



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Disulone (dapsonum) we wskazaniach:
choroba Duhringa, choroba
Sneddona-Wilkinsona, pemfigoid,
linijna IgA dermatoza pęcherzowa,
zapalenie naczyń związane z IgA,
choroba Haileya-Haileya, pęcherzyca,
piodermia zgorzelinowa, guzkowe
zapalenie naczyń, pokrzywka
naczyniowa, alergiczne zapalenie
naczyń, leukocytoklastyczne zapalenie
naczyń, rumień guzowaty, toczeń
rumieniowaty układowy, zapalenie
drobnych naczyń krwionośnych
(capillaritis chronical), ziarniniak
obrączkowy, owrzodzenia kończyny
dolnej (niesklasyfikowane
gdzie indziej)**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.13.2024
(Aneks do opracowania nr:
OT.4211.12.2021)

Data ukończenia: 18 września 2024 r.

Wykaz skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APS	zespół antyfosfolipidowy
AZF	azatiopryna
BSLE	toczeń rumieniowaty układowy (ang. bullous systemic lupus erythematosus)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CINDU	przewlekła pokrzywka indukowana
CLE	cutaneous lupus erythematosus
CU	pokrzywka przewlekła
CYC	cyklofosamid
CZN	cena zbytu netto
DELPHI	struktura procesu prognozowania
DLE	discoïd lupus erythematosus
EADV	Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii
EN	rumień guzowaty (ang. erythema nodosum)
G6PD	niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (ang. glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency)
GA	ziarniniak obrączkowy (ang. granuloma annulare)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r., poz. 686, t.j..)
MMF	mykofenolan mofetylu
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PAN	guzkowe zapalenie naczyń
PG	piodermii zgorzelinowej
RA	reumatoidalne zapalenie stawów
RCTs	randomizowane badanie kontrolne
RPA	Rekomendacja Prezesa Agencji
SLE	toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus)
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
ZSMOPL	Zintegrowany System Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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 (nie dotyczy) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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 – nie dotyczy.

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 2022 r., poz. 902) 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.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz skrótów	2
1. Przedmiot i historia zlecenia	5
1.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	7
2. Rekomendacje kliniczne.....	8
3. Wskazanie dowodów naukowych.....	17
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	17
3.2. Opis badań włączonych do analizy	18
3.3. Wyniki badań	20
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	28
3.5. Podsumowanie analizy klinicznej	29
4. Opinie ekspertów klinicznych	30
5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	30
6. Podsumowanie	37
7. Źródła.....	41
8. Załączniki.....	44
8.1.Strategia wyszukiwania publikacji	44
8.2. Diagram selekcji publikacji	49

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2024 poz. 146 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 (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) pismem z dnia 17.04.2024 r., znak pisma: PLD.45340.525.2024.2.KSz Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Disulone, dapsonum, tabletki 100 mg w ramach importu docelowego we wskazaniach: choroba Dühringa, choroba Snedдона-Wilkinsona, pemfigoid, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA, choroba Haileya-Haileya, pęcherzyca, piodermia zgorzelińska, guzkowe zapalenie naczyń, pokrzywka naczyniowa, alergiczne zapalenie naczyń, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, rumień guzowaty, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (capillaritis chronica), ziarniniak obrączkowaty, owrzodzenia kończyny dolnej (niesklasyfikowane gdzie indziej).

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.12.2021³. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 45/2021⁴ oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 45/2021⁵ w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Disulone (dapson) we wskazaniach: choroba Dühringa, choroba Snedдона - Wilkinsona, pemfigoid, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA, choroba Haileya - Haileya, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca, piodermia zgorzelińska, zespół Melkerssona - Rosenthala, guzkowe zapalenie naczyń, pokrzywka naczyniowa, alergiczne zapalenie naczyń, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń.

Należy zauważyć, że zakres wskazań w niniejszym opracowaniu uległ modyfikacji względem raportu nr OT.4311.12.2021: część wskazań usunięto (zakażenie wirusem HIV, zespół Melkerssona - Rosenthala), a część wskazań dodano (rumień guzowaty, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (capillaritis chronica), ziarniniak obrączkowaty, owrzodzenia kończyny dolnej niesklasyfikowane gdzie indziej).

Raport nr OT.4311.12.2021 stanowił aneks do opracowania nr OT.4311.5.2017, w którym wśród ocenianych wskazań była skóra postać tocznia rumieniowatego układowego.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Poniżej zamieszczono krótki opis problemu zdrowotnego dla nowych wskazań ujętych w zleceniu.

Rumień guzowaty (ang. erythema nodosum, EN)

Rumień guzowaty jest najczęstszą postacią zapalenia tkanki podskórnej i charakteryzuje się tkliwymi rumieniowymi guzkami, głównie w kończynach dolnych w okolicy przedgoleniowej. Dokładna przyczyna rumienia guzowatego jest nieznana, chociaż wydaje się, że jest to reakcja nadwrażliwości na różne bodźce antygenowe. Etiologia jest głównie idiopatyczna. Wykluczenie choroby podstawowej jest konieczne przed zdiagnozowaniem pierwotnego rumienia guzowatego. Rumień guzowaty może być pierwszym objawem choroby układowej, która jest wywoływana przez dużą grupę procesów, takich jak infekcje, choroby zapaalne, nowotwory i/lub leki. Najczęstszymi możliwymi do zidentyfikowania przyczynami są infekcje paciorkowcowe, pierwotna gruźlica, sarkoidoza, choroba Behçeta, zapalna choroba jelit, leki i ciąża.

Częstość występowania EN różni się w zależności od czynnika wyzwalającego oraz różnic etnicznych, rasowych i geograficznych. Wśród dorosłych schorzenie to częściej dotyka kobiet, przy czym stosunek mężczyzn do kobiet wynosi ~ 1:5. U dzieci nie ma różnicy pod względem płci do 12. roku życia. Maksymalna liczba zachorowań występuje między drugą a trzecią dekadą życia, chociaż choroba może wystąpić w każdym wieku.

[Źródło: Pérez-Garza 2021]

³https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/044/RPT/44_OT.4211.12.2021_Disulone_BIP.pdf, data dostępu: 06.08.2024 r.

⁴https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/044/SRP/U_16_105_12042021_s_45_Disulone_dapsonum_REOPTR.pdf, data dostępu: 06.08.2024 r. r.

⁵https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/044/REK/45_2021_Disulone.pdf, data dostępu: 08.07.2024 r. data dostępu: 06.08.2024 r.

Ziarniniak obrączkowy (ang. *granuloma annulare*, GA)

Ziarniniak obrączkowy (zwany też pierścieniowym, GA) jest chorobą ziarniniakową skóry o nieznanym etiologii. To najczęstsza niezakaźna choroba ziarniniakowa, łagodna i zwykle ustępująca samoistnie. Ziarniniak pierścieniowy na ogół objawia się rumieniowymi blaszkami lub grudkami ułożonymi w układ pierścieniowy na kończynach górnych (często zlokalizowany na bocznych i grzbietowych częściach dłoni) a także na stopach, w konfiguracji pierścieniowej lub krążącej. Zwykle nie ma świądu ani innych objawów związanych ze zmianami. Wariant zlokalizowany (miejscowy) jest najczęstszym podtypem ziarniniaka pierścieniowego i stanowi około 75% zgłoszonych przypadków ziarniniaka pierścieniowego.

Oprócz bardziej powszechnego obrazu, określanego jako miejscowy, ziarniniak pierścieniowy ma inne kliniczne warianty: uogólniony, perforacyjny, łatowy i podskórny. Pomimo tego, że jest to łagodna choroba, może być związana z poważniejszymi schorzeniami, takimi jak cukrzyca, choroby tarczycy, łagodne urazy, hiperlipidemia, infekcje (wirus Ebsteina-Barr, ludzki wirus niedoboru odporności HIV, wirus ospy wietrznej i półpaśca, gruźlica), szczepionkami, nowotworami złośliwymi i niektórymi lekami (inhibitory TNF-alfa) oraz HIV. Częstość występowania ziarniniaka pierścieniowego szacuje się na 0,1% do 0,4%. Kobiety chorują częściej niż mężczyźni, a choroba może dotyczyć osób w każdym wieku. Ponad dwie trzecie pacjentów ma 30 lat lub mniej.

[Źródło: *Schmieder 2023*]

Zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (*capillaritis chronica*)

Konsekwencją zapalenia naczyń włosowatych jest powstanie plamicowych dermatoz barwnikowych (ang. *pigmented purpuric dermatoses*, PPD). PPD zwykle objawia się jako ustępująca-nawracająca, niewyczuwalna palpacyjnie płaska plamica z obustronnym rozmieszczeniem na nogach osób starszych, chociaż w literaturze istnieją też doniesienia o dziecięcej PPD. Klasyfikacja PPD jest oparta o wygląd kliniczny choroby:

- postępująca dermataza pigmentowa lub choroba Schamberg'a (najczęstsza),
- liszajowata dermataza pigmentowa Gougerot'a i Blum'a,
- obrączkowa plamica Majocchi'ego,
- egzematoidalna plamica Doucas'a i Kapetanakis'a
- liszaj złocisty.

Inne postacie są rzadkie i mają nietypowy obraz kliniczny.

[Źródło: *Spigariolo 2021*]

Owrzodzenia kończyny dolnej (niesklasyfikowane gdzie indziej)

Choroby autoimmunologiczne owrzodzenia kończyn dolnych mogą być związane z chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak choroba Dühringa i linijna IgA dermataza pęcherzowa. Wrzody tętnicze są głównie spowodowane niewydolnością tętnic, co oznacza niewystarczające dostarczanie tlenu i bogatej w składniki odżywcze krwi do tkanek. Może to wynikać z: aterosklerozy (nagromadzenia się złogów tłuszczowych w tętnicach), choroby naczyniowej obwodowej (zwężenie tętnic), wysokiego ciśnienia krwi, cukrzycy lub palenia tytoniu. Występowanie i częstość przewlekłych owrzodzeń rosną wraz ze starzeniem się populacji i większą częstością związanych z tym przewlekłych chorób, takich jak systemowe nadciśnienie tętnicze i cukrzyca. Przewlekłe owrzodzenia nóg to rany poniżej kolana, które nie goją się w ciągu sześciu tygodni. Mają one znaczący wpływ społeczny i ekonomiczny, związany z opieką ambulatoryjną i szpitalną, absencją w pracy oraz obniżoną jakością życia. Najczęstsze przyczyny: owrzodzenia żyłne, tętnicze, neuropatyczne i nadciśnieniowe stanowią 90% przypadków. Inne przyczyny to m.in. infekcje, choroby nowotworowe, choroby autoimmunologiczne i urazy. W diagnostyce kluczowe jest prawidłowe rozpoznanie przyczyny owrzodzenia, co obejmuje badania kliniczne i dodatkowe, takie jak wskaźnik kostka-ramię (ABI) i mapowanie żył. Leczenie obejmuje terapię uciskową, leczenie chirurgiczne, miejscowe leczenie rany oraz leki systemowe wspomagające gojenie. Ważne jest również zarządzanie bólem i zapobieganie nawrotom.

[Źródło: *Abbade 2020*]

1.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.525.2024.2.KSz z dnia 17.04.2024 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu leczniczego: Disulone (dapson), tabletki 100 mg we wskazaniach objętych zleceniem: choroba Duhringa, choroba Sneddon-Wilkinsona, pemfigoid, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA, choroba Haileya-Haileya, pęcherzyca, piodermia zgorzelinowa, guzkowe zapalenie naczyń, pokrzywka naczyniowa, alergiczne zapalenie naczyń, leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń, rumień guzowaty, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (capillaritis chronica), ziarniak obrączkowy, owrzodzenia kończyny dolnej (niesklasyfikowane gdzie indziej). Przedstawione dane dotyczą okresu od stycznia do grudnia 2023 r.

W przedmiotowych wskazaniach w 2023 roku, w ramach importu docelowego, wydano 188 zgód na refundację ww. produktu leczniczego dla 142 pacjentów na łączną liczbę 319 opakowań zbiorczych po 100 tabletek.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu cena produktu leczniczego Disulone, dapson, tabletki mg wynosi 119,56 zł za 100 tabletek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL z kwietnia 2024 r.).

Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Disulone w okresie styczeń - grudzień 2023 r.

Wskazanie	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań z wydana zgoda na refundację	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [zł]
Choroba Duhringa	116	157	277	33 118,12
Choroba Haileya-Haileya	1	1	1	119,56
Choroba Sneddon-Wilkinsona	1	3	7	836,92
Linijna IgA dermatoza pęcherzowa	5	8	10	1 195,60
Pemfigoid	3	3	3	358,68
Pęcherzyca	5	7	9	1 076,04
Piodermia zgorzelinowa	1	1	1	119,56
Rumień guzowaty	1	1	1	119,56
Toczeń rumieniowaty układowy	1	1	4	478,24
Zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (capillaritis chronica)	1	2	2	239,12
Zapalenie naczyń związane z IgA	2	2	2	239,12
Ziarniak obrączkowy	1	1	1	119,56
Owrodzenia kończyny dolnej, niesklasyfikowane gdzie indziej	1	1	1	119,56
Guzkowe zapalenie naczyń	1	0	0	0
Leukoklastyczne zapalenia naczyń	1	0	0	0
Pokrzywka naczyniowa	1	0	0	0
Alergiczne zapalenie naczyń	0	0	0	0
Łącznie*	142	188	319	38 139,64

Źródło: dane MZ, * oszacowanie własne analityków

2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 1-9.09.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, wykorzystując słowa kluczowe: disulone, dapsonum, management, guidelines, treatment Duhring's disease, dermatitis herpetiformis, Hailey-Hailey disease, Sneddon-Wilkinson disease, linear IgA bullous dermatosis, pemphigoid, pemphigus, pyoderma gangrenosum, erythema nodosum, systemic lupus erythematosus, inflammation of the small vessels (capillaritis chronica), IgA-related vasculitis, granuloma annulare, ulcers of the lower limb, polyarteritis nodosa, leukoclastic vasculitis, vascular urticaria, allergic vasculitis, przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (<https://www.ptderm.com.pl/>);
 - Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (<http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>);
 - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://ptneuro.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
 - European Academy of Dermatology and Venerology (www.eadv.org);
 - European League Against Rheumatism (www.eular.org);
 - European Federation of Neurological Associations (<https://www.efna.net/>);
- światowe:
 - International league of associations for rheumatology (<http://www.ilar.org/>);
 - International Society for Infectious Diseases (<http://www.isid.org/>);
- inne:
 - American Academy of Dermatology (www.aad.org);
 - British Association of Dermatologists (www.bad.org.uk);
 - American College of Rheumatology (www.rheumatology.org);
 - Centres for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/>);
 - National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
 - National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
 - Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
 - Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
 - New Zealand Guidelines Group, (<http://www.health.govt.nz/>);
 - Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>).

Dodatkowo wykonano wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki Google oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji, a także włączono publikacje odnalezione podczas wyszukiwania systematycznego w bazach danych PubMed, Ovid, The Cochrane Library.

Dla wskazań opisanych w raporcie nr OT.4311.12.2021 szukano wytycznych opublikowanych w marcu 2021 r. i nowszych, dla tocznia rumieniowatego układowego poszukiwano wytycznych klinicznych opublikowanych w styczniu 2018 r. i nowszych, dla nowo ocenianych wskazań wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej przeprowadzono bez daty odciążenia.

Odnaleziono piętnaście dokumentów odnoszących się do większości ocenianych wskazań, jednakże dla następujących wskazań nie udało się znaleźć wytycznych: choroba Duhringa, choroba Haileya-Haileya, choroba Snedдона-Wilkinsona, pęcherzyca, zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (capillaritis chronica), zapalenie naczyń związane z IgA, guzkowe zapalenie naczyń, leukoklastyczne zapalenie naczyń, alergiczne zapalenie naczyń.

Aktualizacja wytycznych praktyki klinicznej dla wskazań opisanych w raporcie nr OT.4311.12.2021:

- choroba Duhringa

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych; w raporcie nr OT.4311.12.2021 opisano wytyczne Brazylijskiego Towarzystwa Dermatologów (Brazilian Society of Dermatology) z 2019 r. wskazujące dapson jako lek pierwszego wyboru.

- choroba Sneddon-Wilkinsona

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych; w raportach nr OT.4311.12.2021 i OT.4311.5.2017 również nie opisano wytycznych klinicznych dla tego wskazania.

- pemfigoid

Dla wskazania pemfigoid odnaleziono 3 dokumenty: europejskie wytyczne dotyczące leczenia pemfigoidu EADV 2022, europejskie wytyczne dotyczące leczenia pemfigoidu błon śluzowych EADV 2021 oraz francuskie wytyczne dotyczące pemfigoidu pęcherzowego, Castel 2021. Dapson jest zalecany w adiuwantowej konwencjonalnej terapii immunosupresyjnej/immunomodulującej pemfigoidu, jako schemat drugiego wyboru w leczeniu łagodnego lub umiarkowanego pemfigoidu oraz u pacjentów z pemfigoidem zależnym od kortykosteroidów w złym stanie ogólnym i/lub u tych z przeciwwskazaniami do leków immunosupresyjnych (EADV 2022). U pacjentów z pemfigoidem błon śluzowych dapson może prowadzić do kontroli choroby w łagodnym/umiarkowanym nasileniu choroby, choć działania niepożądane są dość powszechne i konieczne jest potwierdzenie statusu G6PD przed rozpoczęciem leczenia dapsonem. Dapson można również rozważyć jako terapię pierwszego rzutu u pacjentów z ciężką postacią pemfigoidu błon śluzowych (EADV 2021). Francuskie wytyczne Castel 2021 zalecają dapson w skojarzeniu z doustnymi kortykosteroidami jako terapię kolejnego wyboru, wskazując, że warto również dapson rozważyć u pacjentów z pemfigoidem błon śluzowych.

Odnalezione wytyczne są zbieżne z wytycznymi opisanymi w raporcie nr OT.4311.12.2021.

- linijna IgA dermatოza pęcherzowa

Zaktualizowane wytyczne Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii dotyczące diagnostyki i leczenia linijnej IgA dermatოzy pęcherzowej wskazują dapson w monoterapii lub w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami jako leczenie pierwszego wyboru (EADV 2024).

Odnalezione wytyczne są zbieżne z wytycznymi opisanymi w raporcie nr OT.4311.12.2021.

- zapalenie naczyń związane z IgA

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych; w raportach nr OT.4311.12.2021 i OT.4311.5.2017 również nie opisano wytycznych klinicznych dla tego wskazania.

- choroba Haileya-Haileya

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych; w raportach nr OT.4311.12.2021 i OT.4311.5.2017 również nie opisano wytycznych klinicznych dla tego wskazania.

- pęcherzyca

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych, w raporcie nr OT.4311.12.2021 opisano cztery dokumenty zalecające zastosowanie dapsonu w tym wskazaniu.

- piodermia zgorzelinowa,

Wytyczne kliniczne Japońskiego Stowarzyszenia Dermatologów w zakresie piodermii zgorzelinowej wskazują, iż dapson ma działanie hamujące migrację neutrofilii i tłumiące działanie bakteriobójcze neutrofilii i ma zastosowanie w leczeniu piodermii zgorzelinowej powstałej w wyniku nacieku neutrofilii (JDA 2022).

- guzkowe zapalenie naczyń

Odnalezione wytyczne American College of Rheumatology i Vasculitis Foundation z 2021 roku dotyczące leczenia guzkowego zapalenia naczyń nie wskazują dapsonu jako terapii rekomendowanej.

W raporcie nr OT.4311.12.2021 opisano cztery dokumenty, które nie odnoszą się do zastosowania dapsonu w tym wskazaniu.

- pokrzywka naczyniowa

Wytyczne Brytyjskiego Stowarzyszenia Dermatologów odnośnie do leczenia przewlekłej pokrzywki wymieniają dapson wśród terapii zalecanych w trzeciej linii leczenia pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną u osób, których objawy nie są odpowiednio kontrolowane przez opcje leczenia pierwszej i drugiej linii lub gdy te drugie są przeciwwskazane lub nieodpowiednie (BAD 2021).

Wytyczne opisane w raporcie nr OT 4311.12.2021 nie odnoszą się do stosowania dapsonu w tym wskazaniu, a dwa dokumenty opisane w raporcie nr OT.4311.5.2017 zalecają dapson w tym wskazaniu.

- alergiczne zapalenie naczyń

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych. Wytyczne kliniczne opisane w raporcie nr OT.4311.12.2021 nie odnoszą się do zastosowania dapsonu w tym wskazaniu.

- leukocytoklastyczne zapalenie naczyń

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych. Wytyczne kliniczne opisane w raporcie nr OT.4311.12.2021 nie odnoszą się do zastosowania dapsonu w tym wskazaniu.

Aktualizacja wytycznych praktyki klinicznej dla wskazań opisanych w raporcie nr OT.4311.5.2017:

- toczeń rumieniowaty układowy

Dla wskazania toczeń rumieniowaty układowy odnaleziono 4 dokumenty. Zalecenia Europejskiego Stowarzyszenia Reumatologów (EULAR) z 2023 roku dotyczące leczenia toczenia rumieniowatego układowego wymieniają dapson, wśród innych terapii drugiego i trzeciego rzutu. Wytyczne brytyjskie zalecają dapson jako środek ogólnoustrojowy drugiej linii w leczeniu skórnej postaci toczenia rumieniowatego układowego, również w czasie ciąży, gdy odpowiedź na hydroksychlorochinę jest niewystarczająca oraz (niższy poziom zaleceń) jako opcję leczenia systemowego pierwszego rzutu u osób z podskórną postacią toczenia rumieniowatego układowego i toczeniem rumieniowatym układowym pęcherzowym (BAD 2021). Konsensus Bułgarskiego Stowarzyszenia Reumatologów w sprawie sposobów leczenia toczenia rumieniowatego układowego wskazuje, iż około 10% pacjentów z SLE stosuje leki inne niż kortykosteroidy i standardowe leki immunosupresyjne, a także niektóre specyficzne interwencje, w tym dapson (BSR 2019). Azjatyckie wytyczne zalecają dapson jako leczenie drugiego rzutu w opornych na leczenie skórnych postaciach toczenia rumieniowatego najlepiej w połączeniu z lekami przeciwmalarycznymi i ogólnoustrojowymi kortykosteroidami (ADA/ AADV/ CSD 2021).

