyń i tkanki łącznej, charakteryzuje się zwłóknieniem i obliteracją naczyń w skórze i narządach, szczególnie płuc, serca i układu pokarmowego. Wyróżnia się dwa główne podtypy twardziny układowej: rozsiałą skórą i ograniczoną do skóry. Obserwuje się również trzeci podtyp, nazywany ograniczoną twardziną układową albo układową twardziną bez sklerodermy. [Orpha.Net]

się do stosowania PUVA u pacjentów pediatrycznych, jednak warto zaznaczyć, że są to rekomendacje o słabej sile dowodów. W wytycznych wymieniono możliwość stosowania NB-UVB i BB-UVB. Polskie wytyczne odnoszą się do leczenia łuszczycy łagodnej oraz umiarkowanej do ciężkiej. Obie rekomendacje wymieniają PUVA jako opcję terapeutyczną w leczeniu łuszczycy. W przypadku łuszczycy łagodnej terapia PUVA jest rekomendowana jako terapia skojarzona w leczeniu łuszczycy rąk i stóp, jednak nie podano zalecanej substancji czynnej. W obu rekomendacjach nie zaleca się stosowania leczenia PUVA przed ukończeniem 12 roku życia. Europejskie wytyczne nie odnoszą się do żadnej terapii UV.

Łuszczyca krostkowa dłoni i stopy

Rekomendacje odnośnie leczenia łuszczycy krostkowej dłoni i stopy odnaleziono w dwóch wytycznych odnośnie łuszczycy. W rekomendacji amerykańskiej (AAD 2019) miejscowa terapia PUVA jest szczególnie rekomendowana w przypadku łuszczycy krostkowej dłoni i stóp. Dodatkowo w polskich wytycznych (PTD 2018a) wskazuje się miejscową terapię PUVA w skojarzeniu z leczeniem miejscowym w leczeniu łuszczycy rąk i stóp.

Twardzina ograniczona

W ramach aktualizacji odnośnie twardziny ograniczonej odnaleziono 3 rekomendacje – 2 polskie (PTD 2020a, PTD 2020b) oraz brytyjską (PCDS 2019a). Polskie wytyczne wskazują fototerapię PUVA jako pierwszy schemat postępowania terapeutycznego w przypadku twardziny ograniczonej uogólnionej u dorosłych. Natomiast drugie wytyczne odnoszą się do leczenia twardziny ograniczonej u pacjentów pediatrycznych. Wytyczne wskazują, że terapia PUVA nie jest zalecana do stosowania u dzieci. Rekomendacja brytyjska wskazuje fototerapię jako możliwość leczenia w przypadkach twardziny liniowej, jednak bez wskazania na PUVA.

Wyprysk kontaktowy

Nie odnaleziono wytycznych aktualizujących dotyczących wyprysku kontaktowego.

Wyprysk rąk

Odnaleziono 1 brytyjską rekomendację (PCDS 2019b) dotyczącą leczenia wyprysku rąk. W leczeniu wskazuje się PUVA (fototerapię), metotreksat i cyklosporynę. W ciężkich przypadkach należy rozważyć acytretynę oraz alitretynoine.

Ziarniniak obrączkowy

Odnaleziono 1 brytyjską rekomendację (PCDS 2020b) dotyczącą leczenia ziarniniaka obrączkowego. Rekomendacja wskazuje fototerapię (UVA oraz UVB) jako możliwość leczenia, a także silne miejscowe sterydy oraz iniekcje steroidowe.

Wskazania do fototerapii i fotochemioterapii wg. Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

Odnaleziono wytyczne dotyczące stosowania fototerapii i fotochemioterapii w dermatologii. Jako wskazania do stosowania fotochemioterapii PUVA wyróżnia się łuszczyca zwyczajna (kropelkowata i plackowata), łuszczyca dłoni i stóp, łuszczyca zadawniona, łuszczyca stawowa, liszaj płaski uogólniony, ziarniniak obrączkowy rozsiany, twardzina ograniczona. Chroniczny wyprysk rąk jest rzadkim wskazaniem do fotochemioterapii.

Komentarz Agencji:

Odnalezione wytyczne są spójne względem wytycznych przedstawionych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku. Nie odnaleziono nowych wytycznych odnośnie wyprysku kontaktowego, jednak dla tego wskazania odnaleziono dwie rekomendacje – brytyjską oraz niemiecką - w opracowaniu z 2018 wskazujące na możliwość stosowania PUVA w przewlekłym kontaktowym zapaleniu skóry rąk w II linii leczenia.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających metoksalen w leczeniu: liszaja płaskiego, łuszczyca, łuszczyca krostkowej dłoni i stopy, twardzina układowej, wyprysku kontaktowego, wyprysku rąk, ziarniniaka obrączkowatego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 19-20.05.2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. W wyszukiwaniu dla wskazania liszaja płaski nie ustalono daty odcięcia. Dla pozostałych wskazań jako datę odcięcia przyjęto dzień 16.01.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.1.2018.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do przeglądu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 1 do niniejszego opracowania.

Tabela 4. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci cierpiący na: <ul style="list-style-type: none"> • Liszaj płaski • Łuszczycę • Łuszczycę krostkową dłoni i stóp • Twardzinę ograniczoną • Wyprysk kontaktowy • Wyprysk rąk • Ziarniniak obrączkowaty 	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	Metoksalen (8-metoksypsolaren) w postaci płynu lub roztworu o stężeniu nie większym niż 0,75% stosowany miejscowo na chorobowo zmienione miejsce, bądź w postaci kąpieli (ang. bath PUVA) (bez ograniczeń dotyczących stężenia wyjściowego 8-metoksypsolarenu), przed naświetlaniem promieniami UVA emitowanymi przez lampy (Psoralen Ultra-Violet A).	Interwencja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Komparator	Komparatory 1-wszego wyboru we wszystkich stanowiły różne formy fototerapii: <ul style="list-style-type: none"> • PUVA z zastosowaniem doustnego (ang. oral PUVA) metoksalenu, • UVA, • UVB, • NB-UVB (UVB 311) • BB-UVB. 	Nie zdefiniowano.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz objawów charakterystycznych dla analizowanych wskazań.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia (tj.: dawka promieniowania).
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, • randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, • badania kliniczne jednoramienne • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną. 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacji poglądowe i przeglądy niesystematyczne, • serie i opisy przypadków, • publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, • publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, • doniesienia konferencyjne, • listy do redakcji.
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

Schemat selekcji badań do przeglądu przedstawiono w załączniku 2 do niniejszego opracowania.

W tabeli poniżej przedstawiono skrótoną charakterystykę badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej.

Tabela 5. Skrócona charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Liszaj płaski			
Atzmony 2015	<p><u>Typ badań:</u> przegląd systematyczny, gdzie włączano randomizowane badania kliniczne, quasi-randomizowane i nierandomizowane badania kontrolowane oraz badania kohortowe z więcej niż jednym ramieniem leczenia.</p> <p>Przeszukiwanie przeprowadzono w bazach Cochrane oraz PubMed do maja 2014 r.</p>	<p>Pacjenci w każdym wieku z liszajem płaskim, z lub bez liszaja płaskiego słówkowego, którzy zostali zdiagnozowani co najmniej przynajmniej na podstawie cech klinicznych.</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź; • czas do uzyskania całkowitej odpowiedzi. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów uzyskujących częściową odpowiedź; • odsetek pacjentów z nawrotem choroby; • czas do nawrotu; • zmniejszenie świądu; • częstość występowania zdarzeń niepożądanych; • odsetek wycofań z powodu zdarzeń niepożądanych.
Wyprysk rąk			
<p>Brass 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institute for Health Research (NIHR)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie zadeklarowano konfliktów interesów.</p>	<p><u>Typ badania:</u> jednoosódkowe, randomizowane kontrolowane badanie pilotażowe przeprowadzone metodą zaślepienia dla obserwatora.</p> <p><u>Interwencja:</u> NB-UVB dwa razy w tygodniu. Początkowa dawka wynosiła 0,5 J/cm² oraz została zwiększona o 20% przyrostów do maksymalnej dawki 10 J/cm². Przy czym maksymalna potencjalna dawka skumulowana wynosiła 123 J/cm².</p> <p><u>Komparator:</u> moczenie PUVA 2 razy w tygodniu. Ręce pacjentów były zanurzane w roztworze psoralenu (0,5 ml metoksalen 12% w 2 litrach wody) przez 15 minut, a następnie poddawane ekspozycji na promieniowanie UVA w dawce początkowej 0,5 J/cm². W trakcie kolejnych zabiegów dawki były odpowiednio zwiększane (1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6 J/cm²). Maksymalna potencjalna skumulowana wynosiła 125 J/cm².</p> <p>W obu ramionach badania pacjenci mogli używać emolientów podczas badania oraz musieli zaprzestać używania sterydów miejscowych na 48 h przed rozpoczęciem badania oraz pierwszą dawką napromieniowania UV.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni leczenia z oceną w odstępach co 4 tygodnie.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek powyżej 18 lat, • wyprysk rąk nie reagujący na miejscowe sterydy; • każdy rodzaj wyprysku dłoni; • brak systematycznego leczenia przez 3 miesiące. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • znaczący wyprysk na grzbietowej powierzchni rąk; • fototerapia w ciągu ostatnich 3 miesięcy; • korzystanie z solarium w ciągu ostatnich 3 miesięcy; • ciąża; • kliniczne dowody zakażenia. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 60 pacjentów zostało przydzielonych do grup 1:1, z czego z każdej grupy odeszło po 7 pacjentów, którzy nie zostali poddani ostatecznej ocenie.</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów którzy uzyskali „wyraźną” lub „prawie wyraźną” odpowiedź PGA w 12 tygodniu leczenia (lub na ostatniej wizycie). <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • procentowa poprawa wyniku objawów zmodyfikowanej zmiany całkowitej (mTLSS); • wskaźnik jakości życia dermatologii (DLQI); • ocena ekonomiczna zdrowia.

