



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Hydrocortisonum**  
**we wskazaniach:**  
**powikłania skórne u chorych na nowotwory**  
**– w przypadkach innych niż określone w ChPL**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Aneks do raportu nr: AOTMiT-OT-434-52/2015  
Raport nr: OT.4321.25.2018

Data ukończenia: 14 grudnia 2018 r.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>10</b>
<b>3.1. Powikłania skórne u chorych na nowotwory – w przypadkach innych niż określone w ChPL</b>	<b>10</b>
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	10
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	10
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	11
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	12
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej .....	13
<b>4. Źródła.....</b>	<b>14</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>15</b>
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	15
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	15

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMiT-OT-434-52/2015, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 26/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej hydrocortisonum we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: powikłania skórne u chorych na nowotwory – w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Niniejszy raport 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.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. we wskazaniu pozarejestryjnym „powikłania skórne u chorych na nowotwory – w przypadkach innych niż określone w ChPL” refundowane są obecnie dwa produkty lecznicze zawierające substancje czynną hydrocortisonum: Hydrocortisonum AFP, krem, 10 mg/g i Laticort 0,1%, płyn na skórę, 1 mg/ml. Oba produkty mają postać do stosowania na skórę. Tym samym przyjęto, że przedmiotem niniejszego raportu będzie hydrokortyzon w postaci umożliwiającej stosowanie leku na skórę

Produkty lecznicze Hydrocortisonum AFP i Laticort 0,1% objęte są refundacją we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Do wskazań rejestryjnych powyższych leków należą:

- w przypadku zarówno produktu leczniczego Hydrocortisonum AFP, jak i Laticort 0,1%:
  - łojotokowe zapalenie skóry
  - atopowe zapalenie skóry,
  - rumień wielopostaciowy,
  - łuszczyca zadawniona,
  - liszaj płaski;
- ponadto w przypadku produktu leczniczego Hydrocortisonum AFP:
  - liszaj rumieniowaty,
  - różne postacie wyprysku, zwłaszcza wyprysk zliszajowaciasty,
  - łuszczyca owłosionej skóry głowy
  - świerzbiczka;
- natomiast w przypadku produktu leczniczego Laticort 0,1% dodatkowo:
  - liszaj pokrzywkowy
  - wyprysk kontaktowy alergiczny
  - toczeń rumieniowaty.

Biorąc pod uwagę, że zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających hydrokortyzon w leczeniu powikłań skórnych u chorych na nowotwory – w przypadkach innych niż określone w ChPL populację docelową niniejszego raportu będą stanowić pacjenci chorzy na nowotwór z powikłaniami skórnymi innymi niż wymienione powyżej.

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 07.12.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dotyczących wytycznych praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu, uwzględnionych w raporcie AOTMiT-OT-434-52/2015 z 2016 roku (przyjęto datę odcięcia 01.06.2015 r.).

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Onkologiczne (<https://pto.med.pl/>);
  - Polska Unia Onkologii (<http://www.puo.pl/>);
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<https://www.ptok.pl/>);
- europejskie i/lub międzynarodowe:
  - Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
  - National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
  - National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk>);
  - Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
  - New Zealand Guidelines Group (<http://www.health.govt.nz/>);
  - Tripdatabase (<https://www.tripdatabase.com>);
  - American Society of Clinical Oncology (<https://www.asco.org/>);
  - Radiation Therapy Oncology Group (<https://www.rtog.org/>);
  - National Cancer Institute (<https://www.cancer.gov/>);
  - Eurocare (<http://www.eurocare.it/>);
  - European Network for Information on Cancer (<https://www.encl.eu/>);
  - National Comprehensive Cancer Network (<https://www.nccn.org/>),
  - European Society for Medical Oncology (ESMO) ([www.esmo.org](http://www.esmo.org))

Korzystano również z wyszukiwarki Google (<https://www.google.com/>).

Zidentyfikowane w ramach wyszukiwania wytyczne wskazują, że hydrokortyzon stosowany miejscowo jest zalecany:

- w przypadku objawów toksyczności skórnej wywołanej terapią celowaną innymi niż wysypka grudkowo-krostkowa (np.: w przypadku egzemy na twarzy lub szyi zalecany jest hydrokortyzon 1% w postaci kremu; w przypadku stanu zapalnego fałdu paznokcia zalecany jest hydrokortyzon 1% - nie podano postaci) (UKONS 2018);
- w leczeniu wysypki grudkowo-plamistej stopnia 1. lub 2. występującej na twarzy, wywołanej immunoterapią (hydrokortyzon 2,5% w kremie) (SITC 2017);
- w leczeniu świądu stopnia 1. lub 2. występującego na twarzy, wywołanego immunoterapią (hydrokortyzon 2,5% - nie podano postaci) (SITC 2017).

Hydrokortyzon w zależności od związku soli oraz postaci ma różną siłę działania. Walerianian hydrokortyzonu w postaci maści 0,2% należy do grupy 4. (grupa glikokortykosteroidów o średniej sile działania) w 7-stopniowej skali oceny siły działania miejscowych glikokortykosteroidów. Natomiast walerianian hydrokortyzonu w postaci kremu 0,2% i maślan hydrokortyzonu w postaci: kremu, maści, roztworu, emulsji, lotionu 0,1% należą do grupy

5. (grupa glikokortykosteroidów o średniej sile działania). Do najsłabszych glikokortykosteroidów (grupa 7.) należy octan hydrokortyzonu w postaci kremu 0,5% lub 1% oraz maści 0,5%<sup>1</sup>

Przedmiotem niniejszej analizy jest Hydrocortisonum AFP 10 mg/g krem, w którym substancją czynną jest octan hydrokortyzonu (grupa kortykosteroidów o małej sile działania) oraz Laticort 0,1% w płynie, gdzie substancją czynną jest maślan hydrokortyzonu (grupa kortykosteroidów o średniej sile działania).

