



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Hydrocortisone we wskazaniu powikłania skórne u chorych na nowotwory w przypadkach innych niż określone w ChPL

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

Raport nr: AOTMiT-OT-434-52/2015

Data ukończenia: 21 stycznia 2016 r.

Wykaz skrótów

AE – ang. *adverse events*, zdarzenia niepożądane

Agencja, AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AKL – Analiza kliniczna leczenia

b.d. – brak danych

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – ang. *confidence interval*, przedział ufności

EMA – European Medicines Agency

FDA – U. S. Food and Drug Administration

IS – istotny statystycznie

ITT – ang. *intention- to-treat*, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

nd – nie dotyczy

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie a bo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans

QoL – ang. *quality of life*, jakość życia

RCT – ang. *randomized controlled trial*, badanie randomizowane z grupą kontrolną

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji - ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)

Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	6
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	8
3.1. Interwencja oceniana	8
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	8
5. Wskazanie dowodów naukowych	10
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna	10
5.2. Bezpieczeństwo stosowania	10
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	11
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	11
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	11
7. Podsumowanie	11
8. Załączniki	14
8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	14
9. Piśmiennictwo	14

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2015-12-29
PLA.4600.512.2015.2.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zawierające substancję czynną: hydrocortison we wskazaniach zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną hydrocortison, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej).

Tabela 1. Zestawienie ocenianych produktów leczniczych wraz z zakresem wskazań - na podstawie wykazu załączonego do pisma z dnia 14.01.2015 r. znak PLA.4600.512.2015.4.ISU

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Hydrocortisonum			
Hydrocortisonum AFP Hydrocortisonum 10 mg/g	1 tuba po 15 g	5909990950317	Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o. ul. Partyzancka 133/151 95-200 Pabianice
Laticort 0,1% Hydrocortisonum 1 mg/ml	20 ml	5909990229215	PharmaSwiss Česká republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Praga 7 Republika Czeska
Valsartan Ranbaxy Valsartanum 160 mg	28 tabl.	5909990959976	Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o. ul. Kubickiego 11 02-954 Warszawa
Valsartan Ranbaxy Valsartanum 80 mg	28 tabl.	5909990959952	Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o. ul. Kubickiego 11 02-954 Warszawa

Valsotens Valsartanum 160 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990693276	Actavis Group PTC ehf Reykjavíkurvegi 76-78 220 Hafnarfjörður Islandia
Valtap Valsartanum 160 mg	28 tabl.	5909990804580	Zentiva k.s. U kabelovny 130, Dolni Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republ ka Czeska
Valtap Valsartanum 160 mg	56 szt.	5909991088118	Zentiva k.s. U kabelovny 130, Dolni Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republ ka Czeska
Valtap Valsartanum 80 mg	28 tabl.	5909990804542	Zentiva k.s. U kabelovny 130, Dolni Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republ ka Czeska
Valtap Valsartanum 80 mg	56 szt.	5909991088101	Zentiva k.s. U kabelovny 130, Dolni Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republ ka Czeska
Valzek Valsartanum 160 mg	28 tabl.	5909991202330	Celon Pharma S.A ul. Ogrodowa 2A, Kielpin 05-092 Łomianki
Valzek Valsartanum 80 mg	28 tabl.	5909991202286	Celon Pharma S.A ul. Ogrodowa 2A, Kielpin 05-092 Łomianki
Vanatex Valsartanum 160 mg	28 tabl.	5909990827480	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA uL. Pelplińska 19 83-200 Starogard Gdański
Vanatex Valsartanum 80 mg	28 tabl.	5909990827459	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA uL. Pelplińska 19 83-200 Starogard Gdański
Walsartan KRKA Valsartanum 160 mg	28 tabl.	5909991003081	KRKA, d.d. Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
Walsartan KRKA Valsartanum 80 mg	28 tabl.	5909991002794	KRKA, d.d. Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Zgodnie z załącznikiem do modyfikacji zlecenia otrzymanej pismem PLA.4600.512.2015.3.ISU), ocena substancji czynnej odnosi się do wskazań:

Lp.	Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
20.	Hydrocortisonum	na skórę	powikłania skórne u chorych na nowotwory w przypadkach innych niż określone w ChPL

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancje czynne hydrocortisonum, we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Pismem z dnia 08.01.2016 r. znak PLA.4600.512.2015.3.ISU otrzymano modyfikację zlecenia z dnia 28.12.2015 r. ograniczającą realizację przedmiotowego zlecenia do przygotowania w terminie do 21.01.2015 r. wyłącznie materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne wskazane w zmodyfikowanym załączniku do zlecenia.