J (ang. Joule) - jednostka natężenia światła UV, **PGA (ang. Physician's Global Assessment)** - skala określająca średnie nasilenie rumienia, łuski i nacieku w kategoriach: brak zmian, zmiany łagodne, umiarkowane czy bardzo nasilone.

3.2.1. Liszaj płaski

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny *Atzmony 2015* dotyczący leczenia liszaja płaskiego. Spośród 16 włączonych badań w czterech badano skuteczność fototerapii w leczeniu liszaja płaskiego (*Helander 1987, Sharma 2003, Wackernagel 2007, Iraj 2013*), natomiast tylko jedno badanie *Helander 1987* odnosiło się do ocenianej interwencji (tj. metoksalen w postaci roztworu).

Badanie *Helander 1987* to nierandomizowane badanie, dwuramienne, które porównywało skuteczność doustnej PUVA (ang. oral PUVA) z kąpielą PUVA (ang. bath PUVA). Do grupy pacjentów leczonych doustną PUVA włączono 10 pacjentów, natomiast do grupy z kąpielą PUVA 13 osób. Jako psoralen do obu terapii używano substancję metoksalen. Autorzy przeglądu ocenili badanie na 9 punktów według skali Downs and Black (*Downs 1998*), co wskazuje na badanie słabej jakości.

3.2.2. Łuszczyca

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualizującego nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, dotyczących terapii z zastosowaniem metoksalenu w postaci roztworu w leczeniu łuszczycy.

3.2.3. Łuszczyca krostkowa dłoni i stóp

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualizującego nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, dotyczących terapii z zastosowaniem metoksalenu w postaci roztworu w leczeniu łuszczycy krostkowej dłoni i stóp.

3.2.4. Twardzina ograniczona

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualizującego nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, dotyczących terapii z zastosowaniem metoksalenu w postaci roztworu w leczeniu twardziny ograniczonej.

3.2.5. Wyprysk kontaktowy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualizującego nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, dotyczących terapii z zastosowaniem metoksalenu w postaci roztworu w leczeniu wyprysku kontaktowego.

3.2.6. Wyprysk rąk

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane kontrolowane badanie pilotażowe (*Brass 2018*), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo fotochemioterapii PUVA vs terapia NB-UVB w leczeniu pacjentów z wypryskiem rąk.

3.2.7. Ziarniniak obrączkowaty

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualizującego nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, dotyczących terapii z zastosowaniem metoksalenu w postaci roztworu w leczeniu ziarniniaka obrączkowatego.

3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

3.3.1. Liszaj płaski

W odnalezionym przeglądzie systematycznym Atzmony 2015 zidentyfikowano jedną publikację odnoszącą się do ocenianej interwencji – *Helander 1987*.

Wyniki:

W badaniu *Helander 1987* ogólna odpowiedź na leczenie w ramieniu doustna PUVA wyniosła 50% (n=5), natomiast w ramieniu stosującej kąpiel PUVA 84,6% (n=11). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami, RR=1,69 [95 % CI: 0,87–3,28]. Częściową odpowiedź na leczenie uzyskało 40% (n=4) osób w ramieniu doustnej PUVA oraz 69,3% (n=9) w ramieniu kąpiel PUVA, natomiast całkowita odpowiedź na leczenie uzyskało odpowiednio 10% (n=1) i 15,4 % (n=2) osób.

Tabela 6. Odpowiedź na leczenie w badaniu Helander 1987

	Doustna PUVA (N=10)	Kąpiel PUVA (N=13)
	Liczba cykli (ang. exposures): 8-46	
Ogólna odpowiedź % (n)	50 (5)	84,6 (11)
Częściowa odpowiedź % (n)	40 (4)	69,2 (9)
Całkowita odpowiedź % (n)	10 (1)	15,4 (2)

Wnioski autorów:

PUVA podawana doustnie miała porównywalną skuteczność do kąpeli PUVA i NB-UVB. PUVASOL² i dipropionian betametazonu 0,05 % w kremie były skuteczne w porównaniu z krótkim cyklem doustnych kąpeli PUVA i NB-UVB. Uzasadnione są dalsze badania RCT na dużą skalę w celu zbadania skuteczności miejscowych glikokortykoidów-obecnie pierwszej linii terapii - jak również innych metod leczenia.

3.3.2. Wyprysk rąk

Wyniki:

W badaniu *Brass 2018* na koniec badania u 13 pacjentów z ramienia PUVA stwierdzono brak zmian (0) lub prawie brak zmian (1), w trakcie oceny po 12 tygodniach (5 osób - brak zmian; 8 osób – prawie brak zmian). W ramieniu NB-UVB u 7 pacjentów uzyskało odpowiedź 0 lub 1 w trakcie oceny po 12 tygodniach (2 osoby – brak zmian; 5 osób – prawie brak zmian).

Tabela 7. Liczba pacjentów według wyniku w skali PGA na początku i końcu badania Brass 2018

Skala PGA	PUVA		NB-UVB	
	Początkowy wynik PGA	Końcowy wynik PGA	Początkowy wynik PGA	Końcowy wynik PGA
Brak zmian (0)	0	5	0	2
Prawie brak zmian (1)	0	8	0	5
Zmiany łagodne (2)	4	3	7	10
Umiarkowane (3)	15	4	9	5
Bardzo nasilone (4)	11	3	14	1

W populacji pacjentów ITT wskaźnik odpowiedzi PGA wykazał 43% (95% CI: 26-61) odpowiedzi w ramieniu PUVA oraz 23% (95% CI: 8-38) w ramieniu NB-UVB. Zaplanowana analiza wrażliwości według protokołu pierwszorzędowych punktów końcowych (tj. brak zmian lub prawie brak zmian) wykazała 57% (95% CI: 36-77) i 30% (95% CI: 12-49) odpowiedzi PGA, odpowiednio w ramieniu PUVA i NB-UVB.

² PUVASOL - naświetlanie poprzez ekspozycję na słońce

Tabela 8. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędkowy punkt końcowy na koniec badania Brass 2018

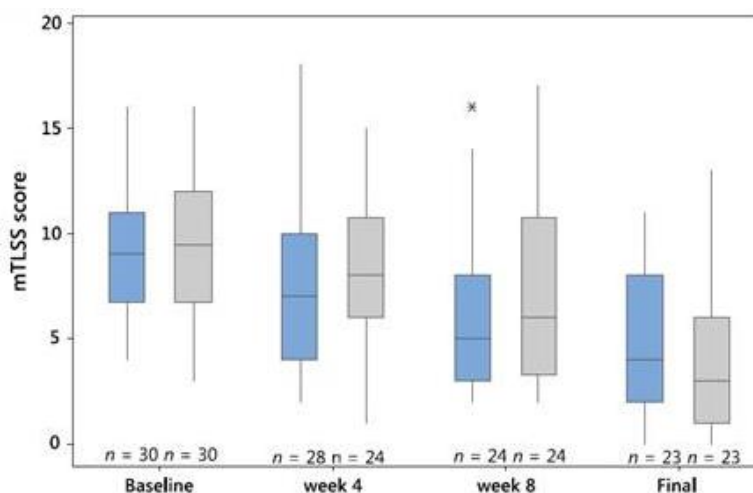
Populacja	Odpowiedzi PGA w ocenie końcowej (95% CI) [%] (brak zmian lub prawie brak zmian)	
	PUVA (n=13)	NB-UVB (n=7)
ITT: 30 NB-UVB, 30 PUVA	43 (26–61)	23 (8–38)
PP: 23 NB-UVB, 23 PUVA	57 (36–77)	30 (12–49)

ITT (ang. intention to treat), PP (ang. per protocol)

Drugorzędowe punkty końcowe były oceniane od początku badania co 4 tygodnie, aż do zakończenia badania (12-14 tygodnie). Mediana wyników w skali mTLSS (ang. Modified Total Lesion Symptom Score) zmniejszyła się w okresie leczenia w obu badanych grupach, gdzie obniżony wynik wskazuje na zmniejszenie nasilenia zmian. W ramieniu PUVA mediana (IQR) mTLSS na początku i na koniec badania wynosiła odpowiednio 9,5 (6,8-12) i 3 (1-6), natomiast w ramieniu NB-UVB - 9 (6,8-11) i 4 (2-8).

