

Toctino (alitretynoina)

w leczeniu ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk

Analiza problemu decyzyjnego

Wersja 1.0

Kraków 2017

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3. Załączniki	113
3.1. Zakres wskazań objętych refundacją w przypadku substancji czynnych zalecanych wytycznymi klinicznymi w terapii II linii wyprysku rąk	114
3.2. Opis komparatora – Azathioprine VIS (azatiopryna)	124
3.2.1. Obecny sposób finansowania komparatora	127
3.3. Opis komparatora – Equoral (cyklosporyna)	127
3.3.1. Obecny sposób finansowania komparatora	139
3.4. Opis komparatora – Oxsolaren (psoralen, PUVA)	140
3.4.1. Obecny sposób finansowania komparatora	143
3.5. Opis komparatora – Neotigason (acytretyna)	143
3.5.1. Obecny sposób finansowania komparatora	147
3.6. Opis komparatora – Ebewe (metotreksat)	147
3.6.1. Obecny sposób finansowania komparatora	153
3.7. Opis komparatora – Encorton (prednizon)	153
3.7.1. Obecny sposób finansowania komparatora	157
3.8. Status refundacyjny komparatorów alitretynoiny refundowanych w warunkach polskich	157
3.9. Wkład autorów w opracowanie raportu	180
3.10. Spis tabel	181
3.11. Spis ilustracji	182

Wykaz skrótów

AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASMR	ocena kryteriów innowacyjności przez francuską agencję HTA HAS (z fr. <i>Amélioration du Service Médical Rendu</i>)
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AUC	pole powierzchni pod krzywą (z ang. <i>area under the curve</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BACH	akronim od <i>The Benefit of Alitretinoin in Chronic Hand Dermatitis</i>
BMI	wskaźnik masy ciała (z ang. <i>body mass index</i>)
BSI-53	<i>Brief Symptom Inventory-53</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDA	<i>Canadian Dermatology Association</i>
CES-D	<i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale</i>
CHE	przewlekły wyprysk rąk (z ang. <i>chronic hand eczema</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DCDG	<i>The Danish Contact Dermatitis Group</i>
DLQI	<i>Dermatology Quality of Life Index</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	<i>Euro – Quality of Life Questionnaire</i>
ESCD	<i>European Society of Contact Dermatitis</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GHQ	<i>General Health Questionnaire</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HE	wyprysk rąk (z ang. <i>hand eczema</i>)
HECSI	<i>The Hand Eczema Severity Index</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>Incremental – Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
mTLSS	<i>modified Total Lesion Symptom Score</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OCS	kortykosteroidy doustne (z ang. <i>oral corticosteroids</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PGA	całościowa ocena przez lekarza (z ang. <i>Physician Global Assessment</i>)
PHQ-9	Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta-9 (z ang. <i>The Patient Health Questionnaire-9</i>)
PICOS	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>

PUVA	<i>psoralen ultra-violet A</i>
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	badania kliniczne z randomizacją (z ang. <i>randomized clinical trials</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SCS	kortykosteroidy doustne (z ang. <i>systemic corticosteroids</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMR	ocena stosunku korzyści do ryzyka wynikającego z zastosowania interwencji prowadzona przez francuską agencję HTA HAS (z fr. <i>Service Médical Rendu</i>)
TCS	kortykosteroidy do stosowania miejscowego (z ang. <i>topical corticosteroids</i>)
TLSS	<i>Total Lesion Symptom Score</i>
UVA	promieniowanie ultrafioletowe A
UVB	promieniowanie ultrafioletowe B
VAS	<i>Visual Analog Scale</i>
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Problem decyzyjny

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania alitretynoiny (*Toctino*[®]) w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, który nie odpowiada na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego, w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

Wyprysk rąk (*hand eczema, hand dermatitis*) nie jest ściśle zdefiniowaną jednostką chorobową. Stanowi zespół kliniczny manifestowany przez wiele różnych schorzeń.

Wyprysk rąk jest jedną z najczęstszych chorób dermatologicznych, częstość jego występowania szacuje się na ok. 10% w populacji ogólnej. W Niemczech wyprysk skórny uznawany jest dodatkowo za najczęściej diagnozowaną dermatozę zawodową (*Skudlik 2008*). W Polsce, dane dostępne na portalu Instytutu Medycyny Pracy dotyczące zapadalności na choroby zawodowe skóry wskazują na odnotowanie 65 przypadków w 2016 roku. Etiologia analizowanego schorzenia jest różnorodna, włączając w to zarówno czynniki egzogenne (środowiskowe) jak i endogenne (obecność atopii).

Ciężki przewlekły wyprysk rąk (sCHE) może prowadzić do ograniczenia lub utraty funkcji dłoni, co wpływa na zdolność chorego do wykonywania obowiązków zawodowych i codziennych czynności oraz istotnie obniża jakość życia. sCHE znacząco może wpływać na obciążenie społeczno-ekonomiczne, poprzez utratę produktywności i koszty medyczne, które są porównywalne do innych ciężkich dermatoz o dużym wpływie ekonomicznym (np. łuszczyca). Narażenie zawodowe na zewnętrzne czynniki drażniące i alergeny kontaktowe jest najczęstszą przyczyną wyprysku rąk, zwłaszcza wśród zawodów dotyczących obróbki żywności, medycyny oraz branży usługowo-handlowej.

Wnioskowany program adresowany jest do dorosłych pacjentów z ciężkim, przewlekłym wypryskiem rąk, opornym na leczenie miejscowe silnymi kortykosteroidami.

Oceniana interwencja

Alitretoina zaliczana jest do grupy retinoidów, stanowiących pochodne witaminy A, wpływających na szereg procesów w komórce, jak np. proliferacja, różnicowanie, apoptozę itd. Alitretynoina wiąże się z receptorami RAR i RXR. Mechanizm jej działania jest nieznan, jednak wykazano właściwości immunomodulacyjne i przeciwzapalne.

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy *Toctino*[®], mający postać kapsułek w dawkach 10 mg oraz 30 mg, podawanych doustnie raz na dobę w cyklu trwającym 12 do 24 tygodni w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Aktualna praktyka i dobór komparatora

Leczenie ciężkiej postaci wyprysku rąk jest złożone i obejmuje leczenie profilaktyczne, miejscowe, fototerapię oraz leczenie systemowe. Leczenie prewencyjne wyprysku skóry opiera się na unikaniu kontaktu ze szkodliwymi substancjami, stosowaniu ochrony w postaci np. rękawiczek i uczestniczenie w programach edukacyjnych. Miejscowe leczenie wyprysku skóry oparte jest głównie na kortykosteroidach. W postępowaniu można rozważyć również terapię miejscową inhibitorami kalcyneuryny jednak ich skuteczność nie została w pełni potwierdzona.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej terapią z wyboru w ciężkim przewlekłym wyprysku rąk, zalecaną po niepowodzeniu leczenia silnymi kortykosteroidami miejscowymi, jest **alitretynoina**, będąca przedmiotem niniejszej analizy. Warto zauważyć, że we wszystkich z odnalezionych wytycznych autorzy podkreślali, że jest to jedyny lek zarejestrowany do stosowania w wyprysku rąk, a ponadto jako jedyny ma udowodnioną skuteczność w tym wskazaniu oraz dostępne wiarygodne badania z randomizacją.

W dalszej kolejności, jako terapie możliwe do zastosowania w leczeniu II linii wytyczne wymieniają fototerapię dłoni – PUVA, cyklosporynę, azatioprynę, metotreksat, acytretynę, mykofenolan mofetylu lub takrolimus.

Należy jednak zauważyć, że zakresy wskazań objętych refundacją oraz wskazania rejestracyjne poszczególnych preparatów nie odnoszą się wprost do wyprysku rąk, a tylko niektóre z leków (cyklosporyna i acytretyna) zarejestrowane są we wskazaniach zbliżonych tj. takich, które ze względu na brak jednoznacznej klasyfikacji wyprysku rąk i złożoność procesu diagnostycznego mogłyby być traktowane jako podtypy tej jednostki chorobowej. Podobnie, fotouczulacz wymagany przy naświetlaniu promieniami UV-A – psoralen (metoksalen) nie jest objęty finansowaniem we wskazaniu sCHE, a jedynie w ciężkiej łuszczycy plackowatej. W przypadku glikokortykosteroidów systemowych (brak rejestracji w wyprysku rąk, ale możliwość stosowania i finansowania u części chorych) w wytycznych wskazano, że możliwe jest krótkotrwałe zastosowanie w przypadku konieczności szybkiego osiągnięcia efektu w ostrych objawach, ale ze względu na liczne działania niepożądane nie znajdują miejsca w leczeniu przewlekłym.

W odnalezionych wytycznych refundacyjnych w procesach oceny alitretynoiny agencje HTA wskazywały na różne komparatory – najczęściej jako komparatory identyfikując fototerapię, a w dalszej kolejności na immunosupresanty stosowane systemowo: cyklosporynę, azatioprynę, lub takrolimus.

W praktyce klinicznej biorąc pod uwagę brak refundacji alitretynoiny w polskich warunkach oraz ograniczoną dostępność dowodów na skuteczność kliniczną innych terapii systemowych, zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa oraz często konieczność ich stosowania poza zarejestrowanymi wskazaniami, znaczący odsetek pacjentów, u których wystąpi nieskuteczność miejscowej terapii silnymi glikokortykosteroidami, jako jedyne postępowanie będzie kontynuował leczenie miejscowe, które będzie w tym momencie obejmowało głównie emolienty (SoC – *Standard of Care*).

[REDACTED]

Z uwagi na powyższe jako właściwe komparatory dla alitretynoiny **w szerokim ujęciu należy przyjąć:**

- **Kontynuację leczenia miejscowego** (emolienty, z lub bez placebo dla alitretynoiny) – postępowanie o ograniczonej skuteczności (brak wcześniejszej odpowiedzi), [REDACTED] ze względu na brak refundacji alitretynoiny (jedynej opcji zarejestrowanej w przedmiotowym wskazaniu, o udowodnionej skuteczności) oraz ograniczoną dostępność dowodów na skuteczność kliniczną innych terapii, zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa oraz często konieczność ich stosowania poza zarejestrowanymi wskazaniami;
- **Fototerapię (PUVA)** – zalecana przez wszystkie wytyczne praktyki klinicznej, uwzględniona również w ocenach innych agencji HTA, [REDACTED], z zastrzeżeniem, że psoralen wchodzący w skład procedury nie jest objęty finansowaniem w tym wskazaniu, konieczność stosowania *off-label*;
- **Acytretynę** – zarejestrowana do leczenia łuszczycy (postać erythrodermiczna oraz uogólniona lub miejscowa krostkowa) oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry (np. wrodzona rybia łuska, łupież czerwony mieszkowy, choroba Dariera i inne zaburzenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia). Uznana za komparator dla alitretynoiny, ponieważ w wytycznych praktyki klinicznej została wymieniona jako zalecane leczenie u pacjentów z wypryskiem rąk (szczególnie hiperkeratotycznym) po niepowodzeniu terapii I linii. [REDACTED], nie ma jednoznacznego wskazania refundacyjnego w docelowej populacji chorych, ale może być objęta częściowo finansowaniem;
- **Cyklosporynę** – zarejestrowaną do stosowania podczas procedur przeszczepiania narządów, w

[REDACTED]

celu zapobiegania odrzucaniu przeszczepu, leczenia endogennego zapalenia błony naczyniowej oka, zespołu nerczykowego, reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycy i atopowego zapalenia skóry. Zaliczono cyklosporynę do grupy komparatorów dla alitretynoiny, ponieważ wytyczne zagraniczne zalecają jej długoterminowe stosowanie u chorych z rozpoznaniem wyprysku rąk po nieskuteczności I lub II linii leczenia, uwzględniana jako komparator w agencjach HTA, [REDAKTOWANE] brak jednoznacznego wskazania refundacyjnego, możliwość finansowania u części chorych;

- **Azatioprynę** – zarejestrowaną do leczenia chorób o podłożu autoimmunologicznym (np. toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów itd.) oraz stosowaną po przeszczepieniu narządów takich jak nerki, serce i wątroba. Azatiopryna została uznana za komparator dla alitretynoiny, ponieważ publikacje stanowiące wytyczne praktyki klinicznej rekomendują jej stosowanie jako II linia leczenia po niepowodzeniu terapii wstępnej w leczeniu wyprysku skórnoego, uwzględniana również przez agencje HTA jako komparator, [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] nie jest objęta finansowaniem w przedmiotowym wskazaniu, konieczność stosowania *off-label*;
- **Metotreksat** – wskazany do leczenia uogólnionej postaci łuszczycy poprosolitej włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów, chorób autoimmunologicznych np. reumatoidalnego zapalenia stawów oraz nowotworów złośliwych i ostrych białaczek jako element skojarzonego leczenia wielolekowego. Metotreksat został uznany za komparator dla alitretynoiny, ponieważ w wielu zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej jest rekomendowany do stosowania u chorych, u których występuje konieczność leczenia długoterminowego, jeśli leczenie I lub II linii nie było skuteczne. Nie był uwzględniany jednak jako komparator w ocenie innych agencji HTA ani wskazywany przez polskich ekspertów, brak refundacji i konieczność stosowania *off-label*.

- **Glikokortykosteroidy systemowe** – zostały zakwalifikowane do grupy komparatorów dla alitretynoiny, [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]. Nie były uwzględniane w ocenie w innych agencjach HTA, brak jednoznacznej rejestracji w wyprysku rąk, ale możliwość finansowania u części chorych, należy podkreślić, że wytyczne wskazują, że możliwe jest krótkotrwałe zastosowanie w przypadku konieczności szybkiego osiągnięcia efektu w ostrych objawach, ale ze względu na liczne działania niepożądane nie znajdują miejsca w leczeniu przewlekłym.

Analiza kliniczna

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania alitretynoiny w leczeniu ciężkiego wyprysku skóry we wnioskowanej populacji. Zostanie ona przeprowadzona zgodnie z aktualnymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wersja 3.0 (AOTMiT 2016), Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

Przegląd systematyczny zostanie przeprowadzony w oparciu o następujący schemat PICOS:

Populacja (P, z ang. *population*) - dorośli chorzy z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, nieodpowiadający na leczenie miejscowymi silnymi steroidami.

- **Ocena porównawcza alitretynoiny, w tym badania dla komparatorów (nie wymagano grupy kontrolnej):** celem wiarygodnego porównania alitretynoiny z placebo i aktywnymi komparatorami wymagano, by we włączo-

nych badaniach oceniano przewlekły wyprysk rąk w **stopniu ciężkim**, nieodpowiadający na miejscowe silne kortykosteroidy lub przedstawiono wyniki w podgrupie takich chorych; wykluczano badania (i) w których nie włączano chorych z ciężkimi objawami lub nie przedstawiono wyjściowej ciężkości objawów; (ii) wyniki prezentowano łącznie dla różnych jednostek chorobowych (np. wyprysk i łuszczyca); (iii) ocenę wyników przedstawiano wspólnie dla zmian na dłoniach i stopach;

- **Dodatkowa ocena alitretynoiny, w tym dane dla rzeczywistej praktyki klinicznej:** przewlekły wyprysk rąk, nieodpowiadający na miejscowe kortykosteroidy, wymagano, by autorzy w kryteriach włączenia populacji, opisie lub tytule badania określili zaawansowanie choroby jako ciężkie (*severe*), ale dopuszczano badania prezentujące wyniki w mieszanej populacji z natężeniem umiarkowanym do ciężkiego.