Nowe wskazania ze zlecenia MZ:

- rumień guzowaty

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych.

- ziarniniak obrączkowaty

Zalecenia Amerykańskiej Akademii Lekarzy Rodzinnych dotyczące diagnostyki i leczenia ziarniniaka obrączkowatego wskazują dapson jako jedną z opcji leczenia rozlanego ziarniniaka obrączkowatego (AAFP 2006).

- zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (capillaritis chronica)

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych.

- owrzodzenia kończyny dolnej (niesklasyfikowane gdzie indziej).

Dla wskazania: owrzodzenia kończyn dolnych, niesklasyfikowane gdzie indziej odnaleziono trzy dokumenty, jednak tylko jeden z nich odnosi się do możliwości zastosowania dapsonu. Wytyczne Japońskiego Stowarzyszenia Dermatologicznego dotyczące leczenia owrzodzenia skóry związanego z chorobą tkanki łącznej/zapaleniem naczyń krwionośnych wskazują, że dapson jest zalecany w leczeniu owrzodzeń skóry związanych z zapaleniem naczyń, szczególnie w przypadkach, gdy inne terapie są nieskuteczne. Wytyczne podkreślają, że konieczne jest regularne monitorowanie poziomu methemoglobiny oraz funkcji wątroby i nerek podczas terapii dapsonem z uwagi na potencjalne skutki uboczne, takie jak anemia hemolityczna, neuropatia obwodowa i reakcje alergiczne (JDA 2016). Brytyjskie wytyczne NICE 2020 oraz brazylijskie wytyczne BSD 2020 nie wymieniają dapsonu wśród stosowanych opcji.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Aktualizacja wytycznych praktyki klinicznej dla wskazań opisanych w raporcie nr OT.4311.12.2021	
pemfigoid	
<p>EADV 2022 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy wskazali konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Network for Rare Skin Disorders (ERN)</p>	<p>Zaktualizowane wytyczne Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii (European Academy of Dermatology and Venereology, EADV) dotyczące postępowania w przypadku pemfigoidu (ang. bullous pemphigoid).</p> <p>Poniżej opisano zalecenia kliniczne dotyczące terapii dapsonem.</p> <p><u>Adiuwantowa konwencjonalna terapia immunosupresyjna/immunomodulująca</u></p> <p>Wybór terapii adiuwantowej zależy od dostępności, kwestii kosztów, ciężkości choroby, doświadczenia praktycznego i obecności konkretnych przeciwwskazań. Można rozważyć następujące opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> tetracycliny (doksycyklina 200 mg/dobę doustnie) w monoterapii lub w skojarzeniu z nikotynamidem (do 2 g/dobę doustnie).[4,62±0,93] dapson (do 1,5 mg/kg/dobę doustnie, maksymalnie 150 mg/ dobę [4,56±1,00]) <p><u>Wskazania do terapii w zależności od wyjściowego nasilenia pemfigoidu:</u></p> <p><u>pemfigoid łagodny lub umiarkowanego (punktacja w skali BPDAI < 20 lub punktacja w skali BPDAI ≥ 20 < 57):</u> jedynie dwa schematy terapeutyczne są zalecane z uwagi na udowodnioną znaczącą korzyść kliniczną:</p> <ul style="list-style-type: none"> miejscowe kortykosteroidy o wysokiej aktywności (ang. high-potency topical C) – wstępna dawka propionianu klobetazolu 20 – 30 g/ dobę dwa razy na dobę [4,68±0,62], średnie dawki doustnych kortykosteroidów – prednizon 0,5 mg/ kg/ dobę [4,90±0,36]. <p>Trzy inne schematy mogą być brane pod uwagę w monoterapii lub w skojarzeniu z miejscowymi lub doustnymi kortykosteroidami:</p> <ul style="list-style-type: none"> doksycyklina 200 mg na dobę.[3,83±1,37] metotreksat w dawce 10–12,5 mg/ tygodniowo [3,54±1,55], jeśli nie ma przeciwwskazań, w tym niewydolności nerek, w przeciwnym wypadku należy zmniejszyć dawkę lub zaniechać, dapson (1 mg do 1,5 mg/kg dobowo) [3,83±1,30]. <p><u>Pemfigoid zależny od kortykosteroidów</u></p> <p>U pacjentów, u których pemfigoid nawraca po odstawieniu lub zmniejszeniu dawki można rozważyć: Dodanie konwencjonalnego leku immunosupresyjnego może być zalecane w przypadku braku przeciwwskazań, w szczególności metotreksatu (5 do 12,5 mg tygodniowo), mykofenolanu mofetylu (1 do 3 g dziennie) lub azatiopryny (1 do 3 mg/kg dziennie), chociaż poziom dowodów jest niższy w przypadku tego ostatniego leku.</p> <p>U pacjentów w złym stanie ogólnym i/lub u tych z przeciwwskazaniami do leków immunosupresyjnych można również rozważyć doksycylinę (200 mg dziennie), dapson (1 mg do 1,5 mg/kg dziennie) lub omalizumab. Przepisywanie dapsonu wymaga starannego rozważenia i ścisłego monitorowania (patrz powyżej)</p> <p><u>Siła zaleceń, poziom rekomendacji:</u></p> <p><u>Autorzy użyli poniższych składni, aby określić poziom dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Silne zalecenia z dużych, randomizowanych, prospektywnych, wieloośrodkowych badań (poziom dowodów 1): „zaleca się”; Zalecenia w oparciu o małe, randomizowane lub nierandomizowane, prospektywne, wieloośrodkowe lub duże, retrospektywne, wieloośrodkowe badania: „może być zalecane”; Zalecenie w oparciu o serie przypadków lub małe, retrospektywne, jednoośrodkowe badania: „może być rozważone” lub gdy nie udało się osiągnąć konsensusu; Zalecenie negatywne: „nie jest zalecane” <p><u>Autorzy przypisali poszczególnym stwierdzeniom wartości liczbowe (od 0 do 5), na tej podstawie wyodrębniono stwierdzenia, które znalazły się w zaktualizowanych wersjach wytycznych (zawierają stwierdzenia, dla których wartość liczbową wyniosła >4).</u></p>
<p>EADV 2021 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy wskazali konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<p>Wytyczne Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii (European Academy of Dermatology and Venereology, EADV) dotyczące postępowania w przypadku pemfigoidu błon śluzowych (ang. mucous membrane pemphigoid, MMP).</p> <p>Poniżej opisano wytyczne dotyczące terapii dapsonem.</p> <ul style="list-style-type: none"> Dapson może prowadzić do kontroli choroby w łagodnym/umiarkowanym MMP, jednak działania niepożądane są dość powszechne. Konieczne jest potwierdzenie statusu G6PD przed rozpoczęciem leczenia dapsonem. [4] Dapson, w dawce 1-1,5 mg/kg/dzień, w monoterapii lub w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami, może być zalecany jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku łagodnego/umiarkowanego MMP. Wymagane jest uważne monitorowanie możliwych skutków ubocznych. [C]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																		
	<ul style="list-style-type: none"> W przypadkach opornych na leczenie można dodać doustne kortykosteroidy, mykofenolan mofetylu lub azatioprynę. [C] W ciężkiej postaci MMP jako leczenie pierwszego rzutu można rozważyć zastosowanie dapsonu w połączeniu z doustnymi kortykosteroidami lub cyklofosfamidem. [C] W przypadkach opornych na leczenie, można dodać rytuksymab (pierwsza linia), dożylnie podawane immunoglobuliny (druga linia) lub inhibitor TNF-alfa (trzecia linia). [C] <p>Na poniższym schemacie przedstawiono algorytm postępowania.</p> <table border="1" data-bbox="488 465 1441 891"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="488 465 1441 506">Zastosowanie dapsonu w leczeniu MMP</th> </tr> <tr> <th data-bbox="488 506 660 546"></th> <th data-bbox="660 506 1043 546">łagodna i umiarkowana postać MMP</th> <th data-bbox="1043 506 1441 546">ciężka postać MMP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="488 546 660 674">1 linia leczenia</td> <td data-bbox="660 546 1043 674">dapson lub metotreksat lub tetracyclina i/ lub miejscowo działające kortykosteroidami (CS)</td> <td data-bbox="1043 546 1441 674">dapson w połączeniu z: doustnym lub dożylnym cyklofosfamidem i/lub doustnymi kortykosteroidami (CS)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="488 674 660 808">2 linia leczenia</td> <td data-bbox="660 674 1043 808">dapson i tetracyklina, dapson i miejscowo CS, dapson i doustnie CS albo MMF lub azatiopryna z doustnymi CS</td> <td data-bbox="1043 674 1441 808">dapson i rytuksymab</td> </tr> <tr> <td data-bbox="488 808 660 848">3 linia leczenia</td> <td data-bbox="660 808 1043 848">-</td> <td data-bbox="1043 808 1441 848">dodatkowo immunoglobina dożylna</td> </tr> <tr> <td data-bbox="488 848 660 891">4 linia leczenia</td> <td data-bbox="660 848 1043 891">-</td> <td data-bbox="1043 848 1441 891">dodatkowo inhibitor TNF-α</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Siła zaleceń, poziom rekomendacji:</u> Autorzy w celu określenia poziomu dowodów użyli metodologii zawartej w opracowaniu Oxford Center for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence</p>	Zastosowanie dapsonu w leczeniu MMP				łagodna i umiarkowana postać MMP	ciężka postać MMP	1 linia leczenia	dapson lub metotreksat lub tetracyclina i/ lub miejscowo działające kortykosteroidami (CS)	dapson w połączeniu z: doustnym lub dożylnym cyklofosfamidem i/lub doustnymi kortykosteroidami (CS)	2 linia leczenia	dapson i tetracyklina, dapson i miejscowo CS, dapson i doustnie CS albo MMF lub azatiopryna z doustnymi CS	dapson i rytuksymab	3 linia leczenia	-	dodatkowo immunoglobina dożylna	4 linia leczenia	-	dodatkowo inhibitor TNF- α
Zastosowanie dapsonu w leczeniu MMP																			
	łagodna i umiarkowana postać MMP	ciężka postać MMP																	
1 linia leczenia	dapson lub metotreksat lub tetracyclina i/ lub miejscowo działające kortykosteroidami (CS)	dapson w połączeniu z: doustnym lub dożylnym cyklofosfamidem i/lub doustnymi kortykosteroidami (CS)																	
2 linia leczenia	dapson i tetracyklina, dapson i miejscowo CS, dapson i doustnie CS albo MMF lub azatiopryna z doustnymi CS	dapson i rytuksymab																	
3 linia leczenia	-	dodatkowo immunoglobina dożylna																	
4 linia leczenia	-	dodatkowo inhibitor TNF- α																	
<p>Castel 2021 (Francja)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> kilku autorów wskazało konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Zaktualizowane wytyczne Francuskiej Grupy Badawczej ds. Chorób Pęcherzowych Autoimmunologicznych Skóry (The French Study Group on Autoimmune Bullous Skin Diseases) dotyczące postępowania w przypadku pemfigoidu pęcherzowatego (ang. bullous pemphigoid, BP)</p> <p>Poniżej opisano zalecenia kliniczne dotyczące terapii dapsonem.</p> <p><u>Leczenie rozległego pemfigoidu pęcherzowego (≥ 10 nowych pęcherzy dziennie):</u> Proponowane są dwie terapie pierwszego wyboru:</p> <ul style="list-style-type: none"> miejscowe kortykosteroidy IV klasy o dużym potencjale (krem z propionianem klobetazolu 0,05%) [A] terapia skojarzona kremem z propionianem klobetazolu i metotreksatem [A] <p>Wśród opcji, które nie są zalecane jako terapia pierwszego wyboru wymieniono m.in. dapson w skojarzeniu z doustnymi kortykosteroidami. (4,5 \pm 1,3)</p> <p>Skuteczność dapsonu w leczeniu BP jest niepewna. Mimo że niemieckie badanie sugerowało, że dapson może zmniejszać zapotrzebowanie na kortykosteroidy, wskaźnik całkowitej remisji po roku wynosił tylko 14,8%. (B/C)</p> <p>Dapson może powodować poważne działania niepożądane, zwłaszcza u osób starszych, w szczególności zaburzenia hematologiczne (anemia hemolityczna, methemoglobinemia, agranulocytoza), a także problemy trawienne, neuropatie i reakcje skórne.</p> <p>Mimo braku silnych dowodów, dapson może być rozważany u pacjentów z zajęciem błon śluzowych. (4,5 \pm 0,8)</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> Autorzy przypisali poszczególnym stwierdzeniom wartości liczbowe (od 0 do 5), na tej podstawie wyodrębniono stwierdzenia, które znalazły się w zaktualizowanych wersjach wytycznych (zawierają stwierdzenia, dla których wartość liczbową wyniosła >4).</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> nie wskazano</p>																		
linijna IgA dermatoza pęcherzowa																			
<p>EADV 2024 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<p>Zaktualizowane wytyczne Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii (European Academy of Dermatology and Venereology, EDAV) dotyczące diagnostyki i leczenia linijnej IgA dermatozy pęcherzowej (ang. linear IgA dermatosis, LAD)</p> <p>Poniżej opisano zalecenia kliniczne dotyczące terapii dapsonem.</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pierwsza linia: dapson w monoterapii lub w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami [silny konsensus, $\uparrow\uparrow$] 																		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Zalecenia dotyczące terapii dapsonem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dapson jest zalecany jako pierwsza linia terapii LAD u wszystkich pacjentów z normalną aktywnością G6PD. [siny konsensus, ↑↑↑] • Przed rozpoczęciem terapii dapsonem należy ocenić aktywność G6PD. [silny konsensus ↑↑↑] • Zalecana dawka początkowa dapsonu wynosi 25-50 mg/dobę u osób dorosłych, 0,5-1 mg/kg u dzieci. Jeżeli nie jest dostępny gotowy lek zapewniający odpowiednią dawkę dla dziecka, należy przygotować lek recepturowy. [silny konsensus, ↑↑↑] • Zaleca się uzyskanie dawki dobowej dapsonu 0,5-2 mg/kg u osób dorosłych. [konsensus, ↑↑] • Przerwanie terapii można rozważyć, gdy wynik testu DIF jest negatywny w miejscu, w którym poprzednio wynik testu był pozytywny. [zgoda większości, ↑] <p><u>Poziom rekomendacji:</u> ↑↑↑: <i>bardzo silna rekomendacja (praktycznie obowiązkowa)</i> ↑↑: <i>silna rekomendacja (możliwe są odstępstwa)</i> ↑: <i>słaba rekomendacja (postępowanie dozwolone, ale nie jest zalecane jako zasada)</i></p> <p><u>Siła konsensusu:</u> <i>Silny konsensus: zgoda > 95% uczestników</i> <i>Konsensus: zgoda >75-95% uczestników</i> <i>Zgoda większości uczestników: 50-75%</i></p>
guzkowe zapalenie naczyń	
<p>ACR/VFG 2021 (Stany Zjednoczone Ameryki) <u>Konflikt interesów:</u> brak <u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<p>Wytyczne Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego oraz Fundacji ds. Zapaleń Naczyń (American College of Rheumatology i Vasculitis Foundation, ACR/VFG) dotyczące leczenia guzkowego zapalenia naczyń (ang. polyarteritis nodosa, PAN).</p> <p>W dokumencie przedstawiono 16 zaleceń i 1 nieocenione stanowisko dotyczące PAN.</p> <p>Wytyczne nie odnoszą się do dapsonu jako terapii rekomendowanej.</p> <p>W leczeniu ciężkiej postaci PAN zaleca się wczesne rozpoczęcie leczenia cyklofosfamidem i glikokortykosteroidami, aby zmniejszyć toksyczność i poprawić skuteczność.</p> <p>U pacjentów z ciężką postacią PAN oporną na leczenie glikokortykosteroidami i nieglikokortykosteroidowymi lekami immunosupresyjnymi innymi niż cyklofosfamid, warunkowo zalecamy zamianę nieglikokortykosteroidowego leku immunosupresyjnego na cyklofosfamid zamiast zwiększania dawki samych glikokortykosteroidów.</p> <p>W leczeniu łagodnego PAN zaleca się stosowanie leków immunosupresyjnych i glikokortykosteroidów, aby zminimalizować użycie glikokortykosteroidów i ich toksyczność.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> <i>Silna rekomendacja: powstała w oparciu o umiarkowane do wysokiej jakości dowody (np. wiele randomizowanych badań kontrolowanych). W przypadku zdecydowanego zalecenia, rekomendowane postępowanie byłoby stosowane do wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów.</i> <i>Umiarkowana rekomendacja: powstała w oparciu o dowody niższej jakości lub bliski balans między pożądanymi a niepożądanymi wynikami. W przypadku umiarkowanej rekomendacji, zalecany sposób postępowania byłby stosowany dla większości pacjentów, ale alternatywa stanowi rozsądne rozważenie.</i> <i>Użyto metodologii GRADE do oceny jakości dowodów i formułowania zaleceń, które wymagały konsensusu ≥70% w panelu głosującym.</i></p>
piodermia zgorzelinowa	
<p>JDA 2022 (Japonia) <u>Konflikt interesu:</u> autorzy zadeklarowali konflikty interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>Wytyczne kliniczne Japońskiego Stowarzyszenia Dermatologów (Japanese Dermatological Association, JAD) w zakresie piodermii zgorzelinowej (ang. pyoderma gangrenosum, PG)</p> <p>Poniżej opisano wytyczne odnoszące się do zastosowania dapsonu</p> <p>Dapson ma działanie hamujące migrację neutrofilii i tłumiące działanie bakteriodobójcze neutrofilii i ma zastosowanie w leczeniu PG powstałej w wyniku nacieku neutrofilii.</p> <p>W retrospektywnej analizie 27 pacjentów PG, leczenie dapsonem przyniosło pełną remisję u 4 (16%) pacjentów, częściową remisję u 22 (81%), natomiast 1 pacjent nie odpowiedział na leczenie. Reakcje niepożądane wystąpiły u 33% pacjentów, co w jednym przypadku doprowadziło do przerwania terapii.[C]</p> <p><u>Poziom dowodów/ siła zaleceń:</u> C: <i>istnieją dowody wysokiej jakości wskazujące na nieskuteczność lub szkodliwość</i></p>
pokrzywka	
<p>BAD 2021 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne Brytyjskiego Stowarzyszenia Dermatologów (The British Association of Dermatologists, BAD) odnośnie do leczenia przewlekłej pokrzywki.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><u>Konflikt interesu:</u> autorzy zadeklarowali konflikty interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Poniżej opisano wytyczne odnoszące się do zastosowania dapsonu.</p> <p><u>Trzecia linia leczenia pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną</u></p> <p>(†) Należy rozważyć następujące opcje u osób, których objawy nie są odpowiednio kontrolowane przez opcje leczenia pierwszej i drugiej linii lub gdy te drugie są przeciwwskazane lub nieodpowiednie (w kolejności alfabetycznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> • azatiopryna • dapson • doksepina (istnieją jednak obawy dotyczące wpływu na ośrodkowy układ nerwowy, jak w przypadku leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji) • hydroksychlorochina (szczególnie w przypadku pokrzywki występującej w toczniu rumieniowatym układowym) • dożylnie podawana immunoglobulina • metotreksat • mykofenolan mofetylu • wąskopasmowe promieniowanie ultrafioletowe (UV)B (zwykle cykl około 30 zabiegów, powtarzanych po 12 miesiącach, jeśli to konieczne, ale nie w przypadku leczenia ciągłego) • doustny takrolimus • sulfasalazyna • kwas traneksamowy (tylko w przypadku przeważającego obrzęku naczynioruchowego). <p><u>Opóźniona pokrzywka uciskowa</u></p> <p>(†) Należy rozważyć dapson lub sulfasalazynę.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>↑↑: <i>silna rekomendacja przemawiająca za stosowaniem interwencji</i> ↑: <i>słaba rekomendacja przemawiająca za użyciem rekomendacji</i> GPP: <i>nieformalny konsensus, zalecenie dobrej praktyki</i></p>
Aktualizacja wytycznych opisanych w raporcie nr.OT.4311.5.2017	
toczeń rumieniowaty układowy	
<p>ADA/ AADV/ CSD 2021 (międzynarodowe)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> ADA, AADV, the Lupus Erythematosus Research Center of Chinese Society of Dermatology, CSD, ponadto poszczególni autorzy otrzymywali finansowanie z innych źródeł</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia postaci skórnej tocznia rumieniowatego opracowane wspólnie przez Azjatyckie Stowarzyszenie Dermatologów (the Asian Dermatological Association, ADA), Azjatycką Akademię Dermatologii i Wenerologii (the Asian Academy of Dermatology and Venereology, AADV) oraz Centrum Badawcze Poświęcone Toczniovi Chińskiego Towarzystwa Dermatologów tthe Lupus Erythematosus Research Center of Chinese Society of Dermatology, CSD).</p> <p>Poniżej przytoczono fragmenty odnoszące się do zastosowania dapsonu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dapson zalecany jest jako leczenie drugiego rzutu w opornych na leczenie CLE, zwłaszcza zmian pęcherzowych CLE lub tocznia rumieniowatego układowego (BSLE), najlepiej w połączeniu z lekami przeciwmalarycznymi i ogólnoustrojowymi kortykosteroidami (97% konsensus). • W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnych skutków ubocznych, zaleca się zbadanie aktywności G6PD i alleli HLA-B*13:01 przed rozpoczęciem leczenia dapsonem (100% konsensus). • Zaleca się rozpoczęcie leczenia od niskiej dawki (50 mg/dobę) dapsonu i zwiększanie dawki w zależności od odpowiedzi na leczenie i występujące skutki uboczne. Dawka dapsonu nie może przekraczać górnego limitu 1,5 mg/kg/dobę (100% konsensusu). <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p><i>Dla każdego proponowanego zalecenia przeprowadzono głosowanie. Rekomendacje, dla których uzyskano co najmniej 90% zgodności uznano za silny konsensus, a rekomendacje, dla których uzyskano 70-89% za konsensus. Wszystkie zalecenia uzyskały >80% zgodności</i></p>
<p>EULAR 2023 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> dofinansowanie EULAR</p>	<p>Zalecenia Europejskiego Stowarzyszenia Reumatologów (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) dotyczące leczenia tocznia rumieniowatego układowego (ang. systemic lupus erythematosus, SLE): aktualizacja z 2023 r.</p> <p>Poniżej opisano zalecenia odnoszące się do terapii dapsonem.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie aktywnej choroby skóry powinno obejmować środki miejscowe (glikokortykoidy, inhibitory kalcyneuryny) (2b/B), leki przeciwmalaryczne (hydroksychlorochina, chlorochina) (1a/A) i/lub ogólnoustrojowe glikokortykoidy (4/C) w razie potrzeby, w skojarzeniu z anifrolumabem (1a/A), belimumabem (1a/B), metotreksatem (1b/B) lub mykofenolanem (4/C), które są rozważane jako terapia drugiego rzutu.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W leczeniu drugiego i trzeciego rzutu wymieniono dapson, retinoidy, inhibitor kalcyneuryny, azatioprynę, cyklofosfamid i rytuksymab, najlepiej we współpracy z dermatologami doświadczonymi w leczeniu skórnej postaci SLE. [zgodność: 96,3%, średni (SD) poziom zgodności: 9,35 (1,06)]</p> <p><u>Sila rekomendacji:</u> Oceniano zgodność panelistów biorących udział w dyskusji, za rekomendację przyjmowano stwierdzenia, dla których uzyskano min. 75% zgodność uczestników. Jeżeli w pierwszej rundzie nie uzyskano założonej zgodności, dokonywano poprawek o poddawano ponownemu głosowaniu. Wówczas wystarczyło 66% zgodności, aby stwierdzenie zostało uznane za rekomendację. Każdy panelista wskazywał poziom zgodności w skali od 0 (brak zgody) do 10 (100% zgoda).</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> Poziom dowodów określono z wykorzystaniem narzędzia the Oxford Evidence-based Medicine grading levels.</p>
<p>BAD 2021 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<p>Wytyczne Brytyjskiego Stowarzyszenia Dermatologów (British Association of Dermatologists, BAD) dotyczące leczenia skórnej postaci toczenia rumieniowatego (ang. cutaneous lupus erythematosus, CLE)</p> <p>Poniżej opisano zalecenia związane ze stosowaniem dapsonu.</p> <ul style="list-style-type: none"> (GPP): Należy rozważyć dapson jako środek ogólnoustrojowy drugiej linii w leczeniu CLE w czasie ciąży, gdy odpowiedź na hydroksychlorochinę jest niewystarczająca. Konieczne jest jednocześnie przepisywanie kwasu foliowego w dawce 5 mg dziennie. (GPP): Należy rozważyć dapson (standardowa dawka początkowa to 50 mg/ dobę, zwiększana do 150 mg/ dobę, w zależności od odpowiedzi i tolerancji) jako opcję leczenia systemowego pierwszego rzutu u osób z SCLE i SLE pęcherzowym. (↑): Należy rozważyć dapson jako opcję leczenia systemowego drugiego rzutu u osób z CLE. (↑↑): U pacjentów z CLE przyjmujących dapson należy monitorować objawy niedokrwistości hemolitycznej, methemoglobinemii i agranulocytozy, szczególnie w pierwszych 3 miesiącach leczenia. <p><u>Sila rekomendacji:</u> ↑↑: silna rekomendacja przemawiająca za stosowaniem interwencji ↑: słaba rekomendacja przemawiająca za użyciem rekomendacji GPP: nieformalny konsensus, zalecenie dobrej praktyki</p>
<p>BSR 2019 (Bułgaria) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Konsensus Bułgarskiego Stowarzyszenia Reumatologów (Bulgarian Society of Rheumatology, BSR) w sprawie sposobów leczenia toczenia rumieniowatego układowego (ang. systemic lupus erythematosus, SLE).</p> <p>Poniżej wskazano zalecenia związane ze stosowaniem dapsonu.</p> <p>Terapie stosowane w leczeniu SLE:</p> <p>(...) Około 10% pacjentów z SLE stosuje leki inne niż kortykosteroidy i standardowe leki immunosupresyjne, a także niektóre specyficzne interwencje.</p> <p>Dapson (wymieniony na pierwszym miejscu):</p> <ul style="list-style-type: none"> Mechanizm działania: hamuje reakcje zapalne w mezoenchymie (skóra, tkanka podskórna, naczynia, itp.), blokuje aktywację alternatywnej ścieżki dopełniacza, stymuluje cytotoksyczność neutrofilii, działa łagodnie anty-TNF. Schemat dawkowania: od 50 do 100 mg dziennie. Zastosowanie: każde zapalenie naczyń, toczeń pęcherzowy, toczeniowe zapalenie tkanki podskórnej, pokrzywka, owrzodzenie jamy ustnej. <p><u>Sila zaleceń:</u> Nie wskazano</p>
Nowe wskazania ze zlecenia MZ	
ziarniniak obrączkowaty	
<p>AAFP 2006 <u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Zalecenia Amerykańskiej Akademii Lekarzy Rodzinnych (The American Academy of Family Physicians, AAFP) dotyczące diagnostyki i leczenia ziarniniaka obrączkowatego (ang. granuloma annulare, GA).</p> <p>Poniżej wskazano zalecenia związane ze stosowaniem dapsonu.</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie rozsianego ziarniniaka obrączkowatego powinno być podejmowane w konsultacji z dermatologiem; dostępne opcje obejmują dapson, retinoidy, leki przeciwmalaryczne, takrolimus i pimekrolimus. [C] <p><u>Poziom dowodów:</u> A = spójne, wysokiej jakości dowody ukierunkowane na pacjenta; B = niespójne lub dowody o ograniczonej jakości ukierunkowane na pacjenta; C = konsensus, dowody ukierunkowane na chorobę, standardowa praktyka.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
owrzodzenia kończyny dolnej niesklasyfikowane gdzie indziej	
<p>BSD 2020 (Brazylia) <u>Konflikt interesów:</u> brak <u>Źródło finansowania:</u> Brak</p>	<p>Konsensus Brazylijskiego Towarzystwa Dermatologów (Brazilian Society of Dermatology, BSD) dotyczący leczenia przewlekłych owrzodzeń kończyn dolnych.</p> <p>Dokument zawiera zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia różnych typów owrzodzeń, w tym terapii uciskowej, leczenia chirurgicznego, leków systemowych oraz ogólnych zasad leczenia miejscowego.</p> <p>Wśród zalecanych metod leczenia nie wymieniono dapsonu.</p> <p>Zalecane metody leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia uciskowa: Jest podstawową metodą leczenia owrzodzeń żylnych. Stosuje się bandaże uciskowe i elastyczne pończochy uciskowe, które poprawiają hemodynamikę żylną. • leczenie miejscowe: Obejmuje oczyszczanie, techniki usuwania martwej tkanki oraz opatrunki minimalizujące infekcje i wspomagające gojenie. • leki systemowe: Niektóre leki, takie jak flawonoidy i pentoksylina, mogą wspomagać gojenie owrzodzeń żylnych. • środki uzupełniające: Odpoczynek z uniesioną nogą, krótkie spacerowanie oraz odpowiednia higiena i pielęgnacja skóry są kluczowe dla poprawy stanu pacjenta <p><i>Poziom zaleceń / siła rekomendacji:</i> <i>Metodologia DELPHI: Konsensus został osiągnięty przez siedmiu specjalistów z sześciu uniwersytetów, którzy przeanalizowali literaturę i zastosowali zmodyfikowaną metodologię DELPHI.</i> <i>Osiągnięcie konsensusu wymagało zgodności wśród co najmniej 70% członków panelu.</i></p>
<p>JDA 2016 (Japonia) <u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>Wytyczne Japońskiego Stowarzyszenia Dermatologicznego (Japanese Dermatological Association, JDA) w leczeniu owrzodzenia skóry związanego z chorobą tkanki łącznej/zapaleniem naczyń krwionośnych (ang. skin ulcers associated with connective tissue disease/vasculitis).</p> <p>Poniżej opisano wytyczne odnoszące się do zastosowania dapsonu.</p> <p>Dapson jest zalecany w leczeniu owrzodzeń skóry związanych z zapaleniem naczyń, szczególnie w przypadkach, gdy inne terapie są nieskuteczne.</p> <p>Dawkowanie: standardowa dawka dapsonu wynosi 50-100 mg dziennie, dostosowana do indywidualnych potrzeb pacjenta.</p> <p>Konieczne jest regularne monitorowanie poziomu methemoglobiny oraz funkcji wątroby i nerek podczas terapii dapsonem.</p> <p>Należy zwracać uwagę na potencjalne skutki uboczne, takie jak anemia hemolityczna, neuropatia obwodowa i reakcje alergiczne.</p> <p><i>Poziom zaleceń / siła rekomendacji:</i> <i>Poziom zaleceń: V</i> <i>Siła rekomendacji: C1</i> <i>V. badania opisowe (raporty przypadków i badania serii przypadków)</i> <i>C1. Zalecane jako opcja pomimo braku dobrych dowodów (istnieją dowody niższego poziomu III-IV, kilka dobrych dowodów poziomu V lub dowody poziomu VI zatwierdzone przez komitet).</i></p>
<p>NICE 2020 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Opieki (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych w leczeniu owrzodzeń kończyn dolnych.</p> <p>Wytyczne dotyczą strategii przepisywania antybiotyków dla dorosłych z infekcjami owrzodzeń nóg, mającą na celu optymalizację stosowania antybiotyków i zmniejszenie oporności bakterii na antybiotyki.</p> <p>Wytyczne nie wymieniają dapsonu.</p> <p><i>Poziom zaleceń / siła rekomendacji:</i> <i>Nie wskazano</i></p>