Tabela 9. Mediana wyników mTLSS dla pacjentów z wyjściowymi wynikami PGA

	Tydzień 0	Tydzień 4	Tydzień 8	Tydzień 12-14
	Mediana (IQR)			
NB-UVB	9 (6,8 – 11)	7 (4 – 10)	5 (3 – 8)	4 (2 – 8)
PUVA	9,5 (6,8 – 12)	8 (6 – 10,75)	6 (3,3 – 10,8)	3 (1 – 6)

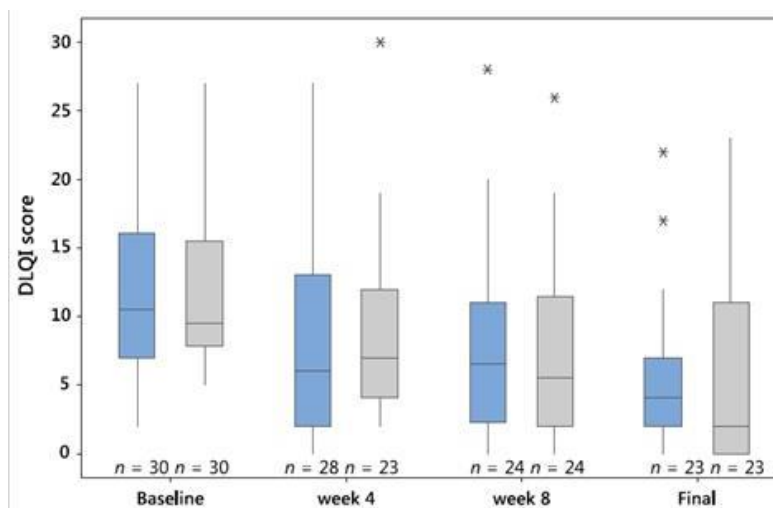


Rysunek 1. Wykresy pudełkowe mTLSS pacjentów na początku badania, w 4. tygodniu, 8. tygodniu oraz końcowej ocenie w 12-14 tygodniu dla NB-UVB (niebieski) i PUVA (szary). Wykresy przedstawiają medianę (kreska wewnątrz pudełka), przedział międzykwartyłowy (IQR; góra i dół pudełka), wąsy sięgające 1,5xIQR i obserwacje odstające (gwiazdka).

W obu grupach nastąpiło zmniejszenie się DLQI, gdzie obniżenie DLQI wskazuje na poprawę jakości życia. Mediana (IQR) DLQI na początku i na końcu badania wynosiła odpowiednio 9,5 (7,8 - 15,5) i 2 (0 - 11) dla PUVA, oraz 10,5 (7 - 16) i 4 (2 - 7) dla NB-UVB.

Tabela 10. Mediana wyników DLQI dla pacjentów z wyjściowymi wynikami PGA

	Tydzień 0	Tydzień 4	Tydzień 8	Tydzień 12-14
	Mediana (IQR)			
NB-UVB	10,5 (7 - 16)	6 (2 -13)	6,5 (2,3 - 11)	4 (2 - 7)
PUVA	9,5 (7,8 - 15,5)	7 (4 - 12)	5,5 (2 - 11,5)	2 (0 - 11)



Rysunek 2. Wykresy pudełkowe DLQI pacjentów na początku badania, w 4. tygodniu, 8. tygodniu oraz końcowej ocenie w 12-14 tygodniu dla NB-UVB (niebieski) i PUVA (szary). Wykresy przedstawiają medianę (kreska wewnątrz pudełka), przedział międzykwartyłowy (IQR; góra i dół pudełka), wąsy sięgające 1,5xIQR i obserwacje odstające (gwiazdka).

Wnioski autorów:

Badanie to wykazało, że chociaż NB-UVB powodowała częstsze epizody rumienia, to ogólnie była bezpieczna i dobrze tolerowana oraz przyniosła poprawę u niektórych pacjentów. PUVA w immersji była dobrze tolerowana. NB-UVB jest proponowana jako bezpieczną opcję leczenia dla pacjentów pragnących krótszego pobytu w szpitalu w celu leczenia lub gdy PUVA nie była skuteczna. Konieczne są dalsze badania w celu ustalenia, czy któraś z terapii wykazuje wyższość nad drugą.

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Meladinine (Francja)

Zgłaszano przypadki poważnego poparzenia u pacjentów stosujących preparaty Meladinine 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.

Ponadto 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, a 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).

Zaleca się pacjentom stosowanie czarnych okularów przeciwsłonecznych pochłaniających promieniowanie UVA podczas zabiegów i od 8 do 10 dni po zabiegu, nawet 24 godziny na dobę. Należy mieć na uwadze potencjalne długoterminowe ryzyko związane z fotochemioterapią takie jak: starzenie się skóry, zmiany pigmentacyjne, ryzyko indukowania raka płaskokomórkowego, ryzyko zaćmy, które wymusza ściśle monitorowanie pacjentów.

Informacje odnalezione na stronach internetowych URPL, EMA, FDA i WHO dotyczące bezpieczeństwa stosowania Meladinine

Na stronach URPL nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa produktów leczniczych zawierających metoksalen.

VigiAccess

Do najczęściej zgłaszanych do bazy VigiAccess działań niepożądanych substancji czynnej metoksalen należały (data dostępu 01.06.2021 r.):

- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (2955 zgłoszeń), w tym głównie: reakcja nadwrażliwości na światło (94), świąd (62), pęcherzowe zapalenie skóry (33), rumień (29) i wysypka (23);

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (124 zgłoszeń), w tym głównie: gorączka (27), zmęczenie (16), pogorszenie się stanu zdrowia (15), śmierć (14) i dreszcze (12).

FAERS

Do najczęściej zgłaszanych do bazy FDA FAERS działań niepożądanych substancji czynnej metoksalen należały (data dostępu 09.06.2021 r.):

- urazy, zatrucia i komplikacje proceduralne (255 zgłoszeń), w tym: użycie produktu w niezatwierdzonym wskazaniu (202), pozarejestrowane stosowanie leku (20), komplikacja dostępu naczyniowego (8);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (194 zgłoszeń), w tym: śmierć (21), gorączka (19), progresja choroby (16), pogorszenie się stanu zdrowia (15), reakcja w miejscu podania (12), nieefektywność leku w niezatwierdzonym wskazaniu (12), ból (11), zmęczenie (10), złe samopoczucie (10);
- zakażenia i zarażenia (106 zgłoszeń), w tym głównie: zakażenia (31), sepsa (16), zapalenie płuc (9);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (80 zgłoszeń), w tym głównie: reakcja nadwrażliwości na światło (22), świąd (18), zapalenie skóry (13), pęcherzowe zapalenie skóry (11), przebarwienia skóry (9), rumień (5).

EudraVigilance

Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w systemie EudraVigilance dla metoksalenu wynosi 269. (data dostępu 15.06.2021 r.)

3.5. Podsumowanie

Do niniejszego opracowania włączono 1 badanie pierwotne (*Brass 2018*) dla wskazania wyprysk rąk oraz 1 badanie wtórne (*Atzmony 2015*) dla wskazania liszaj płaski. Nie odnaleziono nowych dowodów dla wskazań: łuszczyca, łuszczyca krostkowa dłoni i stop, twardzina ograniczona, wyprysk kontaktowy, ziarniniak obrączkowaty.

Liszaj płaski

Atzmony 2015

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny *Atzmony 2015* dotyczący leczenia liszaja płaskiego. Spośród 16 włączonych badań w czterech badano skuteczność fototerapii w leczeniu liszaja płaskiego (*Helander 1987*, *Sharma 2003*, *Wackernagel 2007*, *Iraji 2013*), natomiast tylko jedno badanie *Helander 1987* odnosiło się do wnioskowanej interwencji (tj. metoksalen w postaci roztworu).

Badanie *Helander 1987* to nierandomizowane badanie, dwuramienne, które porównywało skuteczność doustnej PUVA z kąpielą PUVA. Do grupy pacjentów leczonych doustną PUVA włączono 10 pacjentów, natomiast do grupy z kąpielą PUVA 13 osób. Jako psoralen w obu terapiach używano substancję metoksalen. Autorzy przeglądu ocenili badanie jako badanie słabej jakości według kryteriów Downs and Black (*Downs 1998*). Ogólna odpowiedź na leczenie w ramieniu doustna PUVA wyniosła 50% (n=5), natomiast w ramieniu stosującej kąpiel PUVA 84,6% (n=11). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami RR=1,69 [95 % CI: 0,87–3,28]. Częściową odpowiedź na leczenie uzyskało 40% (n=4) osób w ramieniu doustnej PUVA oraz 69,3% (n=9) w ramieniu kąpiel PUVA, natomiast całkowita odpowiedź na leczenie uzyskało odpowiednio 10% (n=1) i 15,4% (n=2) osób.