Dnia 14.01.2016 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.4.ISU na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.) Agencja otrzymała zlecenie przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją produktów leczniczych wskazanych w załączniku do zlecenia przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Z uwagi na fakt, że wskazana w Rozdziale 1. technologia medyczna w podobnym problemie decyzyjnym była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania raportu nr AOTM-OT-434-10/2013, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kontem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.2.ISU.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-10/2013. Natomiast stwierdzono zmiany w zakresie działań niepożądanych dla leku Hydrocortisonum AFP względem informacji zawartych we wcześniejszych opracowaniach Agencji nr AOTM-OT-434-10/2013, które opisane zostały w rozdziale 3. niniejszego opracowania.
przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 4. niniejszego opracowania.
przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie, zawartych w opracowaniu nr AOTM-OT-434-10/201
aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	Ze względu na brak danych dla ocenianej technologii medycznej w piśmie z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, nie możliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Interwencja oceniana

W odniesieniu do zagadnień dotyczących problemu zdrowotnego – patrz raport nr AOTM-OT-434-10/2013.

Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości:

Opinia nr 366/2013 z dnia 16.12.2013 r.

Treść opinii:

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydrokortyzon w wskazaniu: leczenie skórnych powikłań u chorych na nowotwory.

Uzasadnienie:

Stosowanie preparatów zawierających hydrokortyzon w leczeniu miejscowym powikłań skórnych po chemo-, czy też radioterapii jest powszechnie uznanym sposobem postępowania w praktyce klinicznej. Eksperti wskazują na niskie koszty leczenia i brak leków zastępczych.

Opinia nr 400/2013 z dnia 30.12.2013 r.

Treść opinii:

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: hydrocortisonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie:

W przebiegu nowotworów występują różne powikłania skórne o charakterze zapalno-alergicznym, które mogą być skutecznie leczone tanimi preparatami hydrokortyzonu. Nie ma na ten temat randomizowanych badań klinicznych, ale obserwacje i praktyka kliniczna przemawiają za refundacją preparatów hydrokortyzonu stosowanych zewnętrznie na powikłania skórne u chorych na nowotwory w przypadkach innych niż określone w ChPL.

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 05.01.2016 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną:

- Polska Unia Onkologii,
- American Society of Clinical Oncology,
- Radiation Therapy Oncology Group,
- National Cancer Institute,
- Eurocare,
- EU Network for Information on Cancer,
- American Society of Clinical Oncology,
- National Comprehensive Cancer Network.

Przeszukano także strony internetowe następujących organizacji zajmujących się ochroną zdrowia:

- TRIP Database,

- Guidelines Advisory Committee,
- National Guideline Clearinghouse.

Ponadto przeprowadzono niesystematyczny przegląd zasobów internetowych (poprzez wyszukiwarke Google) w celu odnalezienia wytycznych klinicznych zawierających kombinację słów „hydrocortisone +radiotherapy/chemotherapy”.

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje pochodzące z 6 odnalezionych dokumentów z zakresu wytycznych klinicznych dla powikłań skórnych u chorych na nowotwory oraz stosowania w tych przypadkach preparatów z hydrokortyzonem.

NHS Quality Improvement Scotland, 2010 rok, w dokumencie przedstawiono wytyczne dotyczące leczenia zmian skórnych u pacjentów po radioterapii:

W zakresie pielęgnacji skóry podczas leczenia i do 3 tygodni po leczeniu (w skali RTOG: 2a jasny rumień z/bez łuszczenia) wskazuje się na możliwość użycia kremu z hydrokortyzonem w celu zmniejszenia swędzenia skóry. Wytyczne podkreślają jednak, że nie jest to rutynowe postępowanie i powinno być wdrażane wyłącznie z zalecenia lekarza oraz z zachowaniem ostrożności (miejscowe sterydy mogą powodować, że skóra stanie się bardziej wrażliwa i cieńsza). Dodatkowo wg zaleceń krem z hydrokortyzonem nie powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 7 dni.