Interwencja (I, z ang. intervention) - alitretynoina w dawce 10 lub 30 mg na dzień, stosowana przez 12-24 tygodnie.

Komparator (C, z ang. comparison) – leczenie miejscowe (emolienty, z lub bez placebo dla alitretynoiny), fototerapia (PUVA), azatiopryna, acyretyna, cyklosporyna, metotreksat, glikokortykosteroidy systemowe.

Punkty końcowe (O, z ang. outcome)

- przeżycie całkowite;
- całościowa ocena zmian chorobowych przeprowadzana przez lekarza (PGA, z ang. *Physician Global Assessment*) oraz przez pacjenta (PaGA, z ang. *Patient Global Assessment*), w tym zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych;
- rozległość zmian chorobowych;
- zmodyfikowany wskaźnik całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS, z ang. *modified total lesion symptom score*)
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie;
- czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- nawroty objawów i czas do nawrotu;
- jakość życia (w utrata produktywności);

- końcowa ocena skuteczności leczenia przez lekarza i pacjenta;
- bezpieczeństwo.

Rodzaj włączonych badań (S, z ang. study) – badania kliniczne z randomizacją, doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe wyniki do włączonych porównawczych badań RCT; badania bez randomizacji oraz badania dotyczące efektywności praktycznej – dotyczy także komparatorów w przypadku braku możliwości porównania bezpośredniego z alitretynoiną, celem porównania pośredniego (ilościowego lub jakościowego), nie wymagano wtedy obecności grupy kontrolnej

- wykluczano: opisy pojedynczych przypadków, bez zbiorczego podsumowania wyników.

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna została wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego *Toctino*[®] we wskazanej populacji.

Jako jednostkę wyników zdrowotnych przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wyniki analizy należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR. Brak istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywalnymi strategiami leczenia jest wskazaniem do rozważenia analizy minimalizacji kosztów.

W analizie należy przyjąć perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów oraz wyłącznie perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu *Toctino*[®] obejmą instrumenty dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy przeprowadzić z oraz bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Opracowanie analizy ekonomicznej będzie uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z

dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji preparatu *Toctino*® w ramach programu lekowego będzie uwzględniać dwa alternatywne scenariusze:

- 1) Istniejący, zakładający brak dostępności leczenia alitretynoiną jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych;
- 2) Nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu *Toctino*® w wykazie leków refundowanych stosowanych w programie lekowym.

W pierwszej kolejności, na podstawie danych epidemiologicznych, badań klinicznych i rejestrów należy określić roczną liczebność populacji docelowych chorych kwalifikujących się do terapii z zastosowaniem leku *Toctino*®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe lub opinie ekspertów, należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk w Polsce, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych oraz wytycznych klinicznych i opinii ekspertów.

Analiza powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika, w szczególności prognozowanej wielkości populacji chorych kwalifikujących się do programu leczenia alitretynoiną. W tym celu zaleca się rozważenie wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przy-

jąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, počawszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczeń z obu perspektyw.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania alitretynoiny (produkt leczniczy *Toctino*[®]) w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, który nie odpowiada na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (*ChPL Toctino 2017*) w ramach programu lekowego (szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale 1.1.1.).

1.2. Opis problemu zdrowotnego

1.2.1. Wyprysk rąk (ICD-10: L20, L23, L24, L25, L30)

Wyprysk rąk (ang. *hand eczema, hand dermatitis*) jest pojęciem odnoszącym się do zespołu charakterystycznych cech klinicznych wspólnych dla grupy chorób (*Śpiewak 2012*). W Niemczech wyprysk skórny uznawany jest dodatkowo za najczęściej diagnozowaną dermatozę zawodową (*Skudlik 2008*). W Polsce, dane dostępne na portalu Instytutu Medycyny Pracy dotyczące zapadalności na choroby zawodowe skóry wskazują na odnotowanie 65 przypadków w 2016 roku (współczynnik zapadalności: 0,4/100 000 pracujących, 0,6/100 000 zatrudnionych). Nie odnaleziono szczegółowych danych dla wyprysku rąk, ze względu na to, że ta jednostka chorobowa nie widnieje w wykazie chorób zawodowych (*IMP 2017*). Podłoże etiologiczne jest zróżnicowane, jednak najczęściej wywołują go liczne substancje drażniące i alergenów kontaktowe. Oprócz wieloczynnikowej etiopatogenezy, wyprysk rąk charakteryzuje różnorodna morfologia zmian skórnych. Ze względu na przewlekły i nawrotowy charakter, schorzenie często doprowadza do absencji chorobowej, a nawet utraty pracy. Dodatkowo, oprócz wpływu na sytuację zawodową, wyprysk rąk dotyczy również społecznych aspektów życia i może prowadzić do problemów psychospołecznych (*Batycka-Baran 2009*). Dodatkowo, niejednorodna etiopatogeneza powoduje, że nie ma w pełni ustalonych zasad postępowania, a dotychczasowa terapia z wyboru – aplikacja miejscowych glikokortykosteroidów, nie zawsze jest w pełni skuteczna (*Wolska 2012*).

Ciężki, przewlekły wyprysk rąk (sCHE, z ang. *severe, chronic hand eczema*) stanowi jednostkę chorobą w dużym stopniu wpływającą na jakość życia pacjentów. Schorzenie jest szczególnie uciążliwe, ponieważ często nie odpowiada na leczenie miejscowymi kortykosteroidami, a długotrwałe ich stosowanie zwiększa ryzyko wystąpienia działań ubocznych. Ciężki wyprysk skóry rąk jest zdefiniowany na podstawie ogólnej oceny lekarza (PGA, z ang. *physician's global assessment*) oraz oceny jakości życia określonej przy użyciu dermatologicznego wskaźnika jakości życia (DLQI, z ang. *a dermatology life quality index*) (*King 2014*). Przewlekły wyprysk skóry został zdefiniowany jako schorzenie dotyczące

procesu chorobowego toczącego się w powłokach skórnych przez dłużej niż 3 miesiące lub odnosi się do ≥ 2 nawrotów choroby w ciągu roku (*Diepgen 2015*).

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację wyprysku rąk zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób.

Tabela 1. Klasyfikacja wyprysku rąk zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób (ICD 10).

Kod ICD	Jednostka chorobowa
L20	Atopowe zapalenie skóry
L23	Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry
L24	Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia
L25	Nieokreślone kontaktowe zapalenie skóry
L30	Inne postacie zapalenia skóry

1.2.1. Etiologia i patogeneza

Podłoże etiologiczne wyprysku rąk jest zróżnicowane i wieloczynnikowe, obejmuje substancje drażniące, alergeny (np. alergia na nikiel, chrom, kobalt) (*Jurado-Palomo 2011*), czynniki egzogenne i endogenne, czynniki infekcyjne oraz podłoże genetyczne. Uważa się, że najważniejszy czynnik etiologiczny stanowi występowanie atopii, będącą uwarunkowaną genetycznie dysfunkcją układu immunologicznego. Wśród innych czynników wymienia się płęć żeńską (stosunek rozpowszechnienia jednorocznego u kobiet vs mężczyzn 1,5-1,8) (*Meding 2014*), ekspozycję zawodową na czynniki drażniące, alergeny i wilgotne środowisko pracy (znaczny odsetek zachorowań dotyczy pracowników opieki zdrowotnej, fryzjerów lub osób zatrudnionych w przemyśle spożywczym) (*Petersen 2014*). Szczególne znaczenie może mieć to w przypadku pacjentów, dla których dłonie są podstawowym narzędziem pracy. Istotną rolę mogą odgrywać także indywidualne właściwości barierowe skóry chorego (*Meding 2005*).

1.2.1.1. Klasyfikacja

Klasyfikacja etiologiczno-morfologiczna

W odniesieniu do podtypów wyprysku rąk wytyczne stwierdzają, że obecnie w użyciu jest wiele terminów je opisujących i brak jest jednoznacznej, uzgodnionej klasyfikacji z uwagi na często występujący polimorfizm tej jednostki chorobowej oraz fakt, iż jej morfologia często nie jest związana z etiologią, a u chorych może występować jednocześnie wiele podtypów (*Antonov 2015, Diepgen 2015*). Najczęściej definiowane podtypy wyprysku rąk zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 2. Najczęściej występujące podtypy wyprysku rąk (Antonov 2015, Diepgen 2015).

Podtyp	Charakterystyka
Alergiczny wyprysk kontaktowy	HE spowodowany stosownymi [^] alergenami kontaktowymi lub reakcjami krzyżowymi zidentyfikowanymi w testach płatkowych.
Wyprysk kontaktowy z podrażnienia	HE z udokumentowaną ekspozycją na czynniki drażniące, które ilościowo mogą być prawdopodobną przyczyną wyprysku. Nie występuje stosowna [^] alergia kontaktowa.
Proteinowy wyprysk kontaktowy	HE występuje u pacjentów z ekspozycją na białka (pokarm, lateks lub inny materiał biologiczny) z dodatnim wynikiem punktowego testu skórniego lub obecnością specyficznych IgE przeciwko podejrzanemu czynnikowi. U zauważalnego odsetka chorych z proteinowym wypryskiem kontaktowym występują jednocześnie objawy atopowe.
Atopowy wyprysk kontaktowy	HE u pacjentów z wypryskiem atopowym w wywiadzie. Brak udokumentowanej ekspozycji na czynniki drażniące i/lub stosowne [^] alergeny kontaktowe mogące wywoływać wyprysk.
Wyprysk potnicowy (ang. <i>pompholyx</i>)	Nawracający HE z wykwitami pęcherzykowymi. Brak stosownej [^] alergii kontaktowej lub udokumentowanej ekspozycji na czynniki drażniące mogące wywoływać wyprysk.
Wyprysk hiperkeratyczny (wyprysk hiperkeratyczny dłoni i stóp)	Przewlekły wyprysk z hiperkeratynozą na dłoniach lub pęknięcia opuszków palców (ang. <i>pulpitis</i>) oraz brak pęcherzyków lub krost. Brak udokumentowanej ekspozycji na czynniki drażniące w obrębie zaangażowanych obszarów skóry, które mogłyby powodować podrażnienie.

[^] stosowność oznacza obecność ekspozycji na alergen na rękach.

Należy zauważyć, że poszczególne podtypy mogą współwystępować w czasie lub wzajemnie na siebie wpływać. Wyprysk kontaktowy z podrażnienia i alergiczny wyprysk kontaktowy mogą manifestować się w tym samym czasie lub kolejno. Ponadto wyprysk kontaktowy z podrażnienia jest klasyczną składową atopowego wyprysku kontaktowego. Z kolei przebieg pozostałych rodzajów wyprysku (np. wyprysku potnicowego, wyprysku hiperkeratynotycznego) może ulegać zaostrzeniu pod wpływem alergicznego wyprysku kontaktowego. Z tego powodu w diagnostyce pojedynczych pacjentów stosowanie klasyfikacji wyprysku rąk jest utrudnione (Lachapelle 2014).

Ciężki, przewlekły wyprysk rąk (sCHE, z ang. *severe chronic hand eczema*) będący przedmiotem niniejszego opracowania stanowi schorzenie, często nieodpowiadające lub niewystarczająco reagujące na miejscowe leczenie sterydami. Wytyczne nie definiują szczegółowo opornego na leczenie sCHE. Szacuje się, sCHE dotyczy od 5 do 10% przypadków HE (Diepgen 2015).

Klasyfikacja ze względu na czas trwania objawów

Zgodnie z wytycznymi *European Society of Contact Dermatitis* **ostry /podostry (ang. *acute / subacute*) wyprysk rąk** to zmiany obejmujące dłonie, które trwają poniżej trzech miesięcy i nie występują częściej niż raz w roku, natomiast za **przewlekły (ang. *chronic*) wyprysk rąk** można uznać wyprysk, który trwa powyżej trzech miesięcy lub nawraca przynajmniej dwa razy do roku (Diepgen 2015). Toż-

samą definicję przewlekłego wyprysku rąk przedstawiono w wytycznych *Canadian Dermatology Association* (Lynde 2010).

Klasyfikacja ze względu na nasilenie objawów

Ocena nasilenia objawów wyprysku rąk w praktyce klinicznej jest stosowana stosunkowo rzadko, jednak ma ona istotne znaczenie w trakcie kwalifikacji pacjentów do badań klinicznych oraz dla oceny całościowego obrazu choroby w ocenie retrospektywnej. Obecnie w użyciu jest kilka skal pozwalających na ocenę zaawansowania oraz nasilenia wyprysku rąk, które różnią się metodologią.

The Hand Eczema Severity Index (HECSI) to skala oceniająca zaawansowanie kliniczne, w której wynik uzależniony jest od nasilenia sześciu głównych objawów morfologicznych (zaczerwienienie, łuszczenie, zmiany naciekowe, obrzęk, obecność pęknięć i pęcherzy) oraz całkowitego obszaru pokrytego zmianami. Nasilenie objawów morfologicznych oceniane jest wg czterostopniowej skali: 0 – brak zmian, 1 – nasilenie łagodne, 2 – nasilenie umiarkowane, 3 – nasilenie ciężkie. Z kolei w ocenie całkowitego zasięgu zmian (należy uwzględnić łącznie obie ręce) stosuje się podział na opuszki palców, palce (bez opuszek), powierzchnię dłoniową, powierzchnie grzbietową oraz nadgarstki. Dla każdej z wymienionych lokalizacji oddzielnie ocenia się rozległość zmian wg pięciostopniowej skali: 0 – 0%, 1 – 1-25%, 2 – 26-50%, 3 – 51-75%, 4 – 76-100%. Następnie sumę punktów uzyskanych w ocenie nasilenia objawów morfologicznych mnoży się przez rozległość zmian dla każdej z lokalizacji. Nasilenie choroby jest oceniane w zakresie 0 do 360, gdzie wartość maksymalna odpowiada największemu jej nasileniu (Held 2005).

Całościowa ocena przez lekarza (**Physician Global Assessment**; PGA) polega na ocenie stopnia ciężkości choroby na podstawie nasilenia poszczególnych cech klinicznych oraz zajętego obszaru wg pięciostopniowej skali: ciężkie, umiarkowane, łagodne, niemal całkowite ustąpienie oraz całkowite ustąpienie, tak jak przedstawia to poniższa tabela (Ruzicka 2004, Ruzicka 2008).

Tabela 3. Kryteria całościowej oceny przez lekarza (Ruzicka 2004, Ruzicka 2008).