Większość zidentyfikowanych wytycznych zaleca stosowanie miejscowych kortykosteroidów ogółem bez wskazania konkretnej substancji czynnej. Wytyczne najczęściej rekomendują stosowanie grupy miejscowych kortykosteroidów o konkretnej sile działania w zależności od zaistniałej toksyczności skórnej i jej nasilenia:

- w przypadku toksyczności skórnej stopnia 1 (G1) wywołanej terapią przeciwnowotworową takiej jak: wysypka grudkowo-plamista, świąd zapalenie skóry zalecane są miejscowe kortykosteroidy o małej-umiarkowanej sile działania (NCCN 2018, ASCO 2018, ESMO 2017),
- w przypadku toksyczności skórnej stopnia 2 (G2) takiej jak: wysypka grudkowo-plamista, świąd, zapalenia i inne ciężkie powikłania skórne (w tym m.in.: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka) zalecane są miejscowe kortykosteroidy o umiarkowanej do dużej sile działania (NCCN 2018, ASCO 2018, ESMO 2017, SITC 2017),
- w przypadku toksyczności skórnej stopnia 3 (G3) takiej jak: wysypka grudkowo-plamista, świąd, zapalenia i inne ciężkie powikłania skórne zalecane jest stosowanie miejscowych kortykosteroidów o dużej sile działania.

Inaczej jest w przypadku wystąpienia pęcherzowego zapalenia skóry, ponieważ już w pierwszym stopniu (G1) nasilenia zalecane jest stosowanie miejscowych kortykosteroidów z grupy o dużej sile działania (NCCN 2018, ASCO 2018).

Natomiast wytyczne SITC 2017 zalecają stosowanie miejscowych kortykosteroidów o różnej sile działania w zależności od miejsca występowania toksyczności skórnej. W przypadku wysypki grudkowo-plamistej i świądu zalecają stosowanie miejscowych kortykosteroidów o silnym działaniu do stosowania na ciało (grupa I) oraz miejscowych kortykosteroidów z grupy o słabej do umiarkowanej sile działania na twarz (grupa V/VI) (SITC 2017).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NCCN 2018</b> (National Comprehensive Cancer Network) amerykańskie</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku toksyczności wywołanej immunoterapią.</b> <u>Wysypka grudkowo-plamista</u> Zalecenia (siła rekomendacji 2A):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku G1 należy kontynuować immunoterapię i zastosować: miejscowe emolienty, doustne leki przeciwhistaminowe oraz <b>miejscowe kortykosteroidy o średniej sile działania</b>.</li> <li>• W przypadku G2 należy rozważyć przerwanie immunoterapii i zastosować: miejscowe emolienty, doustne leki przeciwhistaminowe oraz miejscowe <b>kortykosteroidy o dużej sile działania</b> i/lub prednizon 0,5-1 mg/kg/dzień (jeśli poprawa nie jest obserwowana należy zwiększyć dawkę do 2 mg/kg/dzień).</li> <li>• W przypadku G3/4 należy przerwać immunoterapię i zastosować <b>miejscowe kortykosteroidy o dużej sile działania</b> oraz prednizon 0,5 mg/kg/dzień (jeśli poprawa nie jest obserwowana należy zwiększyć dawkę do 2 mg/kg/dzień).</li> </ul> <p>Opis stopni nasilenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stopień 1 (G1, łagodny) – plamki/grudki pokrywające &lt;10% powierzchni ciała z objawami lub bez (np.: świądem, pieczeniem, uciskiem);</li> <li>• Stopień 2 (G2, umiarkowany) – plamki /grudki pokrywające 10%-30% powierzchni ciała z objawami lub bez (np.: świądem, pieczeniem, uciskiem); ograniczenie złożonych czynności dnia codziennego (ang. instrumental activities of daily living, IADLs);</li> <li>• Stopień 3 (G3, ciężki) – plamki /grudki pokrywające &lt;30% powierzchni ciała z objawami lub bez; ograniczenie podstawowych czynności dnia codziennego (ang. activities of daily living, ADLs).</li> </ul> <p><u>Świąd</u> Zalecenia (siła rekomendacji 2A):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku G1 należy kontynuować immunoterapię, zastosować doustne leki przeciwhistaminowe</li> </ul>