BC Cancer Agency, 2013 rok, w dokumencie przedstawiono wytyczne postępowania w popromiennym zapaleniu skóry:

W zakresie leczenia miejscowego po radioterapii wymienia się użycie: kremów nawilżających, ochronnych oraz kremów steroidowych. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania hydrokortyzonu, który może być wydany wyłącznie na receptę oraz stosowany zgodnie z zaleceniem lekarza. Podkreśla się wagę poinstruowania pacjenta w zakresie stosowania preparatu: nakładanie cienkiej warstwy kremu czystą dłonią na zmienionym chorobowo obszarze skóry, aż do czasu ustąpienia wywołujących dyskomfort objawów. Po aplikacji należy umyć ręce. Ponadto należy unikać stosowania hydrokortyzonu w przypadkach podejrzenia zakażenia skóry, z uwagi na możliwość maskowania infekcji oraz zwiększenia podatności na działanie promieniowania. Nie zaleca się długotrwałego stosowania preparatu z powodu możliwości wystąpienia miejscowych zaburzeń krążenia. Przerwanie stosowania leczenia powinno nastąpić niezwłocznie w momencie pojawienia się wysięku na skórze.

Guidance for the Safe Use of Cytotoxic Chemotherapy in Grampian, Orkney ad Shetland, 2006 rok
Wytyczne dotyczą leczenia zmian skórnych u pacjentów po chemioterapii:

W przypadku dożylnego podania chemioterapeutyków i wystąpienia rumienia zaleca się aplikację miejscową 1% kremu z hydrokortyzonem co 6 godzin, tak długo, jak długo utrzymywać się będzie rumień.

St. James Intitute of Oncology, 2011 rok wytyczne odnoszą się do leczenia zmian skórnych po radioterapii:

Zaleca się leczenie objawowe kremem z 1% hydrokortyzonem w przypadkach ocenionych na stopień 1 i 2 wg skali RTOG (1- Błady, matowy rumień, łagodne ściągnięcie skóry, możliwe swędzenie, 2- jasny rumień, łuszczenie się i napięcie skóry, ból, swędzenie) Celem postępowania jest nawilżenie i utrzymanie integralności skóry oraz zmniejszenie dyskomfortu pacjenta związanego z bólem i swędzeniem. Należy zaprzestać stosowania preparatu z hydrokortyzonem w przypadku przerwania ciągłości/uszkodzenia skóry.

Nova Scotia Health Authority, 2015 rok wytyczne dotyczą pielęgnacji skóry podczas radioterapii:

W przypadkach reakcji skóry w postaci narastającego swędzenia oraz zaczerwienienia zaleca się stosowanie na skórę, przepisanych przez lekarza, kremów ze steroidami: mometasonem lub 1% hydrokortyzonem. Nie należy stosować preparatów na uszkodzoną skórę lub/i w przypadku uszkodzenia skóry przerwać stosowanie.

Surrey, West Sussex and Hampshire Cancer Network, 2009 wytyczne dotyczą postępowania w przypadkach wynaczynienia spowodowanego chemioterapią (terapia dożylna):

Krem z 1% hydrokortyzonem zalecany jest wraz z zimnym okładem w przypadku wystąpienia wynaczynienia po podaniu następujących preparatów:

- amsakryna
- karboplatyna
- cisplatyna
- cyklofosfamid
- dakarbazyna
- etopozyd
- fluorouracyl
- Irinotecan
- metotreksat
- raltitrexed
- streptozotocyna
- topotekan
- treosulfan

Zimny okład zaleca się stosować około 15-20 minut 3-4 razy na dzień przez okres 3 dni, natomiast krem z hydrokortyzonem do czasu ustąpienia rumienia na skórze.