Wyprysk rąk

Brass 2018

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii NB-UVB w porównaniu do fotochemioterapii PUVA u pacjentów z wypryskiem rąk. W badaniu *Brass 2018* na koniec badania u 13 pacjentów z ramienia PUVA stwierdzono brak zmian (0) lub prawie brak zmian (1), w trakcie oceny po 12 tygodniach (5 osób - brak zmian; 8 osób – prawie brak zmian). W ramieniu NB-UVB 7 pacjentów uzyskało odpowiedź 0 lub 1 w trakcie oceny po 12 tygodniach (2 osoby – brak zmian; 5 osób – prawie brak zmian). W populacji pacjentów ITT wskaźnik odpowiedzi PGA wykazał 43% (95% CI: 26-61) odpowiedzi w ramieniu PUVA oraz 23% (95% CI: 8-38) w ramieniu NB-UVB. Zaplanowana analiza wrażliwości według protokołu pierwszorzędowych punktów końcowych (tj. brak zmian lub prawie brak zmian) wykazała 57% (95% CI: 36-77) i 30% (95% CI: 12-49) odpowiedzi PGA, odpowiednio w ramieniu PUVA i NB-UVB. Drugorzędowe punkty końcowe były oceniane od początku badania co 4 tygodnie, aż do zakończenia badania (12-14 tygodni). Mediana wyników mTLSS (ang. Modified Total Lesion Symptom

Score; zmodyfikowany ogólny wskaźnik objawów) zmniejszyła się w okresie leczenia w obu badanych grupach, gdzie obniżony wynik wskazuje na zmniejszenie nasilenia zmian. W ramieniu PUVA mediana (IQR) mTLSS na początku i na koniec badania wynosiła odpowiednio 9,5 (6,8-12) i 3 (1-6), natomiast w ramieniu NB-UVB wynosiła odpowiednio 9 (6,8-11) i 4 (2-8). W obu grupach nastąpiło zmniejszenie się DLQI, gdzie obniżenie DLQI wskazuje na poprawę jakości życia. Mediana (IQR) DLQI na początku i na końcu badania wynosiła odpowiednio 9,5 (7,8-15,5) i 2 (0-11) dla PUVA oraz 10,5 (7-16) i 4 (2-7) dla NB-UVB.

Ograniczenia badań

- Brak aktualizujących dowodów dotyczących stosowania metoksalenu w postaci roztworu w populacji pacjentów z: łuszczycą, łuszczycą krostkową dłoni i stopy, twardziny ograniczonej, wyprysku kontaktowego, ziarniniaka obrączkowatego.
- Mała liczebność populacji w odnalezionych badaniach (20 pacjentów w badaniu Brass 2018, 23 pacjentów w badaniu Helander 1987).

4. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do jednego eksperta klinicznego z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie.

Dnia 18.06.2021 r. otrzymano opinię od eksperta. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 11. Epidemiologia na podstawie opinii eksperta klinicznego

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. Joanna Narbutt - Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii				
Liszaj płaski	<i>Brak jednoznacznych danych epidemicznych. Dane do zaciągnięcia z bazy NFZ</i>	<i>Nie posiadam takich danych</i>	<i>Postaci miejscowe ok. 10-15%</i>	<i>Dane własne na podstawie doświadczenia. Brak twardych danych.</i>
Łuszczyca	<i>2-3% populacji</i>	<i>j.w.</i>	<i>Postaci ograniczone do rąk, stóp ok 5%</i>	<i>j.w.</i>
Łuszczyca krostkowa i stopy	<i>Brak jednoznacznych danych epidemicznych. Dane do zaciągnięcia z bazy NFZ</i>	<i>j.w.</i>	<i>j.w.</i>	<i>j.w.</i>
Twardzina układowa	<i>j.w.</i>	<i>j.w.</i>	<i>Przed wszystkim postaci zlokalizowane ograniczone do skóry ok. 3-5% pacjentów</i>	<i>j.w.</i>
Wyprysk kontaktowy	<i>j.w.</i>	<i>j.w.</i>	<i>5-15%.</i>	<i>j.w.</i>
Wyprysk rąk	<i>j.w.</i>	<i>j.w.</i>	<i>30-50%</i>	<i>j.w.</i>
Ziarniniak obrączkowy	<i>j.w.</i>	<i>j.w.</i>	<i>10%</i>	<i>j.w.</i>

Tabela 12. Technologie opcjonalne na podstawie opinii eksperta klinicznego

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/lub odpowiednie referencje bibliograficzne
Prof. dr hab. Joanna Narbutt - Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii				
Liszaj płaski	<i>Miejscowe glikokortykosteroidy, miejscowe inhibitory kalcyneuryny, UVB, ogólne glikokortykosteroidy, metotrexat</i>	<i>Najtańsze są sterydy miejscowe i ogólne oraz metotrexat</i>	<i>Indywidualnie, zależnie od postaci klinicznej i pacjenta</i>	<i>Opisy przypadków</i>
Łuszczyca	<i>Miejscowe sterydy, miejscowe inhibitory kalcyneuryny, UVB, PUVA, ogólne sterydy, metotrexat, cyklosporyna, acytretyna, plus leki biologiczne</i>	<i>Najtańsze są sterydy miejscowe i ogólne oraz metotrexat</i>	<i>Indywidualnie, zależnie od postaci klinicznej i pacjenta</i>	<i>Dane własne, dane z piśmiennictwa, pojedyncze dane z rekomendacji</i>
Łuszczyca krostkowa i stopy	<i>Miejscowe glikokortykosteroidy, miejscowe inhibitory kalcyneuryny, UVB, ogólne glikokortykosteroidy, metotrexat</i>	<i>Najtańsze są sterydy miejscowe i ogólne oraz metotrexat</i>	<i>Indywidualnie, zależnie od postaci klinicznej i pacjenta</i>	<i>Opisy przypadków</i>
Twardzina układowa	<i>Ogólne sterydy, metotrexat, cyklofosfamid lub ew. leki inne immunosupresyjne</i>	<i>Najtańsze są sterydy miejscowe i ogólne oraz metotrexat</i>	<i>Indywidualnie, zależnie od postaci klinicznej i pacjenta</i>	<i>Dane własne, dane z piśmiennictwa, pojedyncze dane z rekomendacji</i>
Wyprysk kontaktowy	<i>Miejscowe sterydy, miejscowe inhibitory kalcyneuryny, ogólne sterydy, UVB, PUVA,</i>	<i>Najtańsze są sterydy miejscowe i ogólne oraz metotrexat</i>	<i>Indywidualnie, zależnie od postaci klinicznej i pacjenta</i>	<i>Opisy przypadków</i>

Wyprysk rąk	<i>Miejskowe sterydy, miejscowe inhibitory kalcyneuryny, ogólne sterydy, UVB, PUVA, acytretyna</i>	<i>Najtańsze są sterydy miejscowe i ogólne oraz metotrexat</i>	<i>Indywidualnie, zależnie od postaci klinicznej i pacjenta</i>	<i>Opisy przypadków</i>
Ziarniniak obrączkowy	<i>Miejskowe sterydy, ogólne sterydy, miejscowe inhibitory kalcyneuryny, ew. PUVA bath</i>	<i>Najtańsze są sterydy miejscowe i ogólne oraz metotrexat</i>	<i>Indywidualnie, zależnie od postaci klinicznej i pacjenta</i>	<i>Opisy przypadków</i>

Komentarz Prof. dr hab. Narbutt: „wszystkie wymienione przeze mnie powyżej leki są w Polsce dostępne, niemniej nie wykazują we wszystkich przypadkach odpowiedniej efektywności. Oceniana w tym momencie miejscowa PUVA terapia z zastosowaniem meladyny jest jedna z wielu metod w piśmiennictwie, ale żadna z metod nie jest idealna i niekiedy wymaga łączenia.”

Tabela 13. Stanowisko własne eksperta klinicznego

Wskazanie	Stanowisko własne eksperta w kwestii finansowania technologii ze środków publicznych w ocenianych wskazaniach
Prof. dr hab. Joanna Narbutt - Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	
Liszaj płaski	<i>Pojedyncze przypadki zlokalizowane, średnia przydatność</i>
Łuszczyca	<i>Wskazane w opornych przypadkach łuszczycy rąk i stóp. Warto zastosować. Nie ma udowodnionej wysokiej przydatności klinicznej.</i>
Łuszczyca krostkowa i stopy	<i>Wskazane w opornych przypadkach łuszczycy rąk i stóp. Warto zastosować. Nie ma udowodnionej wysokiej przydatności klinicznej.</i>
Twardzina układowa	<i>Bardzo niski</i>
Wyprysk kontaktowy	<i>Wskazane w opornych przypadkach łuszczycy rąk i stóp. Warto zastosować. Nie ma udowodnionej wysokiej przydatności klinicznej.</i>
Wyprysk rąk	<i>Wskazane w opornych przypadkach łuszczycy rąk i stóp. Warto zastosować. Nie ma udowodnionej wysokiej przydatności klinicznej.</i>
Ziarniniak obrączkowy	<i>Bardzo niskie, najczęściej choroba dotyczy dzieci. Metoda w zasadzie nie stosowana</i>

Tabela 14. Stanowisko własne eksperta klinicznego - kluczowe przyczyny za finansowaniem / brakiem finansowania ocenianej technologii

Kluczowe przyczyny dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia	
powinna być finansowana ze środków publicznych	nie powinna być finansowana ze środków publicznych
Prof. dr hab. Joanna Narbutt - Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	
<i>Nie jestem przekonana co do konieczności w 100% refundowania tej metody, ponieważ jest rzadko stosowana, jako metoda dodatkowa wymaga posiadania sprzętu. Jest to metoda uzupełniająca, dlatego gdyby była refundowana musiałaby dotyczyć wszystkich wymienionych jednostek.</i>	<i>Brak jednoznacznych dowodów. Rzadko stosowana.</i>

5. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 26 kwietnia 2021 r., znak PLD.45340.588.2021.AK (data wpływu do AOTMiT: 28.04.2021 r.), Minister Zdrowia 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 2021 r., poz. 523) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu środka spożywczego: Meladinine (metoksalen), roztwór, opakowanie po 24 ml we wskazaniach: liszaj płaski, łuszczyca, łuszczyca krostkowa dłoni i stóp, twardzina ograniczona, wyprysk kontaktowy, wyprysk rąk, ziarniniak obrączkowaty.

Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2018 z dnia 26 marca 2018 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 26/2018 z dnia 17 kwietnia 2018 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego leków Meladinine (metoksalen), roztwór (0,1%; 0,3%; 0,75%) oraz Meladinine (metoksalen), płyn (0,3%; 0,75%) 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 wieloogniskowa, rogowiec skóry stóp i dłoni, twardzina układowa, w tym: postać uogólniona i ograniczona, ziarniniak obrączkowaty, wyprysk rąk i nóg.

Rekomendacje kliniczne

Dla wskazania wyprysk kontaktowy oraz ziarniniak obrączkowaty nie odnaleziono nowych wytycznych odnoszących się do PUVA.

Rekomendację odnośnie liszaja płaskiego wskazują na możliwość stosowania terapii PUVA w III linii leczenia bez wskazywania postaci farmaceutycznej.

Dla wskazania łuszczyca odnaleziono wytyczne wskazujące terapię PUVA miejscową i doustną, u pacjentów dorosłych jak i pediatrycznych. Nie wskazano rekomendowanej substancji czynnej. Terapia PUVA jest szczególnie rekomendowana w przypadku łuszczyca krostkowej dłoni i stóp, zarówno w polskich jak i amerykańskich wytycznych.

Polskie wytyczne wskazują fototerapię PUVA jako pierwszy schemat postępowania terapeutycznego w przypadku twardziny ograniczonej uogólnionej u dorosłych, natomiast nie jest zalecane stosowanie jej u pacjentów pediatrycznych.

Nie odnaleziono wytycznych aktualizujących dotyczących wyprysku kontaktowego, jednak dla tego wskazania odnaleziono dwie rekomendacje w opracowaniu z 2018 wskazujące na możliwość stosowania PUVA przewlekłego kontaktowego zapalenia skóry rąk w II linii leczenia. W leczeniu wyprysku rąk wskazuje się PUVA, metotreksat i cyklosporynę.

W niniejszym jak i poprzednim opracowaniu nie wskazano wytycznych zalecających stosowanie PUVA u chorych na ziarniniaka obrączkowatego.

W polskich wytycznych odnoszących się do fototerapii i fotochemioterapii wymieniono możliwość stosowania miejscowej oraz doustnej terapii PUVA w przypadku: łuszczyca zwyczajna (kropelkowata i plackowata), łuszczyca dłoni i stóp, liszaj płaski uogólniony, ziarniniak obrączkowaty rozsiany, łuszczyca zadawniona, łuszczyca stawowa, chroniczny wyprysk rąk (rzadkie wskazanie do fotochemioterapii).

Podsumowanie nowych dowodów

Ze względu na wcześniejszą ocenę przez Agencję produktu Meladinine, roztwór we wskazaniach: łuszczyca, łuszczyca krostkowa dłoni i stóp, twardzina ograniczona, wyprysk kontaktowy, wyprysk rąk oraz ziarniniak obrączkowaty, niniejsze opracowanie stanowi aktualizację przeglądu przeprowadzonego w 2018 r. Wyjątek stanowi wskazanie liszaj płaski, które nie polegało wcześniej ocenie Agencji. Dla tego wskazania nie zawężono daty wyszukiwania.

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy: 1 przegląd systematyczny dotyczący leczenia liszaja łaskiego (*Atzmony 2015*) oraz 1 randomizowane kontrolowane badanie pilotażowe (*Brass 2018*).

W odnalezionym przeglądzie systematycznym *Atzmony 2015* zidentyfikowano tylko jedną publikację (*Helander 1987*) odnoszącą się do ocenianej interwencji (tj. metoksalen w postaci roztworu). W badaniu tym ogólna odpowiedź na leczenie w ramieniu doustna PUVA wyniosła 50% (n=5), natomiast w ramieniu stosującej kąpiel PUVA 84,6% (n=11). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami RR=1,69 [95% CI: 0,87–

3,28]. Częściową odpowiedź na leczenie uzyskało 40% (n=4) osób w ramieniu doustnej PUVA oraz 69,3% (n=9) w ramieniu kąpiel PUVA, natomiast całkowita odpowiedź na leczenie uzyskało odpowiednio 10% (n=1) i 15,4% (n=2) osób.

W badaniu *Brass 2018* na koniec badania u 13 pacjentów z ramienia PUVA stwierdzono brak zmian (0) lub prawie brak zmian (1), w trakcie oceny po 12 tygodniach (5 osób - brak zmian; 8 osób – prawie brak zmian). W ramieniu NB-UVB 7 pacjentów uzyskało odpowiedź 0 lub 1 w trakcie oceny po 12 tygodniach (2 osoby – brak zmian; 5 osób – prawie brak zmian). W populacji pacjentów ITT wskaźnik odpowiedzi PGA wykazał 43% (95% CI: 26-61) odpowiedzi w ramieniu PUVA oraz 23% (95% CI: 8-38) w ramieniu NB-UVB. Zaplanowana analiza wrażliwości według protokołu pierwszorzędowych punktów końcowych (tj. brak zmian lub prawie brak zmian) wykazała 57% (95% CI: 36-77) i 30% (95% CI: 12-49) odpowiedzi PGA, odpowiednio w ramieniu PUVA i NB-UVB.

Nie odnaleziono nowych dowodów klinicznych dla wskazań: łuszczyca, łuszczyca krostkowa dłoni i stóp, twardzina ograniczona, wyprysk kontaktowy, ziarniniak obrączkowy.

Podsumowanie wyników z poprzedniego opracowania

W wyniku przeprowadzonego w dniu 16.01.2018 roku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono i włączono do analizy klinicznej: 1 badanie RCT dotyczące leczenia łuszczycy pospolitej (*Berneburg 2013*), 1 badanie opisowe dotyczące leczenia twardziny układowej³ (*Kanekura 1996*) oraz 1 badanie RCT dotyczące leczenia wyprysku rąk i nóg (*Tzaneva 2009*).

W badaniu RCT *Berneburg 2013* dotyczącym leczenia łuszczycy pospolitej porównano PUVA-kąpiel z doustną PUVA. Obie terapie stosowano przez 6 tygodni. W badaniu 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. W zakresie oceny bezpieczeństwa wykazano, iż terapia PUVA-kąpiel wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia nudności w porównaniu z terapią doustną PUVA.

W badaniu opisowym *Kanekura 1996* stanowiącym opis 3 pacjentów z twardziną układową leczonych 8-MOP o stężeniu 0,3% + UVA u wszystkich leczonych osób zaobserwowano poprawę.

W badaniu *Tzaneva 2009* porównano skuteczność stosowania PUVA-kąpiel z doustną PUVA w leczeniu wyprysku rąk i nóg. Obie terapie stosowano przez maksymalnie 20 tygodni. W badaniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie zmiany wyniku Eczema score oceniającego ciężkość wyprysku w populacji obejmującej wszystkich pacjentów, jak i w populacji pacjentów z wypryskiem dyshydrotycznym. Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść PUVA-kąpiel uzyskano w populacji z wypryskiem hiperkeratotycznym. W badaniu wykazano statystycznie istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia mdłości u pacjentów leczonych PUVA z kąpielą.

³ Twardzina układowa jest uogólnioną chorobą małych tętnic, mikronaczyń i tkanki łącznej, charakteryzuje się zwłóknieniem i obliteracją naczyń w skórze i narządach, szczególnie płuc, serca i układu pokarmowego. Wyróżnia się dwa główne podtypy twardziny układowej: rozlaną skórą i ograniczoną do skóry. Obserwuje się również trzeci podtyp, nazywany ograniczoną twardziną układową albo układową twardziną bez skleroderмии. [Orpha.Net]