Skróty: BP - bullous pemphigoid, pęcherzyca zwykła (pemfigoid pęcherzowaty), BPDAl – ang. Bullous Pemphigoid Disease Area Index, Wskaźnik Obszaru Choroby Pęcherzowej Pemfigoid, BSLE / SLE - toczeń rumieniowaty układowy, CLE - zmiany pęcherzowe, CS – kortykosteroidy, DIF test - test używany do wykrywania zakażeń wywołanych przez bakterie Clostridium difficile, GA - ang. granuloma annulare, ziarniniak obrączkowy, G6PD - Niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, fawizm, LAD - ang. linear IgA dermatosis, dermatoza pęcherzowa, MMP - mucous membrane pemphigoid, pemfigoid błon śluzowych, PAN - ang. polyarteritis nodosa, guzkowe zapalenie naczyń, PG - piodermia zgorzeliowa, TNF Inhibitory – leki hamujące działanie czynnika martwicy nowotworów

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W dniach 23 sierpnia – 03 września 2024 r. analitycy Agencji przeprowadzili w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library:

- aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Disulone we wskazaniach: choroba Duhringa, choroba Sneddona-Wilkinsona, pemfigoid, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA, choroba Haileya-Haileya, pęcherzyca, piodermia zgorzelinowa, guzkowe zapalenie naczyń, pokrzywka naczyniowa, alergiczne zapalenie naczyń, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 18.03.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4211.12.2021 (w przypadku toczenia rumieniowatego układowego 03.01.2018 r. tj. po dacie wyszukiwania w raporcie nr OT.4311.5.2017). Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do aktualizacji przeglądu.

Tabela 3. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej (aktualizacja)

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> choroba Duhringa choroba Sneddona-Wilkinsona pemfigoid linijna IgA dermatoza pęcherzowa zapalenie naczyń związane z IgA choroba Haileya-Haileya pęcherzyca, piodermia zgorzelinowa guzkowe zapalenie naczyń pokrzywka naczyniowa alergiczne zapalenie naczyń leukocytoklastyczne zapalenie naczyń toczeń rumieniowaty układowy 	Populacja inna niż zdefiniowano.
Interwencja	Produkt leczniczy Disulone (dapson) podawany doustnie w monoterapii lub w skojarzeniu z inną substancją.	Inna niż wskazano.
Komparatory	Nie ograniczono.	Nie ograniczono.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż zdefiniowano, np. doniesienia dotyczące wyłącznie mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki.
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne/ metaanalizy W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA, dotyczące skuteczności klinicznej, tj.: <ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, badania kliniczne jednoramienne, badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej badania przekrojowe opisy przypadków 	Badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, analizy ekonomiczne, artykuły pogładowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji.

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> publikacje pełnotekstowe publikacje w języku polskim lub angielskim publikacje opublikowane po 18.03.2021 r. (po 03.01.2018 r. w przypadku toczenia rumieniowatego układowego) 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych, publikacje w językach innych niż polski i angielski

- 2) przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Disulone we wskazaniach: rumień guzowaty, zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (capillaritis chronica), ziarniak obrączkowaty, owrzodzenia kończyny dolnej (niesklasyfikowane gdzie indziej). Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do analizy.

Tabela 4. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej (nowe wskazania)

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> rumień guzowaty zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (capillaritis chronica) ziarniak obrączkowaty owrzodzenia kończyny dolnej (niesklasyfikowane gdzie indziej) 	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
Interwencja	Produkt leczniczy Disulone (dapson) podawany doustnie w monoterapii lub w skojarzeniu z inną substancją.	Inna niż wskazano.
Komparatory	Nie ograniczono.	Nie ograniczono.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż zdefiniowano, np. doniesienia dotyczące wyłącznie mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki.
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne/ metaanalizy W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA, dotyczące skuteczności klinicznej, tj.: <ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, badania kliniczne jednoramienne, badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej badania przekrojowe opisy przypadków 	<ul style="list-style-type: none"> Badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, analizy ekonomiczne, artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> publikacje pełnotekstowe publikacje w języku polskim lub angielskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych, publikacje w językach innych niż polski i angielski

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 8.1 do niniejszego opracowania.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono następujące publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- Kotze 2021 – badanie retrospektywne mające na celu zbadanie profilu klinicznego pacjentów z chorobą Duhringa skierowanych do gastroenterologa oraz ocena odpowiedzi na leczenie;

- Lobefaro 2022 – opis przypadku pacjentki z chorobą Haileya- Haileya
- Radević 2024 - badanie retrospektywne mające na celu analizę cech klinicznych i długoterminowych wyników u pacjentów z podrogową dermatozą krostkową;
- Wang 2023 - retrospektywne, jednoośrodkowe badanie obserwacyjne mające na celu ocenę obrazu klinicznego i histopatologicznego, leczenia i wyników leczenia u pacjentów pediatrycznych z linijną IgA dermatozą pęcherzową;
- Momin 2023 – opis przypadku 67-letniej pacjentki z przerzutowym rakiem jajnika i endometrium, u której rozwinęła się linijna IgA dermataza pęcherzowa;
- Oren-Shabtai 2020 - przegląd systematyczny dowodów oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania różnych metod leczenia pemfigoidu pęcherzowego u pacjentów w podeszłym wieku;
- Marti-Marti 2022 - opis przypadku pacjentki pediatrycznej z pemfigoidem błon śluzowych w okolicach sromu;
- Rodriguez Bais 2021 – opis przypadku pacjentki pediatrycznej z pemfigoidem błon śluzowych w okolicach genitalnych i w jamie ustnej;
- Hignett 2021 – przegląd systematyczny mający na celu ocenę cech klinicznych i postępowanie u pacjentów pediatrycznych ze zidentyfikowaną pęcherzycą;
- Kridin 2021 – retrospektywne badanie kohortowe mające na celu porównanie różnych schematów leczenia pod kątem kontynuacji terapii, ocena czynników mających wpływ na przerwanie terapii u dorosłych pacjentów z pęcherzycą leczonych doustnymi kortykosteroidami w skojarzeniu z innymi lekami;
- Bettuzzi 2022 - retrospektywne badanie obserwacyjne mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków u pacjentów ze skórą postacią guzkowego zapalenia naczyń/tętnic (cPAN);
- Yoshida 2022 – opis serii przypadków pacjentów pediatrycznych z zapaleniem naczyń związanym z IgA z Japonii;
- Semblano Bittencourt 2023 – opis przypadku 65-letniej pacjentki z rumieniem wyniosłym i długotrwałym (erythema elevatum diutinum, EED), rzadką postacią leukoklastycznego zapalenia naczyń i reumatoidalnym zapaleniem stawów;
- Gosnell 2023 – opis przypadku pacjentki pediatrycznej z pokrzywką naczyńniową (urticaria vasculitis) oraz zespołem zapalenia wieloukładowego u dzieci (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C), które pojawiły się w przebiegu COVID-19;
- Ruzicka 1981 – opis przypadku pacjentki z pokrzywką naczyńniową i toczniem rumieniowatym układowym;
- Panombualert 2022 - badanie retrospektywne mające na celu ocenę cech klinicznych, diagnostycznych i uzyskanych wyników leczenia pacjentów pediatrycznych z pęcherzową postacią tocznia rumieniowatego układu;
- Choon 2009 – opis serii przypadków dorosłych pacjentów z fenomenem Lucio (podtyp rumienia guzowatego);
- Lukacs 2015 – przegląd systematyczny mający na celu podsumowanie stosowanych metod leczenia u pacjentów z uogólnionym ziarniniakiem obrączkowatym.

3.3. Wyniki badań

Tabela 5. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Aktualizacja dowodów naukowych dla wskazań opisanych w raporcie nr OT.4311.12.2021			
Choroba Duhringa (opryszczkowe zapalenie skóry)			
<p>Kotze 2021</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak</p> <p><u>Konflikt</u> <u>interesów:</u> autorzy zgłosili brak konfliktu interesów</p>	<p>Typ badania: badanie retrospektywne,</p> <p>Populacja: N=33</p> <p>Pacjenci z opryszczkowym zapaleniem skóry skierowani do gastroenterologa w prywatnym gabinecie w Curitiba, Brazylia, u których badano odpowiedź na leczenie.</p> <p>Średni wiek pacjentów: 40,8±12,61 lat.</p> <p>Interwencja: dieta bezglutenowa (GFD): zalecana wszystkim pacjentom jako podstawowe leczenie. dapson: stosowany u pacjentów, u których GFD nie przynosiła poprawy (n=22/33) azatiopryna: Przepisywana w przypadkach opornych na leczenie, gdy GFD i dapson nie były skuteczne (n=2/33)</p> <p>Po ustąpieniu objawów skórnych dapson i azatiopryna były odstawiane, pacjenci kontynuowali GFD</p> <p>Okres obserwacji: lata 2010-2019.</p>	<p>Cel badania: Zbadanie profilu klinicznego pacjentów z chorobą Duhringa skierowanych do gastroenterologa oraz ocena odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Wyniki leczenia dapsonem: po 30 dniach od włączenia dapsonu u 18 (81,8%) pacjentów zaobserwowano poprawę.</p> <p>1 pacjent przerwał terapię dapsonem z powodu działań niepożądanych, 3 pacjentów nie odpowiedziało i zastosowano u nich azatioprynę,</p> <p>Wnioski autorów: Leczenie oparte na GFD i dapsonie było skuteczne u większości pacjentów.</p>	<p>Wybrane wyniki: 1 pacjent musiał przerwać stosowanie dapsonu z powodu wystąpienia żółtaczki dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia, dapson został zastąpiony sulfasalazyną.</p>
Choroba Haileya-Haileya			
<p>Lobefaro 2022</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Brak informacji</p> <p><u>Konflikt</u> <u>interesów:</u> autorzy zgłosili brak konfliktu interesów</p>	<p>Typ badania: opis przypadku</p> <p>Populacja: N=1</p> <p>Pacjentka z chorobą Haileya-Haileya zdiagnozowaną w wieku 29 lat, wiek pacjentki: 42 lata</p> <p>Interwencja: leczenie fotodynamiczne (PDT) i zastrzyki z toksyny botulinowej typu A (BTXA), następnie terapia podtrzymująca dapsonem w dawce 75 mg dziennie.</p> <p>Okres obserwacji: 1 miesiąc</p>	<p>Cel badania: przedstawienie przypadku</p> <p>Wyniki leczenia: obserwowano znaczną poprawę w obszarach leczonych sekwencyjnie PDT i BTXA, w porównaniu do obszarów leczonych tylko BTXA.</p> <p>Wnioski autorów: autorzy sugerują, że sekwencyjna terapia PDT i BTXA, wspomagana dapsonem jako terapią podtrzymującą, może być nową skuteczną metodą leczenia HDD. Potrzebne są jednak dalsze badania, aby określić rolę tych wyników w leczeniu.</p>	<p>Pacjentka zgłaszała znaczny dyskomfort podczas terapii fotodynamicznej (PDT), w tym uczucie pieczenia i bólu.</p> <p>Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem dapsonu.</p> <p>Zastosowane terapie były skuteczne, a pacjentka osiągnęła znaczną poprawę stanu skóry, co sugeruje, że korzyści przewyższały dyskomfort związany z leczeniem.</p>
Choroba Sneddona – Wilkinsona (podrogowa dermaza krostkowa)			
<p>Radević 2024</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Brak informacji</p> <p><u>Konflikt</u> <u>interesów:</u> brak</p>	<p>Typ badania: badanie retrospektywne</p> <p>Populacja: N= 17: pacjenci dorośli z chorobą Sneddona – Wilkinsona</p> <p>Średni wiek pacjentów: 45 lat (zakres 18–90 lat).</p> <p>Interwencja: dapson w dawce 1-3 mg/kg w monoterapii: n=6,</p>	<p>Cel badania: analiza klinicznych cech i długoterminowych wyników u pacjentów z podrogową dermatozą krostkową (SPD)</p> <p>Wyniki leczenia: u większości pacjentów konieczne było zastosowanie terapii systemowej do uzyskania kontroli choroby, jedynie u 1 pacjenta z łagodnymi objawami wystarczyło</p>	<p>Dwóch pacjentów leczonych dapsonem oraz niskimi dawkami sterydów ogólnoustrojowych doświadczyło pogorszenia stanu zdrowia.</p>