Stopień ciężkości wg PGA	Cechy	Nasilenie	Zajęty obszar
Ciężkie	Rumień, złuszczenie, nadmierne rogowacenie/liszajowacenie	Co najmniej jedno umiarkowane lub ciężkie	>30% zajętej powierzchni ręki
	Pęcherzyki, obrzęk, pęknięcia, świąd/ból	Co najmniej jedno ciężkie	
Umiarkowane	Rumień, złuszczenie, nadmierne rogowacenie/liszajowacenie	Co najmniej jedno łagodne lub umiarkowane	10%–30% zajętej powierzchni ręki
	Pęcherzyki, obrzęk, pęknięcia, świąd/ból	Co najmniej jedno umiarkowane	

Stopień ciężkości wg PGA	Cechy	Nasilenie	Zajęty obszar
Łagodne	Rumień, złuszczenie, nadmierne rogowacenie/liszajowacenie	Co najmniej jedno łagodne	Mniej niż 10% zajętej powierzchni ręki
	Pęcherzyki, obrzęk, pęknięcia, świąd/ból	Co najmniej jedno łagodne	
Niemał całkowite ustąpienie	Rumień, złuszczenie, nadmierne rogowacenie/liszajowacenie	Co najmniej jedno łagodne	Mniej niż 10% zajętej powierzchni ręki
	Pęcherzyki, obrzęk, pęknięcia, powierzchnię ręki świąd/ból	Nie występują	
Całkowite ustąpienie	Rumień, złuszczenie, nadmierne rogowacenie/liszajowacenie	Nie występują	Niewykrywalne
	Pęcherzyki, obrzęk, pęknięcia, świąd/ból	Nie występują	

Można również wyróżnić całościową ocenę przez pacjenta (**Patient's Global Assessment; PaGA**) w ramach której wyróżniano kategorie:

- całkowite lub prawie całkowite ustąpienie (ustąpienie \geq 90% objawów w porównaniu ze stanem wyjściowym),
- zauważalna poprawa (ustąpienie \geq 75% objawów),
- umiarkowana poprawa (ustąpienie \geq 50% objawów),
- łagodna poprawa (ustąpienie \geq 25% objawów),
- brak zmian,
- pogorszenie (*Ruzicka 2004*).

W praktyce klinicznej powyższa skala używana jest relatywnie rzadko, stanowi jednak częsty punkt końcowy stosowany w badaniach klinicznych.

Innymi skalami służącymi do oceny stanu klinicznego pacjenta są **Total Lesion Symptom Score (TLSS)** oraz jej wersja zmodyfikowana **mTLSS (modified Total Lesion Symptom Score)**. Ocena zgodnie ze schematem TLSS jest przeprowadzona przez lekarza. W jej ramach całkowita ocena stanowi sumę wyników (0 – brak zmian, 1 – łagodne/niewielkie zmiany, 2 – umiarkowane, 3 – zauważalne, 4 – ciężkie) dla siedmiu objawów klinicznych (rumień, obrzęk, pęcherze, złuszczenie, rogowacenie, pęknięcia, świąd/ból) (*Ruzicka 2004, Bollag 1999*). Podobnie, w skali mTLSS całkowita ocena jest sumą wyników (0 – brak zmian, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 3 – ciężkie) dokonywaną w odniesieniu do analogicznej symptomatologii (rumień, obrzęk, pęcherze, złuszczenie, rogowacenie, pęknięcia, świąd/ból) zgodnie ze schematem przedstawionym poniżej (*Ruzicka 2008*).

Tabela 4. Kryteria oceny mTLSS (Ruzicka 2008).

Parametr	Ocena ciężkości
rumień	<ol style="list-style-type: none"> 0. nieobecny, 1. niewielki rumień, 2. wyraźne zaczerwienienie, 3. głęboko intensywny czerwony kolor zmian,
złuszczenie	<ol style="list-style-type: none"> 0. brak, 1. lekkie złuszczenie na ograniczonym obszarze, głównie drobne łuski, 2. złuszczenie na dużym obszarze, grubsze/większe łuski, 3. złuszczenie pokrywające ponad 30% rąk, z pokryciem grubą warstwą łusek,
liszajowacenie/rogowacenie	<ol style="list-style-type: none"> 0. brak, 1. łagodne zgrubienia skóry ze zmianami skórnymi wykraczającymi poza ograniczone obszary, 2. wyczuwalne zgrubienia skóry na uogólnionym obszarze, 3. widoczne zgrubienia skóry na uogólnionym obszarze,
pęcherze	<ol style="list-style-type: none"> 0. brak, 1. rozproszone pęcherze pokrywające do 10% powierzchni ręki, bez ich pęknięcia, 2. rozproszone lub skupione pęcherzyki pokrywające do 30% powierzchni ręki, bez widocznego ich pęknięcia lub zdzierania, 3. zagęszczone pęcherzyki pokrywające duże obszary lub pęcherzyki pękające lub zdzierające się,
obrzęk	<ol style="list-style-type: none"> 0. brak, 1. obrzęk skóry pokrywający mniej niż 10% powierzchni ręki, 2. nasilony obrzęk skóry pokrywający powyżej 10% powierzchni ręki, 3. obrzęk skóry ze stwardnieniem skóry pokrywający duże obszary,
pęknięcia	<ol style="list-style-type: none"> 0. brak, 1. pęknięcia skóry obejmujące małą powierzchnię ręki, 2. pęknięcia skóry obejmujące dużą powierzchnię ręki i wywołujące ból, 3. ≥ jednego głębokiego pęknięcia powodującego krwawienie lub poważny ból,
świąd/ból	<ol style="list-style-type: none"> 0. brak, 1. rzadko występujący, niewielki dyskomfort kilka razy dziennie, 2. sporadyczny, powodujący dyskomfort często w ciągu dnia, 3. nieprzerwany lub zaburzający sen

1.2.2. Rozpoznawanie

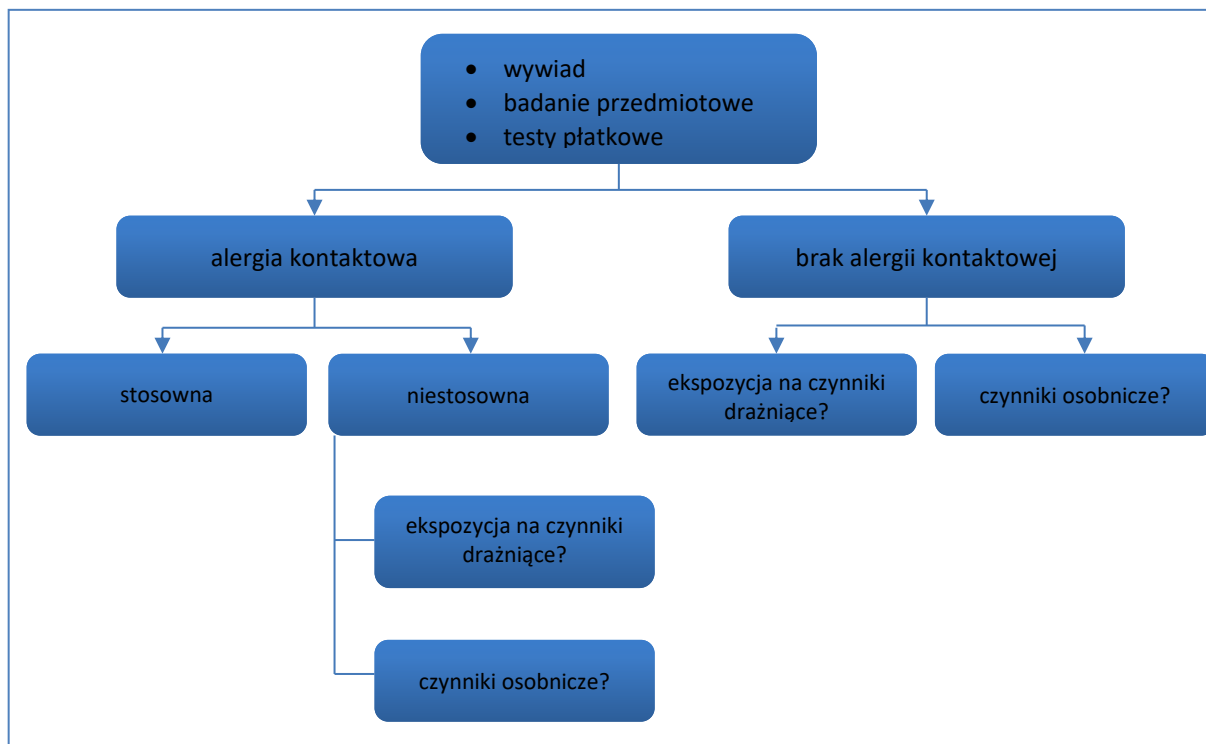
Zgodnie z zaproponowanym w wytycznych *European Society of Contact Dermatitis* algorytmem diagnostycznym wyprysku rąk (Schemat 1) postępowanie to obejmuje:

- szczegółowy wywiad lekarski,
- ocenę stanu klinicznego,
- badania diagnostyczne (*Diepgen 2015*).

Szczegółowy wywiad lekarski powinien obejmować ocenę ekspozycji na czynniki środowiskowe (ekspozycja zawodowa, w środowisku domowym, rodzaj podejmowanych aktywności związanych np. z hobby) mogących wywoływać objawy kliniczne wyprysku, ocenę jego postaci klinicznej i wyglądu zmian skórnych, czasu ich trwania, epizodów zaostrzeń oraz remisji z uwzględnieniem wpływu ekspozycji zawodowej. Należy także zebrać wywiad dotyczący odczuć własnych pacjenta związanych z przebiegiem schorzenia, a także informacje na temat częstości mycia rąk, stosowanych środków ochrony rąk (m.in. rękawiczek), użycia oraz odpowiedzi na stosowane produkty kosmetyczne i leki przeznaczone do skóry rąk. W wywiadzie należy uwzględnić również pytania o wcześniej stwierdzone schorzenia o podłożu atopowym, alergii oraz wykonane badania diagnostyczne (*Diepgen 2015*).

U wszystkich chorych z wypryskiem rąk trwającym powyżej 3. miesięcy należy wykonać testy płatkowe na alergeny typu IV w celu określenia wpływu alergii kontaktowej. Powinny one obejmować zestaw alergenów podstawowych (dostosowanych do środowiska życia danej populacji), rozszerzany także o inne alergeny np. pochodzące z otoczenia pacjenta, stosowane przez niego leki itp. Należy również pamiętać, że nawet wynik ujemny nie przesądza o braku alergii, gdyż istnieje ryzyko wyniku fałszywie negatywnego i z tego powodu wyniki należy zawsze rozpatrywać ostrożnie, a pacjent powinien być edukowany pod kątem istotności alergenów i rozpoznawania miejsc, w których mogą się one znajdować (*Diepgen 2015*).

Schemat 1. Algorytm diagnostyczny wyprysku rąk według European Society of Contact Dermatitis.



Punktowe testy skórne powinny obejmować najczęściej występujące alergeny wziewne oraz specyficznym występujące alergeny środowiskowe (np. lateks lub alergeny pokarmowe). Metoda ta jest również przydatnym i bezpiecznym narzędziem diagnostycznym w przypadku podejrzenia proteino-wego wyprysku kontaktowego przebiegającego bez objawów układowych. W trakcie oceny wyników należy wziąć pod uwagę wystąpienie niespecyficznego dodatniego, a więc konieczne może być również wykonanie testów kontrolnych. W przypadku pacjentów z bardziej uogólnionymi objawami zaleca się rozważenie konieczności przeprowadzania punktowych testów skórnych pod kątem możliwej reakcji anafilaktycznej i ich prowadzenie w miejscach zapewniających dostęp do adrenaliny (Diepgen 2015).

W wyniku oceny klinicznej i pojawiającego się podejrzenia nadkażenia wtórnego jako czynnika wywołującego nasilenie objawów, zwłaszcza w przypadku pacjentów z wypryskiem atopowym, w diagnostyce można wykorzystać wymazy skórne wraz z posiewami ze zmian skórnych. W każdym przypadku należy także wykluczyć grzybicę, a niekiedy konieczna może być również ocena skóry stóp, w celu wykluczenia obecności grzybicy jako czynnika zaostrzającego przebieg wyprysku rąk (Diepgen 2015).

W diagnostyce różnicowej przydatna może być biopsja skóry, jako iż poszczególne zmiany skórne rzadko różnią się na tyle znacznie pod względem morfologicznym, by można było je wykluczać. Najbardziej zbliżone do przewlekłego wyprysku rąk są łuszczyca, liszaj płaski i rogowacenie przymieszko-

we czerwone (*pityriasis rubra pilaris*) (Diepgen 2015). Schorzenia, które powinny zostać rozważone w diagnostyce różnicowej wyprysku rąk zebrano poniżej.

Tabela 5. Diagnostyka różnicowa wyprysku rąk (Diepgen 2009a).

Diagnostyka różnicowa wyprysku rąk
<ul style="list-style-type: none"> • łuszczyca zwyczajna, • łuszczyca dłoni i stóp, • liszaj płaski, • ziarniniak grzybiasty, • przebarwienie linijne (<i>dermatitis pragensis</i>), • porfiria skórna późna, • rogowiec dłoni i stóp (<i>keratoma palmare et plantare</i>), • zmiany przedrakowe, zmiany złośliwe, choroba Bowena, zespół Bazexa, uszkodzenie popromienne skóry (<i>radio-dermatitis</i>), • grzybica rąk, • świerzb, • rumień wielopostaciowy wysiękowy (<i>erythema multiforme exudativum</i>), • wykwity polekowe, • ziarniak obrączkowaty, • artefakty, • zakażenie opryszczkowe palców (<i>herpes simplex digitalis</i>), • kiła w II okresie, • inne.

1.2.1. Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie

Objawy kliniczne wyprysku rąk obejmują zaczerwienie, obrzęk, występowanie zmian pęcherzowych, nadmierne rogowacenie, zliszajowacenie, powstawanie szczelin/pęknięć (*fissuration*), świąd i ból (Scalone 2015). Charakterystyczny jest także plackowaty charakter zmian z brakiem wyraźnie zaznaczonych granic (Weller 2015). W przypadku ostrego wyprysku rąk częste jest występowanie pęcherzy i zaczerwienienia, natomiast w formie przewlekłej wyprysk charakteryzuje się częściej obecnością zmian hiperkeratotycznych, szczelin i pęknięć. Świąd i ból są objawami występującymi powszechnie i mogą być bardzo dotkliwe i powodować bezsenność. Z kolei powstające szczeliny i pęknięcia mogą dodatkowo krwawić (Christoffers 2014). Całość obrazu klinicznego przewlekłego wyprysku rąk sprzyja występowaniu zakażeń bakteryjnych (Weller 2015) oraz infekcji wirusowych np. wirusem opryszczki zwykłej (Christoffers 2014). Ciężki, przewlekły wyprysk skóry cechuje się występowaniem uciążliwych dolegliwości przez całe życie ze słabą odpowiedzią na leczenie miejscowymi kortykosteroidami. W zakresie objawów pojawiających się w sCHE odnotowuje się cechy wyprysku lub obrzęku, pęknięć skóry i upośledzenia funkcjonowania, które występują z okresami zaostrzeń i remisji (NICE 2009).

Czynniki ryzyka rozwoju wyprysku rąk obejmują:

- wcześniejszy wyprysk rąk w wywiadzie, szczególnie w okresie dzieciństwa;
- atopowe zapalenie skóry;

- płeć żeńska;
- ekspozycja zawodowa (np. zawód pielęgniarki) (Agner 2006).

Znaczny wpływ na przebieg naturalny choroby ma rodzaj wykonywanej pracy zawodowej oraz potencjalna możliwość jej zmiany, zapewniająca możliwość uniknięcia lub zmniejszenie ekspozycji na szkodliwe czynniki, co poprawia przebieg choroby (Meding 2005).

Rokowanie pacjentów zależy od przebiegu choroby oraz rodzaju występujących objawów (okresowo lub nieprzerwanie), jednak u większości pacjentów wyprysk rąk ma charakter przewlekły, a objawy o zmiennym nasileniu występują pomimo zastosowanego leczenia. Również zwiększone nasilenie objawów oraz określona postać morfologiczna (obecność szczelin i pęknięć, pęcherzyków, zaczerwienienia) mogą wpływać na bardziej przewlekły przebieg schorzenia (Barns 2014).