W przypadku wynacznienia krem z 1% hydrokortyzonem może być również zastosowany w schemacie postępowania po podaniu chemioterapeutyków:

- daktynomycyna
- daunorubicyna
- doksorubicyna
- epirubicyna
- idarubicyna
- mitomycyna
- mitoksantron

Przy wyżej wymienionych preparatach zaleca się oprócz zimnego okładu, 98% dimetylodulfotlenek (DMSO). Krem z 1% hydrokortyzonem powinien być aplikowany na skórę po wyschnięciu DMSO. Leczenie powinno się kontynuować stosując schemat co 2 godziny w pierwszej dobie, a następnie przez kolejne 7 dni preparaty (DMSO i krem) podawać na przemian co 6 godzin (aplikacja pojedynczo co 3 godziny).

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

Informacje o skuteczności praktycznej i klinicznej zostały opisane w raporcie nr: AOTM-OT-434-10/2013.

5.2. Bezpieczeństwo stosowania

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie charakterystyk produktów leczniczych: Hydrocortisonum AFP i Laticort zostały opisane w raporcie nr: AOTM-OT-434-10/2013.

Aktualizacja danych:

Działania niepożądane zawarte w ChPL Hydrocortisonum AFP krem, 10 mg/g opisane zostały zgodnie z klasyfikacją układów i narządów:

„(...) Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Zanikowe zapalenie skóry, zapalenie mieszków włosowych, alergia kontaktowa, zapalenie okołooczne (dermatitis periorbicularis), nadmierne owłosienie, opóźnienie gojenia ran i owrzodzeń, wybroczyny, rozstępy, plamica posteroïdowa (przebarwienia i odbarwienia skóry), trądzik posteroïdowy, dermatitis perioralis, pieczenie, zaczerwienienie, nadmierna suchość;

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Nadkazywania bakteryjne, grzybicze i wirusowe, wtórne zakażenia;

Zakażenia naczyńniowe:

Powierzchnowe rozszerzenie naczyń krwionośnych, wybroczyny;

Zaburzenia oka:

Jaskra lub zaćma (...)"

6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Ze względu na brak danych nie możliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

7. Podsumowanie

Na podstawie raportu nr: AOTM-OT-434-10/2013

Problem zdrowotny

Powikłania skórne u osób leczonych na nowotwory są niespecyficznym zespołem objawów o wielorakiej etiologii i patogenezie. Nie mają odrębnej klasyfikacji w ICD-10.

Reakcje nadwrażliwości na leki o działaniu cytostatycznym występują z częstością ok. 5%. Niektóre leki obciążone są zdecydowanie większym ryzykiem wystąpienia reakcji nadwrażliwości (taksoidy, L-asparaginaza) i mogą wymagać odpowiedniej premedykacji przed rozpoczęciem leczenia.

Zapalenie błon śluzowych występuje u około 40% chorych poddawanych chemioterapii w standardowych dawkach i u około 80% chorych podczas chemioterapii wysokodawkowej lub leczenia skojarzonego (chemio- i radioterapia).

Zmiany skórne pojawiające się w trakcie leczenia przeciwnowotworowego mogą być wywołane przez: nowotwory, zespoły paraneoplastyczne, leki cytostatyczne (chemioterapia), promieniowanie jonizujące (radioterapia), leki ukierunkowane molekularnie (bioterapia), inne leki, współwystępujące choroby skóry oraz choroby układowe, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze.

Mechanizm powstania odczynu zapalnego błon śluzowych u chorych poddanych chemio- lub radioterapii jest podobny.

Zmiany skórne dotyczą najczęściej skóry, twarzy, szyi, ramion i tułowia, natomiast rzadziej obejmują kończyny lub całe ciało.

W odniesieniu do zapaleń błon śluzowych postępowanie obejmuje zarówno profilaktykę, jak i aktywne leczenie. Celem postępowania profilaktycznego jest zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłania i wydłużenie czasu do wystąpienia powikłania.

Niepożądane objawy radioterapii zwykle pojawiają się w czasie leczenia, mogą osiągnąć swój szczyt w trakcie leczenia i ustąpić przed jego zakończeniem jako efekt stymulacji proliferacji. Zapalenie skóry może jednakże nie ustąpić do paru tygodni po zakończeniu terapii.