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Aktualizacja dowodów naukowych dla wskazań opisanych w raporcie nr OT.4311.12.2021			
	<p>w skojarzeniu z systemowymi steroidami: n=6</p> <p>w skojarzeniu ze światłem UV wąskopasmowym: n=1</p> <p>w skojarzeniu z systemowymi kortykosteroidami i metotreksatem</p> <p>doustne sterydy w skojarzeniu z erytrynatem i cyklosporyną: n=2</p> <p>terapia wielolekowa etretynatem, skojarzeniem psoralenu i długofalowego promieniowania ultrafioletowego (PUVA), cyklosporyną A, kolchicyną, metotreksatem, acytretyną i wąskopasmowym promieniowaniem UVB: n=2 (pacjenci z współistniejącą pęcherzycą)</p> <p>Okres obserwacji: mediana: 9,5 roku (1–28), wyniki z lat: 1985-2014.</p>	<p>miejscowe zastosowanie kortykosteroidu.</p> <p>Długoterminowa obserwacja wykazała, że u większości pacjentów wystąpił nawrót zmian chorobowych i konieczna była ciągła lub przerywana terapia w celu opanowania zaostrzeń. U 5 pacjentów występowały okresowe zaostrzenia, występujące 1-3 razy w roku, które leczono przerywanym miejscowym leczeniem kortykosteroidami. Letnie zaostrzenia zgłosiła jedna pacjentka. U 3 pacjentów płci męskiej (w wieku 18, 40 i 62 lat) choroba ustąpiła samoistnie (mediana czasu trwania choroby wyniosła 7 lat, a w ciągu ostatnich dziesięciu lat nie odnotowano nawrotu).</p> <p>U 2 pacjentów występowały ciągle zaostrzenia, które leczono dapsonem i małymi dawkami ogólnoustrojowych steroidów.</p> <p>U 4 pacjentów zdiagnozowanych z hipo- lub hipergammaglobulinemią nie zaobserwowano progresji do choroby hematologicznej.</p> <p>Wnioski autorów:</p> <p>Po osiągnięciu długotrwałej remisji większość pacjentów z SPD doświadczyła rzadkich nawrotów, które były bardzo łagodne w porównaniu z chorobą przy pierwszym wystąpieniu. Jednak w opornych przypadkach choroby potrzeba długoterminowego leczenia powinna zostać uwzględniona w planie leczenia.</p>	
Linija IgA dermatoma pęcherzowa			
<p>Wang 2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili brak konfliktu interesów</p>	<p>Typ badania: retrospektywne, jednoosrodkowe badanie obserwacyjne</p> <p>Populacja: N=10</p> <p>pacjenci pediatryczni z linijną IgA dermatozą pęcherzową (LABD)</p> <p>Interwencja: leki z wyboru: dapson w dawce 0,5-2 mg/kg/dzień, n=9, prednizon, n=8;</p> <p>w przypadku nietolerancji lub niewystarczającej skuteczności stosowano inne leki, w tym kolchicynę, mykofenolat mofetylu, sulfapyrydynę, cetyryzynę, niacynamid, takrolimus i dożylną immunoglobulinę; u 4 pacjentów stosowano antybiotyki w celu opanowania choroby (n = 2) lub zapobiegania wtórnemu zakażeniu (n = 2).</p> <p>Okres obserwacji: 8,4 lata (n = 9).</p>	<p>Cel badania: ocena obrazu klinicznego i histopatologicznego, leczenia i wyników leczenia</p> <p>Wyniki leczenia: wszyscy pacjenci doświadczyli całkowitej remisji choroby, z wyjątkiem 1 pacjenta, który zniknął z obserwacji po 2 miesiącach, gdy choroba była nadal aktywna.</p> <p>Wnioski autorów: Dziecięca LABD może stanowić ryzyko poważnych powikłań, szczególnie gdy dotyczy błony śluzowej, i może nie być natychmiast rozpoznana. Chociaż niektórzy pacjenci doświadczają choroby samoograniczającej się, zaangażowanie błony śluzowej zapowiada przedłużający się przebieg choroby z potencjałem poważnych powikłań, w tym hospitalizacji i trudności w oddychaniu.</p>	Nie poddano ocenie

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Aktualizacja dowodów naukowych dla wskazań opisanych w raporcie nr OT.4311.12.2021			
Momin 2023 <u>Źródło finansowania:</u> brak <u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu interesów	Typ badania: opis przypadku Populacja: N=1 67-letnia kobieta z przerzutowym rakiem jajnika i endometrium, u której rozwinęła się linijna IgA dermatoza pęcherzowa (LABD) po terapii immunologicznej. Interwencja: w pierwszej linii: prednizon 1 mg/ kg/ dobę przez około tydzień w drugiej linii: dapson 25 mg doustnie podawany raz dziennie Okres leczenia dapsonem: 1 mies.	Cel badania: prezentacja przypadku Wyniki leczenia: pacjentka nie reagowała na leczenie prednizonem, kilka dni po rozpoczęciu terapii dapsonem pęcherze ustąpiły. Wnioski autorów: dokładna diagnoza umożliwia wdrożenia skutecznego leczenia pozwalającego pacjentom na kontynuowanie immunoterapii bez konieczności jej przerywania.	Nie opisano działań niepożądanych występujących podczas terapii dapsonem.
Pemfigoid			
Oren-Shabtai 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Brak <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili brak konfliktu interesów	Typ badania: przegląd systematyczny literatury Włączono 28 publikacji: 2 randomizowane badania kontrolowane, 5 prospektywnych badań kohortowych, 10 retrospektywnych badań kohortowych i 11 serii przypadków. Populacja: N=153 pacjenci z pemfigoidem pęcherzowym w wieku ≥ 80 lat Metoda: systematyczny przegląd wszystkich publikacji do maja 2020 roku w bazach danych PubMed, Google Scholar oraz rejestrze badań klinicznych US National Institutes of Health, oceniając skuteczność i bezpieczeństwo leczenia pemfigoidu pęcherzowego u pacjentów w wieku powyżej 80 lat. Interwencja: Okres obserwacji: nie wskazano	Cel badania: ocena skuteczności bezpieczeństwa różnych metod leczenia pemfigoidu pęcherzowego u pacjentów w podeszłym wieku. Wybrane wyniki: <u>Całkowita remisja przy minimalnej terapii:</u> Najwyższy wskaźnik uzyskano w następujących schematach: <ul style="list-style-type: none"> • plazmafereza w skojarzeniu z prednizonem 0,25–0,5 mg/kg i dapsonem 50–100 mg: 4 (29%)/14 pacjentów; • rytuksymab w skojarzeniu z prednizonem: 2(28%)/7 pacjentów; • miejscowe kortykosteroidy: 3(27%) /11 pacjentów. Dla porównania, u pacjentów leczonych antybiotykami wskaźnik całkowitej remisji przy minimalnej terapii wyniósł 17%. Wnioski autorów: Wnioski autorów nie odnoszą się do wykorzystania dapsonu w terapii: Miejscowo stosowane kortykosteroidy powinny pozostać pierwszą linią leczenia pemfigoidu pęcherzowego u osób w podeszłym wieku. W drugiej linii leczenia można dodać antybiotyk w celu zwiększenia odpowiedzi klinicznej pacjenta bez narażania go na niebezpieczeństwo. U pacjentów w wieku podeszłym z chorobą uogólnioną postępowaniem pierwszą linią leczenia powinny pozostać kortykosteroidy miejscowo na całe ciało, w przypadku niepowodzenia dostne kortykosteroidy (...)	Wybrane wyniki: <u>Wskaźnik śmiertelności:</u> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci leczeni gólnoustrojowymi kortykosteroidami: 44% • pacjenci leczeni lekiem immunosupresyjnym w skojarzeniu z prednizonem w dawce 0,25–0,5 mg/kg i dapsonem w dawce 50–100 mg: 4 (44%)/ 9 • pacjenci leczeni lekiem biologicznym: 29%, nieznanzy związek z leczeniem • pacjenci leczeni antybiotykiem: 4% Łączenie różnych leków prowadziło do wysokiego wskaźnika działań niepożądanych (75%) i śmiertelności (42%), najprawdopodobniej z powodu kumulatywnego ryzyka dla wszystkich poszczególnych leków, które były podane razem.
Marti -Marti 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Brak	Typ badania: opis przypadku Populacja: N=1 pacjentka pediatryczna z pemfigoidem błon śluzowych w okolicach sromu	Cel badania: prezentacja przypadku Wynik leczenia: Odpowiedź na leczenie była prawidłowa. Dapson został odstawiony po 18 miesiącach.	Nie opisano.

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Aktualizacja dowodów naukowych dla wskazań opisanych w raporcie nr OT.4311.12.2021			
<p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili brak konfliktu interesów</p>	<p>Interwencja: dapson w dawce 25 mg/dobę podawany przez 18 miesięcy krem z propionianem klobetazonu (0,5 mg/g) raz dziennie przez pierwsze trzy miesiące, następnie maść z takrolimusem 0,1% Okres obserwacji: 3 lata</p>	<p>Pacjenta pozostała bezobjawowa do zakończenia okresu obserwacji. Wnioski badaczy: Badacze wskazują na możliwość występowania odrębnej formy pemfigoidu, która dotyczy głównie dziewcząt z wyłącznym zajęciem sromu i ma dobre rokowanie. Ocena dermatologiczna i biopsja skóry z bezpośrednią immunofluorescencją są kluczowe dla diagnozy pemfigoidu błon śluzowych. Potrzebne są dalsze badania antygenowe, aby właściwie sklasyfikować chorobę.</p>	
<p>Rodriguez Bais 2021 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Typ badania: opis przypadku Populacja: N=1 pacjentka pediatryczna z pemfigoidem błon śluzowych, zmiany w okolicach genitalnych i w jamie ustnej (dziąsła) Interwencja: systemowe kortykosteroidy, dapson, mykofenolan mofetylu Okres obserwacji: 3 lata</p>	<p>Cel badania: opis przypadku (diagnostyki i leczenia) Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie prednizonem i mykofenolanem mofetylu przyniosło poprawę ocenianą jako 75-80% w ciągu miesiąca; zmniejszono dawkę prednizonu, dodano klobetazol w razie potrzeby; po 7 miesiącach zapalenie jamy ustnej kontrolowano za pomocą mykofenolanu mofetylu 1,5 g dziennie (28 mg/kg/d), później zmniejszony do 500 mg dwa razy dziennie (15 mg/kg/d); w uwagi na pogarszanie stanu klinicznego przez kolejne 2 tygodnie dołączono dapson 100 mg dziennie (2 mg/kg/d), co przyniosło znaczną poprawę zarówno w przypadku zmian śluzówkowych jamy ustnej, jak i narządów płciowych; po kolejnych 3 latach terapii skojarzonej nie było żadnych dowodów aktywnej choroby, co skłoniło do zmniejszenia dawki mykofenolanu mofetylu do 500 mg dwa razy dziennie (15 mg/kg/d), z planami stopniowego zmniejszania dawki w miarę tolerancji. <p>Wnioski badaczy: Pomimo, iż leczenie było trudne, skojarzone stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów, dapsonu i mykofenolanu mofetylu ostatecznie przyniosło skutek w postaci kontroli choroby.</p>	<p>Nie opisano działań niepożądanych podczas terapii dapsonem.</p>
Pęcherzyca			
<p>Hignett 2021 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Typ badania: przegląd systematyczny Populacja: N= 40 pacjenci pediatryczni z pęcherzycą Interwencja: kortykosteroid w skojarzeniu z dapsonem: n=28,</p>	<p>Cel badania: zidentyfikowanie przypadków pęcherzycy u dzieci, ocena cech klinicznych i postępowania. Wyniki leczenia: 17 pacjentów osiągnęło całkowitą remisję i nie wymagało żadnych leków do kontroli choroby,</p>	<p>Trzech pacjentów zgłosiło hematologiczne działania niepożądane dapsonu, a jeden pacjent zgłosił nadwrażliwość na światło po zastosowaniu dapsonu.</p>

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Aktualizacja dowodów naukowych dla wskazań opisanych w raporcie nr OT.4311.12.2021			
	<p>kortykosteroid doustnie w monoterapii: n=3, dapson w monoterapii: n=1, kortykosteroidy miejscowo: n=6, cyklosporyna: n=2, chlorochina: n=1, dożylna immunoglobulina: n=3, azatiopryna: n=1 mykofenolan mofetylu: n=1 takrolimus: n=1 kwas askorbinowy: n=1 zewnętrzna fotofereza: n=1 doustna tetracyklina: n=1 rytuksymab: n=1 kolchicina: n=1 desloratadyna: n=1 z uwagi na świąd, nie uwzględnione w planie leczenia</p> <p>Okres obserwacji: nie wskazano</p>	<p>9 pacjentów miało pełną kontrolę nad chorobą dzięki terapii, 12 pacjentów miało częściową kontrolę dzięki terapii, 1 pacjent nie odpowiedział na terapię, 1 pacjent zakończył terapię przedwcześnie.</p> <p>Pacjenci, którzy osiągnęli pełną kontrolę lub remisję, byli w dużej mierze leczeni kombinacją dapsonu i systemowych kortykosteroidów (18/26); jednak 8 z 14 pacjentów, którzy mieli tylko częściową kontrolę lub nie odpowiedzieli na terapię, również byli leczeni tą kombinacją leków.</p> <p>Wybrane wnioski badaczy: Reakcja na leczenie jest korzystna przy zastosowaniu połączenia doustnych kortykosteroidów i dapsonu, a długotrwała remisja lub pełna kontrola jest częsta, z niewielką liczbą pacjentów wymagających długotrwałego tłumienia odporności.</p>	
<p>Kridin 2021 <u>Źródło finansowania:</u> Brak <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili brak konfliktu interesów</p>	<p>Typ badania: retrospektywne badanie kohortowe Populacja: N = 436 pacjenci z pęcherzycą leczeni doustnymi kortykosteroidami w skojarzeniu z innymi lekami Wiek pacjentów: 56,7 (16,7) Interwencja: kortykosteroidy podawane doustnie w skojarzeniu z innymi lekami: azatiopryna: n=331 mykofenolan mofetylu: n=86 dapson: n=60 cyclofosamid: n=45 rytuksymab: n=33 cyklosporyna: n=22 immunoglobulina dożylnie: n=20 metotreksat: n=11 Okres obserwacji: lata 2000 – 2019</p>	<p>Cel badania: porównanie różnych schematów leczenia pod kątem kontynuacji terapii, ocena czynników mających wpływ na przerwanie terapii.</p> <p>Wybrane wyniki: <u>Porównanie czasu utrzymywania terapii:</u> azatiopryna była IS lepsza niż dapson: $\chi^2(1)=11,56$; $p=0,001$ blisko granicy istotności statystycznej (brak IS różnicy):</p> <ul style="list-style-type: none"> • przewaga mykofenolanu mofetylu nad dapsonem: $\chi^2(1)=6,83$; $p=0,009$, • przewaga rytuksymabu nad dapsonem: $\chi^2(1)=6,20$; $p=0,013$ <p><u>Czynniki mające IS wpływ na zakończenie terapii:</u> dapson: HR=1,83, 95%CI: (1,07; 3,15), $p=0,027$</p> <p>Wybrane wnioski autorów: Terapia dapsonem wiązała się z relatywnie krótkim czasem trwania terapii i wysokim ryzykiem rezygnacji.</p>	Nie podlegało ocenie
Guzkowe zapalenie naczyń			
<p>Bettuzzi 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Brak <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili brak konfliktu interesów</p>	<p>Typ badania: badanie retrospektywne Populacja: N=68 dorośli pacjenci ze skórą postacią guzkowego zapalenia naczyń (cPAN). Interwencja:</p>	<p>Cel badania: opisanie skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych u pacjentów z cPAN. Wyniki leczenia: Dapson był stosowany głównie jako leczenie drugiej linii dla pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie cPAN2. <u>odsetek odpowiedzi</u></p>	<p>U pacjentów otrzymujących dapson wystąpiły:</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawowa anemia: n=5, • zawroty głowy: n=2, • objawowa methemoglobinemia: n=1 <p><u>Częstotliwość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych była podobna</u></p>

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Aktualizacja dowodów naukowych dla wskazań opisanych w raporcie nr OT.4311.12.2021			
	<p>mediana liczby linii terapeutycznych: 2 (1; 3)</p> <p>kolchicyna: n=42</p> <p>dapson: n=17, mediana dawki: 100 mg/dobę (100; 100)</p> <p>hydroksychlorochina, n=8</p> <p>niesteroidowe leki przeciwzapalne: n=9</p> <p>glikokortykosteroidy w skojarzeniu z azatiopryną: n=13</p> <p>glikokortykosteroidy w skojarzeniu z metotreksatem: n=15.</p> <p>Ponadto pacjenci otrzymywali cyklofosfamid, dożylnie immunoglobuliny, rytuksymab i tocylicumab.</p> <p>Okres obserwacji: mediana: 60 mies. (16; 137)</p>	<p>dapson: odpowiedź całkowita (ang. complete response, CR): 4 (23%)/ 17 (wg autorów umiarkowany odsetek odpowiedzi)</p> <p>czas trwania terapii dapsonem: mediana: 6 mies. (5; 11), p=0,04</p> <p>Wnioski autorów: Kolchicyna wykazuje korzystny stosunek korzyści do ryzyka w cPAN bez neuropatii obwodowej, a glikokortykosteroidy doustne z azatiopryną są najskuteczniejszą terapią w przypadku nawrotów.</p>	<p>w przypadku dapsonu, cyklofosfamid, immunoglobuliny podawanej dożylnie i hydroksychlorochiny (od 12% do 25% przypadków).</p>
Zapalenie naczyń związane z IgA			
<p>Yoshida 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu</p>	<p>Typ badania: opis przypadków</p> <p>Populacja: N = 7</p> <p>pacjenci pediatryczni z zapaleniem naczyń związanym z IgA z Japonii</p> <p>Interwencja: pierwsza linia: kortykosteroidy druga linia: dapson: mediana dawki: 1,4 (0,8; 1,6) mg/ kg/ dobę, mediana czasu stosowania: 80 (56; 520) dni</p> <p>po włączeniu dapsonu, zredukowano dawkę kortykosteroidów w celu odstawienia (średni czas odstawienia kortykosteroidów wynosił 60 dni od momentu włączenia dapsonu)</p> <p>Okres obserwacji: od grudnia 2018 r. do marca 2021 r.</p>	<p>Cel badania: opis przebiegu leczenia dapsonem zapalenia naczyń związane z IgA udzieli.</p> <p>Wyniki leczenia:</p> <p><u>ból brzucha</u> U 2 pacjentów ból brzucha zmniejszył się po zwiększeniu dawki kortykosteroidu przed rozpoczęciem przyjmowania dapsonu; u 5 pacjentów ustąpił niedługo po rozpoczęciu przyjmowania dapsonu, zazwyczaj w ciągu 1 dnia.</p> <p><u>zmiany skórne</u> U wszystkich 6 pacjentów, którzy mieli plamicę w momencie rozpoczęcia leczenia dapsonem, zmiany skórne ustąpiły po średnio 6 dniach.</p> <p><u>nawrót choroby po odstawieniu kortykosteroidu (monoterapia dapsonem)</u> U żadnego pacjenta nie nastąpił gwałtowny nawrót objawów po odstawieniu kortykosteroidu; 1 pacjent z przewlekłą chorobą IgAV miał nawrót 3 miesiące po odstawieniu kortykosteroidu.</p> <p><u>nawrót choroby po odstawieniu dapsonu (brak aktywnego leczenia):</u> 4 z 6 pacjentów w ostrej fazie nie miało nawrotów po odstawieniu dapsonu w całym okresie obserwacji po odstawieniu dapsonu (184 dni), 2 pozostałych pacjentów w ostrej fazie miało nawroty odpowiednio po 121 i 55 dniach od odstawienia dapsonu. Obydwaj szybko poczuli poprawę po ponownym rozpoczęciu przyjmowania CS z dapsonem lub bez.</p> <p>Wybrane wnioski badaczy: Dapson może być ważną opcją terapeutyczną dla objawów</p>	<p><u>methemoglobinemia</u> Methemoglobinemia wystąpiła u wszystkich pacjentów; mediana wartości methemoglobiny znacząco wzrosła z 0,4 (0,2; 0,7) % przed rozpoczęciem leczenia dapsonem do 4,2 (3,1;6,4), p=0,0223) podczas leczenia dapsonem; mediana czasu od rozpoczęcia leczenia dapsonem do maksymalnej wartości methemoglobiny wyniosła 14 (5; 70) dni.</p> <p><u>hemoliza</u> Hemoliza wystąpiła u 6 pacjentów; mediana wartości hemoglobiny znacząco zmalała z 13,7 g/dl (9,6; 15,1) przed rozpoczęciem leczenia dapsonem do 10,5 g/dl (9,2; 12,5), p=0,0156) podczas leczenia dapsonem; mediana czasu od rozpoczęcia stosowania dapsonu do osiągnięcia przez stężenie hemoglobiny najniższego poziomu wyniosła 65 dni (7; 135).</p> <p><u>przerwanie leczenia</u> Pacjent nr 3: zmęczenie i niedotlenienie w związku z methemoglobinemią doprowadziło do przerwania stosowania dapsonu; pacjent nr 7: miał znaczny spadek hemoglobiny (- 4,2 g/dl), ale udało się go opanować, zmniejszając dawkę dapsonu z 1,8 do 1,3 mg/kg/dzień;</p>