6. Źródła

Poprzednie raporty	
OT.4331.1.2018	Raport „Meladynine (methoxsalenum) we wskazaniach: bielactwo, kontaktowe zapalenie skóry, liszaj twardzinowy i zanikowy, łuszczyca, łysienie plackowate, przyłuszczyca plackowata wieloogniskowa, rogowiec skóry stóp i dłoni, twardzina układowa, ziarniniak obrączkowy, wyprysk rąk i nóg”. Warszawa 2.03.2018 r.
Badania pierwotne i wtórne	
Atzmony 2016	Atzmony, L., Reiter, O., Hodak, E. et al. Treatments for Cutaneous Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Am J Clin Dermatol</i> 17, 11–22 (2016). https://doi.org/10.1007/s40257-015-0160-6
Brass 2018	Brass D, Fouweather T, Stocken DD, Macdonald C, Wilkinson J, Lloyd J, Farr PM, Reynolds NJ, Hampton PJ. An observer-blinded randomized controlled pilot trial comparing localized immersion psoralen-ultraviolet A with localized narrowband ultraviolet B for the treatment of palmar hand eczema. <i>Br J Dermatol</i> . 2018 Jul;179(1):63-71. doi: 10.1111/bjd.16238. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29235664.
Rekomendacje kliniczne	
AAD 2020	Menter A, Cordoro KM, Davis DMR, Kroshinsky D, Paller AS, Armstrong AW, Connor C, Elewski BE, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Kaplan DH, Kavanaugh A, Kiselica M, Kivelevitch D, Korman NJ, Lebwohl M, Leonardi CL, Lichten J, Lim HW, Mehta NN, Parra SL, Pathy AL, Farley Prater EA, Rupani RN, Siegel M, Stoff B, Strober BE, Wong EB, Wu JJ, Hariharan V, Elmets CA. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2020 Jan;82(1):161-201. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.049. Epub 2019 Nov 5. Erratum in: <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2020 Mar;82(3):574. PMID: 31703821.
EDF 2020a	Ioannides D, Vakirlis E, Kemeny L, Marinovic B, Massone C, Murphy R, Nast A, Ronnevig J, Ruzicka T, Cooper SM, Trüeb RM, Pujol Vallverdú RM, Wolf R, Neumann M. European S1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2020 Jul;34(7):1403-1414.
PCDS 2020a	Primary Care Dermatology Society. Lichen planus. http://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/lichen-planus , ostatni aktualizacja 5.06.2020 r. [data dostępu 21.05.2021 r.]
EDF 2020b	Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgő Z, Boonen H, De Jong E, Garcia-Doval I, Gisondi P, Kaur-Knudsen D, Mahil S, Mäkkönen T, Maul JT, Mburu S, Mrowietz U, Reich K, Remenyik E, Rønholt KM, Sator PG, Schmitt-Egenolf M, Sikora M, Strömer K, Sundnes O, Trigos D, Van Der Kraaij G, Yawalkar N, Dressler C. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2020 Nov;34(11):2461-2498
PTD 2020a	Krasowska, D., Rudnicka, L., Dańczak-Pazdrowska, A., Chodorowska, G., Woźniacka, A., & Lis-Święty, A. et al. (2019). Localized scleroderma (morphea). Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. <i>Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny</i> , 106(4), 333-353. https://doi.org/10.5114/dr.2019.88252
PTD 2020b	Wolska-Gawron, K., & Krasowska, D. (2020). Localized scleroderma in children. <i>Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny</i> , 107(2), 166-178. https://doi.org/10.5114/dr.2020.96360
PCDS 2020b	Primary Care Dermatology Society. Granuloma annulare. http://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/granuloma-annulare , ostatnia aktualizacja 13.01.2020 r. [data dostępu 31.05.2021 r.]
PTD 2019	Placek, W., Kaszuba, A., Lesiak, A., Maj, J., Narbutt, J., & Osmola-Mańkowska, A. et al. (2019). Phototherapy and photochemotherapy in dermatology. Recommendations of the Polish Dermatological Society. <i>Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny</i> , 106(3), 237-256. https://doi.org/10.5114/dr.2019.86906
AAD 2019	Elmets CA, Lim HW, Stoff B, Connor C, Cordoro KM, Lebwohl M, Armstrong AW, Davis DMR, Elewski BE, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Kaplan DH, Kavanaugh A, Kiselica M, Kivelevitch D, Korman NJ, Kroshinsky D, Leonardi CL, Lichten J, Mehta NN, Paller AS, Parra SL, Pathy AL, Farley Prater EA, Rupani RN, Siegel M, Strober BE, Wong EB, Wu JJ, Hariharan V, Menter A. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2019 Sep;81(3):775-804.
PCDS 2019a	Primary Care Dermatology Society. Scleroderma (syn. Morphoea). http://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/scleroderma-syn-morphoea , ostatnia aktualizacja 28.03.2019 r. [data dostępu 28.05.2021 r.]
PCDS 2019b	Primary Care Dermatology Society. Eczema: hand (and foot) eczema. http://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/eczema-hand-dermatitis , ostatnia aktualizacja 24.10.2019 r. [data dostępu 28.05.2021 r.]
PTD 2018a	Reich, A., Adamski, Z., Chodorowska, G., Kaszuba, A., Krasowska, D., & Lesiak, A. et al. (2018). Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part I: Mild psoriasis. <i>Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny</i> , 105(2), 225-243. https://doi.org/10.5114/dr.2018.75580



Elementy oceny organizacji.p

PTD 2018b Reich, Adam & Szepietowski, J. & Adamski, Z. & Chodorowska, Grazyna & Kaszuba, A. & Krasowska, Dorota & Lesiak, Aleksandra & Maj, Joanna & Narbutt, Joanna & Osmola-Mańkowska, Agnieszka & Owczarczyk-Saczonek, Agnieszka & Owczarek, Witold & Placek, Waldemar & Rudnicka, Lidia. (2018). Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the polish dermatological society. Part II: Moderate to severe psoriasis. *Przegląd Dermatologiczny*. 105. 329-357. 10.5114/dr.2018.77107.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

VigiAccess World Health Organization, Uppsala Monitoring Centre, <http://www.vigiaccess.org/>

EudraVigilance European Medicines Agency, European Database of suspected adverse drug reaction reports, <https://www.adrreports.eu/>

FAERS Food and Drug Administration, Adverse Events Reporting System, <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>

Pozostałe publikacje

ChPL Meladinine (Francja) <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60914559&typedoc=R> (data dostępu 01.06.2021 r.)

Cardiff DLQI <https://www.cardiff.ac.uk/medicine/resources/quality-of-life-questionnaires/dermatology-life-quality-index>

Ruzicka 2008 Ruzicka, T., Lynde, C., Jemec, G., Diepgen, T., Berth-Jones, J., Coenraads, P., Kaszuba, A., Bissonnette, R., Varjonen, E., Holló, P., Cambazard, F., Lahfa, M., Elsner, P., Nyberg, F., Svensson, A., Brown, T., Harsch, M. and Maares, J. (2008), Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *British Journal of Dermatology*, 158: 808-817. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08487.x>

Downs 1998 Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52:377-84

Orpha.net Twardzina układowa, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PL&data_id=12002&Nazwa%20choroby=Twardzina-uk-aaodowa&search=Disease_Search_Simple&title=Twardzina%20uk%C5%82adowa

7. Załączniki

7.1. Strategia wyszukiwania publikacji

7.1.1. Dla wskazania liszaj płaski

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 19.05.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Lichen Planus"[Mesh]	7,923
#2	lichen planus[tiab]	8,089
#3	#1 or #2	10,366
#4	"Methoxsalen"[Mesh]	2,427
#5	methoxsalen[tiab]	404
#6	xanthotoxin[tiab]	307
#7	xantotoxin[tiab]	1
#8	meladinine[tiab]	24
#9	8-Methoxypsoralen[tiab]	1,892
#10	oxsoralen[tiab]	17
#11	8-MOP[tiab]	999
#12	8MOP[tiab]	991
#13	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	3,497
#14	#3 and #13	16

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 20.05.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp lichen planus/	12015
#2	lichen planus.ti,ab,kw.	9453
#3	1 or 2	13273
#4	exp methoxsalen/	7737
#5	methoxsalen.ti,ab,kw.	434
#6	xanthotoxin.ti,ab,kw.	341
#7	xantotoxin.ti,ab,kw.	1
#8	meladinine.ti,ab,kw.	24
#9	8-Methoxypsoralen.ti,ab,kw.	2249
#10	oxsoralen.ti,ab,kw.	20
#11	8-MOP.ti,ab,kw.	1282
#12	8MOP.ti,ab,kw.	39
#13	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	8203
#14	3 and 13	126

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 19.05.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Lichen Planus] explode all trees	234
#2	lichen planus:ti,ab,kw	523
#3	#1 or #2	523

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	MeSH descriptor: [Methoxsalen] explode all trees	119
#5	methoxsalen:ti,ab,kw	214
#6	xanthotoxin:ti,ab,kw	0
#7	xantotoxin:ti,ab,kw	0
#8	meladine:ti,ab,kw	7
#9	"8-Methoxypsoralen":ti,ab,kw	131
#10	oxsoralen:ti,ab,kw	6
#11	"8-MOP":ti,ab,kw	90
#12	8MOP:ti,ab,kw	4
#13	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	292
#14	#3 and #13	3

7.1.2. Dla wskazań: łuszczyca, łuszczyca krostkowa dłoni i stopy, twardzina ograniczona, wyprysk kontaktowy, wyprysk rąk, ziarniniak obrączkowy

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 19.05.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 16.01.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Psoriasis"[Mesh]	42,026
#2	psoriasis[tiab]	43,340
#3	psoriases[tiab]	7
#4	#1 or #2 or #3	54,457
#5	palmoplantar[tiab]	3,544
#6	palmaris et plantaris[tiab]	402
#7	palmaris[tiab]	1,580
#8	plantaris[tiab]	2,832
#9	#7 and #8	504
#10	palms[tiab]	4,369
#11	soles[tiab]	3,215
#12	#10 and #11	2,093
#13	hands[tiab]	56,725
#14	feet[tiab]	30,280
#15	#13 and #14	6,931
#16	#5 or #6 or #9 or #12 or #15	12,233
#17	pustulosis[tiab]	2,469
#18	#16 and #17	835
#19	"Scleroderma, Localized"[Mesh]	4,471
#20	scleroderma[tiab]	15,376
#21	localized[tiab]	274,113
#22	circumscribed[tiab]	13,403
#23	linear[tiab]	546,405
#24	#21 or #22 or #23	827,827
#25	#20 and #24	1,753
#26	morphea[tiab]	1,473