<sup>1</sup> <https://www.mp.pl/pytania/pediatrica/table/B25.QA.7.1.1.>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>oraz <b>miejscowe kortykosteroidy o średniej sile działania.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku G2 należy kontynuować immunoterapię z intensyfikacją leczenia przeciwwirowego, zastosować leki przeciwhistaminowe i <b>miejscowe kortykosteroidy o dużej sile działania.</b></li> </ul> <p>Opis stopni nasilenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stopień 1 (G1) – łagodny lub zlokalizowany;</li> <li>Stopień 2 (G2) – intensywny lub rozpowszechniony; przerywany, zmiany skórne spowodowane drapaniem (obrzęk, przebarwienie, zliszajowacenie, sączenie/ strupy); ograniczenie złożonych czynności dnia codziennego (IADLs).</li> </ul> <p><u>Pęcherzowe zapalenie skóry</u></p> <p>Zalecenia (siła rekomendacji 2A):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku G1 należy przerwać immunoterapię i zastosować <b>miejscowe kortykosteroidy o dużej sile działania.</b></li> </ul> <p>Opis stopni nasilenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stopień 1 (G1, łagodny) – brak objawów; pęcherze pokrywające &lt;10% powierzchni ciała;</li> </ul> <p><i>Konflikt interesów: przedstawiono informacje o konflikcie interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>Kategoria 1 – oparta na wysokiej jakości dowodach. Istnieje jednogłośny konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa;</i></p> <p><i>Kategoria 2A - oparta na niższej jakości dowodach. Istnieje jednogłośny konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa;</i></p> <p><i>Kategoria 2B - oparta na niższej jakości dowodach. Istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa;</i></p> <p><i>Kategoria 3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie jakości. Istnieje poważny spór NCCN co do zastosowania zalecanej interwencji.</i></p>
<p><b>UKONS 2018</b> (United Kingdom Oncology Nursing Society) brytyjskie</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem, którzy zgłaszają się do szpitalnego oddziału ratunkowego lub na nieplanowaną wizytę z powodu powikłań związanych z nowotworem bądź zastosowanym leczeniem.</b></p> <p><u>Wysypka skórna</u></p> <p>Wysypka skórna może być działaniem niepożądanym powstałym w wyniku m.in.: układowego leczenia przeciwnowotworowego; radioterapii; choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, u pacjentów którzy przeszli allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych; choroby lub infekcji.</p> <p>Stosowanie <b>miejscowych</b> lub doustnych <b>kortykosteroidów</b> należy rozważyć w przypadku wysypki skórnej o 2. stopniu nasilenia. W przypadku wysypki skórnej 3. lub 4. stopnia nasilenia leczenie może wymagać zastosowania dożylnych/doustnych lub <b>miejscowych kortykosteroidów.</b></p> <p>Opis stopni nasilenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stopień 2. stwierdza się w przypadku wystąpienia jednego z objawów: świąd i pieczenie; wysypka pokrywająca 10-30% powierzchni ciała; krwawienia z powodu urazu; wpływ na aktywności w ciągu dnia lub sen.</li> <li>Stopień 3. lub 4. stwierdza się w przypadku wystąpienia jednego z objawów: objawy świądu na &gt;30% powierzchni skóry; łuszczenie się; owrzodzenia; pęcherzowe zapalenie skóry; spontaniczne krwawienie lub objawy związane z infekcją.</li> </ul> <p><u>Toksyczność skórna wywołana terapią celowaną</u></p> <p>Wytyczne zalecają rozważenie zastosowania doustnych lub <b>miejscowych steroidów</b> w przypadku innych objawów toksyczności skórnej związanej z terapią celowaną niż wysypka grudkowato-krostkowa. W przypadku egzemy na twarzy lub szyi zalecane jest zastosowanie <b>1% kremu z hydrokortyzonem.</b> W przypadku stanu zapalnego fałdu paznokcia zalecane jest stosowanie <b>miejscowego steroidu</b> lub miejscowego leku przeciwgrzybicznego (np.: <b>1% hydrokortyzon / m konazol</b> w kremie).</p> <p><u>Toksyczność skórna związana z odpowiedzią immunologiczną</u></p> <p><b>Miejscowe steroidy</b> zalecane są w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 1 lub 2.</p> <p>Opis stopni nasilenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stopień 1. stwierdza się w przypadku wysypki skórnej obejmującej &lt;10% powierzchni skóry z objawami lub bez.</li> <li>Stopień 2. (umiarkowany) stwierdza się w przypadku wysypki skórnej obejmującej 10%-30% powierzchni ciała z objawami lub bez.</li> </ul> <p><i>Konflikt interesów: nie podano</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano</i></p> <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów: nie podano</i></p>
<p><b>ASCO 2018</b> (American Society of Clinical Oncology) amerykańskie</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (ang. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy) u pacjentów nowotworowych.</b></p> <p><u>Wysypka / stany zapalne skóry (ang. inflammatory dermatitis)</u></p> <p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku G1 należy kontynuować terapię immunologiczną, stosować środki zmiękczające skórę</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>i/lub <b>miejscowe kortykosteroidy o małej lub umiarkowanej sile działania</b>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku G2 należy rozważyć wstrzymanie terapii immunologicznej i monitorować stan pacjenta co tydzień. Jeśli stan zdrowia się nie poprawi, należy przerwać terapię do momentu, aż efekty uboczne zmaleją do opisanych w G1. Należy rozważyć podanie prednizonu (lub jego odpowiednika) w dawce 1 mg/kg. Ponadto należy zastosować miejscowo środki zmiękczające skórę, <b>miejscowe kortykosteroidy o średniej do dużej sile działania</b> oraz doustnie leki przeciwhistaminowe.</li> <li>W przypadku G3 należy wstrzymać terapię immunologiczną i skonsultować się z dermatologiem w celu ustalenia zasadności kontynuacji leczenia. Należy rozpocząć leczenie miejscowymi środkami zmiękczającymi skórę, <b>miejscowymi kortykosteroidami o dużej sile działania</b> oraz doustnymi lekami przeciwhistaminowymi. Należy rozpocząć leczenie metyloprednizolonem w dawce 1-2 mg/kg.</li> </ul> <p>Klasyfikacja CTCAE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stopień 1 (G1) – objawy nie wpływają na jakość życia i są kontrolowane przez terapię miejscową i/lub doustny leki przeciwświądowe;</li> <li>Stopień 2 (G2) – reakcja zapalna, która wpływa na jakość życia, wymaga interwencji opartej na diagnozie;</li> <li>Stopień 3 (G3) – tak jak opisano w przypadku G2, ale z brakiem odpowiedzi na zastosowane leczenie w przypadku zapalenia skóry G2.</li> </ul> <p><u>Pęcherzowe zapalenie skóry</u></p> <p>Zalecenia:</p> <p>W przypadku G2 należy przerwać terapię immunologiczną i skonsultować się z dermatologiem, w celu ustalenia zasadności wznowienia terapii. Należy rozpocząć stosowanie <b>miejscowych kortykosteroidów stopnia 1</b> (np.: klobetazol, betametazon lub inny odpowiednik). Należy dokonać ponownej oceny po 3 dniach od rozpoczęcia leczenia. Można rozpocząć wstępne leczenie prednizonem w dawce 0,5-1 mg/kg i zwiększać dawkę co 4 tygodnie.</p> <p>Klasyfikacja CTCAE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 2 – powstające pęcherze, które wpływają na jakość życia i wymagające leczenia opartego na diagnozie objawów niespełniających kryteriów dla stopnia &gt;2. Pęcherze pokrywające 10%-30% powierzchni ciała.</li> </ul> <p><u>Ciężkie skórne działania niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka, ostra uogólniona opuchlizna krostkowa, reakcja na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi / zespół nadwrażliwości wywołany lekami</u></p> <p>Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia ww. objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku G2 należy przerwać terapię immunologiczną i obserwować pacjenta co 3 dni. Należy rozpocząć stosowanie miejscowych środków zmiękczające skórę, <b>miejscowych kortykosteroidów o średniej do dużej sile działania</b> i doustnych leków przeciwhistaminowych.</li> <li>W przypadku G3 należy przerwać terapię immunologiczną i skonsultować się z dermatologiem. Należy rozpocząć leczenie miejscowymi środkami zmiękczającymi skórę lub innymi emolientami na bazie wazeliny, <b>miejscowymi kortykosteroidami o dużej sile działania</b> i doustnymi lekami przeciwhistaminowymi; dimet kon może być rozważony jako alternatywa dla wazeliny.</li> </ul> <p>Klasyfikacja CTCAE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 2 – odropodobna (grudkowo-plamista) wysypka, pokrywająca 10%-30% powierzchni ciała z objawami ogólnoustrojowymi, powiększeniem węzłów chłonnych lub obrzękiem twarzy;</li> <li>Grade 3 – złuszcząca się skóra pokrywająca &lt;10% powierzchni ciała z objawami zajęcia błony śluzowej (np.: rumień, plamica, odklejenie naskórka, oddzielenie błony śluzowej).</li> </ul> <p><i>Konflikt interesów: większość członków Panelu Ekspertów nie zadeklarowała żadnego związku stanowiącego o konflikcie interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Poziom jakości dowodów: brak informacji.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: Wszystkie rekomendacje zawarte w wytycznych opierają się na konsensusie ekspertów, przewadze korzyści nad ryzykiem i na umiarkowanej sile rekomendacji.</i></p>