Czynnikami pogorszającymi rokowanie chorych są starszy wiek i dłuższy czas trwania choroby przed postawieniem diagnozy czy też obecność cech atopowych lub cech alergicznych, które powodują zwiększenie nasilenia objawów i wydłużenie czasu ich występowania (Barns 2014).

Na przebieg choroby może mieć wpływ również podłoże genetyczne, gdyż jak wykazano, obecność alleli *null* filagryny powodujących defekty strukturalne skóry stanowi czynnik predysponujący do wystąpienia wyprysku atopowego oraz wyprysku kontaktowego z podrażnienia, natomiast polimorfizmy w obrębie genów kodujących cytokiny mogą wpływać na indywidualne ryzyko rozwoju wyprysku rąk (Barns 2014).

Wpływ płci na rokowanie wciąż pozostaje niejasny. Badania przynoszą rozbieżne wyniki, a w niektórych próbach postuluje się, że płeć była związana z wykonywaniem określonego zawodu lub określonych czynności domowych, które w przypadku wyprysku rąk mogły zwiększać ekspozycję na niekorzystne czynniki wywołujące (Barns 2014).

Sugeruje się również, że poprawę rokowania można uzyskać dzięki zmianie wykonywanej profesji, ale jedynie w części przypadków, w których wyprysk rąk związany jest z ekspozycją na czynniki drażniące w miejscu pracy (Barns 2014).

1.2.1. Epidemiologia

W wyniku przeglądu literatury naukowej nie odnaleziono współczynników zapadalności (zachorowalności), chorobowości (rozpowszechnienia) ani umieralności odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej polskiej populacji docelowej – dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, który nie odpowiada na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego. W jedynej

odnalezionej publikacji odnoszącej się do polskich pacjentów (*Doryńska 2010*) podjęto próbę oszacowania zapadalności na wyprysk rąk (*hand dermatitis*) wśród grupy 691 losowo wybranych osób przynależących do różnych grup zawodowych (personel medyczny, strażacy) i studentów oraz jej związku z aktywnością zawodową, stosując w tym celu polską wersję skróconego kwestionariusza *Nordic Occupational Skin Questionnaire*. Otrzymane odpowiedzi pozwoliły ocenić, że chorobowość punktowa (*point prevalence*) dotyczy 1,9% osób, chorobowość jednoroczna 10,1% osób, a chorobowość życiowa 17,3% (*Doryńska 2010*).

Należy jednak zauważyć, że ze względu na złożoną etiopatogenezę i brak formalnej oraz powszechnie stosowanej definicji ciężkości wyprysku rąk prowadzenie oszacowań epidemiologicznych dotyczących docelowej populacji chorych jest utrudnione. W literaturze polskiej nie odnaleziono oficjalnych danych, a odnotowane wskaźniki epidemiologiczne obarczone są dużą niepewnością, z tego względu najnowsze i najbardziej aktualne szacunki pochodzą z publikacji *Crane 2017* dotyczącej populacji Wielkiej Brytanii. Podsumowanie danych epidemiologicznych odnalezionych podczas wyszukiwania zawarto w tabeli poniżej, w której uwzględniono dane epidemiologiczne z krajów: Szwecji, USA, Finlandii, Danii, Norwegii, Holandii, Hong Kongu, Japonii, Korei i Wielkiej Brytanii. Nie wszystkie publikacje cechują się taką samą wiarygodnością. Część z dokumentów przedstawia dane epidemiologiczne dla wybranej populacji np. wśród obywateli Dani (*Hald 2008*). W tabeli zawarte są również wskaźniki oszacowane tylko dla pewnych grup społecznych np. fryzjerów, piekarzy czy stomatologów (*Lind 2007, Brisman 1998, Ortengren 1999*). Ponadto, większość wskaźników została oszacowana dla wyprysku skórznego, tylko niektórzy autorzy zawarli dodatkowo analizę epidemiologii ciężkiego wyprysku skórznego. Z powyższych względów niektóre z przedstawionych informacji powinny być traktowane z ostrożnością. Wydaje się, że najbardziej wiarygodnym źródłem z poniższych publikacji jest *Thyssen 2010a* i *Crane 2017*. Publikacja *Thyssen 2010a* stanowi przegląd literatury dotyczący epidemiologii wyprysku z uwzględnieniem ciężkiej i przewlekłej postaci schorzenia w populacji ogólnej. Badanie wydaje się obarczone niskim ryzykiem błędu systematycznego. Publikacja *Crane 2017* stanowi najbardziej aktualną ocenę epidemiologii wyprysku rąk również z podziałem na ciężką i przewlekłą postać wyróżniając dodatkowo chorych z opornym na sterydy HE. Analiza przeprowadzona w populacji ogólnej Wielkiej Brytanii.

Ogółem, chorobowość jednoroczna na wyprysk rąk mieści się w granicach 0,40-17,5%, natomiast zapadalność wynosi od 2,9-8,8 przypadków na 1000 osobolat.

Tabela 6. Chorobowość i zapadalność na wyprysk rąk.

Źródło	Rok	Kraj	Analizowana postać HE	Liczebność próby	Wiek badanych	Chorobowość			Zapadalność [przypadków/ 1000 osobo lat]
						punktowa [%]	jednoroczna [%]	życiowa [%]	
<i>Dane opublikowane w przeglądzie systematycznym Thyssen 2010</i>									
<i>Dotterud 2007</i>	2007	Norwegia	HE	1 236	18–69	–	–	13,60%	–
<i>Svedman 2007</i>	2007	Szwecja	HE	484	42–89	–	–	2,70%*	–
<i>Lind 2007</i>	2007	Szwecja	HE	5 034	18–50	–	–	–	–
<i>Thyssen 2010a</i>	2006	Dania	HE, sCHE	3 429	18–69	–	11,72%*	21,80%	–
<i>Hald 2008</i>	2006	Dania	HE, sCHE	4 242	18–69	–	14,00%	–	–
<i>Moberg 2009</i>	2006	Szwecja	HE	25 247	18–64	9,70%	9,70%	–	–
<i>Lerbaek 2007</i>	2005	Dania	HE	4 128	28–52	5,90%	11,80%	23,70%	8,8
<i>Josefson 2006</i>	2003	Szwecja	HE	735	30–40	–	–	–	–
<i>Fowler 2006</i>	2003	USA	sCHE	183	20–70+	–	17,50%^^	–	–
<i>Mortz 2001</i>	2001	Dania	HE (młodzież)	1 438	12–16	3,20%	7,30%	9,20%	–
<i>Meding 2006</i>	2001	Szwecja	HE	1 316	24–77	–	8,70%	–	3,3
<i>Bø 2008</i>	2000–2001	Norwegia	HE	18 747	30–76	–	–	8,20%	–
<i>Montnemery 2005</i>	2000	Szwecja	HE	9 181	20–77	–	6,50%	11,00%	–
<i>Brisman 1998, Meding 2009</i>	1998	Szwecja	HE	930	20–49	–	8,40%	–	–
<i>Nielsen 2002</i>	1998	Dania	HE	469	15–41	–	–	26,60%	–
<i>Ortengren 1999</i>	1997	Szwecja	HE	–	–	–	–	–	–

Źródło	Rok	Kraj	Analizowana postać HE	Liczebność próby	Wiek badanych	Chorobowość			Zapadalność [przypadków/ 1000 osobo lat]
						punktowa [%]	jednoroczna [%]	życiowa [%]	
<i>Yngveson 2000</i>	1997	Szwecja	HE	1 136	18–21	5,60%	10,50%	–	3,3 [^]
<i>Meding 2001</i>	1997	Szwecja	HE	10 950	19–80	–	8,00%	15,00%	–
<i>Fung 2000</i>	1996–1997	Hong Kong	HE	1 006	6–21	3,40%	–	–	–
<i>Matilla 2001</i>	1996–1997	Finlandia	HE	284	18–26	10,20%	–	–	–
<i>Bryld 2000</i>	1996	Dania	HE	5 610	20–44	4,70%	–	17,00%	–
<i>Meding 2002, Meding 2004</i>	1996	Szwecja	HE	2 218	20–65	–	9,70%	17,40%	5,5
<i>Meijer 1995</i>	1995	Szwecja	HE	520	18–24	–	–	–	–
<i>Yngveson 1998</i>	1995	Szwecja	HE	2 572	16–19	4,20%	10,00%	–	–
<i>Dotterud 1995</i>	1994	Norwegia	HE	551	7–12	3,50%	–	6,50%	–
<i>Smit 1993</i>	1992	Holandia	HE	670	20–60	–	–	8,20%	–
<i>Thyssen 2009</i>	1990	Dania	HE	573	18–69	–	–	20,60%	–
<i>Meding 1990, Meding 1987</i>	1982–1983	Szwecja	HE	16 584	20–65	5,40%	11,80%	–	–
<i>Lantinga 1984</i>	1982	Holandia	HE	1 992	30–61	7,10%	–	–	7,9
<i>Kavli 1984</i>	1979	Norwegia	HE	14 667	20–54	–	8,90%	–	–
<i>Lantinga 1984</i>	1979	Holandia	HE	1 919	27–58	5,80%	–	–	–
<i>Menne 1982</i>	1978	Dania	HE	1 961	16–99	–	–	–	–
<i>Peltonen 1979</i>	1976–1977	Finlandia	HE	980	10–74	4,00%	–	–	–

Źródło	Rok	Kraj	Analizowana postać HE	Liczebność próby	Wiek badanych	Chorobowość			Zapadalność [przypadków/ 1000 osobołat]
						punktowa [%]	jednoroczna [%]	życiowa [%]	
<i>Johnson 1978</i>	1971-1974	USA	HE	20 749	1-74	–	–	16,00%	
<i>Agrup 1969</i>	1964-1965	Szwecja	HE	107 206	≥10	2,30%	–	–	
<i>wynik łączny – mediana</i>	–	–		266 885	–	4,20%	9,70%	15,00%	–
<i>wynik łączny – średnia ważona</i>	–	–		266 885	–	3,00%	9,10%	14,00%	–
Dane opublikowane w innych źródłach									
<i>Park 2016</i>	2013	Korea	HE	1000	–	–	–	31,2%	–
<i>Crane 2017</i>	2009, 2010	Wielka Brytania	HE, CHE, sCHE	3,8-4,1 mln	≥ 19	–	0,397%	4,025%	2,877
<i>Furue 2011</i>	2007-2008	Japonia	HE	67448	16-100	2,9%*	–	–	–
<i>Meding 2010</i>	2007	Szwecja	HE	25428	18-80	–	9,2%	–	–
<i>Anveden Berglind 2011</i>	2007	Szwecja	HE	27793	18-80	–	9,9%*	–	–
<i>Bingefors 2011</i>	2004-2005	Szwecja	HE, sCHE	4875	18-84	–	7,5%	–	–
<i>Lindberg 2013</i>	2004-2005	Szwecja	HE, sCHE	4875	18-84	–	7,5%	–	–
<i>Lai 2016</i>	2003-2004	USA	HE	697	20-59	3,59%*	–	–	–
<i>Lai 2016a</i>	2003-2004	USA	HE	2688	20-59	1,56%	–	–	–
<i>Stenberg 2010</i>	2002-2003	Szwecja	HE	65261	16-84	–	9,4%	–	–
<i>Dalgard 2004</i>	2000-2001	Norwegia	HE	18747	30-76	3,3%	–	–	–
<i>Antonov 2015</i>	–	–	HE	–	–	–	10%	–	–

Źródło	Rok	Kraj	Analizowana postać HE	Liczebność próby	Wiek badanych	Chorobowość			Zapadalność [przypadków/ 1000 osobołat]
						punktowa [%]	jednoroczna [%]	życiowa [%]	
<i>Cazzaniga 2016</i>	–	–	HE, sCHE	–	–	–	10%	15%	5,5
<i>Diepgen 2009</i>	–	–	HE	–	–	9,7%	–	–	5,5-8,8
<i>Fisker 2013</i>	–	–	HE, sCHE	–	–	–	–	–	0,32
<i>Coenraads 1983</i>	–	Holandia	HE	3140	20-60+	6,2%	–	–	–

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ wartość obliczona przez autorów publikacji *Thyssen 2010* na podstawie danych w publikacji źródłowej;

^^ ciężki wyprysk rąk (z ang. *chronic hand eczema*).

W toku wyszukiwania zidentyfikowano również dane przedstawiające epidemiologię ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, co podsumowano w Tabeli 7. (*Crane 2017, Elder 2015, Fowler 2006*).

Tabela 7. Chorobowość na ciężki przewlekły wyprysk rąk (*Elder 2015*).

Źródło	Kraj	Wiek	Chorobowość na ciężki przewlekły wyprysk rąk	
			Potencjalne rozpoznanie	Potwierdzone rozpoznanie
<i>Fowler 2006</i>	Stany Zjednoczone	–	9,7% [^]	–
<i>Elder 2015</i>	Stany Zjednoczone	18-75	0,54%	0,24%
<i>Elder 2015</i>	Wielka Brytania	18-75	0,48%	0,13%
<i>Elder 2015</i>	Francja	18-75	0,2%	0,07%
<i>Elder 2015</i>	Niemcy	18-75	0,42%	0,15%
<i>Elder 2015</i>	Japonia	18-75	0,31%	0,14%
<i>Elder 2015</i>	Indie	18-75	0,8%	0,72%
<i>Elder 2015</i>	Chiny	18-75	0,49%	0,48%
<i>Elder 2015</i>	Globalnie (z wyłączeniem Brazylii)	18-75	0,54%	0,46%
<i>Elder 2015</i>	Brazylia	18-75	0,13%	0,04%
<i>Crane 2017</i>	Wielka Brytania	≥ 19	–	0,015% ^a

a chorobowość jednoroczna na przewlekły wyprysk rąk (przyjęto, ze względu na charakterystykę pacjentów przedstawioną w badaniu (m.in. rodzaj stosowanych terapii), że możliwe jest, że u znacznej części tych pacjentów występuje również ciężka postać wyprysku rąk);

[^] w publikacji *Fowler 2006* oszacowano znacznie wyższy odsetek potencjalnych rozpoznań, ponieważ celem tego badania było określenie częstości występowania sCHD w grupie chorych z rozpoznanym schorzeniem i w populacji ogólnej, która nie poszukiwała pomocy medycznej w tym zakresie. Wyższy odsetek pacjentów wskazuje na to jak duży jest procent chorych niezdiagnozowanych i nieleczonych.

Badanie *Crane 2017* jest źródłem danych dotyczących chorobowości jednorocznej na ciężki przewlekły wyprysk rąk oporny na leczenie steroidami, którą oszacowano na 0,008%.

Na podstawie danych literaturowych można również oszacować:

- udział chorych z przewlekłym wypryskiem rąk w populacji chorych z wypryskiem rąk (Tabela 8), który mieści się w granicach 49,1%-83,5%,

Tabela 8. Udział chorych z przewlekłym wypryskiem rąk w populacji chorych z wypryskiem rąk.