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Aktualizacja dowodów naukowych dla wskazań opisanych w raporcie nr OT.4311.12.2021			
		żołądkowo-jelitowych opornych na leczenie kortykosteroidami u dzieci z IgAV, szczególnie w ostrej fazie choroby.	pozostałych 5 pacjentów z methemoglobinemią i/lub hemolizą było bezobjawowych i kontynuowali przyjmowanie przepisanej dawki dapsonu. <u>inne działania niepożądane</u> U żadnego pacjenta nie zaobserwowano leukopenii, trombocytopenii, podwyższenia stężeń enzymów wątrobowych ani zaburzenia czynności nerek.
Leukoklastyczne zapalenie naczyń			
Semblano Bittencourt 2023 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili brak konfliktu interesów	Typ badania: opis przypadku Populacja: N=1 65-letnia pacjentka z rumieniem elevatum diutinum, EED), rzadką postacią leukoklastycznego zapalenia naczyń i reumatoidalnym zapaleniem stawów. Zmiany skórne obejmowały kolana, łokcie, dłonie i stopy i utrzymywały się od około roku. Interwencja: dapson w dawce 100 mg dziennie Okres obserwacji: 2 tygodnie	Cel badania: opis przypadku Wyniki leczenia: Po dwóch tygodniach leczenia znaczna poprawa w zakresie zmian skórnych i bólu stawów. Nie było potrzeby dostosowywania leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Wnioski badaczy: Nie dotyczą skuteczności i bezpieczeństwa dapsonu (odnoszą się do prawidłowej diagnostyki choroby).	Nie poddano ocenie.
Pokrzywka naczyiniowa			
Gosnell 2023 <u>Źródło finansowania:</u> Brak finansowania <u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu	Typ badania: opis przypadku Populacja: N=1 Pacjentka pediatryczna zdiagnozowana z pokrzywką naczyiniową (urticaria vasculitis) oraz zespołem zapalenia wieloukładowego u dzieci (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C), które pojawiły się w przebiegu COVID-19 Interwencja: systemowe steroidy przez 5 dni, po zakończeniu naproksenu w razie potrzeby, dapson Okres obserwacji: nie podano	Cel badania: opis przypadku Wyniki: <ul style="list-style-type: none"> Pacjentka otrzymała pięciodniowy kurs systemowych steroidów, w razie nawrotów MIS-C zalecono doraźne stosowanie naproksenu. Dapson podawano doustnie w celu leczenia pokrzywkowego zapalenia naczyń. W ciągu kilku kolejnych tygodni objawy wirusowe pacjentki oraz zmiany skórne uległy poprawie. 	Nie podlegało ocenie
Ruzicka 1981 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	Typ badania: opis przypadku Populacja: N=1 Pacjentka z pokrzywką naczyiniową i toczniem rumieniowatym układowym (SLE) Interwencja: azatiopryna: 100 mg/dobę prednizolon 10 mg, następnie 30 mg/ dobę dapson: 100 mg/dobę Okres obserwacji: nie wskazano	Cel badania: opis przypadku Wybrane wyniki: Prednizolon w dawce 10 mg/ dobę i azatiopryna 100 mg/ dobę nie wpłynęły na zmianę kliniczną. Zmiana dawki prednizolonu na 30 mg/ dobę poprawiła stan chorej. Dołączenie dapsonu 100 mg/ dobę w ciągu 48 godzin doprowadziło do szybkiego i całkowitego ustąpienia rozległych zmian pokrzywkowych. Po odstawieniu dapsonu pokrzywka pojawiła się ponownie w ciągu kilku dni. Efekt ten powtarzano trzykrotnie.	Nie opisano działań niepożądanych podczas terapii dapsonem.

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Aktualizacja dowodów naukowych dla wskazań opisanych w raporcie nr OT.4311.12.2021			
Nowe wskazania ze zlecenia MZ			
Toczeń rumieniowaty układowy			
<p>Panombualert 2022</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak</p>	<p>Typ badania: badanie retrospektywne</p> <p>Populacja: N = 5</p> <p>pacjenci pediatryczni z pęcherzowym toczniem rumieniowatym układowym (bullous systemic lupus erythematosus, BSLE)</p> <p>Interwencja: dapson, prednizolon, mykofenolan mofetylu, hydroksychlorochina, immunoglobulina dożylnie: n=1 dapson, prednizolon, mykofenolan mofetylu, hydroksychlorochina: n=2 dapson, prednizolon, hydroksychlorochina: n=1 prednizolon, mykofenolan mofetylu, cyklofosamid, hydroksychlorochina: n=1</p> <p>Okres obserwacji: 10 lat (01.2012 r. -12.2021 r.)</p>	<p>Cel badania: ocena cech klinicznych, diagnostycznych i uzyskanych wyników leczenia.</p> <p>Wybrane wyniki: Zmiany skórne ustąpiły u wszystkich pacjentów, a mediana okresu gojenia wyniosła 14 (5; 56) dni. Udokumentowano długotrwałą hipopigmentację skóry i przebarwienia zajętych obszarów</p> <p>Wnioski autorów: Nie odnoszą się do skuteczności terapii farmakologicznej.</p>	<p>Nie przedstawiono działań niepożądanych związanych z terapią farmakologiczną.</p>
Rumień guzowaty			
<p>Choon 2009</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Brak</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili brak konfliktu interesów</p>	<p>Typ badania: opis 3 przypadków</p> <p>Populacja: N = 3</p> <p>dorośli pacjenci z fenomenem Lucio (podtyp rumienia guzowatego)</p> <p>Pacjentka nr 1: 23-letnia kobieta z Indonezji. Pacjent 2: 34-letni mężczyzna z Indonezji. Pacjent 3: 45-letni mężczyzna z Malezji</p> <p>Interwencja: dapson (100 mg/ dzień) w skojarzeniu z ryfampicyną, klofazyminą i prednizolonem</p> <p>Okres obserwacji: Pacjentka nr 1: 7 tygodni. Pacjent nr 2: hospitalizacja: 2 mies., następnie leczenie pozaszpitalne przez 2-4 miesiące. Pacjent nr 3: 20 dni</p>	<p>Cel badania: prezentacja przypadków</p> <p>Wybrane wyniki</p> <p><u>Pacjentka nr 1:</u> Terapia dapsonem (100 mg/dzień) w skojarzeniu z ryfampicyną, klofazyminą i prednizolonem. Po tygodniu dapson zastąpiono ofloksacyną. Pacjentka kontynuowała leczenie, po 7 tygodniach została wypisana ze szpitala w dobrym stanie.</p> <p><u>Pacjent nr 2:</u> Terapia dapsonem (100 mg/dzień), ryfampicyną, klofazyminą i prednizolonem oraz celowana antybiotykoterapia na bakterie występujące w owrzodzeniach skóry przyniosły poprawę.</p> <p>Pacjent nr 3: U pacjenta rozpoczęto leczenie dapsonem (100 mg/dzień) i klofazyminą, ale stan uległ pogorszeniu. Dodano ryfampicynę i prednizolon, ale stan pacjenta dalej ulegał pogorszeniu. Pacjent zmarł na sepsę po 20 dniach od przyjęcia.</p> <p>Wnioski autorów: wczesne rozpoznanie i szybkie wdrożenie terapii wielolekowej zawierającej prednizolon mogą poprawić rokowanie i wyniki leczenia pacjentów z fenomenem Lucio.</p>	<p>Pacjentka nr 1: Po tygodniu przyjmowania dapsonu rozwinęła się ciężka niedokrwistość hemolityczna spowodowana niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.</p> <p>Po rezygnacji z dapsonu pacjentka kontynuowała leczenie.</p>
Ziarniniak obrączkowy			
<p>Lukacs 2015</p>	<p>Typ badania: przegląd systematyczny</p>	<p>Cel badania: podsumowanie stosowanych metod leczenia</p>	<p>Nie podlegało ocenie</p>

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Aktualizacja dowodów naukowych dla wskazań opisanych w raporcie nr OT.4311.12.2021			
<p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu</p>	<p>Populacja: pacjenci z uogólnionym ziarniniakiem obrączkowatym</p> <p>Włączono 24 badania opublikowane pomiędzy 1980 a 2013</p> <p>Interwencja: m.in. miejscowe i ogólnoustrojowe leki sterydowe, PUVA, izotretynoina, dapson, pentoksyfilina, hydroksychlorochina, cyklosporyna, Interferon, jodek potasu, nikotynamid, niacynamid, kwas salicylowy, dipirydamol, ester kwasu fumarowego, etanercept, infliksimab, adalimumab</p>	<p>Wyniki:</p> <p>Odnalezione dowody wskazują, że dapson jest skuteczny w leczeniu ziarniniaka obrączkowatego. Jest szeroko stosowany w leczeniu chorób dermatologicznych i doświadczenie pokazuje, że dawka do 100 mg/dzień jest stosunkowo bezpieczna i dobrze tolerowana. Dapson hamuje niespecyficzne zmiany zapalne.</p> <p>Wnioski:</p> <p>Mimo, iż dostępnych jest wiele opisów przypadków obejmujących leczenie chirurgiczne, farmakologiczne i fototerapię, jednak aby leczenie było oparte o dowody niezbędne są dobrze zaprojektowane randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną.</p>	

Skróty: **BTXA** - toksyna botulinowa typu A, **CS** – kortykosteroidy, **CR** - odpowiedź całkowita (ang. complete response), **EED** - erythema elevatum diutinum, **HHD** – choroba Haileya- Haileya (ang. Haileya- Haileya Disease), **GFD** – dieta bezglutenowa (ang. gluten-free diet), **cPAN** - guzkowe zapalenie naczyń, **LABD** - linijna IgA dermataza pęcherzowa, **PDT** – terapia fotodynamiczna, **PUVA** – terapia skojarzeniowa psolarenu i promieniowania ultrafioletowego A, **SPD** - podrogowa dermataza krostkowa

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Disulone⁶

Wskazania do stosowania

Disulone jest wskazany u dorosłych i dzieci w leczeniu trądu (choroba Hansena), niektórych typów dermatozy neutrofilowej, zanikowego zapalenia wielochrzęstnego, leczenia autoimmunologicznych dermatoz pęcherzowych (opryszczkowate zapalenie skóry, linijna IgA dermataza pęcherzowa, pemfigoid błon śluzowych), leczenia tocznia pęcherzowego oraz w pierwotnej i wtórnej profilaktyce zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* u pacjentów nietolerujących kotrimoksazolu.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- Konieczne jest przepisanie najmniejszej możliwie skutecznej dawki.
- Rozpoczynając leczenie i zmieniając dawkę, należy uważnie monitorować wskaźniki kliniczne i laboratoryjne:
 - pełną morfologię krwi (z liczbą retikulocytów) wykonywać co tydzień przez pierwszy miesiąc, następnie co miesiąc przez kolejne 5 miesięcy, a następnie co trzy miesiące. W przypadku znacznego zmniejszenia liczby erytrocytów, leukocytów lub płytek krwi, leczenie należy przerwać a pacjent musi być monitorowany;
 - methemoglobina powinna być oceniana co tydzień w ciągu pierwszego miesiąca. W przypadku podwyższonej methemoglobinemii (powyżej 7%) lub występowania objawów klinicznych (sinica) dawkę należy zmniejszyć;
 - po pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co 3 miesiące, należy sprawdzać czynność wątroby i nerek oraz przeprowadzać badanie kliniczne, neurologiczne i skórne. W przypadku wystąpienia wysypki skórnej lub transaminaz, należy rozważyć przerwanie leczenia;
 - w przypadku wystąpienia reakcji immunologicznych należy przerwać leczenie.

⁶ Opracowano na podstawie ChPL Disulone ze Słowacji: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/disulone-100-au-protaxalate-de-fer-253225.html>, data odczytu: 16.09.2024 r.

- Należy zachować ostrożność w następujących przypadkach:
 - każde zwiększenie dawki wymaga częstego monitorowania;
 - w przypadku niedoboru dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej lub badania w kierunku tego niedoboru dawkę należy zwiększać stopniowo;
 - u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek;
 - u pacjentów z cukrzycą leczonych dapsonem, gdyż są narażeni na ryzyko wystąpienia poziomu hemoglobiny glikowanej poniżej możliwej do oceny wartości granicznej, co może być spowodowane hemolizą i/lub methemoglobinemii wywołanej dapsonem. W przypadku różnic między stężeniem glukozy i hemoglobiny glikowanej w surowicy a hemoglobiną glikowaną, zaleca się ocenę poziomów fruktozaminy;
 - u pacjentów z nadmiarem żelaza związanym z obecnością w leku dwuwodnego szczawianu żelaza i (lub) z możliwą hemolizą wywołaną przez dapson należy klinicznie monitorować stężenie żelaza we krwi i czynność wątroby. Badania należy przeprowadzić miesiąc po rozpoczęciu leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu;
 - u pacjentów z porfirią utajoną stosowanie dapsonu może prowadzić do wystąpienia objawów porfirii. W przypadku wystąpienia objawów porfirii należy rozważyć przerwanie leczenia;
 - u pacjentów nietolerujących kotrimoksazolu na początku leczenia, ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji krzyżowych;
 - podczas jednoczesnego stosowania dapsonu i ryfampicyny, istnieje zwiększone ryzyko methemoglobinemii. Podczas zwiększania dawki dapsonu należy monitorować objawy methemoglobinemii;
 - ⇨ przy jednoczesnym stosowaniu dapsonu i trimetoprimu, istnieje zwiększone ryzyko niedokrwistości hemolitycznej, methemoglobinemii i neuropatii obwodowej oraz toksyczności trimetoprimu;
 - ⇨ jednoczesne stosowanie z lekami indukującymi agranulocytozę (np. klozapiną) może zwiększać ryzyko agranulocytozy, chociaż zakres tego ryzyka jest nieznan.
- Disulone zawiera skrobię pszenną. Skrobia pszenna może zawierać gluten, ale tylko w śladowych ilościach. Jest bardzo mało prawdopodobne, aby przyjmowanie tabletek Disulone spowodowało problemy u osób chorych na celiakię. Pacjenci z alergią na pszenicę nie powinni przyjmować tego leku

Działania niepożądane

Częste (występujące od $<1/10$ do $\geq 1/100$ przypadków) działania niepożądane zależne od dawki to działania niepożądane związane z zaburzeniami krwi i układu limfatycznego:

U pacjentów przyjmujących Disulone, niezależnie od dawki, hemoliza występuje niemal regularnie, o czym świadczy poziom stężenia haptoglobiny. Niedokrwistość hemolityczna występuje rzadziej i pojawia się przy dawkach co najmniej 200 mg/dobę i u osób z niedoborem G6PD, już przy dawkach co najmniej 50 mg/dobę. Należy okresowo badać methemoglobinemię w 8. dniu leczenia.

W ChPL Disulone nie wskazano innych działań niepożądanych występujących często lub bardzo często.

3.5. Podsumowanie analizy klinicznej

Kluczowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak odnalezienia dowodów naukowych dla części wskazań objętych zleceniem: piodermia zgorzelinowa, alergiczne zapalenie naczyń (aktualizacja dowodów przedstawionych w raporcie nr OT.4311.12.2021) oraz zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (capillaritis chronica) i owrzodzenia kończyny dolnej, niesklasyfikowane gdzie indziej (nowe wskazania ze zlecenia MZ). Poprzednie raporty, tj. raport nr OT.4311.12.2021 oraz OT.4311.5.2017 również nie zawierają żadnych dowodów naukowych dla wskazań piodermia zgorzelinowa i alergiczne zapalenie naczyń.

Dowody odnalezione dla części wskazań są z niskiego poziomu wiarygodności wg wytycznych HTA. Dla żadnego ze wskazań nie odnaleziono opublikowanych wyników dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa dapsonu pochodzących z randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną, badania retrospektywne dostępne są jedynie dla części wskazań: choroba Dühringa, choroba Sneddon – Wilkinsons, linija IgA dermatoza pęcherzowa (populacja pediatryczna), pęcherzyca, guzkowe zapalenie naczyń, toczeń rumieniowaty układowy. Przeglądy

systematyczne odnaleziono dla wskazań: pemfigoid i pęcherzyca (populacja pediatryczna). Dla pozostałych wskazań odnaleziono jedynie opisy przypadków: choroba Haileya-Haileya, linijna IgA dermatoza pęcherzowa (populacja dorosłych pacjentów), pemfigoid (populacja pediatryczna), zapalenie naczyń związane z IgA, leukoklastyczne zapalenie naczyń pokrzywka naczyńniowa, rumień guzowaty.

Ponadto, cel badawczy części dowodów był inny niż ocena skuteczności lub bezpieczeństwa dapsonu w ocenianych wskazaniach, okresy obserwacji były zróżnicowane (niektóre bardzo krótkie), dapson był podawany w różnych dawkach i w różnych skojarzeniach.

Wszystkie odnalezione publikacje wskazują na skuteczność dapsonu, podawanego w monoterapii lub w różnych skojarzeniach w leczeniu zmian skórnych pojawiających się w wyniku ocenianych wskazań (część publikacji wskazuje, iż zmiany skórne po podaniu dapsonu ustępowały szybko i efekt utrzymywał się po odstawieniu dapsonu). Część publikacji odnosi się do zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem dapsonu, w tym zdarzeń hematologicznych.

W raporcie nr OT.4311.12.2021 nie opisano żadnych badań, w raporcie nr OT.4311.5.2017 opisano przegląd systematyczny Kirtschig 2003 wskazujący na skuteczność dapsonu w leczeniu pemfigoidu oraz dwa przeglądy systematyczne wskazujące na konieczność dalszych badań: Zhao 2015 w pęcherzycy oraz Holm 2017 w pokrzywce naczyńniowej, a także dwa badania z grupą kontrolną wskazujące na skuteczność dapsonu: Arash 2008 u pacjentów z pemfigoidem błon śluzowych oraz Lindskov 1986 w leczeniu skórnej postaci tocznia rumieniowatego.

4. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano odpowiedzi od ekspertów klinicznych.

5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.525.2024.2.KSz z dnia 17.04.2024 r.) w 2023 r. w ramach importu docelowego rozpatrzone pozytywnie 188 wniosków na refundację produktu leczniczego Disulone. Zrefundowano 319 opakowań zbiorczych (po 100 tabletek każde) dla 142 pacjentów na łączną kwotę ok. 38,1 tys. zł. Najwięcej zrefundowanych opakowań dotyczyło następujących wskazań:

- choroba Dühringa – 277 zrefundowanych opakowań dla 116 pacjentów, kwota refundacji: 33 118,12 zł;
- linijna IgA dermatoza pęcherzowa - 10 zrefundowanych opakowań dla 5 pacjentów, kwota refundacji: 1 195,60 zł;
- pęcherzyca - 9 zrefundowanych opakowań dla 5 pacjentów, kwota refundacji: 1 076,04 zł;
- choroba Sneddon-Wilkinsona 7 zrefundowanych opakowań dla 1 pacjenta, kwota refundacji: 836,92 zł;
- toczeń rumieniowaty układowy – 4 zrefundowane opakowania dla 1 pacjenta na kwotę 478,24 zł.

We wskazaniach: choroba Haileya-Haileya, piodermia zgorzelinowa, rumień guzowaty, ziarniniak obrączkowaty oraz owrzodzenia kończyny dolnej (niesklasyfikowane gdzie indziej) w 2023 r. zrefundowano po 1 opakowaniu dla pojedynczych pacjentów, kwota refundacji wynosiła po 119,56 zł. na osobę.

We wskazaniach: guzkowe zapalenie naczyń, leukoklastyczne zapalenia naczyń, pokrzywka naczyńniowa, alergiczne zapalenie naczyń w 2023 r. nie zrefundowano żadnych opakowań dapsonu.

Szczegóły przedstawiono poniżej:

Tabela 6. Zestawienie zrefundowanych opakowań i wydatkowanych kwot w imporcie docelowym produktu leczniczego Disulone w 2023 r. z uwzględnieniem poniesionych kosztów w odniesieniu do analizowanych wskazań.