<p><b>ESMO 2017</b> (European Society for Medical Oncology) europejskie</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia toksyczności wywołanej immunoterapią.</b></p> <p>W celu oceny nasilenia skórnych zdarzeń niepożądanych użyto klasyfikacji CTCAE.</p> <p><u>Wysypka grudkowo-plamista (najczęstsze działanie niepożądane przy stosowaniu inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych)</u></p> <p>Zalecenia [II,B]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku G1 można kontynuować immunoterapię. W przypadku G2 można kontynuować immunoterapię lub przerwać jeśli objawy niepożądane nie ustępują. Po ustąpieniu objawów należy ponownie wrócić do stosowania immunoterapii. W leczeniu objawów wysypki stosować miejscowe środki zmiękczające skórę, doustne leki przeciwhistaminowe, a w przypadku wystąpienia świądu można zastosować <b>miejscowe kortykosteroidy o małej (G1) lub umiarkowanej (G2) sile działania w kremie</b>.</li> <li>W przypadku G3 należy przerwać immunoterapię do momentu obniżenia nasilenia objawów do G1. W leczeniu objawów wysypki stosować miejscowe środki zmiękczające skórę, <b>miejscowe</b></li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>kortykosteroidy o dużej sile działania</b> oraz doustne leki przeciwhistaminowe. W zależności od nasilenia objawów można rozważyć podanie układowych kortykosteroidów.</p> <p>Klasyfikacja CTCAE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stopień 1 (G1) – plamki/grudki pokrywające &lt;10% powierzchni ciała z objawami lub bez objawów (tj. świądem, pieczeniem, uciskiem);</li> <li>• Stopień 2 (G2) – plamki /grudki pokrywające 10%-30% powierzchni ciała z objawami lub bez (np.: świądem, pieczeniem, uciskiem); ograniczenie złożonych czynności dnia codziennego (IADLs);</li> <li>• Stopień 3 (G3) – plamki /grudki pokrywające &lt;30% powierzchni ciała z objawami lub bez; ograniczenie podstawowych czynności dnia codziennego (ADLs).</li> </ul> <p><i>Konflikt interesów: przedstawiono informację o konflikcie interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji zostały zaadoptowane Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System:</i></p> <p><i>Poziom jakości dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I – Dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania z dobrą jakością metodologiczną (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiza dobrze przeprowadzonych, randomizowanych badań bez heterogeniczności.</li> <li>• II – Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem popełnienia błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analizy tych badań lub meta-analizy badań z wykazaną heterogenicznością.</li> <li>• III – Kohortowe badania prospektywne.</li> <li>• IV – Kohortowe badania retrospektywne lub badania kliniczno-kontrolne.</li> <li>• V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków lub opinie ekspertów.</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A – Mocne dowody na skuteczność ze znacznymi korzyściami klinicznymi, silnie rekomendowane.</li> <li>• B – Mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane.</li> <li>• C – Niewystarczające dowody na skuteczność lub dowody nie przeważające nad ryzykiem lub wadami (zdarzenia niepożądane, koszt,...), opcjonalny.</li> <li>• D – Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności albo niekorzystny wynik, ogólnie niezalecane.</li> <li>• E – Silne dowody przeciwko skuteczności albo niekorzystny wynik, nigdy niezalecane.</li> </ul>
<p><b>SITC 2017</b> (Society for Immunotherapy of Cancer) międzynarodowe</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia toksyczności u pacjentów trakcie terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (ang. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy).</b></p> <p><u>Wysypka grudkowo-plamista</u></p> <p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku G1 należy kontynuować immunoterapię. Należy rozpocząć terapię doustnymi lekami przeciwhistaminowymi, <b>miejscowymi kortykosteroidami grupy I</b> (propionian klobetazolu, propionian halobetasolu, dipropionian betametazonu w kremie lub maści) do stosowania na ciało oraz <b>miejscowymi kortykosteroidami grupy V/VI</b> (aklometazon, desonid, <b>hydrokortyzon 2,5% w kremie</b>) do stosowania na twarz.</li> <li>• W przypadku G2 należy kontynuować immunoterapię. Należy rozpocząć terapię doustnymi lekami przeciwhistaminowymi, <b>miejscowymi kortykosteroidami grupy I</b> (propionian klobetazolu, propionian halobetasolu, dipropionian betametazonu w kremie lub maści) do stosowania na ciało oraz <b>miejscowymi kortykosteroidami grupy V/VI</b> (aklometazon, dezonid, <b>hydrokortyzon 2,5% w kremie</b>) do stosowania na twarz.</li> </ul> <p>Klasyfikacja CTCAE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stopień 1 (G1) – plamki/grudki pokrywające &lt;10% powierzchni ciała z objawami lub bez objawów (tj. świądem, pieczeniem, uciskiem);</li> <li>• Stopień 2 (G2) – plamki /grudki pokrywające 10%-30% powierzchni ciała z objawami lub bez (np.: świądem, pieczeniem, uciskiem); ograniczenie złożonych czynności dnia codziennego (IADLs);</li> </ul> <p><u>Świąd</u></p> <p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku G1 należy zastosować środki zmiękczające skórę w kremie lub maści, <b>miejscowe kortykosteroidy grupy I</b> (propionian klobetazolu, propionian halobetasolu, dipropionian betametazonu) do stosowania na ciało, <b>kortykosteroidy miejscowe grupy V/VI</b> (aklometazon, dezonid, <b>hydrokortyzon 2,5%</b>) do stosowania na twarz oraz doustne leki przeciwhistaminowe.</li> <li>• W przypadku G2 należy zastosować, <b>miejscowe kortykosteroidy grupy I</b> (propionian klobetazolu, propionian halobetasolu, dipropionian betametazonu) do stosowania na ciało, <b>kortykosteroidy miejscowe grupy V/VI</b> (aklometazon, dezonid, <b>hydrokortyzon 2,5%</b>) do stosowania na twarz i doustne kortykosteroidy (prednizon 0,5-1 mg/kg/dzień lub równoważność metyloprednizolonu).</li> </ul> <p>Klasyfikacja CTCAE:</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Stopień 1 (G1) – łagodny, zlokalizowany; wskazana interwencja miejscowa;</li><li>• Stopień 2 (G2) – intensywny lub rozpowszechniony; przerywany, zmiany skórne spowodowane drapaniem (obrzęk, przebarwienie, zliszajowacenie, sączenie/ strupy); ograniczenie złożonych czynności dnia codziennego (IADLs).</li></ul> <p><i>Konflikt interesów: duża część współautorów zgłosiła konflikt interesów, a część nie deklarowała konfliktu.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów: rekomendacje reprezentują pogląd szerokiej gamy ekspertów z wielu dziedzin i dużych organizacji nowotworowych, które różnią się obszarami zainteresowań. W niektórych przypadkach kierują się dowodami z opublikowanej literatury, a w innych, szczególnie tam gdzie brakuje danych, kierują się praktyką kliniczną i doświadczeniem.</i></p>