Oceniana technologia medyczna

Hydrokortyzon zawarty w preparatach: Hydrocortisonum AFP i Laticort należy do grupy kortykosteroidów do stosowania miejscowego.

Octan hydrokortyzonu (Hydrocortisonum AFP) jest syntetycznym kortykosteroidem o słabym działaniu przeciwzapalnym. Maślan hydrokortyzonu (Laticort) jest syntetycznym kortykosteroidem o umiarkowanie silnym działaniu przeciwzapalnym. Stosowane miejscowo wykazują działania przeciwzapalne, przeciwświądowe i obkurczające naczynia krwionośne.

Hydrokortyzon należy ostrożnie stosować i unikać długotrwałego stosowania u dzieci (ze względu na większy niż u dorosłych stosunek powierzchni do masy ciała i zahamowanie czynności podwzgórze-przysadka-nadnercza i wystąpienia objawów niepożądanych np. zaburzenia wzrostu i rozwoju).

Nie stosować długotrwale u chorych z cukrzycą.

Ze względu na wchłanianie się przez skórę – istnieje ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych objawów niepożądanych kortykosteroidów, w tym zahamowania czynności kory nadnerczy, zmniejszenia stężenia kortyzolu we krwi, zespołu Cushinga – z tego powodu unikać podawana na duża powierzchnię skóry, rany, uszkodzenia skóry, stosowania w dużych dawkach, a także długotrwałego leczenia produktem.

Ostrożnie stosować u pacjentów z łuszczycą (rozwój tolerancji, nawrót choroby, ryzyko wystąpienia uogólnionej łuszczycy krostkowej, ogólne działania toksyczne spowodowane zaburzeniem ciągłości skóry).

Zgodnie z informacjami podanymi przez firmy Aflofarm oraz Valeant produkty lecznicze Hydrocortisonum AFP (podmiot odpowiedzialny: Aflofarm) oraz Laticort (podmiot odpowiedzialny: Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa SA) nie są dopuszczone do obrotu poza Polską.

Hydrocortisonum AFP jest stosowany miejscowo w: atopowym zapaleniu skóry, liszaju rumieniowatym, rumieniu wielopostaciowym, liszaju płaskim o nasilonym świądzie, łojotokowym zapaleniu skóry, różnych postaciach wyprysku, zwłaszcza w wyprysku zliszajowaciętym, łuszczycy owłosionej skóry głowy, łuszczycy zadawnionej, świerzbieżkach, kontynuacji leczenia silnie działającymi glikokortykosteroidami.

Laticort jest stosowany miejscowo w leczeniu podostrych i przewlekłych, nie zakażonych stanów zapalnych skóry różnego pochodzenia, zwłaszcza o podłożu alergicznym, o średnim lub ciężkim nasileniu, które reagują na leczenie glikokortykosteroidami i przebiegają z uporczywym swędzeniem lub nadmiernym rogowaceniem. Jest wskazany w: łojotokowym zapaleniu skóry, atopowym zapaleniu skóry, liszaju pokrzywkowym, wyprysku kontaktowym alergicznym, rumieniu wielopostaciowym, toczniu rumieniowatym, łuszczycy zadawnionej, liszaju płaskim. Zwykle Laticort 0,1% w postaci płynu na skórę stosuje się w I fazie leczenia, przed zastosowaniem produktu Laticort 0,1% w postaci maści, który jest stosowany na łuszczące i suche zmiany na skórze.

Alternatywne technologie medyczne

Wśród innych preparatów dostępnych i stosowanych w ocenianym wskazaniu – leczenie skórnych powikłań u chorych na nowotwory, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych oraz informacjami zaleceń i odnalezionych opracowań dotyczących praktyki klinicznej znajdują się: środki nawilżające, inne kortykosteroidy, kremy ochronne.

Jeden z ekspertów podkreślił, że w zależności od stanu chorego i rodzaju nowotworu operacyjne leczenie nowotworów narządów wewnętrznych lub chemioterapia są najwłaściwszą metodą leczenia, gdyż w przypadku skutecznego leczenia nowotworów powikłania skórne w postaci skórnych zespołów paraneoplastycznych również ustępują. Inny ekspert stwierdził, że brak jest preparatów, które zastąpią hydrokortyzon.