Źródło	Rok	Kraj	Liczebność próby	Wiek	Udział
<i>Petersen 2014</i>	2013	Dania	536	≥ 18	68,0% ^b
<i>Hald 2008</i>	2006	Dania	564	18-69	82,1% ^b
<i>Scalone 2015</i>	2009-2010	Włochy	981	≥ 18	83,5% ^c

Źródło	Rok	Kraj	Liczebność próby	Wiek	Udział
<i>Hald 2009</i>	2006-2007	Dania	799	18-50+	81,4-81,9% ^d
<i>Veien 2008</i>	1997-1998	Dania	417	20-60	81,3% ^e
<i>Herschel 2013</i>	2001-2008	Niemcy	215	18-81	49,1% ^a

a brak definicji; chory wypełnił kwestionariusz;

b występowanie objawów choroby w ciągu 12 miesięcy; chory wypełnił kwestionariusz;

c występowanie objawów wyprysku rąk przez ≥ 6 miesięcy w przypadku braku zewnętrznych czynników sprawczych (kontakt z alergenami lub z substancjami drażniącymi); pacjentów z przewlekłym wypryskiem dłoni z obecnym nawrotem zaklasyfikowano jako przewlekłą i nawrotową chorobę;

d występowanie objawów powyżej 1/2 czasu w ciągu 12 miesięcy (wyjściowo-6 miesięczny *follow up*);

e utrzymujący się po roku uporczywy lub okresowy wyprysk rąk.

- udział chorych z ciężkim wypryskiem rąk w populacji chorych z wypryskiem rąk (Tabela 9), który mieści się w granicach 5,8%-37,2%.

Tabela 9. Udział chorych z ciężkim wypryskiem rąk w populacji chorych z wypryskiem rąk.

Źródło	Rok	Kraj	Liczebność próby	Wiek	Udział	Metoda oceny
<i>Hald 2008</i>	2006	Dania	427	18-69	6,5% ^a	ocena wg PF w momencie włączenia do badania
					5,8% ^b	ocena wg PF po 12 miesiącach
<i>Herschel 2013</i>	2001-2008	Niemcy	215	18-81	37,2% ^c	ocena wg HECSI
<i>Veien 2008</i>	1997-1998	Dania	522	20-60+	11,5%	bd
<i>Hald 2009</i>	2006-2007	Dania	692	18+	17,63% ^d	ocena wg PF w momencie włączenia do badania
			534		9,36% ^e	ocena wg PF po 12 miesiącach

a u 2,2% pacjentów zanotowano bardzo ciężką postać;

b u 1,1% pacjentów zanotowano bardzo ciężką postać;

c u 34,9% pacjentów zanotowano bardzo ciężką postać;

d u 7,66% pacjentów zanotowano bardzo ciężką postać;

e u 1,69% pacjentów zanotowano bardzo ciężką postać.

- udział chorych z ciężkim wypryskiem rąk w populacji chorych z przewlekłym wypryskiem rąk – dane na ten temat zaprezentowano w publikacji *Scalone 2015*, w której nasilenie choroby oceniano za pomocą kryteriów PGA lub połączonymi kryteriami PGA, mTLSS oraz przewodnikiem fotograficznym (PF) do oceny nasilenia zmian chorobowych, a oszacowane w ten sposób udziały wyniosły odpowiednio 9,9% i 21,3%,
- udział chorych z opornym na leczenie wypryskiem rąk wśród chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk (Tabela 10), który wynosi od 50% do 62,6%,

Tabela 10. Udział chorych z opornym na leczenie wypryskiem rąk w populacji chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk.

Źródło	Rok	Kraj	Liczebność próby	Wiek	Udział
Elder 2015	2014	Stany Zjednoczone, Wielka Brytania, Francja, Niemcy, Japonia, Indie, Brazylia, Chiny	34 765	18-75	55% ^b
Scalone 2015	2009-2010	Włochy	766	≥ 18	62,6% ^a
Diepgen 2007	-	-	-	-	50%

- a oporność na standardowe leczenie miejscowe silnymi kortykosteroidami: 1) brak znaczącej poprawy pomimo unikania substancji drażniących oraz alergenów (jeśli są znane); 2) wykluczenie innych schorzeń mogących dawać objawy podobne do wyprysku rąk; 3) brak znaczącej poprawy pomimo stosowania standardowej pielęgnacji skóry z wykorzystaniem emolientów oraz środków zmiękczających skórę; 4) stosowanie miejscowych kortykosteroidów przez co najmniej 8 tygodni w czasie 6 miesięcy przed włączeniem do badania bez odpowiedzi na leczeniu lub z czasowym polepszeniem. Okres 8 tygodniowego leczenia powinien uwzględniać 4 tygodnie terapii najsilniejszymi miejscowymi kortykosteroidami np. propionian klobetazolu;
- b w populacji chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, którzy otrzymują leczenie.

- udział chorych z ciężkim wypryskiem rąk w populacji chorych z przewlekłym wypryskiem rąk opornych na leczenie miejscowe sterydami (Tabela 11), który wynosi w zależności od użytego do oceny narzędzia 14,1%-47%,

Tabela 11. Udział chorych z ciężkim wypryskiem rąk w populacji chorych z przewlekłym wypryskiem rąk opornych na leczenie miejscowe sterydami.

Źródło	Rok	Kraj	Liczebność próby	Wiek	Udział	Metoda oceny
Cazzaniga 2016 (CARPE)	Od 2011	Szwajcaria	199	18+	14,6%	ocena wg PGA
					20,7%	ocena wg PGA, oceniane samodzielnie przez pacjenta
Apfelbacher 2014 (CARPE)	Od 2009	Niemcy	1 160	17-84	47% ^b	ocena wg PGA
Ruppert 2014 (CARPE)	Od 2009	Niemcy	1 049	17+	39,7% ^c	ocena wg PGA
Augustin 2011	-	Niemcy	220	18-82	14,1%	ocena wg PGA w momencie włączenia do badania
					23% ^a	ocena wg PF, średnio w ciągu 12 miesięcy
					18% ^a	ocena wg PF w danym momencie

- a u 2% pacjentów zanotowano bardzo ciężką postać;
- b u 23,4% pacjentów zanotowana bardzo ciężka postać;
- c u 25,5% pacjentów zanotowano bardzo ciężką postać.

- udział chorych z ciężkim przewlekłym opornym na leczenie wypryskiem rąk w populacji chorych z wypryskiem rąk (Tabela 12), który mieści się w granicach 2%-11,13%.

Tabela 12. Udział chorych z ciężkim przewlekłym opornym na leczenie wypryskiem rąk w populacji chorych z wypryskiem rąk.

Źródło	Rok	Kraj	Liczebność próby	Wiek	Udział
Diepgen 2007	–	–	–	–	2-4%
Scalone 2015, Cortesi 2011	2009-2010	Włochy	–	≥ 18	11,13% ^a

a definiowano wg następujących kryteriów: choroba przewlekła: występowanie objawów wyprysku rąk przez ≥ 6 miesięcy, pacjenci z przewlekłym wypryskiem rąk z obecnym nawrotem zaklasyfikowano jako przewlekłą i nawrotową chorobę; choroba ciężka: na podstawie kryteriów oceny PGA, mTLSS oraz przewodnika fotograficznego do oceny nasilenia zmian chorobowych (PF); oporność na standardową terapię: 1) brak znaczącej poprawy pomimo unikania substancji drażniących oraz alergenów (jeśli są znane); 2) wykluczenie innych schorzeń mogących dawać objawy podobne do wyprysku rąk; 3) brak znaczącej poprawy pomimo stosowania standardowej pielęgnacji skóry z wykorzystaniem emolientów oraz środków zmiękczających skórę; 4) stosowanie miejscowych kortykosteroidów przez co najmniej 8 tygodni w czasie 6 miesięcy przed włączeniem do badania bez odpowiedzi na leczeniu lub z czasowym polepszeniem. Okres 8 tygodniowego leczenia powinien uwzględniać 4 tygodnie terapii najsilniejszymi miejscowymi kortykosteroidami np. propionian klobetazolu); obliczenia własne: = 83,49% × 21,30% × 62,58%.

Udział chorych z ciężkim przewlekłym opornym na leczenie wypryskiem rąk w populacji chorych z wypryskiem rąk mieści się w granicach 2,00%-11,13%.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie danych dotyczących epidemiologii wyprysku rąk.

Tabela 13. Podsumowanie danych epidemiologicznych dotyczących wyprysku rąk.

Źródło	Rok	Kraj	Wskaźnik zapadalności [przypadków/1000 osobolat]	Wskaźnik chorobowości
Agurp 1969	1964-1965	Szwecja		Punktowa: 2,30%
Johnson 1978	1971-1974	USA		Życiowa: 16,00%
Peltonen 1979	1976–1977	Finlandia	–	Punktowa: 4,00%
Menne 1982	1978	Dania	–	–
Kavli 1984	1979	Norwegia	–	Jednoroczna: 8,90%
Lantinga 1984	1979	Holandia	–	Punktowa: 5,80%
Lantinga 1984	1982	Holandia	7,9	Punktowa: 7,10%
Meding 1990, Meding 1987	1982–1983	Szwecja	–	Punktowa: 5,40% Jednoroczna: 11,80%
Meijer 1995	1995	Szwecja	–	–
Thyssen 2009	1990	Dania	–	Życiowa: 20,60%
Smit 1993	1992	Holandia	–	Życiowa: 8,20%
Dotterud 1995	1994	Norwegia	–	Punktowa: 3,50% Życiowa: 6,50%
Bryld 2000	1996	Dania	–	Punktowa: 4,70% Życiowa: 17,00%
Meding 2002, Meding 2004	1996	Szwecja	5,5	Jednoroczna: 9,70% Życiowa: 17,40%

Źródło	Rok	Kraj	Wskaźnik zapadalności [przypadków/1000 osobolat]	Wskaźnik chorobowości
<i>Fung 2000</i>	1996–1997	Hong Kong	–	Punktowa: 3,40%
<i>Matilla 2001</i>	1996–1997	Finlandia	–	Punktowa: 10,30%
<i>Ortengren 1999</i>	1997	Szwecja	–	–
<i>Yngeveson 1998</i>	1995	Szwecja	–	Punktowa: 4,20% Jednoroczna: 10,00%
<i>Yngveson 2000</i>	1997	Szwecja	3,3 [^]	Punktowa: 5,60% Jednoroczna: 10,50%
<i>Meding 2001</i>	1997	Szwecja	–	Jednoroczna: 8,00% Życiowa: 15,00%
<i>Brisman 1998, Meding 2009</i>	1998	Szwecja	–	Jednoroczna: 8,40%
<i>Nielsen 2002</i>	1998	Dania	–	Życiowa: 26,60%
<i>Montnemery 2005</i>	2000	Szwecja	–	Jednoroczna: 6,50% Życiowa: 11,0%
<i>Mortz 2001</i>	2001	Dania	–	Punktowa: 3,20% Jednoroczna: 7,30% Życiowa: 9,20%
<i>Meding 2006</i>	2001	Szwecja	3,3	Jednoroczna: 8,70%
<i>Bø 2008</i>	2000–2001	Norwegia	–	Życiowa: 8,20%
<i>Josefson 2006</i>	2003	Szwecja	–	–
<i>Fowler 2006</i>	2003	USA	–	Jednoroczna: 17,50%
<i>Ogunbiyi 2005</i>	2005 [‡]	Nigeria	–	Punktowa: 0% Jednoroczna: 0% Życiowa: 0%
<i>Lerbaek 2007</i>	2005	Dania	8,8	Punktowa: 5,90% Jednoroczna: 11,80% Życiowa: 23,70%
<i>Thyssen 2010a</i>	2006	Dania	–	Jednoroczna: 11,72% Życiowa: 21,80%
<i>Hald 2008</i>	2006	Dania	–	Jednoroczna: 14,00%
<i>Moberg 2009</i>	2006	Szwecja	–	Punktowa: 9,70% Jednoroczna: 9,70%
<i>Dotterud 2007</i>	2007	Norwegia	–	Życiowa: 13,60%
<i>Svedman 2007</i>	2007	Szwecja	–	Życiowa: 2,70%
<i>Lind 2007</i>	2 007	Szwecja	–	–
<i>Coenraads 1983</i>	–	Holandia	–	Punktowa: 6,2%
<i>Dalgard 2004</i>	2000-2001	Norwegia	–	Punktowa: 3,3%
<i>Bingefors 2011</i>	2004-2005	Szwecja	–	Jednoroczna: 7,5%

Źródło	Rok	Kraj	Wskaźnik zapadalności [przypadków/1000 osobolat]	Wskaźnik chorobowości
<i>Furue 2011</i>	2007-2008	Japonia	–	Punktowa: 2,9%
<i>Lai 2016</i>	2003-2004	USA	–	Punktowa: 3,59%
<i>Lai 2016a</i>	2003-2004	USA	–	Punktowa: 1,56%
<i>Lindberg 2013</i>	2004-2005	Szwecja	–	Jednoroczna: 7,5%
<i>Meding 2010</i>	2007	Szwecja	–	Jednoroczna: 9,2%
<i>Anveden Ber- glind 2011</i>	2007	Szwecja	–	Jednoroczna: 9,9%
<i>Stenberg 2010</i>	200-2003	Szwecja	–	Jednoroczna: 9,4%
<i>Antonov 2015</i>	–	–	–	Jednoroczna: 10%
<i>Cazzaniga 2016</i>	–	–	5,5	Jednoroczna: 10% Życiowa: 15%
<i>Diepgen 2009</i>	–	–	5,5-8,8	Punktowa: 9,7%
<i>Fisker 2013</i>	–	–	0,32	–
<i>Park 2016</i>	2013	Korea	–	Życiowa: 31,2%
<i>Crane 2017</i>	2009, 2010	Wielka Brytania	2,877	Jednoroczna: 0,397% Życiowa: 4,025%
<i>Fowler 2006[^]</i>	2006	Stany Zjednoczone	–	–
<i>Elder 2015[^]</i>	2014	Stany Zjednoczone	–	0,24%
<i>Elder 2015[^]</i>	2014	Wielka Brytania	–	0,13%
<i>Elder 2015[^]</i>	2014	Francja	–	0,07%
<i>Elder 2015[^]</i>	2014	Niemcy	–	0,15%
<i>Elder 2015[^]</i>	2014	Japonia	–	0,14%
<i>Elder 2015[^]</i>	2014	Indie	–	0,72%
<i>Elder 2015[^]</i>	2014	Chiny	–	0,48%
<i>Elder 2015[^]</i>	2014	Globalnie (z wyłączeniem Brazylia)	–	0,46%
<i>Elder 2015[^]</i>	2014	Brazylia	–	0,04%
<i>Crane 2017[^]</i>	2017	Wielka Brytania	–	0,015%
<i>Herschel 2013</i>	2001-2008	Niemcy	49,1% ^{&}	
<i>Hald 2008</i>	2006	Dania	82,1% ^{&}	
<i>Scalone 2015</i>	2009-2010	Włochy	83,5% ^{&}	

Źródło	Rok	Kraj	Wskaźnik zapadalności [przypadków/1000 osobołat]	Wskaźnik chorobowości
<i>Petersen 2014</i>	2013	Dania		68,0% ^{&}
<i>Hald 2009</i>	2006-2007	Dania	17,63% [#] ocena wg PF w momencie włączenia do badania 9,36% [#] ocena wg PF po 12 miesiącach badania	81,4-81,9% ^{&}
<i>Veien 2008</i>	1997-1998	Dania		81,3% ^{&} 11,5% [#]
<i>Hald 2008</i>	2006	Dania	6,5% [#] ocena wg PF w momencie włączenia do badania 5,8% [#] ocena wg PF po 12 miesiącach badania	
<i>Herschel 2013</i>	2001-2008	Niemcy		37,2% [#]

[^] chorobowość na ciężki przewlekły wyprysk rąk;
[&] udział chorych z przewlekłym wypryskiem rąk w populacji chorych z wypryskiem rąk;
[#] udział chorych z ciężkim wypryskiem rąk w populacji chorych z wypryskiem rąk.