Wskazanie	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań z wydana zgodą na refundację	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [zł]
Choroba Duhringa	116	157	277	33 118,12
Choroba Haileya-Haileya	1	1	1	119,56
Choroba Sneddon-Wilkinsona	1	3	7	836,92
Linijna IgA dermataza pęcherzowa	5	8	10	1 195,60
Pemfigoid	3	3	3	358,68
Pęcherzyca	5	7	9	1 076,04
Piodermia zgorzelinowa	1	1	1	119,56
Rumień guzowaty	1	1	1	119,56
Toczeń rumieniowaty układowy	1	1	4	478,24
Zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (capillaritis chronica)	1	2	2	239,12
Zapalenie naczyń związane z IgA	2	2	2	239,12
Ziarniniak obrączkowaty	1	1	1	119,56
Owrzodzenia kończyny dolnej, niesklasyfikowane gdzie indziej	1	1	1	119,56
Guzkowe zapalenie naczyń	1	0	0	0
Leukoklastyczne zapalenia naczyń	1	0	0	0
Pokrzywka naczyniowa	1	0	0	0
Alergiczne zapalenie naczyń	0	0	0	0
Łącznie*	142	188	319	38 139,64

Źródło: dane MZ, * oszacowanie własne analityków

Na tej podstawie obliczono średnią roczną liczbę opakowań produktu leczniczego Disulone przypadającą na jednego pacjenta w zależności od wskazania. Najwięcej opakowań w ciągu roku wykorzystują pacjenci chorzy na chorobę Sneddon-Wilkinsona (7 opakowań), toczenia rumieniowatego układowego (4 opakowania), chorobę Duhringa (ok. 3 opakowania). Najmniej, bo po jednym opakowaniu rocznie zużywają pacjenci z chorobą Haileya-Haileya, pemfigoid, piodermią zgorzelinową, rumieniem guzowatym, zapaleniem naczyń związanym z IgA, ziarniniakiem obrączkowatym, owrzodzeniem kończyny dolnej, niesklasyfikowanej gdzie indziej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Średnia liczba opakowań produktu leczniczego Disulone przypadająca na pacjenta na rok na podstawie danych MZ – oszacowanie Agencji

Wskazanie	Liczba pacjentów, dla których sprowadzono preparat Disulone w 2023 r.	Liczba sprowadzonych opakowań w 2023 roku	Średnia liczba opakowań/ pacjenta*
Choroba Duhringa	116	277	2,4
Choroba Haileya-Haileya	1	1	1
Choroba Sneddon-Wilkinsona	1	7	7
Linijna IgA dermataza pęcherzowa	5	10	2
Pemfigoid	3	3	1
Pęcherzyca	5	9	1,8
Piodermia zgorzelinowa	1	1	1
Rumień guzowaty	1	1	1
Toczeń rumieniowaty układowy	1	4	4

Zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (capillaritis chronica)	1	2	2
Zapalenie naczyń związane z IgA	2	2	1
Ziarniniak obrączkowaty	1	1	1
Owrzodzenia kończyny dolnej, niesklasyfikowane gdzie indziej	1	1	1
Guzkowe zapalenie naczyń	1	0	0
Leukoklastyczne zapalenia naczyń	1	0	0
Pokrzywka naczyniowa	1	0	0
Alergiczne zapalenie naczyń	0	0	0
Łącznie	142	319	-

*średnia liczba opakowań zakłada wykorzystanie tej samej ilości preparatu przez każdego pacjenta, w rzeczywistości zaś dawkowanie zależy od przebiegu choroby, wieku i stanu zdrowia pacjenta i indywidualnej podatności na lek oraz stopnia ciężkości zakażenia

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ, cena produktu leczniczego Disulone wynosi 119,56 zł za 1 opakowanie zbiorcze zawierające 100 tabletek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL z kwietnia 2024 r.). Cenę tę wykorzystano do oszacowania średniego rocznego kosztu terapii jednego pacjenta w zależności od rozpoznania.

Najwyższy roczny koszt przypadający na jednego pacjenta odnotowano w przypadku leczenia chorych z chorobą Sneddon-Wilkinsonsona (915,87 zł), następnie w leczeniu układowego toczenia rumieniowatego (523,35 zł), zaś najniższy w leczeniu choroby Haileya-Haileya, piodermii zgorzelinowej, rumienia guzowatego, ziarniniaka obrączkowatego oraz choroby związanej z owrzodzeniem kończyny dolnej, niesklasyfikowanej gdzie indziej, (130,84 zł).

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Koszt wnioskowanej technologii (Disulone, dapson), średni roczny koszt terapii jednego pacjenta – oszacowanie analityków Agencji na podstawie danych ze zlecenia MZ

Wskazanie	CHB (zł)	CD (zł)	WDŚ (zł)	Cena dla płatnika (zł)	Średnia liczba opakowań/pacjenta/rok	Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta (zł)
Choroba Duhringa	119,56*	134,04	3,2	130,84	2,4	314,01
Choroba Haileya-Haileya					1	130,84
Choroba Sneddona-Wilkinsona					7	915,87
Linijna IgA dermatoza pęcherzowa					2	261,68
Pemfigoid					1	130,84
Pęcherzyca					1,8	235,51
Piodermia zgorzeliowa					1	130,84
Rumień guzowaty					1	130,84
Toczeń rumieniowaty układowy					4	523,35
Zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (capillaritis chronica)					2	261,68
Zapalenie naczyń związane z IgA					1	130,84
Ziarniniak obrączkowaty					1	130,84
Owrzodzenia kończyny dolnej, niesklasyfikowane gdzie indziej					1	130,84
Guzkowe zapalenie naczyń					0	0,00
Leukoklastyczne zapalenia naczyń					0	0,00
Pokrzywka naczyńniowa					0	0,00
Alergiczne zapalenie naczyń	0	0,00				

* zgodnie z pismem MZ (PLD.45340.525.2024.2.KSz): cena produktu leczniczego Disulone to cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową

Skróty: **CHB** – cena hurtowa brutto, **CD** – cena detaliczna, **WDŚ** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

W tabeli poniżej przedstawiono wygenerowane dane NFZ (z lat 2019-2023) przedstawiające średnią liczbę chorych, u których sprawozdano kod główny lub współistniejący ICD-10 dla wskazań objętych zleceniem. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Liczebność pacjentów, u których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10 wraz z podkodami dla analizowanych wskazań (wg danych NFZ)

Rozpoznanie	Kod ICD-10	2019	2020	2021	2022	2023	Średnia z lat 2019-2023
Pęcherzyca	L10 wraz z podkodami	738	2 230	1 698	1 050	2 349	1 613
Pemfigoid	L12 wraz z podkodami	672	1 709	1 273	830	1 882	1 273
Choroba Duhringa (opryszczkowe zapalenie skóry)	L13.0	267	1 076	752	457	1 271	765
Choroba Sneddona-Wilkinsona	L13.1	18	49	38	16	53	35
Rumień guzowaty	L52 wraz z podkodami	1 064	3 974	2764	1 441	4 415	2 732
Piodermia zgorzeliowa (ropne zgorzeliowe zapalenie skóry)	L88 wraz z podkodami	335	1 518	949	503	1 360	933
Ziarniniak obrączkowaty	L92.0	979	3 170	2 577	1 661	4 515	2 580
Owrzodzenia kończyny dolnej, niesklasyfikowane gdzie indziej	L97 wraz z podkodami	36 888	108 625	83 558	51 007	119 194	79 854

Rozpoznanie	Kod ICD-10	2019	2020	2021	2022	2023	Średnia z lat 2019-2023
Guzkowe zapalenie naczyń	M30.0	58	174	126	77	193	126
Toczeń rumieniowaty układowy	M32 wraz z podkodami	6842	16 241	13 465	9 466	17 650	12 733

Źródło: baza SWIAD

Dla pozostałych ocenianych wskazań tj. zapalenie naczyń związane z IgA(ICD-10: D69.0), choroba Haileya-Haileya (ICD-10: Q82.8), pokrzywka naczyniowa (ICD-10: M31.8 , L50.9, L95.8, L95.9), alergiczne zapalenie naczyń (ICD-10: D69.0), leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń (ICD-10: M31.0, L95.9) oraz zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (capillaritis chronica) (ICD-10: M31.0) nie było możliwe określenie liczebności populacji w oparciu o dane NFZ z uwagi na to, iż kody ICD-10 obejmują kilka różnych jednostek chorobowych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Rozpoznanie przyporządkowane do kodu ICD-10

Oceniane wskazanie	Przyporządkowany kod ICD-10
Choroba Duhringa	L13.0 Zapalenie skóry opryszczkowe Choroba Duhringa
Choroba Haileya-Haileya	Q82.8 Inne określone wady rozwojowe skóry Nieprawidłowe fałdy dłoniowe Dodatkowe płatki lub narośle skórne Łagodna rodzinna pęcherzyca [choroba Haileya-Haileya] Skóra wiotka Wady układu linii papilarnych Dziedziczne nadmierne rogowacenie dłoni i podeszew Rogowacenie mieszkowe [choroba Dariera-White'a] Nie obejmuje: zespół Ehlersa-Danlosa (Q79.6)
Choroba Sneddon-Wilkinsona	L13.1 Dermatitis subcornealis pustulosa Choroba Sneddon-Wilkinsona
Linijna IgA dermatoma pęcherzowa	L10.8 Inne postaci pęcherzyca
Pemfigoid	L12 Pemfigoid Nie obejmuje: opryszczka ciężarnych (O26.4) liszajec opryszczkowy (L40.1)
Pęcherzyca	L10 Pęcherzyca Nie obejmuje: liszajec pęcherzowy noworodków (L00)
Piodermia zgorzelinowa	L88 Ropne zgorzelinowe zapalenie skóry Zgorzelinowe zapalenie skóry Ropne wrzodziejące zapalenie skóry
Rumień guzowaty	L52 Rumień guzowaty
Toczeń rumieniowaty układowy	M32 Toczeń rumieniowaty układowy Nie obejmuje: toczeń rumieniowaty (krążkowy) (BNO) (L93.0)

Oceniane wskazanie	Przyporządkowany kod ICD-10
Zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (capillaritis chronica)	Nie udało się ustalić kodu ICD-10 dla tego rozpoznania
Zapalenie naczyń związane z IgA	D69.0 Plamica alergiczna Plamica: • anafilaktyczna • Henocha-Schönleina • niemałopłytkowa: • krwotoczna • samoistna • naczyńniowa Alergiczne zapalenie naczyń
Ziarniniak obrączkowy	L92.0 Ziarniniak obrączkowy Perforujący ziarniniak obrączkowy
Owrzodzenia kończyny dolnej, niesklasyfikowane gdzie indziej	L97 Owrzodzenie kończyny dolnej, niesklasyfikowane gdzie indziej Nie obejmuje: owrzodzenie odleżynowe (L89) zgorzel (R02) zakażenia skóry (L00–L08) określone zakażenia sklasyfikowane w kategoriach A00–B99 owrzodzenie żylakowe (I83.0, I83.2)
Guzkowe zapalenie naczyń	M30.0 Guzkowe zapalenie tętnic
Leukoklastyczne zapalenia naczyń	L95.9 Zapalenie naczyń ograniczone do skóry, nieokreślone
Pokrzywka naczyńniowa	L95.8 Inne postacie zapalenia naczyń ograniczonego do skóry
Alergiczne zapalenie naczyń	D69.0 Plamica alergiczna Plamica: • anafilaktyczna • Henocha-Schönleina • niemałopłytkowa: • krwotoczna • samoistna • naczyńniowa Alergiczne zapalenie naczyń

Ankietowani eksperci nie przekazali odpowiedzi do dnia zakończenia prac nad raportem.

Z uwagi na fakt, iż dane NFZ obejmują szerszą populację niż oceniana (nie wszyscy z danym rozpoznaniem będą stosować dapson) i brak danych dotyczących liczebności populacji od ekspertów klinicznych, roczny koszt terapii całej populacji chorych oszacowano w oparciu o dane ze zlecenia MZ. Oszacowane wydatki płatnika dla przyjętej populacji z wykorzystaniem Disulone do leczenia wskazań objętych zleceniem (wg konkretnych kodów bez rozszerzeń) wyniesie około 42,5 tys. zł. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki przeprowadzonej analizy.

Tabela 11. Roczny koszt terapii całej populacji w oparciu o dane MZ dotyczące liczebności chorych

Rozpoznanie	Roczny koszt terapii jednego pacjenta [zł]	Liczebność populacji (unikalne numery PESEL)	Roczny koszt terapii całej populacji chorych [zł]
Choroba Duhringa	314,01	116	36 425,30
Choroba Haileya-Haileya	130,84	1	130,84
Choroba Sneddona-Wilkinsona	915,87	1	915,87
Linijna IgA dermatoza pęcherzowa	261,68	5	1 308,40
Pemfigoid	130,84	3	392,52
Pęcherzyca	235,51	5	1 177,55
Piodermia zgorzelinowa	130,84	1	130,84
Rumień guzowaty	130,84	1	130,84
Toczeń rumieniowaty układowy	523,35	1	523,35
Zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (capillaritis chronica)	261,68	1	261,68
Zapalenie naczyń związane z IgA	130,84	2	261,68
Ziarniniak obrączkowaty	130,84	1	130,84
Owrzodzenia kończyny dolnej, niesklasyfikowane gdzie indziej	130,84	1	130,84
Guzkowe zapalenie naczyń*	130,84	1	130,84
Leukoklastyczne zapalenia* naczyń	130,84	1	130,84
Pokrzywka naczyniowa*	130,84	1	130,84
Alergiczne zapalenie naczyń*	130,84	1	130,84
Suma	143	3 951,34	42 443,91

*w zleceniu MZ dla wskazania guzkowe zapalenie naczyń wykazano jednego pacjenta z unikalnym numerem PESEL, dla którego nie został złożony wniosek refundacyjny i nie zostało też sprowadzone żadne opakowanie produktu leczniczego Disulone. Z tego też względu dla potrzeb obliczeniowych przyjęto roczny koszt terapii w oparciu o jedno opakowanie, co stanowi kwotę 130,84 zł.

Źródło: opracowanie własne analityków na podstawie danych NFZ i MZ

Należy mieć na uwadze, że poniższe obliczenia mają charakter jedynie poglądowy z uwagi na niepewność dotyczącą liczebności populacji (w części wskazań dotychczas nie refundowano dapsonu), schemat dawkowania Disulone oraz niepewność dotyczącą rzeczywistego kosztu produktu leczniczego zawierającego dapson sprowadzanego zza granicy.

Zgodnie z ChPL Disulone, dawkę dapsonu ustala lekarz indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie stanu zdrowia pacjenta, stopnia ciężkości zakażenia, wieku i indywidualnej wrażliwości. Zwykle stosowane dawki leku to od 50 - 200 mg na dobę w zależności od wskazania. U dzieci dawka nie powinna przekraczać 2 mg/kg mc./dobę.

Z informacji przekazanej przez MZ, w analizowanych wskazaniach w 2023 roku w ramach importu docelowego we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy sprowadzano również inny produkt leczniczy, Calcort (deflezakort). Dla pozostałych wskazań nie wykazano innego produktu leczniczego lub środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który był sprowadzany w ramach importu docelowego.

6. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146 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 (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.12.2021⁷, na podstawie którego wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 45/2021 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 45/2021 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Disulone, tabletki 100 mg we wskazaniach: choroba Duhringa, choroba Sneddon-Wilkinsona, pemfigoid, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA, choroba Haileya-Haileya, pęcherzyca, piodermia zgorzeliowa, guzkowe zapalenie naczyń, pokrzywka naczyniowa, alergiczne zapalenie naczyń, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, rumień guzowaty, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (capillaritis chronica), ziarniniak obrączkowaty, owrzodzenia kończyny dolnej (niesklasyfikowane gdzie indziej).

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej, nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej oraz wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Należy zauważyć, że zakres wskazań w niniejszym opracowaniu uległ modyfikacji względem raportu nr OT.4311.12.2021: część wskazań usunięto (zakażenie wirusem HIV, zespół Melkerssona - Rosenthala), a część wskazań pojawiła się po raz pierwszy (rumień guzowaty, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (capillaritis chronica), ziarniniak obrączkowaty, owrzodzenia kończyny dolnej (niesklasyfikowane gdzie indziej)).

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ znak: PLD.45340.525.2024.2.KSz z dnia 17.04.2024 r. cena ww. leku wynosi 119,56 zł za 1 opakowanie zbiorcze po 100 tabletek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny leku pochodzą z raportu z ZSMOPL z kwietnia 2024 r.)

W roku 2023, w ramach importu docelowego, wydano 188 zgód na refundację tego produktu leczniczego dla 142 pacjentów, co obejmuje łączną liczbę 319 opakowań zbiorczych po 100 tabletek każde.

Wytyczne kliniczne

W dniach 1-9.09.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, wykorzystując słowa kluczowe: disulone, dapsonum, management, guidelines, treatment Duhring's disease, dermatitis herpetiformis Hailey-Hailey disease, Sneddon-Wilkinson disease, linear IgA bullous dermatosis, pemphigoid, pemphigus, pyoderma gangrenosum, erythema nodosum, systemic lupus erythematosus, inflammation of the small vessels (capillaritis chronica), IgA-related vasculitis, granuloma annulare, ulcers of the lower limb, polyarteritis nodosa, leukoclastic vasculitis, vascular urticaria, allergic vasculitis.

Dla wskazań objętych opisanymi w raporcie nr OT.4311.12.2021 szukano wytycznych opublikowanych w marcu 2021 r. i nowszych, dla nowo ocenianych wskazań wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej prowadzono bez daty odciążenia.

Odnaleziono piętnaście dokumentów odnoszących się do większości ocenianych wskazań, jednakże dla następujących wskazań nie udało się znaleźć żadnego dokumentu spełniającego kryteria włączenia do analizy: choroba Duhringa, choroba Haileya-Haileya, choroba Sneddon-Wilkinsona, pęcherzyca, zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (capillaritis chronica), zapalenie naczyń związane z IgA, guzkowe zapalenie naczyń, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, alergiczne zapalenie naczyń.

Dla wskazania pemfigoid odnaleziono 3 dokumenty: europejskie wytyczne dotyczące leczenia pemfigoidu EADV 2022, europejskie wytyczne dotyczące leczenia pemfigoidu błon śluzowych EADV 2021 oraz francuskie wytyczne dotyczące pemfigoidu pęcherzowego, Castel 2021. Dapson jest zalecany w adiuwantowej konwencjonalnej terapii immunosupresyjnej/immunomodulującej pemfigoidu, jako schemat drugiego wyboru w leczeniu łagodnego lub umiarkowanego pemfigoidu oraz u pacjentów z pemfigoidem zależnym od kortykosteroidów w złym stanie

⁷ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/044/RPT/44_OT.4211.12.2021_Disulone_BIP.pdf, data dostępu: 06.08.2024 r.

ogólnym i/lub u tych z przeciwwskazaniami do leków immunosupresyjnych (EADV 2022). U pacjentów z pemfigoidem błon śluzowych dapson może prowadzić do kontroli choroby w łagodnym/umiarkowanym nasileniu choroby, choć działania niepożądane są dość powszechne i konieczne jest potwierdzenie statusu G6PD przed rozpoczęciem leczenia dapsonem. Dapson można również rozważyć jako terapię pierwszego rzutu u pacjentów z ciężką postacią pemfigoidu błon śluzowych (EADV 2021). Francuskie wytyczne Castel 2021 zalecają dapson w skojarzeniu z doustnymi kortykosteroidami jako terapię kolejnego wyboru, wskazując, że warto również dapson rozważyć u pacjentów z pemfigoidem błon śluzowych.

Zaktualizowane wytyczne Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii dotyczące diagnostyki i leczenia liniowej IgA dermatozy pęcherzowej wskazują dapson w monoterapii lub w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami jako leczenie pierwszego wyboru (EADV 2024).

Wytyczne kliniczne Japońskiego Stowarzyszenia Dermatologów w zakresie piodermii zgorzelinowej wskazują, iż dapson ma działanie hamujące migrację neutrofilii i tłumiące działanie bakteriobójcze neutrofilii i ma zastosowanie w leczeniu piodermii zgorzelinowej powstałej w wyniku nacieku neutrofilii (JDA 2022).

Wytyczne Brytyjskiego Stowarzyszenia Dermatologów odnośnie leczenia przewlekłej pokrzywki wymieniają dapson wśród terapii zalecanych w trzeciej linii leczenia pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną u osób, których objawy nie są odpowiednio kontrolowane przez opcje leczenia pierwszej i drugiej linii lub gdy te drugie są przeciwwskazane lub nieodpowiednie (BAD 2021).

Dla wskazania toczeń rumieniowaty układuwy odnaleziono 4 dokumenty. Zalecenia Europejskiego Stowarzyszenia Reumatologów (EULAR) z 2023 roku dotyczące leczenia tocznia rumieniowatego układuowego wymieniają dapson, wśród innych terapii drugiego i trzeciego rzutu. Wytyczne brytyjskie zalecają dapson jako środek ogólnoustrojowy drugiego linii w leczeniu skórnej postaci tocznia rumieniowatego układuowego, również w czasie ciąży, gdy odpowiedź na hydroksychlorochinę jest niewystarczająca oraz (niższy poziom zaleceń) jako opcję leczenia systemowego pierwszego rzutu u osób z podskórną postacią tocznia rumieniowatego układuowego i toczniem rumieniowatym układowym pęcherzowym (BAD 2021). Konsensus Bułgarskiego Stowarzyszenia Reumatologów w sprawie sposobów leczenia tocznia rumieniowatego układuowego wskazuje, iż około 10% pacjentów z SLE stosuje leki inne niż kortykosteroidy i standardowe leki immunosupresyjne, a także niektóre specyficzne interwencje, w tym dapson (BSR 2019). Azjatyckie wytyczne zalecają dapson jako leczenie drugiego rzutu w opornych na leczenie skórnych postaciach tocznia rumieniowatego najlepiej w połączeniu z lekami przeciwmalarycznymi i ogólnoustrojowymi kortykosteroidami (ADA/ AADV/ CSD 2021).

Zalecenia Amerykańskiej Akademii Lekarzy Rodzinnych dotyczące diagnostyki i leczenia ziarniniaka obrączkowatego wskazują dapson jako jedną z opcji leczenia rozsialego ziarniniaka obrączkowatego (AAFP 2006).