Skróty: CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Powikłania skórne u chorych na nowotwory – w przypadkach innych niż określone w ChPL

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających hydrokortyzon w leczeniu powikłań skórnych u chorych na nowotwory, w przypadkach innych niż określone w ChPL. Ze względu na fakt, że produkty lecznicze Hydrocortisonum AFP i Laticort 0,1%, refundowane obecnie we wskazaniu pozarejestrowanym „powikłania skórne u chorych na nowotwory – w przypadkach innych niż określone w ChPL”, mają postać odpowiednio kremu i płynu na skórę, za przedmiot analizy klinicznej przyjęto wyłącznie hydrokortyzon stosowany miejscowo na skórę. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 7 grudnia 2018 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Embase) i Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 1 czerwca 2015 r., tj. data przyjęta arbitralnie.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** chorzy z nowotworami oraz powikłaniami skórными innymi niż określone w ChPL (czyli innymi niż: łojotokowe zapalenie skóry; atopowe zapalenie skóry; rumień wielopostaciowy; łuszczyca zadawniona; liszaj płaski; liszaj rumieniowaty; różne postaci wyprysku, zwłaszcza wyprysk zliszajowaciały; łuszczyca owłosionej skóry głowy; świerzbicząca; liszaj pokrzywkowy, wyprysk kontaktowy alergiczny i toczeń rumieniowaty).

**Interwencja:** hydrokortyzon stosowany miejscowo na skórę.

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania hydrokortyzonu w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania kliniczne nierandomizowane lub jednoramienne; badania obserwacyjne. W przypadku badań dotyczących leczenia powikłań skórnych wynikających z zastosowania radioterapii u pacjentów z nowotworami nie kwalifikowano badań z poziomów wiarygodności niższych niż badania RCT, gdyż w ramach raportu nr AOTM-OT-434-10/2013 oraz nr AOTMiT-OT-434-52/2015 przedstawiono wyniki badania RCT z 1979 roku (jedyne odnalezione badanie). W przypadku wielu dowodów będą kwalifikowane w pierwszej kolejności badania o najwyższym poziomie wiarygodności (najwyższej jakości).

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono i włączono do analizy klinicznej jedno badanie pierwotne z randomizacją Meghrajani 2016, w którym porównywano stosowanie hydrokortyzonu 1% (krem) z placebo (krem) podczas radioterapii u pacjentek z rakiem piersi po zmodyfikowanej, radykalnej mastektomii i chemioterapii (N=50) w zapobieganiu ostrej, popromiennej choroby skóry. Do badania Meghrajani 2016 włączano pacjentki rozpoczynające radioterapię. Badanie dotyczyło prewencji, a nie leczenia chorób skóry. Jednakże, z uwagi na fakt, że większość pacjentek doświadczyła powikłań skórnych wywołanych radioterapią w pierwszych trzech tygodniach badania, a następnie nadal stosowały interwencję, do której zostały przypisane, badanie Meghrajani 2016 włączono do analizy.

**Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Meghrajani 2016	Jednoośrodkowe, dwuramienne, randomizowane badanie przeprowadzone z podwójnym zaślepieniem. Brak informacji dotyczących hipotezy. Okres obserwacji: 6 tyg. (pacjentki zostały poinstruowane, aby stosować krem od pierwszego dnia radioterapii do 1 tyg. po ostatniej sesji radioterapii). Interwencje: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hydrokortyzon 1%, krem</li> <li>• placebo, krem.</li> </ul> Pacjentki poinstruowano, aby używały tej samej ilości kremu – 1-2 jednostek opuszków palca (ang. fingertip unit, FTU) w zależności od napromienianej powierzchni – 2 h przed sesją radioterapii. Hydrokortyzon / placebo stosowano dwa razy dziennie.	<u>Kryteria włączenia:</u> Kobiety między 19 a 80 r.ż., które przeszły zmodyfikowaną, radykalną mastektomię i ukończyły chemioterapię w ramach leczenia potwierdzonego histopatologicznie raka piersi stopnia I-III. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• choroby tkanki łącznej,</li> <li>• stosowane jednocześnie chemioterapii lub kortykosteroidów układowych.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hydrokortyzon: 23</li> <li>• placebo: 27</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• występowanie wilgotnego złuszczenia naskórka.</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena nasilenia ostrego, popromiennego zapalenia skóry,</li> <li>• czas do wystąpienia ostrego, popromiennego zapalenia skóry,</li> <li>• zmiana nasilenia objawów subiektywnych (świąd, pieczenie, ból),</li> <li>• zmiana jakości życia (kwestionariusz DLQI).</li> </ul>

### 3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

#### Meghrajani 2016

Grupa interwencji (hydrokortyzon) i komparatora (placebo) były dobrze zrównoważone m.in. pod względem: fototypu skóry, nadciśnienia, cukrzycy, stadium choroby, chemioterapii neoadjuwantowej, wyniku biopsji i dawki promieniowania (brak różnic istotnych statystycznie). Różnicę istotną statystycznie odnotowano jedynie w zakresie obszaru poddanego promieniowaniu, które było mniejsze w grupie steroidu niż w grupie placebo ( $p=0,043$ ). Średnio pacjentki zużywały po 125-175 g badanego kremu przez cały czas trwania radioterapii. Żadna pacjentka nie przerwała badania.

#### Śmiertelność

W badaniu nie oceniano śmiertelności.

#### Jakość życia

Jakość życia w badaniu oceniano przy użyciu wskaźnika wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang. Dermatology Life Quality Index, DLQI). Wskaźnik DLQI obliczany jest na podstawie odpowiedzi pacjenta na 10 pytań oceniających wpływ schorzenia dermatologicznego na jakość życia chorego. Wynik zawiera się w zakresie od 0 do 30 punktów i im jest wyższy, tym większy jest niekorzystny wpływ schorzeń dermatologicznych na jakość życia (Finlay 1992).

Średni wynik w skali DQLI u pacjentek w badaniu wyniósł 2,22 w grupie hydrokortyzonu i 2,48 w grupie placebo, co wskazywałoby na lepszą jakość życia w grupie interwencji. W grupie leczonej hydrokortyzonem uzyskano lepsze wyniki w domenie dotyczącej objawów (świąd i ból). Jednak wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej ( $p=0,069$ ).

#### Wyniki kliniczne

##### 1. Wilgotne złuszczenie naskórka

Pod koniec radioterapii wilgotne złuszczenie naskórka (ang. moist desquamation) raportowano u 5 pacjentek w grupie hydrokortyzonu oraz u 5 pacjentek w grupie placebo – brak różnicy istotnej statystycznie. Odnotowano jednak mniejszy rozmiar oraz mniejszy stopień ciężkości tych reakcji skórnych w ramieniu interwencji.

##### 2. Popromienne zapalenie skóry

Stopień nasilenia popromiennego zapalenia skóry (ang. radiation dermatitis) oceniano z użyciem skali National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 3.0 (CTCAE v3.0). W skali tej oceniono występowanie oraz nasilenie objawów związanych z popromiennym zapaleniem skóry oraz hiperpigmentacją. Stopień 0 przyznawano w przypadku braku popromiennego zapalenia skóry i hiperpigmentacji, natomiast stopień 4 w przypadku nekrozy skóry lub owrzodzenia pełnej grubości skóry właściwej; samoistnego krwawienia z zajętego miejsca.

W grupie interwencji w porównaniu z placebo obserwowano istotnie statystycznie mniejsze częstotliwości występowania popromiennego zapalenia skóry 1. stopnia w drugim tygodniu badania (4% vs 26%,  $p=0,038$ ) oraz popromiennego zapalenia skóry 2. stopnia w czwartym tygodniu badania (0% vs 30%,  $p=0,017$ ). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w trzecim i piątym tygodniu badania. Stosowanie hydrokortyzonu wiązało się ponadto z niższymi średnimi wynikami nasilenia popromiennego zapalenia skóry (ocena z użyciem skali CTCAE) w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio: 0,713 i 0,874,  $p=0,024$ ).

### 3. Objawy subiektywne

Zgodnie z opisem w publikacji Meghrajani 2016 nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie występowania bólu i uczucia pieczenia pomiędzy badanymi grupami. Natomiast częstość występowania świądu w tygodniach 4. i 5. była statystycznie istotnie mniejsza w grupie hydrokortyzonu niż placebo (odpowiednio:  $p=0,022$  i  $p=0,032$ ).