1.2.2. Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Obciążenie społeczne ponoszone w związku z przewlekłym wypryskiem rąk jest trudne do oszacowania ze względu na brak precyzyjnej klasyfikacji analizowanej jednostki chorobowej oraz złożoność jej obrazu klinicznego.

Wysokie obciążenie społeczne uwarunkowane jest bezpośrednimi kosztami opieki medycznej nad analizowaną grupą chorych, utratą produktywności czy też kwestią jakości życia osób zmagających się z przewlekłym wypryskiem rąk.

Przeciętny koszt związany z przewlekłym wypryskiem rąk opornym na standardowe terapie w populacji włoskiej wyniósł 418,3 € miesięcznie dla jednostkowego pacjenta, z wartością minimalną 34,3 €. Wartość maksymalna ponoszonych kosztów wyniosła 2304,4 €. Oceniając strukturę kosztów 46% środków związana była w bezpośrednimi kosztami opieki medycznej, głównie z koniecznością hospitalizacji pacjentów. Pośrednie koszty wynikające z utraty produktywności stanowiły 44% (182,9 € miesięcznie), zaś bezpośrednie koszty niezwiązane ze świadczeniami medycznymi wyniosły zaledwie 10% całkowitego obciążenia. Uwzględnienie w analizie jedynie osób pracujących zawodowo spowodowało wzrost średniego poziomu kosztów pośrednich do wartości 297,3 € miesięcznie (*Cortesi 2013*). Szczegółowe przedstawienie struktury kosztów w analizowanym badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Struktura kosztów związanych z przewlekłym wypryskiem rąk opornym na standardowe terapie (*Cortesi 2013*).

Kategoria kosztów	Średni koszt [€ miesięcznie / pacjent]	Średni koszt w PLN [1€ = 4,24]
Koszty pośrednie	182,9	775,2

Kategoria kosztów	Średni koszt [€ miesięcznie / pacjent]	Średni koszt w PLN [1€ = 4,24]
Hospitalizacje	67,3	285,2
Podróże	43,4	183,9
Konsultacje lekarskie	41,0	173,8
Inne produkty	27,2	115,3
Badania diagnostyczne	19,6	83,1
Terapie nefarmakologiczne	18,7	79,3
Terapie farmakologiczne	18,2	77,1
Koszt całkowity	418,9	1775,4

Analiza dystrybucji kosztów wykazała, że ich rozkład jest niesymetryczny oraz zależny od czynników jednostkowych (Cortesi 2013). Podobne badanie oceniające obciążenie wynikające z przewlekłego wyprysku rąk przeprowadzone w Niemczech wykazało, że całkowity koszt roczny przypadający na pacjenta wyniósł 2128 €. Wykazano również, że wzrost kosztów wiązał się z ciężkością choroby oraz stosowanym leczeniem (Augustin 2011). Ze względu na przewlekły przebieg choroby, wyprysk skórny często doprowadza do długotrwałej niezdolności do pracy co skutkuje utratą zatrudnienia lub spadkiem wydajności. Oszacowano, że roczny koszt wynikający z tego powodu to około 1,8 miliarda euro. Udział chorób zawodowych w całkowitych kosztach rehabilitacji zawodowej stanowi prawie 60% ubezpieczenia (Skudlik 2008). Pozwala to wysunąć przypuszczenie, że wielkość ponoszonych kosztów ściśle koreluje z nasileniem objawów, zaś omawiana jednostka chorobowa ma różnorodną manifestację.

Przewlekły wyprysk rąk może zostać zaliczony do grupy chorób zawodowych. W części krajów uznawany jest za najdroższą jednostkę chorobową w tej grupie (Cortesi 2013). Zgodnie z ustawową definicją przez chorobę zawodową w Polsce rozumiemy patologię wywołaną czynnikami szkodliwymi występującymi w środowisku pracy lub sposobem wykonywania pracy i jednocześnie znajdująca się w urzędowym wykazie chorób zawodowych. Wykaz chorób zawodowych zawiera następujące jednostki chorobowe związane z wypryskiem rąk: alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia, pokrzywka kontaktowa (fotodermatozy zawodowe) (RRM 2009). Liczba orzeczeń w roku 2015 w kategorii choroby skóry wyniosła 79 przypadków, stanowiąc 3,8% wszystkich chorób zawodowych. Zapadalność w przeliczenia na 100 000 pracujących wyniosła 0,5 (Szeszenia-Dąbrowska 2016). Najwyższy poziom zapadalności na zawodowe choroby skóry obserwuje się w przetwórstwie przemysłowym, budownictwie, opiece zdrowotnej oraz indywidualnej działalności usługowej. Większy odsetek chorych stanowią kobiety, stanowiąc nieliczny przypadek chorób

zawodowych z niższą zapadalnością wśród mężczyzn. Najczęstszą rozpoznawaną chorobą zawodową skóry w latach 2005-2011 było alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (*Analiza 2012*).

Orzeczenie choroby zawodowej wiąże się z przypisanym do danej jednostki udokumentowanym okresem utrzymywania się objawów. Z tytułu choroby zawodowej przysługuje ubezpieczonemu prawo do następujących świadczeń:

- zasiłek chorobowy,
- świadczenie rehabilitacyjne,
- zasiłek wyrównawczy,
- jednorazowe odszkodowanie,
- renta z tytułu niezdolności do pracy, w tym renta szkoleniowa,
- renta rodzinna,
- dodatek pielęgnacyjny,
- dodatek do renty rodzinnej – dla sieroty zupełnej,
- pokrycie kosztów leczenia z zakresu stomatologii i szczepień ochronnych oraz zaopatrzenia w przedmioty ortopedyczne w zakresie określonym ustawą (*Ustawa 199/1673/2002, Ustawa 199/1674/2002*).

Poszczególne świadczenia stanowią realne obciążenie Zakładu Ubezpieczeń Społecznych, brak jest jednak danych na podstawie, których możliwe byłoby określenie realnego obciążenia ZUS z tego tytułu.

1.2.3. Wpływ na jakość życia

Przewlekły wyprysk rąk w znaczny sposób zaburza codzienne funkcjonowanie chorych, w tym również istotnie wpływa na aktywność zawodową. Zagadnienia te zostały uwzględnione w wielośrodowym badaniu przeprowadzonym we Włoszech. Szacunkowo 75,2% z grupy 110 chorych objętych próbą wymagało pomocy osób bliskich w celu radzenia sobie ze swym stanem zdrowia, a niemalże połowa badanych ograniczyła swoją codzienną aktywność. W przypadku 61,5% osób pracujących konieczne było zaprzestanie pracy zawodowej przynajmniej na 1 dzień w okresie obejmującym 8 tygodni przed włączeniem do badania, przy czym średni czas absencji chorobowej wyniósł 4,9 dnia miesięcznie. Brak możliwości wykonywania obowiązków związanych z pracą w okresie dłuższym niż 8 tygodni odnotowano u 6,3% badanych. Znaczna część chorych aktywnych zawodowo (ok. 65%) zgłosiło obniżenie efektywności w wykonywanych zadaniach (*Cortesi 2013*). Analizując przedstawione dane należy stwierdzić, że przewlekły wyprysk rąk ma ogromny wpływ na życie osób nim dotkniętych, zarówno w sferze prywatnej jak i zawodowej, mogąc prowadzić do utraty pracy.

Wśród dolegliwości zgłaszanych przez chorych z rozpoznaniem wyprysku rąk odnotowuje się występowanie dolegliwości bólowych, dyskomfortu, trudności z wykonywaniem podstawowych czynności manualnych, a przede wszystkim dotyczących własnej pielęgnacji, co znacznie wpływa na obniżenie jakości życia. Powyższe utrudnienia mogą spowodować pojawienie się nastroju depresyjnego i poczucia lęku. Każdy z wymienionych objawów obserwowano u ponad połowy chorych włączonych do badania *Cortesi 2013*.

Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D VAS przeprowadzona w ramach badania *Cortesi 2013* wykazała, że średnia wartość wyniku punktowego w badanej grupie chorych wynosiła 60,4 co sugeruje, że pacjenci oceniali swój stan zdrowia powyżej przeciętnie (zakres 0-100, gdzie 0 oznacza najgorszy stan zdrowia, a 100 oznacza najlepszy stan zdrowia). 96% pacjentów zgłaszało ból lub dyskomfort o dowolnym nasileniu, 73% miało problemy z codziennymi aktywnościami, 55,8% zgłosiło niepokój lub depresję, a u 52,9% wystąpiły problemy z samodzielnością. Może to wskazywać na różnorodność manifestacji klinicznej oraz jej różnorodny wpływ na sposób funkcjonowania chorych. Jednocześnie 82,7% pacjentów wskazała, że przewlekły wyprysk rąk ma umiarkowany lub znaczny wpływ na ich życie (*Cortesi 2013*). Analiza jakości życia wśród pacjentów cierpiących na HE została przedstawiona również w badaniu *Moberg*. Ocena wg skali EQ-5D wykazała obniżoną jakość życia wśród pacjentów z wypryskiem rąk w porównaniu z populacją ogólną. W artykule zwrócono uwagę, że wyprysk skórny ma podobny wpływ na jakość życia co astma czy łuszczyca (*Moberg 2009*).

Jakość życia oceniana była również w badaniu *Augustin 2011*. Analiza skali Skindex-29 oceniającej jakość życia pacjentów wykazała, że nasilenie objawów i zaburzenia emocjonalne były znacząco większe niż zaburzenia funkcjonalne (*Cortesi 2013*).

1.2.4. Aktualne postępowanie medyczne

Aktualne postępowanie medyczne w terapii przewlekłego wyprysku rąk jest złożone i obejmuje podejmowanie działań prewencyjnych, stosowanie leczenia miejscowego, fototerapii oraz leczenia systemowego. Pomimo wielu dostępnych metod leczniczych, postępowanie w przewlekłym, ciężkim wyprysku skóry jest często trudne i niesatysfakcjonujące. Leczenie wymaga terapii kompleksowych uwzględniających etiologię choroby, morfologię zmian i lokalizację. W postępowaniu leczniczym sCHE wyróżnia się poszczególne linie leczenia.

Tabela 15. Metody stosowane w terapii przewlekłego wyprysku rąk (de León 2015, Diepgen 2015).

Prewencja	Leczenie miejscowe	Fototerapia	Leczenie systemowe
<ul style="list-style-type: none"> • edukacja, • tworzenie adekwatnych 	<ul style="list-style-type: none"> • emolienty, • kortykosteroidy miejscowe, 	<ul style="list-style-type: none"> • UVA, • PUVA, 	<ul style="list-style-type: none"> • kortykosteroidy doustne, • immunosupresanty,

Prewencja	Leczenie miejscowe	Fototerapia	Leczenie systemowe
przepisów prawa, • unikanie czynników wyzwalających i ich zastępowanie • stosowanie środków ochrony indywidualnej.	• leki immunomodulujące do stosowania miejscowego.	• UVB.	• retinoidy doustne.

Działania prewencyjne obejmują zminimalizowanie ekspozycji na szkodliwe substancje poprzez tworzenie i przestrzeganie odpowiednich przepisów prawnych, izolowanie potencjalnie drażniących substancji, ochronę osobistą poprzez stosowanie rękawiczek ochronnych i kremów, identyfikację osób podatnych na rozwinięcie wyprysku skóry i stworzenie programów edukacyjnych w miejscach pracy (*de León 2015*).

Leczenie miejscowe za pomocą kortykosteroidów jest postępowaniem z wyboru, jednak przy kwalifikacji pacjenta do omawianej terapii należy wziąć pod uwagę dodatkowe kryteria jakimi są: czas stosowania terapii oraz mechanizm działania leku. Proces wyboru terapii powinien uwzględniać również ciężkość choroby, lokalizację zmian oraz nasilenie objawów. U chorych z ostrym wypryskiem lub przebiegającym z powstaniem pęcherzyków należy stosować kremy, natomiast w wyprysku przewlekłym lub przebiegającym ze zliszajowaceniem maści (*de León 2015*). Miejscowa sterydoterapia odgrywa główną rolę w postępowaniu z wypryskiem skóry. Rekomenduje się stosowanie kortykosteroidów o wysokiej skuteczności (propionian klobetazolu, mometazon, betametazon) raz dziennie przez 2-4 tygodni jako metody pierwszego wyboru w leczeniu tego schorzenia. Ten rodzaj postępowania jest szczególnie skuteczny przy krótkotrwałym stosowaniu, ponieważ przy długotrwałym podawaniu dochodzi do rozwoju szeregu działań niepożądanych (*Diepgen 2015*). Przewlekłe leczenie kortykosteroidami zwiększa ryzyko nawrotów choroby, jednak w badaniu klinicznym oceniającym skuteczność pirośluzanu mometazonu wykazano zmniejszenie liczby nawrotów choroby u pacjentów stosujących częściej steryd (*Batycka-Baran 2009*).

Inną grupą leków, które można stosować miejscowo są **inhibitory kalcyneuryny** (takrolimus, pimekrolimus), jednak należy zauważyć, że ich skuteczność została potwierdzona w leczeniu wyprysku atopowego, a w odniesieniu do ciężkiego wyprysku rąk dowody naukowe pochodzą z relatywnie małych prób (*de León 2015*). Należy podkreślić, że inhibitory kalcyneuryny, pomimo wyraźnej poprawy objawów podmiotowych, nie zapewniają długotrwałej remisji po zaprzestaniu ich stosowania (*Batycka-Baran 2009*). Ogółem leki te są dobrze tolerowane, a najczęstsze powikłania obejmują przemijające uczucie pieczenia (*de León 2015*), zaczerwienienie i podrażnienie skóry (*Batycka-Baran 2009*).

Fototerapia jest terapią pierwszego wyboru w leczeniu przewlekłego wyprysku skóry opornego na leczenie I linii (miejscowa sterydoterapia). Mechanizm terapeutycznego działania fototerapii opiera się na poprawie właściwości barierowych skóry. Najchętniej stosuje się miejscową terapię PUVA (z ang. *psoralen ultra-violet A*) (Lakshmi 2012), w czasie której psoralen aplikowany jest miejscowo w postaci roztworu, kremu lub żelu. Psoralen może również zostać podany doustnie (Batycka-Baran 2009). Inne możliwości fototerapii obejmują promieniowanie UVA lub UVB (Lakshmi 2012). Łagodniejsze zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem fototerapii obejmują: zaczerwienienie i dyskomfort, wysuszenie skóry, świąd, zapalenie mieszków włosowych czy wielopostaciową osutkę świetlną (z ang. *polymorphous light eruption*). Do długoterminowych konsekwencji fototerapii, na które może wpływać efekt kumulacji dawki i ekspozycji, należą przedwczesne starzenie skóry oraz ryzyko rozwoju nowotworów skóry (BAD 2015).