Dla wskazania: owrzodzenia kończyn dolnych, nieskasyfikowane gdzie indziej odnaleziono trzy dokumenty, jednak tylko jeden z nich odnosi się do dapsonu. Wytyczne Japońskiego Stowarzyszenia Dermatologicznego dotyczące leczenia owrzodzenia skóry związanego z chorobą tkanki łącznej/zapaleniem naczyń krwionośnych wskazują, że dapson jest zalecany w leczeniu owrzodzeń skóry związanych z zapaleniem naczyń, szczególnie w przypadkach, gdy inne terapie są nieskuteczne. Wytyczne podkreślają, że konieczne jest regularne monitorowanie poziomu methemoglobiny oraz funkcji wątroby i nerek podczas terapii dapsonem z uwagi na potencjalne skutki uboczne, takie jak anemia hemolityczna, neuropatia obwodowa i reakcje alergiczne (JDA 2016). Brytyjskie wytyczne NICE 2020 oraz brazylijskie wytyczne BSD 2020 nie wymieniają dapsonu wśród stosowanych opcji.

Odnalezione wytyczne American College of Rheumatology i Vasculitis Foundation z 2021 roku dotyczące leczenia guzkowego zapalenia naczyń nie wskazują dapsonu jako terapii rekomendowanej.

Wskazanie dowodów naukowych

Kluczowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak odnalezionych dowodów dla części wskazań objętych zleceniem: piodermia zgorzelinowa, alergiczne zapalenie naczyń (aktualizacja dowodów przedstawionych w raporcie nr OT.4311.12.2021) oraz zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (capillaritis chronica) i owrzodzenia kończyny dolnej, nieskasyfikowane gdzie indziej (nowe wskazania ze zlecenia MZ). Poprzednie raporty, tj. raport nr OT.4311.12.2021 oraz OT.4311.5.2017 również nie zawierają żadnych dowodów naukowych dla wskazań piodermia zgorzelinowa i alergiczne zapalenie naczyń.

Dowody odnalezione dla części wskazań są z niskiego poziomu wiarygodności wg wytycznych HTA. Dla żadnego ze wskazań nie odnaleziono opublikowanych wyników dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa dapsonu pochodzących z randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną, badania retrospektywne dostępne są jedynie dla części wskazań: choroba Dühringa, choroba Sneddon – Wilkinsona – Wilkinsona, linija IgA dermataza pęcherzowa (populacja pediatryczna), pęcherzyca, guzkowe zapalenie naczyń, toczeń rumieniowaty układuowy. Przeglądy

systematycznie odnaleziono dla wskazań: pemfigoid i pęcherzyca (populacja pediatryczna). Dla pozostałych wskazań odnaleziono jedynie opisy przypadków: choroba Haileya- Haileya, linija IgA dermatoma pęcherzowa (populacja dorosłych pacjentów), pemfigoid (populacja pediatryczna), zapalenie naczyń związane z IgA, leukoklastyczne zapalenie naczyń pokrzywka naczyniowa, rumień guzowaty.

Ponadto, cel badawczy części dowodów był inny niż ocena skuteczności lub bezpieczeństwa dapsonu w ocenianych wskazaniach, okresy obserwacji były zróżnicowane (niektóre bardzo krótkie), dapson był podawany w różnych dawkach i w różnych skojarzeniach.

Wszystkie odnalezione publikacje wskazują na skuteczność dapsonu, podawanego w monoterapii lub w różnych skojarzeniach w leczeniu zmian skórnych pojawiających się w wyniku ocenianych wskazań (część publikacji wskazuje, iż zmiany skórne po podaniu dapsonu ustępowały szybko i efekt utrzymywał się po odstawieniu dapsonu). Część publikacji odnosi się do zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem dapsonu, w tym zdarzeń hematologicznych.

W raporcie nr OT.4311.12.2021 nie opisano żadnych badań, w raporcie nr OT.4311.5.2017 opisano przegląd systematyczny Kirtschig 2003 wskazujący na skuteczność dapsonu w leczeniu pemfigoidu oraz dwa przeglądy systematyczne wskazujące na konieczność dalszych badań: Zhao 2015 w pęcherzycy oraz Holm 2017 w pokrzywce naczyniowej, a także dwa badania z grupą kontrolną wskazujące na skuteczność dapsonu: Arash 2008 u pacjentów z pemfigoidem błon śluzowych oraz Lindskov 1986 w leczeniu skórnej postaci tocznia rumieniowatego.

Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano odpowiedzi od ekspertów klinicznych.

Wpływ na wydatki z budżetu płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w 2023 r. w ramach importu docelowego rozpatrzono pozytywnie 188 wniosków na refundację produktu leczniczego Disulone. Zrefundowano 319 opakowań zbiorczych (po 100 tabletek każde) dla 142 pacjentów na łączną kwotę ok. 38,1 tys. zł. Najwięcej zrefundowanych opakowań dotyczyło następujących wskazań:

- choroba Dühringa – 277 zrefundowanych opakowań dla 116 pacjentów, kwota refundacji: 33 118,12 zł;
- linijna IgA dermatoma pęcherzowa - 10 zrefundowanych opakowań dla 5 pacjentów, kwota refundacji: 1 195,60 zł;
- pęcherzyca - 9 zrefundowanych opakowań dla 5 pacjentów, kwota refundacji: 1 076,04 zł;
- choroba Sneddon-Wilkinsona - 7 zrefundowanych opakowań dla 1 pacjenta, kwota refundacji: 836,92 zł;
- toczeń rumieniowaty układowy – 4 zrefundowane opakowania dla 1 pacjenta na kwotę 478,24 zł.

We wskazaniach: choroba Haileya-Haileya, piodermia zgorzelinowa, rumień guzowaty, ziarniniak obrączkowaty oraz owrzodzenia kończyny dolnej (niesklasyfikowane gdzie indziej) w 2023 r. zrefundowano po 1 opakowaniu dla pojedynczych pacjentów, kwota refundacji wynosiła po 119,56 zł. na osobę.

We wskazaniach: guzkowe zapalenie naczyń, leukoklastyczne zapalenia naczyń, pokrzywka naczyniowa, alergiczne zapalenie naczyń w 2023 r. nie zrefundowano żadnych opakowań.

Na tej podstawie obliczono średnią roczną liczbę opakowań produktu leczniczego Disulone przypadającą na pacjenta, która kształtowała się w przedziale od 1 do 7, w zależności od wskazania.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu, cena ww. produktu leczniczego wynosiła 119,56 zł za 1 opakowanie zbiorcze zawierające 100 tabletek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL z kwietnia 2024 r.).

Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta oszacowano w zależności od rozpoznania na 130,84 tys. zł w przypadku pacjentów ze wskazaniem: choroba Haileya-Haileya, pemfigoid, piodermia zgorzelinowa, rumień guzowaty, zapalenie naczyń związanym z IgA, ziarniniak obrączkowaty, owrzodzenie kończyny dolnej, niesklasyfikowane gdzie indziej, którzy zużywają najmniejszą liczbę opakowań (średnio po jednym). Najwięcej opakowań w ciągu roku wykorzystują pacjenci chorzy na chorobę Sneddon-Wilkinsona (7 opakowań), tocznia rumieniowatego układowego (4 opakowania), chorobę Dühringa (ok. 3 opakowania).

Biorąc pod uwagę dane dotyczące liczebności populacji pacjentów przekazane przez MZ, wygenerowane dane NFZ oraz brak opinii eksperta, przyjęto, że liczba chorych stosujących dapson pozostanie na poziomie wskazanym w zleceniu MZ, jednakże założenie to obarczone jest niepewnością. Wynika ona z liczebności populacji oraz faktu, że nie wszyscy pacjenci z danym rozpoznaniem będą potrzebować dapsonu.

Oszacowane wydatki płatnika na leczenie całej ocenianej populacji w Polsce wyniosą około 42,5 tys. zł. Należy mieć na uwadze, że obliczenia te mają charakter jedynie poglądowy, z uwagi na schemat dawkowania dapsonu, niepewność dotyczącą rzeczywistego kosztu produktu leczniczego zawierającego dapson sprowadzanego zza granicy oraz niepewność dotyczącą liczebności chorych w kolejnych latach.

7. Źródła

Rekomendacje kliniczne

EADV 2022	Borradori L, Van Beek N, Feliciani C et al. Updated S2 K guidelines for the management of bullous pemphigoid initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Updated S2 K guidelines for the management of bullous pemphigoid initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) - PubMed (nih.gov) (data dostępu 12.09.2024 r.)
EADV 2021	Görög A, Antiga E, Caproni M et al. S2k guidelines (consensus statement) for diagnosis and therapy of dermatitis herpetiformis initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) S2k guidelines (consensus statement) for diagnosis and therapy of dermatitis herpetiformis initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) (wiley.com) (data dostępu 02.09.2024)
Castel 2021	Castel M, Alexandre M, Jelti L et al. Updated French guidelines for the therapeutic management of bullous pemphigoid Updated French guidelines for the therapeutic management of bullous pemphigoid - ScienceDirect (data dostępu 12.09.2024 r.)
EADV 2024	Caux F, Patsatsi A, Karakioulaki M et al. Guidelines on diagnosis and treatment of linear IgA dermatosis initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology S2k guidelines on diagnosis and treatment of linear IgA dermatosis initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology - PubMed (nih.gov) (data odczytu 12.09.2024 r.)
ACR/VFG 2021	Chung S, Gorelik M, Langford C et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Polyarteritis Nodosa 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Polyarteritis Nodosa - PubMed (nih.gov) (data odczytu 12.09.2024 r.)
JDA 2022	Yamamoto T, Yamasaki K, Yamanaka K et al. Clinical guidance of pyoderma gangrenosum 2022 Clinical guidance of pyoderma gangrenosum 2022 - PubMed (nih.gov) (data odczytu 12.09.2024 r.)
BAD 2021	Sabroe R.A., Lawlor F, Grattan C.E.H. et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with chronic urticaria 2021 British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with chronic urticaria 2021 - PubMed (nih.gov) (data dostępu 12.09.2024 r.)
ADA/ AADV/ CSD 2021	Lu Q, Long H, Steven Chow S et al. Guideline for the diagnosis, treatment and long-term management of cutaneous lupus erythematosus Guideline for the diagnosis, treatment and long-term management of cutaneous lupus erythematosus - ScienceDirect (data odczytu 12.09.2024 r.)
EULAR 2023	Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update - PubMed (nih.gov) (data odczytu 12.09.2024 r.)
BAD 2024	O'Kane D., McCourt C., Meggitt S. et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous lupus erythematosus 2021 British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous lupus erythematosus 2021 - PubMed (nih.gov) (data dostępu 12.09.2024 r.)
BSR 2019	Rashkov R, Monov S., Ivanova M. et al. Consensus systemic lupus erythematosus. Rheumatology Vol. XXVIII, Suppl. 1/2020.
AAFP 2006	CYR P.R. Diagnosis and Management of Granuloma Annulare American Family Physician November 15, 2006 Volume 74, Number 10 Diagnosis and management of granuloma annulare - PubMed (nih.gov) (data dostępu 12.09.2024 r.)
BSD 2020	Abbate L., Frade M., Pegas J. et al. Consensus on the diagnosis and management of chronic leg ulcers - Brazilian Society of Dermatology Consensus on the diagnosis and management of chronic leg ulcers - Brazilian Society of Dermatology - ScienceDirect (data dostępu 12.09.2024 r.)
JDA 2016	FUJIMOTO M, ASANO Y, ISHII T et al. The wound/burn guidelines – 4: Guidelines for the management of skin ulcers associated with connective tissue disease/vasculitis The wound/burn guidelines - 4: Guidelines for the management of skin ulcers associated with connective tissue disease/vasculitis - PubMed (nih.gov) (data dostępu 12.09.2024 r.)
NICE 2020	Leg ulcer infection: antimicrobial prescribing Overview Leg ulcer infection: antimicrobial prescribing Guidance NICE NICE guideline Published: 11 February 2020 (data dostępu 12.09.2024 r.)

Badania pierwotne i wtórne

- Kotze 2021** Kotze L., Kotze L.R., Purim K.S.M. et al. The management of dermatitis herpetiformis by the gastroenterologist. A series of cases [SciELO - Brazil - THE MANAGEMENT OF DERMATITIS HERPETIFORMIS BY THE GASTROENTEROLOGIST. A SERIES OF CASES THE MANAGEMENT OF DERMATITIS HERPETIFORMIS BY THE GASTROENTEROLOGIST. A SERIES OF CASES](#) (data dostępu 12.09.2024 r.)
- Lobefaro 2022** Lobefaro F, Gualdi G, Andreassi G. et al. Sequential treatments of Hailey-Hailey disease with photodynamic therapy, botulinum toxin type A and dapsone: A case report [Sequential treatments of Hailey-Hailey disease with photodynamic therapy, botulinum toxin type A and dapsone: A case report - PubMed \(nih.gov\)](#) (data dostępu 12.09.2024 r.)
- Radević 2024** Radević T., Mijušković Ž.P., Kandolf L. Subcorneal pustular dermatosis: clinical characteristics and long-term follow-up of seventeen patients [DOI:Serbia - Subcorneal pustular dermatosis: Clinical characteristics and long-term follow-up of seventeen patients - Radević, Tatjana; Mijušković, Željko P.; Kandolf, Lidija \(nb.rs\)](#) (data dostępu 12.09.2024 r.)
- Wang 2023** Wang K.L., Lehman J.S., Davis D.M.R., Linear IgA bullous dermatosis of childhood: Retrospective single-center cohort [Linear IgA bullous dermatosis of childhood: Retrospective single-center cohort - PubMed \(nih.gov\)](#) (data dostępu 12.09.2024 r.)
- Momin 2023** Momin B., Tue N.F., Glade D. Linear IgA bullous dermatosis associated with immunotherapy [Linear IgA bullous dermatosis associated with immunotherapy \(escholarship.org\)](#) (data dostępu 12.09.2024 r.)
- Oren-Shabtai 2020** Oren-Shabtai M., Noa Kremer N., Lapidoth M. et al. Treatment of Bullous Pemphigoid in People Aged 80 Years and Older: A Systematic Review of the Literature [Treatment of Bullous Pemphigoid in People Aged 80 Years and Older: A Systematic Review of the Literature | Drugs & Aging \(springer.com\)](#) (data dostępu 12.09.2024 r.)
- Marti-Marti 2022** Marti-Marti I., Rizo-Potau D., Gómez S. et al. Childhood Vulvar Mucous Membrane Pemphigoid, [Childhood Vulvar Mucous Membrane Pemphigoid. - Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology \(jpagonline.org\)](#) (data dostępu 12.09.2024 r.)
- Rodriguez Bais 2021** Baisi K.R., Wentworth A., Chattha A.J. et al. A rare case of childhood mucous membrane pemphigoid involving the oral and genital mucosa [A rare case of childhood mucous membrane pemphigoid involving the oral and genital mucosa - PubMed \(nih.gov\)](#) (data dostępu 12.09.2024 r.)
- Kridin 2021** Kridin K., Hammers C.M., Ludwig R.J. et al. Survival of Adjuvant Drugs for Treatment of Pemphigus: A Population based Cohort Study [Survival of Adjuvant Drugs for Treatment of Pemphigus: A Population-based Cohort Study - PubMed \(nih.gov\)](#) (data dostępu 12.09.2024 r.)
- Hignett 2021** Hignett E., Sami N. Pediatric epidermolysis bullosa acquisita: A review [Pediatric epidermolysis bullosa acquisita: A review - PubMed \(nih.gov\)](#) (data dostępu 12.09.2024 r.)
- Choon 2009** Choon S.E., Kwee Eng Tey K.E. Lucio's phenomenon: a report of three cases seen in Johor, Malaysia, international Journal of Dermatology 2009, 48, 984–988 [Lucio's phenomenon: a report of three cases seen in Johor, Malaysia - PubMed \(nih.gov\)](#) (data dostępu 12.09.2024 r.)
- Gosnell 2023** Gosnell H, Grider D.J. Urticarial Vasculitis: A Potential Signpost for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children [Urticarial vasculitis: A potential signpost for multisystem inflammatory syndrome in children - PubMed \(nih.gov\)](#) (data dostępu 12.09.2024 r.)
- Yoshida 2022** Yoshida M., Nambu R., Ryosuke Yasuda R. et al. Dapsone for Refractory Gastrointestinal Symptoms in Children With Immunoglobulin A Vasculitis [Dapsone for Refractory Gastrointestinal Symptoms in Children With Immunoglobulin A Vasculitis | Pediatrics | American Academy of Pediatrics \(aap.org\)](#) (data dostępu 12.09.2024 r.)
- Lukacs 2015** Lukacs J., Schliemann S., Elsner P., Treatment of generalized granuloma annulare – a systematic review [Treatment of generalized granuloma annulare - a systematic review - PubMed \(nih.gov\)](#) (data dostępu 12.09.2024 r.)
- Bettuzzi 2022** Bettuzzi T, Jachiet M., Sbidian E. et al. Efficacy and safety of treatments in cutaneous polyarteritis nodosa: A French observational retrospective study [Efficacy and safety of treatments in cutaneous polyarteritis nodosa: A French observational retrospective study - Journal of the American Academy of Dermatology \(jaad.org\)](#), data dostępu 12.09.2024 r.
- Ruzicka 1981** Ruzicka T., Goerz G., Systemic lupus erythematosus and vasculitic urticaria. Effect of dapsone and complement levels [Systemic lupus erythematosus and vasculitic urticaria. Effect of dapsone and complement levels - PubMed \(nih.gov\)](#), data dostępu 12.09.2024 r.
- Semblano Bittencourt 2023** Bittencourt M.S., Serruya T., Loureiro L., et al. Erythema elevatum diutinum in a patient with rheumatoid arthritis [Erythema elevatum diutinum in a patient with rheumatoid arthritis - PubMed \(nih.gov\)](#), data dostępu 12.09.2024 r.
- Panombualert 2022** Panombualert, S., Techasatian, L., Uppala, R., Ungareewittaya, P., & Choonhakarn, C. (2022). A rare manifestation of bullous systemic lupus erythematosus in children: a 10-year retrospective study in a tertiary care hospital. *Autoimmune Diseases*, 2022(1), 9388745, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1155/2022/9388745>, data dostępu 12.09.2024 r.

Pozostałe publikacje

- Perez-Garza 2021** Pérez-Garza DM, Chavez-Alvarez S, Ocampo-Candiani J, Gomez-Flores M. Erythema Nodosum: A Practical Approach and Diagnostic Algorithm. Am J Clin Dermatol. 2021 May;22(3):367-378. doi: 10.1007/s40257-021-00592-w. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33683567; PMCID: PMC7938036, [Erythema Nodosum: A Practical Approach and Diagnostic Algorithm - PMC \(nih.gov\)](#), data dostępu: 04.09.2024 r.
- Schmieder 2023** Schmieder SJ, Harper CD, Schmieder GJ. Ziarniniak pierścieniowy. 2023 czerwca 21. W: StatPearls [Internet]. Wyspa skarbów (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2024 styczeń-. PMID: 29083715. Granuloma Annulare - PubMed (nih.gov), Granuloma Annulare - StatPearls - NCBI Bookshelf (nih.gov), data dostępu: 04.09.2024 r.
- Spigariolo 2021** Spigariolo, C.B.; Giacalone, S.; Nazzaro, G. Pigmented Purpuric Dermatoses: A Complete Narrative Review. J. Clin. Med. 2021, 10, 2283, <https://doi.org/10.3390/jcm10112283>, data dostępu: 18.09.2024 r.
- Abbade 2020** Abbade LPF, Frade MAC, Pegas JRP, Dadalti-Granja P, Garcia LC, Bueno Filho R, Parenti CEF. Consensus on the diagnosis and management of chronic leg ulcers - Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol. 2020;95(S1):1--18, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7772605/pdf/main.pdf>, data dostępu: 16.09.2024 r.
- Raport OT.4211.9.2023** Calcort (deflazakort) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/097/RPT/OT.4211.9.2023_Calcort_BIP.pdf, data odczytu: 18.09.2024 r.
- Raport OT.4211.12.2021** Disulone (dapson) we wskazaniach: choroba Dühringa, choroba Sneddon-Wilkinson, pemfigoid, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA, choroba Haileya-Haileya, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca, piodermia zgorzelinowa, zespół Melkerssona-Rosenthala, guzkowe zapalenie naczyń, pokrzywka naczyniowa, alergiczne zapalenie naczyń, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/044/RPT/44_OT.4211.12.2021_Disulone_BIP.pdf, data odczytu: 18.09.2024 r.
- Raport OT.4311.5.2017** Disulone (dapson) we wskazaniach: choroba Dühringa, choroba Sneddon-Wilkinson, pemfigoid, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA, choroba Haileya-Haileya, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca, piodermia zgorzelinowa, ziarniniak obrączkowy, obumieranie tłuszczowe, skórna postać tocznia rumieniowatego, zespół Melkerssona-Rosenthala, guzkowe zapalenie naczyń, pokrzywka naczyniowa, alergiczne zapalenie naczyń, zespół Weber-Christian, <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5168-140-2017-zlc>; data odczytu: 18.09.2024 r.
- ChPL Disulone** <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/disulone-100-au-protaxalate-de-fer-253225.html>; data dostępu: 29.08.2008