Kluczowe wyniki dotyczące porównania skuteczności stosowania hydrokortyzonu i placebo w badaniu Meghrajani 2016 zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Główne wyniki dotyczące skuteczności terapii z badania Meghrajani 2016**

Punkt końcowy	Hydrokortyzon (N=23)	Placebo (N=27)	p-vaule**
<b>Jakość życia</b>			
w skali DLQI, średnia	2,22	2,48	0,069
<b>Częstość występowania wilgotnego zapalenia naskórka</b>			
tydzień 5, n	4	4	0,804
tydzień 6, n	5	5	0,893
<b>Częstość występowania popromiennego zapalenia skóry</b>			
tydzień 2: • stopień 1, %	4	26	<b>0,038</b>
tydzień 3: • stopień 1, %*	60	78	ns
tydzień 4: • stopień 1, %* • stopień 2, %	96 0	66 30	bd <b>0,017 dla stopnia 2</b>
tydzień 5: • stopień 1, %* • stopień 2, %* • stopień 3, %*	48 52 0	26 70 3	ns (łącznie dla wszystkich stopni)
<b>Ocena popromiennego zapalenia skóry</b>			
z użyciem skali CTCAE v3.0, średnia	0,713	0,874	<b>0,024</b>
<b>Częstość występowania świądu</b>			
tydzień 4, %*	17	48	<b>0,022</b>
tydzień 5, %*	48	56	<b>0,032</b>

\*wartości odczytane z wykresów, \*\*wartość podana przez autorów publikacji

Skróty: CTCAE – National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (wyższy wynik oznacza większy wpływ schorzeń dermatologicznych na jakość życia pacjenta), DLQI - Dermatology Life Quality Index (wyższy wynik oznacza częstsze występowanie popromiennego zapalenia skóry i hiperpigmentacji oraz objawów z nimi związanych); ns – nieistotne statystycznie; bd – brak danych; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie

### 3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Meghrajani 2016

Działania niepożądane raportowano u dwóch pacjentek z grupy hydrokortyzonu. U jednej pacjentki stwierdzono potówki zwykłe, a u drugiej zmiany trądzikopodobne. Obu pacjentkom zalecono dalsze stosowanie badanego leku. Zmiany ustąpiły samoistnie po 1-2 tyg.

### 3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Do niniejszej analizy włączono jedno badanie RCT – Meghrajani 2016 – porównujące stosowanie hydrokortyzonu (1% krem) z placebo w zapobieganiu ostrej, popromiennej choroby skóry u pacjentek z rakiem piersi poddawanych radioterapii, po zmodyfikowanej, radykalnej mastektomii i chemioterapii (N=50).

W badaniu Meghrajani 2016 wilgotne złuszczenie naskórka raportowano u 5 pacjentek w grupie hydrokortyzonu oraz 5 pacjentek w grupie placebo, ale rozmiar i stopień ciężkości zmian oceniono na mniejsze w grupie interwencji. Średni wynik oceny wpływu powikłań skórnych na jakość życia w skali DQLI wskazywał na lepszą jakość życia w grupie interwencji, jednak wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Analiza częstości występowania popromiennego zapalenia skóry wskazała, że stosowanie steroidu wiązało się z opóźnieniem wystąpienia tego powikłania. Ponadto stosowanie hydrokortyzonu wiązało się również z istotnie statystycznie niższymi średnimi wynikami punktowymi dotyczącymi oceny popromiennego zapalenia skóry w skali CTCAE oraz istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania świądu w tygodniach 4. i 5. W porównaniu z grupą placebo.

Należy zauważyć, że badanie Meghrajani 2016 dotyczyło prewencji, a nie leczenia chorób skóry, ale ponieważ większość pacjentek doświadczyła powikłań skórnych w pierwszych trzech tygodniach badania, a następnie nadal stosowały wnioskowaną interwencję lub placebo, badanie Meghrajani 2016 włączono do analizy. Ograniczeniem badania Meghrajani 2016 był również fakt, że pomimo generalnie dobrze zbalansowanej grupy interwencji i placebo pod względem charakterystyki pacjentów, obszar poddany promieniowaniu, był istotnie statystycznie mniejszy w grupie steroidu niż w grupie placebo ( $p=0,043$ ).

W ramach raportu AOTM-OT-434-10/2013 oraz raportu nr AOTMiT-OT-434-52/2015, na podstawie których zostały wydane Opinie Rady Przejrzystości nr 400/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. oraz 26/2016 z dnia 25 stycznia 2016 r., opisano wyniki jednego badania RCT (Glees 1979), w którym porównano 1% hydrokortyzon w kremie z 0,05% maślanem klobetazonu w kremie u pacjentów poddawanych radioterapii z powodu raka sutka w celu oceny skuteczności steroidów w kontrolowaniu zapalenia skóry spowodowanego radioterapią oraz w celu oceny czy jeden typ kremu był lepszy od drugiego.

Ograniczeniem niniejszej analizy klinicznej jest brak odnalezienia nowych badań pierwotnych dotyczących stosowania miejscowego hydrokortyzonu w innych powikłaniach skórnych. Populacja w odnalezionym badaniu dotyczy jedynie niewielkiego odsetka powikłań skórnych innych niż określone w ChPL Hydrocortisonum AFP i Laticort 0,1% u chorych na nowotwór.

## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Meghrajani 2016  
Meghrajani CF, Co HS, Arcillas JG, Maaño CC, Cupino NA. A randomized, double-blind trial on the use of 1% hydrocortisone cream for the prevention of acute radiation dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(3):483-91.

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- ASCO 2018  
Brahmer JR, Lachetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. 2018 June 10.  
Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29442540> [data dostępu: 07.12.2018 r.]
- ESMO 2017  
Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2017 May.  
Źródło: <https://www.esmo.org/Guidelines/Supportive-and-Palliative-Care/Management-of-Toxicities-from-Immunotherapy> [data dostępu: 07.12.2018 r.]
- NCCN 2018  
Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities. 2018 Nov 14. Version 1.2019.  
Źródło: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx) [data dostępu: 07.12.2018 r.]
- SITC 2017  
Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. 2017.  
Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29162153> [data dostępu: 07.12.2018 r.]
- UKONS 2018  
Board R, Jones P, Upton J, et al. Acute Oncology Initial Management Guidelines. National guidelines for the initial management for adult patients, who have a cancer diagnosis and present as an emergency or unplanned admission with a complication of their disease or cancer treatment. Version 2.0. 2018 Mar 26. Review date: 01.03.2020.  
Źródło: [https://www.nwscnsenate.nhs.uk/files/9815/2759/2181/UKONS\\_AO\\_management\\_guidelines\\_-\\_Rev.\\_March\\_2020.pdf](https://www.nwscnsenate.nhs.uk/files/9815/2759/2181/UKONS_AO_management_guidelines_-_Rev._March_2020.pdf) [data dostępu: 07.12.2018 r.]