Leczenie systemowe może obejmować podawanie retinoidów (alitretynoiny lub acytretyny), kortykosteroidów systemowych lub immunosupresantów (cyklosporyny, metotreksatu lub mykofenolanu mofetylu). Należy jednak zauważyć, że jedynie w przypadku **alitretynoiny** przeprowadzono badania kliniczne potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo tej terapii prowadzonej wśród osób z wypryskiem (de León 2015). Alitretynoina stanowi jedyny retinoid posiadający zarejestrowane wskazania do leczenia ciężkiego, przewlekłego wyprysku skórno, opornego na miejscowe leczenie steroidami. Najczęstsze zdarzenia niepożądane obserwowane podczas leczenia alitretynoina to: ból głowy, rumień, nudności, uderzenia gorąca i zmiany wartości badań laboratoryjnych obejmujące zwiększone stężenia trójglicerydów, zwiększone stężenia cholesterolu, zmniejszone stężenia hormonu tyreotropowego i zmniejszone stężenia wolnej tyroksyny. Alitretynoina, z uwagi na działanie teratogenne, nie może być stosowana u kobiet w ciąży, a wszystkie kobiety w wieku rozrodczym stosujące ten lek objęte są programem zapobiegania ciąży (ChPL Toctino 2017). Inną opcję terapeutyczną stanowi **acytretyna**, której skuteczność wykazano w przypadku wyprysku hiperkeratynotycznego (de León 2015). Podobnie jak alitretynoina wykazuje ona działanie teratogenne, jednak wymaga dłuższego okresu stosowania metod zapobiegania ciąży po zakończeniu leczenia (3 lata vs 1 miesiąc w przypadku alitretynoiny). Zdarzenia niepożądane obserwowane są u większości pacjentów przyjmujących acytretynę, a najczęściej występują objawy hiperwitaminozy A (tj. suchość ust), suchość i zapalenie błon śluzowych, ból głowy czy ból kości (ChPL Neotigason 2016). **Kortykosteroidy doustne** mogą być zastosowane w leczeniu ostrego wyprysku rąk lub zaostrzeń wyprysku przewlekłego, jednak długotrwała terapia może spowodować pojawienie się powikłań (Lakshmi 2012). Spośród **leków immunosupresyjnych** wymienić można cyklosporynę (de León 2015). Do innych leków immunosupresyjnych stosowanych w wyprysku rąk można zaliczyć metotreksat i mykofenolan mofetylu (Batycka-Baran 2009, de León 2015).

1.2.4.1. Wytyczne praktyki klinicznej w terapii ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących terapii ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk u osób dorosłych przeszukano strony internetowe towarzystw i stowarzyszeń medycznych. W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy dokumenty prezentujące zalecenia dotyczące wyprysku rąk opublikowane przez:

- *European Society of Contact Dermatitis (ESCD; Diepgen 2015)*,
- *The Danish Contact Dermatitis Group (DCDG; Menné 2011)*,
- *Canadian Dermatology Association (CDA; Lynde 2010)*.

Ponadto, odnaleziono publikacje *English 2009* i *de León 2015* prezentujące proponowany algorytm rozpoznawania i leczenia przewlekłego wyprysku rąk oraz rekomendacje *Danish Health Authority 2017*.

1.2.4.1.1. European Society of Contact Dermatitis (ESCD)

Wytyczne **European Society of Contact Dermatitis** zostały opracowane na podstawie dostępnych dowodów naukowych (których jakość określano według *Cochrane risk of bias tool*) oraz konsensusu grupy eksperckiej, z wykorzystaniem ostatniego dostępnego protokołu przeglądu systematycznego Cochrane dotyczącego interwencji stosowanych w leczeniu wyprysku rąk. Rekomendacje zostały podzielone na stopnie (Tabela 16) odzwierciedlające zwiększający się poziom niepewności związanej z jakością dostępnych dowodów naukowych oraz opiniami ekspertów. Dodatkowo, jeśli brak było jakichkolwiek dowodów naukowych rekomendację opierano na konsensusie grupy eksperckiej (75% - 95% głosów za), uznając rekomendację za silną przy > 95% głosów (*Diepgen 2015*).

Tabela 16. Stopnie rekomendacji w wytycznych ESCD (*Diepgen 2015*).

Symbol	Stopień rekomendacji	Interpretacja dotycząca stosowania ocenianej interwencji
A	<i>strong</i> (silna)	rekomenduje się/zaleca się
B	<i>weak</i> (słaba)	sugeruje się
O	<i>open</i> (otwarta)	może być rozważone

Eksperti ESCD rekomendują, aby w celu zmniejszenia zapadalności na wyprysk rąk stosować prewencję pierwotną (silna rekomendacja oparta na konsensusie ekspertów; stopień A), która może polegać na wdrożeniu rozwiązań legislacyjnych pozwalających na obniżanie ekspozycji na alergen, tworzeniu programów edukacyjnych, stosowaniu środków ochronnych na dłonie (np. rękawiczek, substancji nawilżających). Dodatkowo eksperci sugerują, aby w sytuacji wystąpienia manifestacji skórnych roz-

począć także prewencję wtórną (silna rekomendacja oparta na konsensusie ekspertów; stopień B). Istotną jej częścią jest udział w programach edukacyjnych i treningowych motywujących do przestrzegania i stosowania właściwych metod ochrony skóry rąk, zwłaszcza w grupach osób o dużym narażeniu tj. fryzjerek, pracowników służby zdrowia itp. (silna rekomendacja oparta na konsensusie ekspertów; stopień B) (*Diepgen 2015*).

W przypadku stwierdzenia ostrego wyprysku rąk sugeruje się niezwłoczne i intensywne rozpoczęcie terapii, tak aby zapobiec rozwojowi przewlekłego wyprysku rąk (silna rekomendacja oparta na konsensusie ekspertów; stopień A), zwracając uwagę, że najkorzystniejsze wyniki leczenia przynosi w tym przypadku stosowanie miejscowe kortykosteroidów w połączeniu z środkami nawilżającymi (emolientami), przy czym stosowanie emolientów/substancji nawilżających jest zalecane u wszystkich chorych z wypryskiem rąk (poziom dowodów 2; stopień rekomendacji A), a ich wybór powinien być zindywidualizowany i uwzględniać ekspozycję na niekorzystne czynniki oraz kondycję skóry (silna rekomendacja oparta na konsensusie ekspertów). Eksperti rekomendują także podjęcie działań zmierzających do identyfikacji i wyeliminowania zewnętrznych czynników wywołujących wyprysk (silna rekomendacja oparta na konsensusie ekspertów; stopień A) (*Diepgen 2015*).

Leczenie wyprysku skórniego

Wśród dostępnych metod leczenia wyprysku rąk wytyczne wymieniają:

- terapie miejscowe: środki zmiękczające, stosowane miejscowo kortykosteroidy, miejscowe inhibitory kalcyneuryny (takrolimus, pimekrolimus) lub inne terapie miejscowe (jontoforezę, dziegieć, nadmanganian potasu, octan glinu),
- fizykoterapię: fototerapię (UVB, PUVA),
- terapie układowe: acytretynę, alitretynoinę, azatioprynę, cyklosporynę, kortykosteroidy systemowe, metotreksat (*Diepgen 2015*).

W opinii ekspertów ESCD emolienty są powszechnie stosowane zarówno w celach prewencyjnych, jak i w leczeniu wszystkich rodzajów chorób skóry, chociaż jak zauważono dowody naukowe na ich skuteczność są ograniczone.

I linia leczenia:

- **glikokortykosteroidy miejscowe**
- **inhibitory kalcyneuryny**

W I linii leczenia wyprysku rąk zaleca się stosowanie miejscowe kortykosteroidów (silna rekomendacja oparta na konsensusie ekspertów; stopień A). Wykazują się one wysoką efektywnością w terapii krótkoterminowej, jednak jednocześnie hamują one procesy naprawcze w obrębie warstwy rogowej naskórka i powodują atrofię skóry, co w perspektywie długoterminowej zaburza proces leczenia (poziom dowodu 1). Wystąpienie skutków ubocznych tego rodzaju terapii zależy od siły kortykosteroidu, aplikowanej dawki, czasu leczenia i częstości stosowania leku oraz miejsca jego nakładania (silne stanowisko oparte na konsensusie ekspertów) i z tego względu zaleca się, aby nieprzerwana terapia trwająca powyżej sześciu tygodni stosowana była wyłącznie, kiedy to konieczne i pod szczególnym nadzorem lekarskim (silna rekomendacja oparta na konsensusie ekspertów; stopień A). Badania kliniczne wykazały skuteczność długoterminowego stosowania przerywanej monoterapii mometazonem w leczeniu wyprysku skórno. Ryzyko nawrotu choroby jest zmniejszone przy stosowaniu silnego sterydu (klobetazol) w porównaniu z umiarkowanie silnymi preparatami. Eksperti stwierdzają ponadto, że dowody na skuteczność długotrwałego przerywanego stosowania miejscowych kortykosteroidów zmniejszają ryzyko efektów nieporządanych, jednak jest niewystarczająco danych do wiarygodnego poparcia tej tezy (poziom dowodu 2). Stosowanie miejscowych inhibitorów kalcyneuryny może być rozważone u chorych z wypryskiem rąk wymagających leczenia długoterminowego, jednak również w tym wypadku dowody na ich skuteczność są ograniczone (poziom dowodu 2; silna rekomendacja oparta na konsensusie ekspertów; stopień 0), a lekarze i pacjenci powinni zachować ostrożność, gdyż stosowane są one poza wskazaniem (*off-label*), z wyjątkiem pacjentów, u których wyprysk rąk ma podłoże atopowe. Dowody naukowe wskazują na prawdopodobieństwo skuteczności terapii skojarzonej składającej się z kortykosteroidów i inhibitorów kalcyneuryny w celu zmniejszenia działań niepożądanych, jednak brak randomizowanych badań klinicznych i długotrwałej analizy bezpieczeństwa takiego postępowania. Dostępność innych terapii miejscowych różni się w poszczególnych państwach, w zależności od zwyczajów lub doświadczenia klinicznego i z tego względu grupa ekspercka nie wydała zaleceń co do ich stosowania (*Diepgen 2015*).

II linia leczenia:

- **Fototerapia – UVB, PUVA, UVA1**
- **Alitretynoina**
- **Kortykosteroidy systemowe**
- **Cyklsporyna**
- **Azatiopryna**
- **Metotreksat**

W wytycznych zwrócono uwagę, że leczenie przewlekłego wyprysku rąk jest trudne i wymaga opracowania kompleksowej strategii, która uwzględnia podłoże etiologiczne, cechy morfologiczne oraz umiejscowienie zmian. Wszystkim chorym z przewlekłym wypryskiem rąk zaleca się zmianę trybu życia – unikanie ekspozycji na alergeny i czynniki drażniące, stosowanie środków ochrony rąk, uczestnictwo w programach edukacyjnych.

W wytycznych wyróżniono rekomendacje dotyczące postępowania w leczeniu pacjentów z ciężkim, przewlekłym wypryskiem rąk opornym na leczenie glikokortykosteroidami. Schorzenie to powinno być rozpoznawane u pacjentów, u których zaobserwowano niewielką odpowiedź na leczenie miejscowymi kortykosteroidami przy prawidłowym postępowaniu i unikaniu podrażnień oraz alergenów.

Leczenie ciężkiego, przewlekłego wyprysku rąk opornego na steroidoterapię

Definicja wyprysku rąk opornego na leczenie: u pacjentów rozpoznaje się oporny na leczenie wyprysk skórny, jeśli obserwuje się niewielką odpowiedź na leczenie miejscowymi kortykosteroidami przy prawidłowym postępowaniu i unikaniu podrażnień oraz alergenów. Zaleca się stosowanie:

- fototerapii,
- alitretynoiny.

W przypadku pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk opornych na I linię leczenia (leczenie miejscowymi kortykosteroidami) w II linii leczenia sugeruje się zastosowanie fototerapii dłoni (poziom dowodu 2, umiarkowanej jakości; silna rekomendacja oparta na konsensusie ekspertów; stopień B) – UVB lub PUVA (nie zaleca się stosowania promieniowania Grenza), przy czym jak zauważają eksperci jej długoterminowe stosowanie może zwiększać ryzyko rozwoju nowotworów skóry (silne stanowisko oparte na konsensusie ekspertów) (Diepgen 2015).

Spośród wymienionych w wytycznych terapii układowych **jedyną terapią rekomendowaną w II linii leczenia (po leczeniu miejscowymi kortykosteroidami) pacjentów z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk jest alitretynoina** (rekomendacja oparta na konsensusie ekspertów; stopień A). Eksperci zwracają uwagę, że stosowanie alitretynoiny jest poparte dowodami naukowymi i jest to jedyny lek zatwierdzony do stosowania w tym wskazaniu (poziom dowodu 1, wysoka jakość). Leczenie alitretynołą powinno zostać przerwane jeśli po trzech miesiącach nie uzyskano poprawy.

Dowody naukowe na skuteczność **cyklosporyny** są umiarkowanej jakości (poziom dowodu 2) i może być ona rozważona jako opcja terapeutyczna dla chorych z wypryskiem rąk, u których zachodzi konieczność leczenia długoterminowego, jeśli leczenie I lub II linii było niewystarczające lub istniały co

do niego przeciwwskazania (silna rekomendacja oparta na konsensusie ekspertów; stopień 0), jednak lekarze i pacjenci powinni zachować ostrożność, gdyż stosowana jest ona poza wskazaniem, z wyjątkiem pacjentów, u których wyprysk rąk ma podłoże atopowe. Cyklosporyna jest stosowana do leczenia ciężkiego, przewlekłego HE u pacjentów, u których żadne z innych metod leczniczych nie okazały się skuteczne. Brak skuteczności leczenia w ciągu 8 tygodni stosowania leku jest wskazaniem do jego odstawienia.

Kortykosteroidy systemowe mogą stanowić skuteczne leczenie objawowe w przypadku ostrego wyprysku rąk lub ostrych rzutów przewlekłego wyprysku rąk (*acute flares*), jednak nie zaleca się ich do przewlekłego stosowania z uwagi na potencjalne występowanie ciężkich długoterminowych skutków ubocznych (silna rekomendacja oparta na konsensusie ekspertów; stopień A) (osteoporoza, osteonekroza, zaćma, jaska, supresja osi podwzgórze-przysadka-nadnera, hiperglikemia, nadciśnienie i immunosupresja). Kortykosteroidy miejscowe mogą być stosowane do leczenia krótkotrwałego (do trzech tygodni) w leczeniu ciężkiego, ostrego wyprysku rąk. Nie zaleca się podawania sterydów ogólnoustrojowo do leczenia przewlekłego HE ze względu na znaczne działania niepożądane długotrwałej terapii.

W odniesieniu do **azatiopryny** grupa ekspercka nie zidentyfikowała żadnych dowodów naukowych dotyczących skuteczności takiego postępowania u pacjentów z wypryskiem rąk, jednak tradycyjnie terapia ta była stosowana w tej grupie chorych i jej stosowanie może być rozważone, zwłaszcza w przypadku postaci atopowej HE, u których zachodzi konieczność leczenia długoterminowego, jeśli leczenie I lub II linii było niewystarczające lub istniały co do niego przeciwwskazania (silna rekomendacja oparta na konsensusie ekspertów; stopień 0).

Podobnie uzasadniono możliwość stosowania **metotreksatu** u chorych, u których zachodzi konieczność leczenia długoterminowego, jeśli leczenie I lub II linii było niewystarczające lub istniały co do niego przeciwwskazania (silna rekomendacja oparta na konsensusie ekspertów; stopień 0). Opisy przypadków pacjentów wskazują, że małe dawki metotreksatu mogą prowadzić do zmniejszenia wyprysku skóry i obniżenia potrzeby równoczesnego stosowania systemowej kortykosteroidoterapii. Długotrwałe leczenie metotreksatem jest związane ze znaczącym wzrostem efektów niepożądanych jak zapalenie wątroby, marskość wątroby, pancytopenia, włóknienie płuc i teratogenność.