8. Załączniki

8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline – wyszukiwanie aktualizacyjne dla ocenianych wcześniej wskazań (data wyszukiwania: 23.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: disulone[Title/Abstract] OR dapsone[Title/Abstract]	4 908
#2	Search: "Dapsone"[Mesh]	5 119
#3	Search: #1 OR #2	7 156
#4	Search: dermatitis herpetiformis[Title/Abstract] OR Duhring's[Title/Abstract] OR Duhring[Title/Abstract] OR Duhrings[Title/Abstract] OR Duhrig's[Title/Abstract] OR Duhrig[Title/Abstract] OR Duhrigs[Title/Abstract] OR Duehring's[Title/Abstract] OR Duehring[Title/Abstract] OR Duehrings[Title/Abstract] OR hidrao[Title/Abstract] OR hydroa[Title/Abstract] OR zosteriform eruption[Title/Abstract] OR (herpes like[Title/Abstract] AND (dermatitis[Title/Abstract] OR skin disease[Title/Abstract] OR skindisease))[Title/Abstract] OR CPD[Title/Abstract] OR Sneddon-Wilkinson[Title/Abstract] OR Vesiculobullous[Title/Abstract] OR Bullous[Title/Abstract] OR Vesicular [Title/Abstract] OR Dermatos[Title/Abstract] OR Dermatoses[Title/Abstract] OR Sneddon[Title/Abstract] OR Wilkinson[Title/Abstract] OR subcorneal pustular[Title/Abstract] OR Pemphigoid[Title/Abstract] OR Pemphigoids[Title/Abstract] OR Herpes Gestationis[Title/Abstract] OR Chronic Bullous Disease of Childhood[Title/Abstract] OR SHP[Title/Abstract] OR LABD[Title/Abstract] OR Henoch[Title/Abstract] OR Schonlein[Title/Abstract] OR Schoenlein[Title/Abstract] OR Schonlein-Henoch[Title/Abstract] OR SchoenleinHenoch[Title/Abstract] OR Henoch-Schoenlein[Title/Abstract] OR Henoch-Schoenlein[Title/Abstract] OR ((Purpura[Title/Abstract] OR Purpuras)[Title/Abstract] AND (Nervosa[Title/Abstract] OR Anaphylactic[Title/Abstract] OR Anaphylactoid[Title/Abstract] OR Allergic[Title/Abstract] OR Rheumatica[Title/Abstract] OR Rheumatic[Title/Abstract] OR Rheumatoid[Title/Abstract] OR Hemorrhagica[Title/Abstract] OR Nonthrombocytopenic)[Title/Abstract] OR Vasculitis[Title/Abstract] OR peliosis rheumatica[Title/Abstract] OR hemorrhagic capillary toxicosis[Title/Abstract] OR haemorrhagic capillary toxicosis[Title/Abstract] OR allergic diathesis[Title/Abstract] OR Hailey[Title/Abstract] OR Hailey-Hailey[Title/Abstract] OR Pemphigus[Title/Abstract] OR (Human Virus Type III[Title/Abstract] AND (T Cell Lymphotropic[Title/Abstract] OR T-Cell Lymphotropic[Title/Abstract] OR T-Lymphotropic[Title/Abstract] OR T-Cell Leukemia[Title/Abstract] OR T Cell Leukemia)[Title/Abstract] OR ((Lymphadenopathy-Associated[Title/Abstract] OR Lymphadenopathy[Title/Abstract] OR Immune Deficiency[Title/Abstract] OR Immunodeficiency)[Title/Abstract] AND (Virus[Title/Abstract] OR Viruses)[Title/Abstract] OR AIDS[Title/Abstract] OR LAV-HTLV-III[Title/Abstract] OR HTLV-III[Title/Abstract] OR Pemphigus[Title/Abstract] OR (pyoderma[Title/Abstract] AND (gangrenosum[Title/Abstract] OR gangraenosum[Title/Abstract] OR gangrenous[Title/Abstract] OR gangraenous[Title/Abstract] OR ulcerosa[Title/Abstract] OR ulcerosum)[Title/Abstract] OR (dermatitis[Title/Abstract] AND (ulcerosa[Title/Abstract] OR ulcerative)[Title/Abstract] OR Utricularia[Title/Abstract] OR Urticarias[Title/Abstract] OR Hives[Title/Abstract] OR weal[Title/Abstract] OR wheal[Title/Abstract] OR whealing[Title/Abstract] OR Melkersson[Title/Abstract] OR Rosenthal[Title/Abstract] OR Miescher [Title/Abstract] OR Melkersson-Rosenthal[Title/Abstract] OR Rosenthal-Melkersson[Title/Abstract] OR Melkersson-Rosenthal-Miescher [Title/Abstract] OR Miescher-Melkersson-Rosenthal[Title/Abstract] OR Melkerson[Title/Abstract] OR Rosenthal[Title/Abstract] OR Miescher [Title/Abstract] OR Melkerson-Rosenthal[Title/Abstract] OR RosenthalMelkerson[Title/Abstract] OR Melkerson-Rosenthal-Miescher [Title/Abstract] OR Miescher-Melkersson[Title/Abstract] OR Melkerssen[Title/Abstract] OR Rosenthal[Title/Abstract] OR Miescher [Title/Abstract] OR Melkerssen-Rosenthal[Title/Abstract] OR Rosenthal-Melkerssen[Title/Abstract] OR Melkerssen-Rosenthal-Miescher [Title/Abstract] OR Miescher-Melkerssen-Rosenthal[Title/Abstract] OR Melkerssohn[Title/Abstract] OR Rosenthal[Title/Abstract] OR Miescher [Title/Abstract] OR Melkerssohn-Rosenthal[Title/Abstract] OR RosenthalMelkerssohn[Title/Abstract] OR Melkerssohn-Rosenthal-Miescher [Title/Abstract] OR Miescher-MelkerssohnRosenthal[Title/Abstract] OR Cheilitis Granulomatosa[Title/Abstract] OR Facial Neuropathy[Title/Abstract] OR Orofacial Edema[Title/Abstract] OR Macrocheilia[Title/Abstract] OR Facial Palsy[Title/Abstract] OR Edema[Title/Abstract] OR Vasculitides[Title/Abstract] OR Venulitis[Title/Abstract] OR Angiitis[Title/Abstract] OR Angiitides[Title/Abstract] OR arteriolitis[Title/Abstract] OR Gougerot Ruiters syndrome[Title/Abstract] OR Kussmaul[Title/Abstract] OR Maier[Title/Abstract] OR ((Polyarteritis[Title/Abstract] OR panarteritis[Title/Abstract] OR periarteritis)[Title/Abstract] AND nodosa)[Title/Abstract] OR relapsing febrile nodular nonsuppurative panniculitis[Title/Abstract]	650 108
#5	Search: Dermatitis herpetiformis [MeSH]	2 790

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	Search: Linear IgA Bullous Dermatitis [MeSH]	240
#7	Search: Pemphigus [MeSH]	9 237
#8	Search: Pyoderma Gangrenosum [MeSH]	2 718
#9	Search: Urticaria [MeSH]	19 511
#10	Search: Skin Diseases, Vesiculobullous [MeSH]	41 176
#11	Search: Pemphigoid, Bullous [MeSH]	4 742
#12	Search: Pemphigoid, Benign Mucous Membrane [MeSH]	1 504
#13	Search: Pemphigoid Gestationis [MeSH]	542
#14	Search: Purpura, Schoenlein-Henoch [MeSH] - Schema: all	0
#15	Search: Purpura, Schoenlein-Henoch [MeSH]	0
#16	Search: Purpura, Schoenlein-Henoch	335
#17	Search: Pemphigus, Benign Familial [MeSH]	567
#18	Search: HIV [MeSH]	109 519
#19	Search: Melkersson-Rosenthal Syndrome [MeSH]	881
#20	Search: Vasculitis, Leukocytoclastic, Cutaneous [MeSH]	2 353
#21	Search: Polyarteritis Nodosa [Mesh]	6 287
#22	Search: #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	701 057
#23	Search: #3 AND #22	2 214
#24	Search: #3 AND #20 Filters: from 2021/3/22 - 2024/8/23	185
#25	Search: #3 AND #20 Filters: English, from 2021/3/22 - 2024/8/23	179
#26	Search: #3 AND #20 Filters: English, Polish, from 2021/3/22 - 2024/8/23	179
#27	Search: #3 AND #20 Filters: English, Polish, Humans, from 2021/3/22 - 2024/8/23	102

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline dla nowych wskazań ze zlecenia MZ (data wyszukiwania: 02.09.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: disulone[Title/Abstract] OR dapsone[Title/Abstract], disulone[Title/Abstract] OR dapsone[Title/Abstract]	4 910
#2	Search: Dapsone [Mesh], Dapsone [MeSH Terms]	5 122
#3	Search: #1 OR #2 disulone [Title/Abstract] OR Dapsone [Title/Abstract] OR Dapsone""[MeSH Terms]	7 158
#4	Search: Erythema nodosum [Mesh], Erythema nodosum, [MeSH Terms]	3 364
#5	Search: erythema nodosum[Title/Abstract], erythema nodosum [Title/Abstract]	4 032
#6	Search: systemic lupus erythematosus[Title/Abstract], systemic lupus erythematosus [Title/Abstract]	62 443

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	Search: Systemic lupus erythematosus [Mesh] - Schema: all, Systemic lupus erythematosus [Mesh]	0
#8	Search: Systemic lupus erythematosus [Mesh],Systemic lupus erythematosus [Mesh]	0
#9	Search: capillaritis chronica[Title/Abstract],capillaritis [All Fields] AND chronica [Title/Abstract]	2
#10	Search: Capillaritis chronica [Mesh] - Schema: all, Capillaritis chronica [Mesh]	0
#11	Search: Capillaritis chronica [Mesh],Capillaritis chronica [Mesh]	0
#12	Search: granuloma annulare[Title/Abstract], granuloma annulare [Title/Abstract]	1 631
#13	Search: Granuloma annulare[Mesh],Granuloma annulare [MeSH Terms]	1 039
#14	Search: lower limb ulcers[Title/Abstract],lower limb ulcers [Title/Abstract]	142
#15	Search: Lower limb ulcers [Mesh] - Schema: all, Lower limb ulcers [Mesh]	0
#16	Search: Lower limb ulcers [Mesh],Lower limb ulcers [Mesh]	0
#17	Search: #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16,Erythema nodosum [MeSH Terms] OR Erythema nodosum [Title/Abstract] OR systemic lupus erythematosus [Title/Abstract] OR (capillaritis All Fields] AND chronica[Title/Abstract]) OR Granuloma annulare [Title/Abstract] OR Granuloma annulare [MeSH Terms] OR lower limb ulcers [Title/Abstract]	69,350
#18	Search: #3 AND #17,disulone [Title/Abstract] OR Dapsone [Title/Abstract] OR Dapsone [MeSH Terms] AND (Erythema nodosum [MeSH Terms] OR Erythema nodosum [Title/Abstract] OR systemic lupus erythematosus [Title/Abstract] OR (capillaritis [All Fields] AND chronica [Title/Abstract]) OR Granuloma annulare [Title/Abstract] OR Granuloma annulare [MeSH Terms] OR lower limb ulcers [Title/Abstract])	298

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Ovid dla ocenianych wcześniej wskazań (data wyszukiwania: 03.09.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(disulone or dapsone).ab,kw,ti.	5 094
2	exp dapsone/	15 268
3	1 or 2	15 818
4	exp Dermatitis herpetiformis/	2 467
5	exp Linear IgA Bullous Dermatitis/	610
6	exp Pemphigus/	13 021
7	exp pemphigoid/	10 403
8	exp Pyoderma Gangrenosum/	6 835
9	exp Urticaria/	47 932
10	exp bullous pemphigoid/	6 050
11	exp subcorneal pustular dermatosis/	528
12	exp anaphylactoid purpura/	6 538
13	exp Hailey Hailey disease/	1 007
14	exp leukocytoclastic vasculitis/	4 930
15	exp polyarteritis nodosa/	5 182
16	exp small vessel vasculitis/	2 326
17	..nlpx "query=Dermatitis herpetiformis or Linear IgA Bullous Dermatitis or Pemphigus or pemphigoid or Pyoderma Gangrenosum or Urticaria or bullous pemphigoid or subcorneal	744

	pustular dermatosis or anaphylactoid purpura or Hailey Hailey disease or leukocytoclastic vasculitis or polyarteritis nodos or small vessel vasculitis", "desiredResults=10000", "minHitsDivisor=7", "permitHyponyms=NO", "lowestVocabularySearchLevel=none", "phrasesBroken=NO", "speedWanted=NoHypos", "comment=Including Related Terms", "elimEnable=NO", "constraintMinTerms=2"	
18	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	91 742
19	17 or 18	91 823
20	3 and 19	4 455
21	limit 20 to (human and yr="2021 - 2024")	808
22	limit 21 to english language	786
23	limit 22 to full text	516

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Ovid dla nowych wskazań ze zlecenia MZ (data wyszukiwania: 02.09.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(disulone or dapsone).ab,kw,ti.	5105
2	exp dapsone/	15 289
3	1 or 2	15 840
4	(erythema nodosum or systemic lupus erythematosus or capillaritis chronica or granuloma annulare or lower limb ulcers).ab,kw,ti.	82 399
5	exp erythema nodosum/	5 200
6	exp systemic lupus erythematosus/	111 910
7	exp granuloma annulare/	2 244
8	4 or 5 or 6 or 7	126 802
9	3 and 8	1 225
10	9 and "human" [Subjects]	1190

Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Disulone w ocenianych wcześniej wskazaniach w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 03.09.2024 r.)

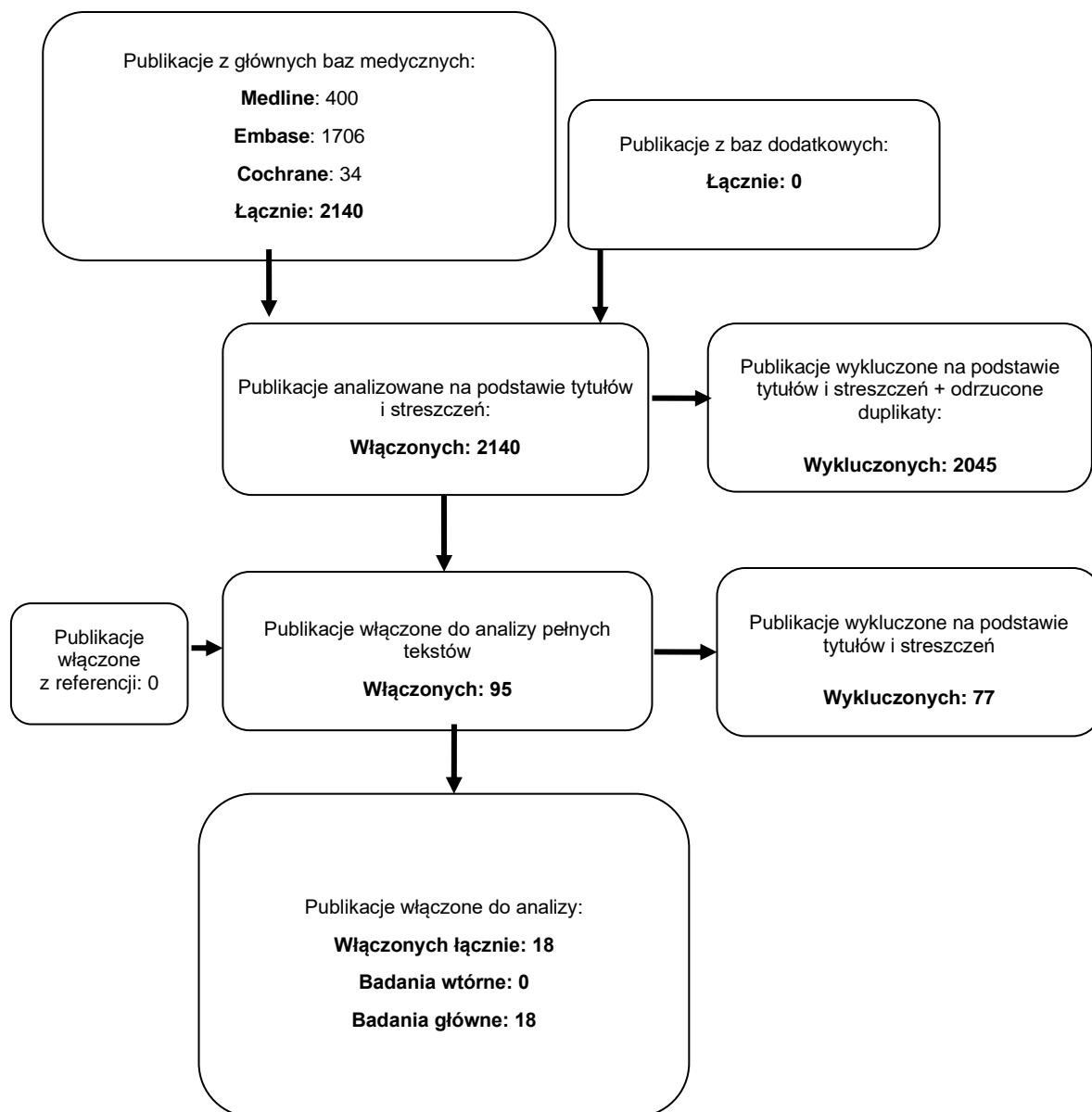
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	disulone or dapsone	610
#2	MeSH descriptor: [Dapsone] explode all trees	353
#3	#1 or #2	611
#4	(dermatitis herpetiformis OR Duhring's OR Duhring OR Duhriings OR Duhrig's OR Duhrig OR Duhriigs OR Duehring's OR Duehring OR Duehriings OR hidra OR hydroa OR zosteriform eruption OR (herpes like AND (dermatitis OR skin disease OR skindisease)) OR CPD OR Sneddon-Wilkinson OR Vesiculobullous OR Bullous OR Vesicular OR Dermatoses OR Dermatoses OR Sneddon OR Wilkinson OR subcorneal pustular OR Pemphigoid OR Pemphigoids OR Herpes Gestationis OR Chronic Bullous Disease of Childhood OR SHP OR LABD OR Henoch OR Schonlein OR Schoenlein OR Schonlein-Henoch OR Schoenlein-Henoch OR Henoch-Schonlein OR Henoch-Schoenlein OR ((Purpura OR Purpuras) AND (Nervosa OR Anaphylactic OR Anaphylactoid OR Allergic OR Rheumatica OR Rheumatic OR Rheumatoid OR Hemorrhagica OR Nonthrombocytopenic)) OR Vasculitis OR peliosis rheumatica OR hemorrhagic capillary toxicosis OR haemorrhagic capillary toxicosis OR allergic diathesis OR Hailey OR HaileyHailey OR Pemphigus OR (Human Virus Type III AND (T Cell Lymphotropic OR T-Cell Lymphotropic OR T-Lymphotropic OR T-Cell Leukemia OR T Cell Leukemia)) OR ((Lymphadenopathy-Associated OR Lymphadenopathy OR Immune Deficiency OR Immunodeficiency) AND (Virus OR Viruses)) OR AIDS OR LAVHTLV-III OR HTLV-III OR Pemphigus OR (pyoderma AND (gangrenosum OR gangraenosum OR gangraenous OR ulcerosa OR ulcerosum)) OR (dermatitis AND (ulcerosa OR ulcerative)) OR Urticaria OR Urticarias OR Hives or weal OR wheal OR whealing OR Melkersson OR Rosenthal OR Miescher OR Melkersson-Rosenthal OR Rosenthal-Melkersson OR Melkersson-Rosenthal-Miescher OR Miescher-Melkersson-Rosenthal OR Melkerson OR Rosenthal	55896

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	OR Miescher OR Melkerson-Rosenthal OR Rosenthal-Melkerson OR Melkerson-Rosenthal-Miescher OR Miescher-Melkerson-Rosenthal OR Melkerssen OR Rosenthal OR Miescher OR Melkerssen-Rosenthal OR Rosenthal-Melkerssen OR Melkerssen-Rosenthal-Miescher OR Miescher-Melkerssen-Rosenthal OR Melkerssohn OR Rosenthal OR Miescher OR Melkerssohn-Rosenthal OR Rosenthal-Melkerssohn OR Melkerssohn-RosenthalMiescher OR Miescher-Melkerssohn-Rosenthal OR Cheilitis Granulomatosa OR Facial Neuropathy OR Orofacial Edema OR Macrocheilia OR Facial Palsy OR Edema OR Vasculitides OR Venulitis OR Angiitis OR Angiitides OR arteriolitis OR Gougerot Ruitter syndrome OR Kussmaul OR Maier OR ((Polyarteritis OR panarteritis OR periarteritis) AND nodosa) OR relapsing febrile nodular nonsuppurative panniculitis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	
#5	MeSH descriptor: [Dermatitis Herpetiformis] explode all trees	13
#6	MeSH descriptor: [Linear IgA Bullous Dermatitis] explode all trees	0
#7	MeSH descriptor: [Pemphigus] explode all trees	113
#8	MeSH descriptor: [Pyoderma Gangrenosum] explode all trees	18
#9	MeSH descriptor: [Urticaria] explode all trees	1 066
#10	MeSH descriptor: [Skin Diseases, Vesiculobullous] explode all trees	562
#11	MeSH descriptor: [Pemphigoid, Bullous] explode all trees	70
#12	MeSH descriptor: [Pemphigoid, Benign Mucous Membrane] explode all trees	14
#13	MeSH descriptor: [Pemphigoid Gestationis] explode all trees	1
#14	MeSH descriptor: [IgA Vasculitis] explode all trees	75
#15	MeSH descriptor: [Pemphigus, Benign Familial] explode all trees	1
#16	MeSH descriptor: [Melkersson-Rosenthal Syndrome] explode all trees	3
#17	MeSH descriptor: [Vasculitis, Leukocytoclastic, Cutaneous] explode all trees	6
#18	MeSH descriptor: [Polyarteritis Nodosa] explode all trees	37
#19	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	56 908
#20	#3 AND #19	112
#21	#3 AND #19 with Cochrane Library publication date Between Mar 2021 and Sep 2024	5

Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane dot. produktu Disulone w nowych wskazaniach ze zlecenia MZ (data wyszukiwania: 03.09.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	disulone or dapsone	610
#2	MeSH descriptor: [Dapsone] explode all trees	353
#3	#1 or #2	611
#4	erythema nodosum OR systemic lupus erythematosus OR capillaritis chronica OR granuloma annulare OR lower limb ulcers	3987
#5	MeSH descriptor: [Erythema Nodosum] explode all trees	58
#6	MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Systemic] explode all trees	1619
#7	MeSH descriptor: [Granuloma Annulare] explode all trees	4
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	4225
#9	#3 AND #8	29

8.2. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 1. Diagram selekcji publikacji