Wyniki analizy klinicznej

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego we wskazanych bazach nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego spełniającego przyjęte kryteria włączenia. Odnaleziono natomiast 1 badanie randomizowane porównujące maślan klobetazonu z 1% hydrokortyzonem w kontrolowaniu zapalenia skóry spowodowanego radioterapią. Należy jednak podkreślić, że pochodzi ono z roku 1979.

Stwierdzono, że spośród dwóch badanych kremów, 1% hydrokortyzon jest lepszy od maślanu klobetazonu, gdyż w grupie z hydrokortyzonem było mniej ciężkich reakcji. Autorzy są zdania, że żaden z obu kremów nie

powinien być stosowany jako terapia inicjująca. Kalamina i balsam taninowy są prawdopodobnie najlepszymi ogólnymi środkami do kontrolowania reakcji skórnych, chociaż 1% hydrokortyzon w kremie ma miejsce w leczeniu cięższych reakcji popromiennych lub małych obszarów wilgotnego łuszczenia naskórka.

W przypadku stosowania produktu leczniczego na skórę powiek, niekiedy może wystąpić jaskra lub zaćma. Ogólnoustrojowe działania niepożądane charakterystyczne dla glikokortykosteroidów to m.in. zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, zespół Cushinga, zahamowanie wzrostu i rozwoju u dzieci, hiperglikemia, cukromocz. Występują one w przypadku długotrwałego stosowania produktu leczniczego, stosowania go na dużą powierzchnię skóry, pod opatrunkiem okluzyjnym lub w przypadku stosowania u dzieci.

8. Załączniki

8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

Raport nr AOTM-OT-434-10/2013:

Hydrokortyzon we wskazaniu: leczenie skórnych powikłań u chorych na nowotwory. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

9. Piśmiennictwo

BC Cancer Agency, 2013	Symptom Management Guidelines: Radiation Dermatitis, BC Cancer Agency, 2013; http://www.bccancer.bc.ca/search?k=radiotherapy#Default=%7B%22k%22%3A%22dermatitis%22%7D#b8699506-1587-4d1a-8e86-a8d23eb31e29=%7B%22k%22%3A%22dermatitis%22%7D
NHS Grampian, 2006	Guidance for the Safe Use of Cytotoxic Chemotherapy in Grampian, Orkney and Shetland, 2006 http://www.nhsgrampian.org/grampianfoi/files/Cytotoxic_Guidelines_Dec2005_1.pdf
NHS Quality Improvement Scotland, 2010	Skincare of patients receiving radiotherapy. Best Practice Statement, NHS Quality Improvement Scotland, 2010 http://www.healthcareimprovementscotland.org/previous_resources/best_practice_statement/radiotherapy_skincare.aspx
Nova Scotia Health Authority, 2015	Skin Care During Radiation Therapy, Nova Scotia Health Authority, 2015 http://www.cancercare.ns.ca/sitecc/media/cancercare/FINAL%20SKINCARE%202015.pdf
St. James Institute of Oncology, 2011	Managing Radiotherapy Induced Skin Reactions A Toolkit for Healthcare Professionals The Princess Royal Radiotherapy Review Team, St. James Institute of Oncology, 2011 http://www.ycn.nhs.uk/html/downloads/ltht-managingradiotherapyinducedskinreactions-oct2011.pdf
Surrey, West Sussex and Hampshire Cancer Network NHS, 2010	Guidelines for prevention and management of chemotherapy extravasation, Surrey, West Sussex and Hampshire Cancer Network NHS, 2010 https://bibliomed.bib.uniud.it/links/c-l-infermieristica/calcolo-applicato-alla-terapia-farmacologica/swsh_network_chemotherapy_extravasation_guidelines_1.09.pdf
CHPL Hydrocortisonum AFP	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydrocortisonum AFP
CHPL Hydrocortisonum SF	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydrocortisonum SF
CHPL Laticort	Charakterystyka Produktu Leczniczego Laticort