#27	dermatosclerosis[tiab]	18
#28	#19 or #25 or #26 or #27	5,566
#29	"Dermatitis, Contact"[Mesh]	34,567
#30	dermatitis[tiab]	63,731
#31	dermatitides[tiab]	155
#32	sensitivit*[tiab]	869,424
#33	hypersensitivit*[tiab]	67,560
#34	eczema[tiab]	18,312
#35	#30 or #31 or #32 or #33 or #34	1,000,922
#36	contact[tiab]	325,423
#37	#35 and #36	31,005
#38	#29 or #37	49,228
#39	#30 or #34	76,373
#40	hand[tiab]	403,152
#41	#7 or #10 or #13 or #40	449,732
#42	#39 and #41	3,959
#43	"Granuloma Annulare"[Mesh]	920
#44	granuloma annulare[tiab]	1,446
#45	#43 or #44	1,602
#46	"Methoxsalen"[Mesh]	2,427
#47	methoxsalen[tiab]	404
#48	xanthotoxin[tiab]	307
#49	xantotoxin[tiab]	1
#50	meladinine[tiab]	24
#51	8-Methoxypsoralen[tiab]	1,892
#52	oxsoralen[tiab]	17
#53	8-MOP[tiab]	999
#54	8MOP[tiab]	991
#55	#46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54	3,497
#56	#4 or #18 or #28 or #38 or #42 or #45	111,315
#57	#55 and #56	859
#58	#55 and #56, Filter: 2018-2021	22

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 20.05.2021 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 16.01.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp psoriasis/	93838
#2	psoriasis.ti,ab,kw.	65462
#3	psoriasis.ti,ab,kw.	27
#4	1 or 2 or 3	99781
#5	exp pustulosis palmoplantaris/	2113
#6	palmoplantar.ti,ab,kw.	4760
#7	palmaris et plantaris.ti,ab,kw.	361
#8	palmaris.ti,ab,kw.	1616
#9	plantaris.ti,ab,kw.	3133

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	8 and 9	474
#11	palms.ti,ab,kw.	6502
#12	soles.ti,ab,kw.	5124
#13	11 and 12	3439
#14	hands.ti,ab,kw.	85455
#15	feet.ti,ab,kw.	43880
#16	14 and 15	11796
#17	6 or 7 or 10 or 13 or 16	19131
#18	pustulosis.ti,ab,kw.	3457
#19	17 and 18	1134
#20	5 or 19	2409
#21	exp localized scleroderma/	3922
#22	scleroderma.ti,ab,kw.	21679
#23	localized.ti,ab,kw.	324247
#24	circumscribed.ti,ab,kw.	17139
#25	linear.ti,ab,kw.	691739
#26	23 or 24 or 25	1025730
#27	22 and 26	2701
#28	morphea.ti,ab,kw.	2195
#29	dermatosclerosis.ti,ab,kw.	22
#30	21 or 27 or 28 or 29	5492
#31	exp contact dermatitis/	20614
#32	dermatitides.ti,ab,kw.	194
#33	sensitivit*.ti,ab,kw.	1131817
#34	hypersensitivit*.ti,ab,kw.	86819
#35	dermatitis.ti,ab,kw.	87438
#36	eczema.ti,ab,kw.	25304
#37	32 or 33 or 34 or 35 or 36	1303686
#38	contact.ti,ab,kw.	391582
#39	37 and 38	41314
#40	31 or 39	50413
#41	35 or 36	103403
#42	hand.ti,ab,kw.	534754
#43	8 or 11 or 14 or 42	605218
#44	41 and 43	6798
#45	exp granuloma annulare/	2241
#46	granuloma annulare.ti,ab,kw.	1758
#47	45 or 46	2493
#48	exp methoxsalen/	7742
#49	methoxsalen.ti,ab,kw.	435
#50	xanthotoxin.ti,ab,kw.	342
#51	xantotoxin.ti,ab,kw.	1
#52	meladinine.ti,ab,kw.	24

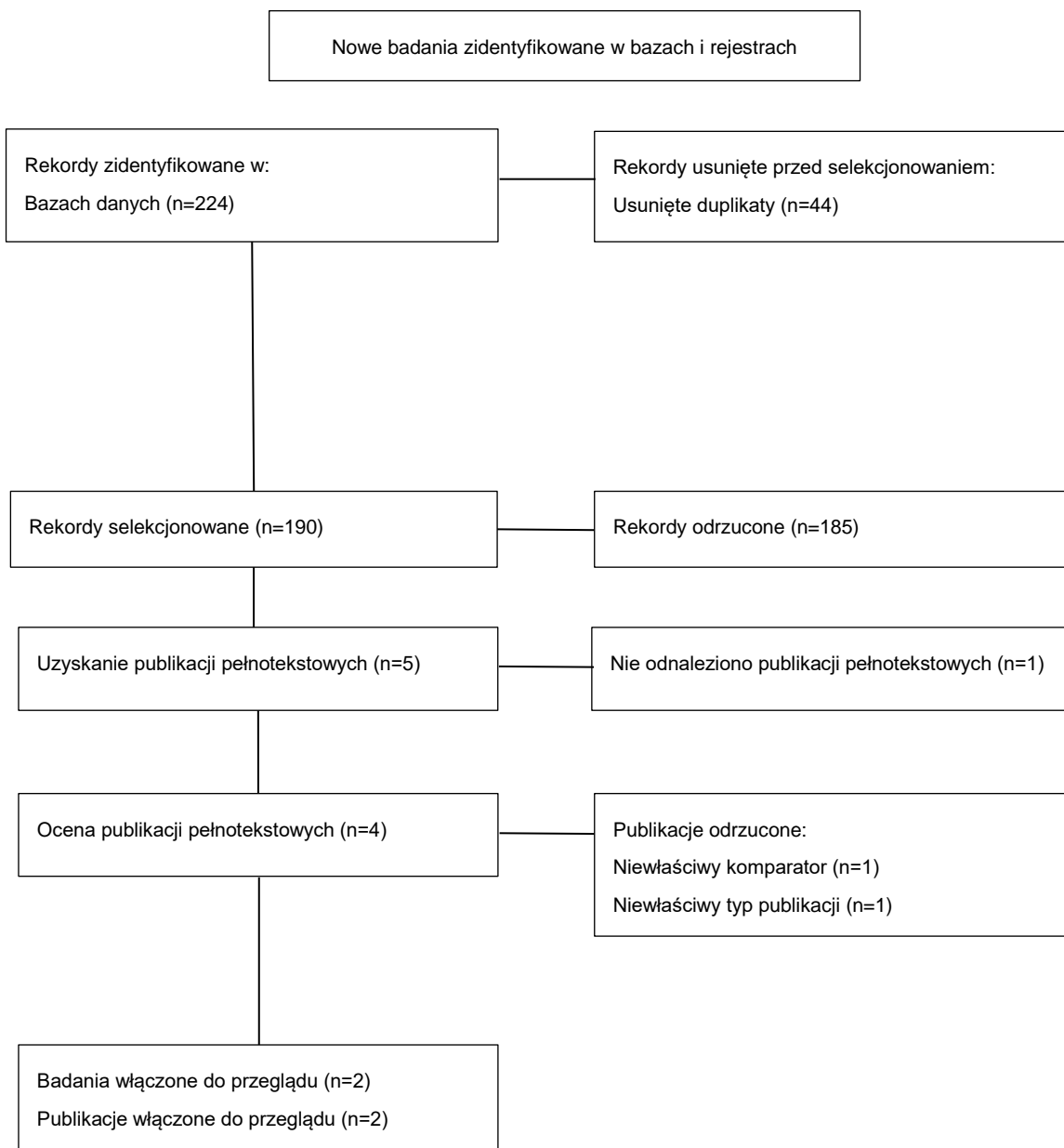
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#53	8-Methoxypsoralen.ti,ab,kw.	2251
#54	oxsoralen.ti,ab,kw.	20
#55	8-MOP.ti,ab,kw.	1285
#56	8MOP.ti,ab,kw.	38
#57	48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56	8208
#58	4 or 20 or 30 or 40 or 44 or 47	158379
#59	57 and 58	2596
#60	limit 59 to yr="2018 -Current"	57

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 20.05.2021 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 16.01.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	3390
#2	psoriasis:ti,ab,kw	8111
#3	psoriasis:ti,ab,kw	3
#4	#1 or #2 or #3	8397
#5	palmoplar:ti,ab,kw	255
#6	palmaris et plantaris:ti,ab,kw	5
#7	palmaris:ti,ab,kw	59
#8	plantaris:ti,ab,kw	120
#9	#7 and #8	6
#10	palms:ti,ab,kw	289
#11	soles:ti,ab,kw	942
#12	#10 and #11	140
#13	hands:ti,ab,kw	5944
#14	feet:ti,ab,kw	15853
#15	#13 and #14	1073
#16	#5 or #6 or #9 or #12 or #15	1386
#17	pustulosis:ti,ab,kw	144
#18	#16 and #17	126
#19	MeSH descriptor: [Scleroderma, Localized] explode all trees	88
#20	scleroderma:ti,ab,kw	1187
#21	localized:ti,ab,kw	6852
#22	circumscribed:ti,ab,kw	161
#23	linear:ti,ab,kw	35184
#24	#21 or #22 or #23	42002
#25	#20 and #24	152
#26	morphea:ti,ab,kw	37
#27	dermatosclerosis:ti,ab,kw	1
#28	#19 or #25 or #26 or #27	168
#29	MeSH descriptor: [Dermatitis, Contact] explode all trees	758
#30	dermatitides:ti,ab,kw	8
#31	sensitiv*:ti,ab,kw	58996
#32	hypersensitiv*:ti,ab,kw	9465