### Pozostałe publikacje

- ChPL Hydrocortisonum AFP  
Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydrocortisonum AFP
- ChPL Laticort 0,1%  
Charakterystyka Produktu Leczniczego Laticort 0,1%
- Finlay 1992  
Finlay AY, Khan GK, 1992. <http://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=1653&itemtype=document> [data dostępu: 11.12.2018 r.]
- Glees 1979  
Glees J.P., Mameghan-Zadeh H., Sparkes C.G. Effectiveness of topical steroids in the control of radiation dermatitis: a randomised trial using 1% hydrocortisone cream and 0.05% clobetasone butyrate (Eumovate). *Clin Radiol*. 1979 Jul;30(4):397-403.

## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 4. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
<b>55.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania</b>								
Hydrocortisonum AFP, krem, 10 mg/g	1 tuba po 15 g	5909990950317	3,02	3,17	4,45	4,45	50%	2,23
Laticort 0,1%, płyn na skórę, 1 mg/ml	20 ml	5909990229215	4,62	4,85	6,54	5,93	50%	3,58

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 07.12.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Hydrocortisone [MeSH]	70 603
#2	Hydrocortisone [Title/Abstract] OR Cortisol [Title/Abstract] OR 11-Epicortisol [Title/Abstract] OR 11 Epicortisol [Title/Abstract] OR Epicortisol [Title/Abstract] OR Cortifair [Title/Abstract] OR Cortril [Title/Abstract]	73 493
#3	#1 OR #2	95 037
#4	Neoplasms [MeSH]	3 107 410
#5	Neoplasms [Title/Abstract] OR Neoplasia [Title/Abstract] OR Neoplasias [Title/Abstract] OR Neoplasm [Title/Abstract] OR Tumors [Title/Abstract] OR Tumor [Title/Abstract] OR Cancer [Title/Abstract] OR Cancers [Title/Abstract] OR Malignancy [Title/Abstract] OR Malignancies [Title/Abstract] OR Malignant Neoplasms [Title/Abstract] OR Malignant Neoplasm [Title/Abstract] OR Benign Neoplasms [Title/Abstract] OR Benign Neoplasm [Title/Abstract]	2 598 895
#6	#4 OR #5	3 823 335
#7	#3 AND #6	10 614
#8	Skin [MeSH]	213 312
#9	Skin [Title/Abstract] OR dermal [Title/Abstract] OR dermic [Title/Abstract] OR cutaneous [Title/Abstract]	614 682
#10	#8 OR #9	685 543
#11	#7 AND #10	342
#12	Search (#7 AND #10) Filters: Publication date from 2015/06/01 to 2018/12/31	27

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data ostatniego wyszukiwania: 07.12.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	'Hydrocortisone'/syn	153 202
#2	'Hydrocortisone':ti,ab OR 'Cortisol':ti,ab OR '11-Epicortisol':ti,ab OR '11 Epicortisol':ti,ab OR 'Epicortisol':ti,ab OR 'Cortifair':ti,ab OR 'Cortril':ti,ab	90 600
#3	#1 OR #2	153 211
#4	'Neoplasms'/syn	5 089 280
#5	'Neoplasm':ti,ab OR 'Neoplasia':ti,ab OR 'Neoplasias':ti,ab OR 'Neoplasm':ti,ab OR 'Tumors':ti,ab OR 'Tumor':ti,ab OR 'Cancer':ti,ab OR 'Cancers':ti,ab OR 'Malignancy':ti,ab OR 'Malignancies':ti,ab OR 'Malignant Neoplasms':ti,ab OR 'Malignant Neoplasm':ti,ab OR 'Benign Neoplasms':ti,ab OR 'Benign Neoplasm':ti,ab	3 377 789

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	#4 OR #5	5 394 778
#7	#3 AND #6	26 182
#8	'Skin'/syn	1 163 782
#9	'Skin'/syn OR 'dermal'/syn OR 'dermic'/syn OR 'cutaneous'/syn	1 249 873
#10	#8 OR #9	1 249 873
#11	#7 AND #10	2 402
#12	#7 AND #10 AND [embase]/lim AND [humans]/lim AND ([english]/lim OR [polish]/lim) AND [2015-2019]/py AND [abstracts]/lim AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim)	276

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 07.12.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Hydrocortisone] explode all trees	5 623
#2	"Hydrocortisone":ti,ab,kw OR "Cortisol":ti,ab,kw OR "11 Epicortisol":ti,ab,kw OR "Epicortisol":ti,ab,kw OR "Cortifair":ti,ab,kw OR "Cortril":ti,ab,kw	11 209
#3	#1 OR #2	11 274
#4	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	67 779
#5	"Neoplasms":ti,ab,kw OR "Neoplasia":ti,ab,kw OR "Neoplasias":ti,ab,kw OR "Neoplasm":ti,ab,kw OR "Tumors":ti,ab,kw OR "Tumor":ti,ab,kw OR "Cancer":ti,ab,kw OR "Cancers":ti,ab,kw OR "Malignancy":ti,ab,kw OR "Malignancies":ti,ab,kw OR "Malignant Neoplasms":ti,ab,kw OR "Malignant Neoplasm":ti,ab,kw OR "Benign Neoplasms":ti,ab,kw OR "Benign Neoplasm":ti,ab,kw	146 491
#6	#4 OR #5	154 796
#7	#3 AND #6	930
#8	MeSH descriptor: [Skin] explode all trees	4 164
#9	"Skin":ti,ab,kw OR "dermal":ti,ab,kw OR "dermic":ti,ab,kw OR "cutaneous":ti,ab,kw	46 620
#10	#8 OR #9	46 707
#11	#7 AND #10	57
#12	#11 from 2015 to November 2018	22