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#33	dermatitis:ti,ab,kw	8618
#34	eczema:ti,ab,kw	3886
#35	#30 or #31 or #32 or #33 or #34	76330
#36	contact:ti,ab,kw	24801
#37	#35 and #36	2638
#38	#29 or #37	2864
#39	#33 or #34	10288
#40	hand:ti,ab,kw	31401
#41	#7 or #10 or #13 or #40	35272
#42	#39 and #41	589
#43	MeSH descriptor: [Granuloma Annulare] explode all trees	2
#44	granuloma annulare:ti,ab,kw	14
#45	#43 or #44	14
#46	MeSH descriptor: [Methoxsalen] explode all trees	119
#47	methoxsalen:ti,ab,kw	214
#48	xanthotoxin:ti,ab,kw	0
#49	xantotoxin:ti,ab,kw	0
#50	meladinine:ti,ab,kw	7
#51	"8-Methoxypsoralen":ti,ab,kw	131
#52	oxsoralen:ti,ab,kw	6
#53	"8-MOP":ti,ab,kw	90
#54	8MOP:ti,ab,kw	4
#55	#46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54	292
#56	#4 or #18 or #28 or #38 or #42 or #45	11736
#57	#55 and #56 with Publication date from Jan 2018 to present	10

7.2. PRISMA



7.3. Skala mTLSS

Tabela 21. Skala mTLSS (Ruzicka 2008, tłumaczenie własne)

Parametr	Opis zmian
Rumień	0 = Brak
	1 = Niewielki rumień
	2 = Wyraźne zaczerwienienie
	3 = Głęboki intensywny czerwony kolor
Złuszczenie	0 = Brak
	1 = Lekkie złuszczenie się na ograniczonych obszarach, głównie drobne łuski
	2 = Łuszczenie się na rozległym(-ych) obszarze(-ach), grubsze łuski
	3 = Łuszczenie obejmujące ponad 30% powierzchni dłoni, z grubymi, grubymi łuskami
Liszajowacenie / hiperkeratoza	0 = Brak
	1 = Łagodne zgrubienie z przerywanymi liniami skóry na ograniczonych obszarach
	2 = Wyczuwalne palpacyjnie zgrubienie na rozległym(-ych) obszarze(-ach)
	3 = Wyraźne zgrubienie na rozległym(-ych) obszarze(-ach) z przerostem normalnych znamion skórnych
Pęcherze	0 = Brak
	1 = Rozproszone pęcherzyki obejmujące do 10% powierzchni dłoni, bez nadżerki.
	2 = Rozproszone lub skupione pęcherzyki obejmujące do 30% powierzchni dłoni, bez widocznej nadżerki lub przerwosy
	3 = Duża gęstość pęcherzyków rozciągających się na dużej powierzchni lub z nadżerkami lub złuszczeniem się
Obrzęk	0 = Brak
	1 = Obrzęk skórny na mniej niż 10% powierzchni rąk
	2 = Wyraźny obrzęk skóry na więcej niż 10% powierzchni ręki
	3 = Obrzęk skóry ze stwardnieniem skóry na rozległym(-ych) obszarze(-ach)
Pęknięcia skóry	0 = Brak
	1 = Pęknięta skóra na małej powierzchni dłoni
	2 = Pęknięta skóra dotykająca wielu obszarów dłoni i powodująca ból
	3 = Jedno lub więcej głębokich pęknięć, powodujących krwawienie lub silny ból
Świąd/ból	0 = Brak
	1 = Sporadyczny, niewielki dyskomfort kilka razy dziennie
	2 = Przerwany, powodujący dyskomfort często w ciągu dnia
	3 = Uporczywe lub zakłócające sen

1 = łagodne; 2 = umiarkowane; 3 = ciężkie.

7.4. Skala PGA

Tabela 22. Skala PGA (Ruzicka 2008, tłumaczenie własne)

Stopień ciężkości wg PGA	Cechy	Nasilenie	Zajęty obszar
Ciężkie	Rumień, złuszczenie, nadmierne rogowacenie/liszajowacenie	Co najmniej jedno umiarkowane lub ciężkie	>30% zajętej powierzchni ręki
	Pęcherzyki, obrzęk, pęknięcia, świąd/ból	Co najmniej jedno ciężkie	
Umiarkowane	Rumień, złuszczenie, nadmierne rogowacenie/liszajowacenie	Co najmniej jedno łagodne lub umiarkowane	10%–30% zajętej powierzchni ręki
	Pęcherzyki, obrzęk, pęknięcia, świąd/ból	Co najmniej jedno umiarkowane	
Łagodne	Rumień, złuszczenie, nadmierne rogowacenie/liszajowacenie	Co najmniej jedno łagodne	Mniej niż 10% zajętej powierzchni ręki
	Pęcherzyki, obrzęk, pęknięcia, świąd/ból	Co najmniej jedno łagodne	
Niemal całkowite ustąpienie	Rumień, złuszczenie, nadmierne rogowacenie/liszajowacenie	Co najmniej jedno łagodne	Mniej niż 10% zajętej powierzchni ręki
	Pęcherzyki, obrzęk, pęknięcia, powierzchni ręki świąd/ból	Nie występują	
Całkowite ustąpienie	Rumień, złuszczenie, nadmierne rogowacenie/liszajowacenie	Nie występują	Niewykrywalne
	Pęcherzyki, obrzęk, pęknięcia, świąd/ból	Nie występują	

7.5. Skala DLQI

WSKAŹNIK WPLYWU DOLEGLIWOŚCI SKÓRNYCH NA JAKOŚĆ ŻYCIA

DLQI

Szpital nr

Data :

Liczba punktów :

Nazwisko :

Adres :

Rozpoznanie :

Celem tego kwestionariusza jest zbadanie w jakim stopniu dolegliwości skórne wpływały na Twoje życie W OSTATNIM TYGODNIU. Przy każdym pytaniu zaznacz jedną kratkę.

- | | | | |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia odczuwałeś/aś swędzenie, bolesność, pieczenie lub mrowienie skóry ? | Bardzo mocno
Bardzo
Trochę
Wcale | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> |
| 2. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia byłeś/aś zakłopotany/a czy zażenowany/a stanem swojej skóry? | Bardzo mocno
Bardzo
Trochę
Wcale | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> |
| 3. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne przeszkadzały Ci w robieniu zakupów, wykonywaniu prac domowych lub ogrodniczych ? | Bardzo mocno
Bardzo
Trochę
Wcale | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> To pytanie mnie nie dotyczy <input type="checkbox"/> |
| 4. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne wpływały na Twój ubiór ? | Bardzo mocno
Bardzo
Trochę
Wcale | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> To pytanie mnie nie dotyczy <input type="checkbox"/> |
| 5. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne wpływały na Twoje życie towarzyskie lub spędzanie wolnego czasu ? | Bardzo mocno
Bardzo
Trochę
Wcale | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> To pytanie mnie nie dotyczy <input type="checkbox"/> |
| 6. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne przeszkadzały Ci w uprawianiu sportu ? | Bardzo mocno
Bardzo
Trochę
Wcale | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> To pytanie mnie nie dotyczy <input type="checkbox"/> |
| 7. | Czy w ostatnim tygodniu Twoje dolegliwości skórne uniemożliwiały Ci pracę lub naukę ? | Tak
Nie | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> To pytanie mnie nie dotyczy <input type="checkbox"/> |
| 8. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne stanowiły problem w kontakcie z partnerem lub partnerką, przyjaciółmi czy rodziną ? | Bardzo mocno
Bardzo
Trochę
Wcale | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> To pytanie mnie nie dotyczy <input type="checkbox"/> |
| 9. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia stan Twojej skóry powodował trudności dotyczące sfery seksualnej? | Bardzo mocno
Bardzo
Trochę
Wcale | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> To pytanie mnie nie dotyczy <input type="checkbox"/> |
| 10. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia leczenie dolegliwości skórnych stanowiło dla Ciebie problem, taki jak np. utrudnienie utrzymania porządku w domu czy nadmierne zaabsorbowanie czasu? | Bardzo mocno
Bardzo
Trochę
Wcale | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> To pytanie mnie nie dotyczy <input type="checkbox"/> |

Proszę sprawdzić, czy odpowiedziałeś/łaś na WSZYSTKIE pytania. Dziękujemy.

©AY Finlay, GK Khan, April 1992, www.dermatology.org.uk, this must not be copied without the permission of the authors.

Rysunek 3. Kwestionariusz DLQI (Cardiff DLQI)