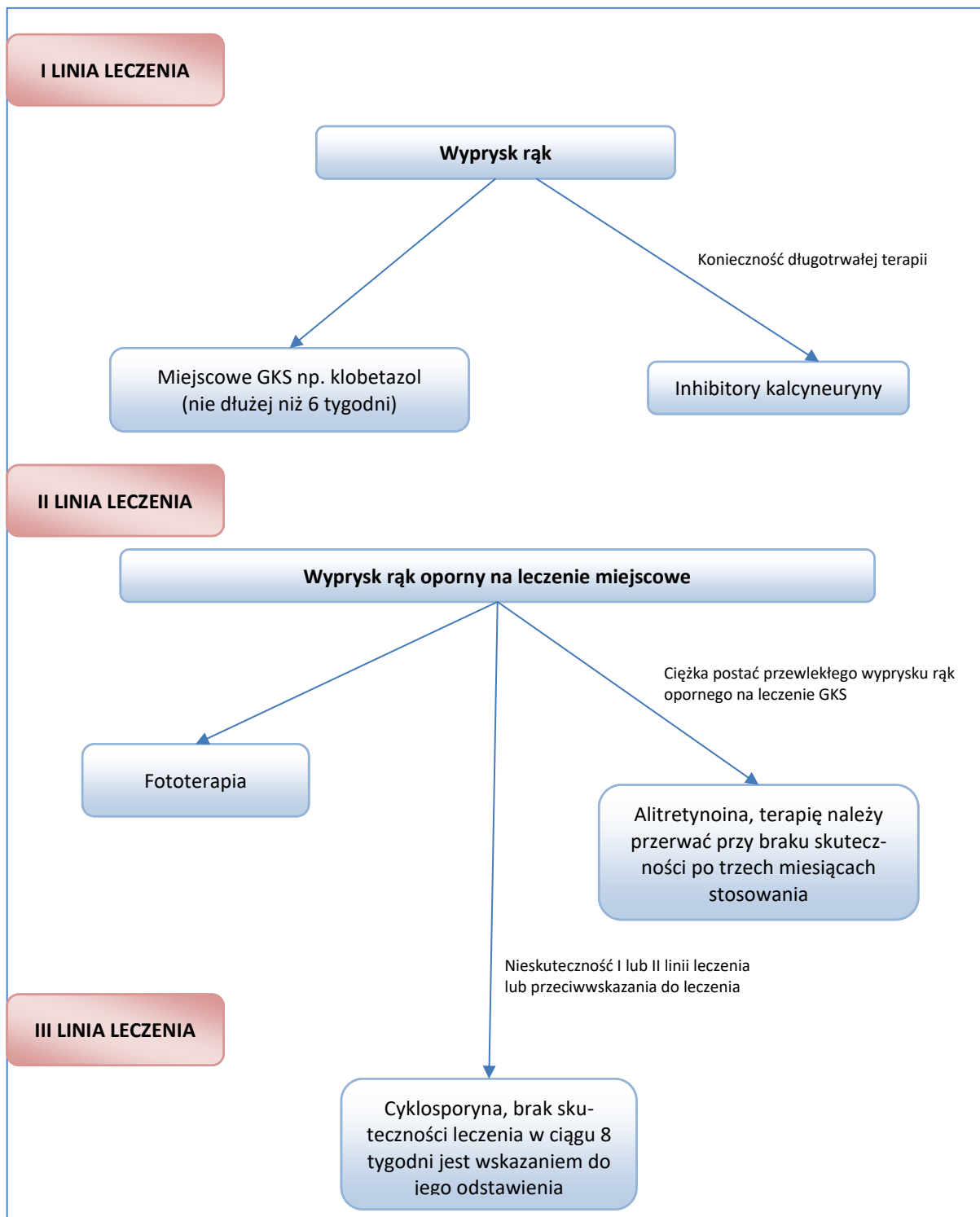
Z kolei stosowanie **acytretyny** może być rozważone w terapii hiperkeratotycznego wyprysku rąk jeśli leczenie I lub II linii było niewystarczające lub istniały co do niego przeciwwskazania (silna rekomendacja oparta na konsensusie ekspertów; stopień 0), chociaż dowody na jej skuteczność są słabej jakości

(poziom dowodów 3). Również w przypadku azatiopryny, metotreksatu i acytretyny zaznaczono, że należy zachować ostrożność, z uwagi na ich stosowanie poza wskazaniami.

Nie zaleca się ponadto stosowania układowego **leków przeciwhistaminowych** (silna rekomendacja oparta na konsensusie ekspertów; stopień A) (*Diepgen 2015*).

Poniżej przedstawiono schemat ilustrujący postępowanie w leczeniu wyprysku rąk.

Schemat 2. Schemat postępowania w leczeniu wyprysku skórno (Diepgen 2015).



1.2.4.1.2. The Danish Contact Dermatitis Group (DCDG)

Zalecenia *The Danish Contact Dermatitis Group* wskazują, że terapia HE powinna być zindywidualizowana, a przy jej wyborze należy wziąć pod uwagę nasilenie oraz morfologię zmian, zgodnie z algorytmem, który przedstawia Schemat 3. Leczeniem pierwszego wyboru (niezależnie od nasilenie wyprysku) jest stosowanie miejscowo silnych kortykosteroidów raz dziennie przez około miesiąc. Na-

stępnie należy leczenie odstawić lub stopniowo odstawiać podawając 2-3 razy w tygodniu (*Menné 2011*).

Klasyfikacja dotycząca podziału steroidów miejscowych pod względem siły ich działania zaproponowana przez WHO została podana w tabeli poniżej.

Tabela 17. Klasyfikacja steroidów miejscowych pod względem siły ich działania (WHO 2015).

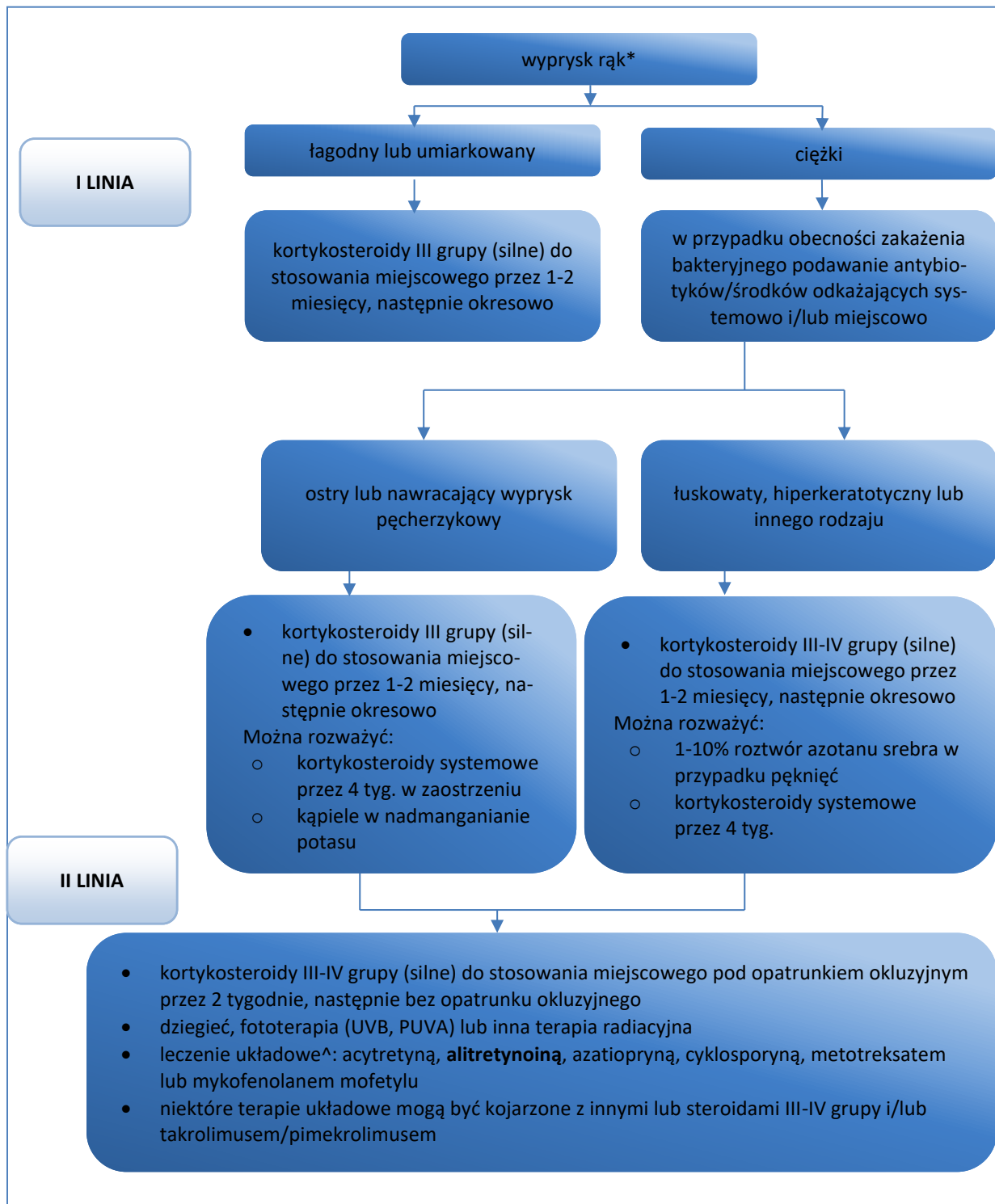
Grupa	Siła działania	GKS
I	Bardzo silne	Propionian Klobetazolu (krem) Diacetan Diflorazonu (maść)
II	Silne	Amcinonid (maść) Dipropionian Betametazonu (maść) Dezoksymetazon (krem lub maść) Fluocinonid (krem, maść lub żel) Halocinonid (krem)
III	Silne	Dipropionian Betametazonu (krem) Walerianian Betametazonu (maść) Diacetan Diflorazonu (krem) Acetonid Triamcinolonu (maść)
IV	Umiarkowane	Deksometazon (krem) Acetonid Fluocinonidu (maść) Walerianian Hydrokortyzonu (maść) Acetonid Triamcinolonu (krem)
V	Umiarkowane	Dipropionian Betametazonu (balsam) Walerianian Betametazonu (krem) Acetonid Fluocinonidu (krem) Maślan Hydrokortyzonu (krem) Walerianian Hydrokortyzonu (krem) Acetonid Triamcinolonu (balsam)
VI	Słabe	Walerianian Betametazonu (balsam) Dezonid (krem) Acetonid Fluocinolonu (balsam)
VII	Słabe	Fosforan sodu Betametazon (krem) Octan Hydrokortyzonu (krem) Octan Metyloprednizolonu (krem)

Chorym z wypryskiem rąk umiarkowanym do łagodnego zaleca się podawanie kortykosteroidów do stosowania miejscowego z grupy III przez okres 1-2 miesięcy, a następnie okresowo, jeśli konieczne jest leczenie długoterminowe można rozważyć podawanie takrolimusu lub pikrolimusu jako uzupełnienia takiej terapii (*Menné 2011*).

W przypadku ciężkiego wyprysku rąk i obecności zakażenia bakteryjnego leczenie należy rozpocząć od antybiotykoterapii, a następnie zaleca się stosowanie kortykosteroidów miejscowych – III grupy

w przypadku wyprysku ostrego lub nawracającego wyprysku pęcherzykowego lub III-IV grupy u chorych z wypryskiem łuskowatym, hiperkeratotycznym lub innego rodzaju, przez okres 1-2 miesięcy. W dalszej kolejności pacjentom z ciężkim wypryskiem rąk zaleca się podawanie kortykosteroidów do stosowanie miejscowego III-IV grupy pod opatrunkiem okluzyjnym przez 2 tygodnie, a następnie bez opatrunku okluzyjnego, stosowanie preparatów opartych na dziegciu, fototerapii (UVB, PUVA), innej terapii radiacyjnej lub leczenia układowego: acytretyną, **alitretynoiną**, azatiopryną, cyklosporyną, metotreksatem lub mykofenolanem mofetylu. Jak podkreślono w wytycznych dopuszczalne jest również stosowanie skojarzeń terapii układowych z steroidami z grupy III-IV i/lub takrolimusem/pikrolimusem (*Menné 2011*).

Schemat 3. Algorytm farmakoterapii wyprysku rąk według The Danish Contact Dermatitis Group (Menné 2011).



* wszystkie wymienione terapie powinny być kojarzone ze stosowaniem środków nawilżających;

^ terapie wymieniono w kolejności alfabetycznej, a nie uszeregowano według istotności.

1.2.4.1.3. Canadian Dermatology Association (CDA)

Wytyczne **Canadian Dermatology Association**, opracowane w 2010 r. na podstawie konsensusu grupy ekspertów kanadyjskich i europejskich, potwierdzanego w oparciu o przegląd dostępnej literatury angielskojęzycznej. Jeśli było to możliwe poziom dowodów naukowych określano zgodnie z poniższą, trójpunktową skalą:

Tabela 18. Poziomy dowodów naukowych w wytycznych CDA (Lynde 2010).

Poziom dowodów	Metodologia badania
A.	dowody naukowe o dobrej jakości, ukierunkowane na pacjenta np. duże, podwójnie ślepe, randomizowane badania kliniczne (RCT)
B.	dowody naukowe o ograniczonej jakości, ukierunkowane na pacjenta np. małe próby RCT, badania bez grupy kontrolnej lub badania obserwacyjne
C.	inne dowody naukowe np. wytyczne oparte na konsensusie, ekstrapolacja z wyników z badań wczesnej fazy (<i>bench research</i>), opinie lub studium przypadku

Również w zaleceniach CDA zwrócono uwagę, że leczenie wyprysku rąk powinno być oparte na jego klasyfikacji, postaci klinicznej, naturze choroby (ostra lub przewlekła) oraz jej nasileniu. Ostry wyprysk rąk powinien być leczony niezwłocznie i agresywnie, tak by zapobiec jego przejściu w postać przewlekłą, a kortykosteroidy miejscowe w połączeniu z emolientami stanowią efektywną formę terapii. Z uwagi na fakt, iż pełna regeneracja bariery ochronnej skóry następuje po wielu tygodniach pacjenci muszą unikać ponownej ekspozycji na czynniki drażniące lub alergenów (Lynde 2010).

Leczenie przewlekłego wyprysku rąk

Leczenie przewlekłego wyprysku rąk zależy od stopnia jego zaawansowania (łagodny, umiarkowany i ciężki). Zasadniczą rolę w leczeniu miejscowym wyprysku rąk odgrywa selektywne i właściwe stosowanie kortykosteroidów miejscowych (poziom dowodu: A). Siła stosowanego kortykosteroidu powinna być dobierana w zależności od nasilenia HE, jednak leki te powinny być stosowane przez możliwie najkrótszy okres, ze stopniowym ich zmniejszaniem dawki aż do całkowitego zaprzestania terapii, gdyż atrofia i niszczenie bariery skórnej ograniczają ich stosowanie długoterminowe. Kortykosteroidy miejscowe o umiarkowanej sile zalecane są w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci wyprysku rąk, natomiast silniejsze leki mogą być stosowane przez krótki okres w leczeniu ciężkiego wyprysku rąk lub ostrych epizodów zapalnych HE. W celu minimalizacji ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zaleca się aby **najsilniejsze kortykosteroidy miejscowe nie były stosowane dłużej niż 2 tygodnie**. Miejscowe inhibitory kalcyneuryny mogą stanowić alternatywę w leczeniu miejscowym u niektórych chorych, jednak dowody naukowe na ich skuteczność są ograniczone, a bezpieczeństwo związane z terapią długoterminową nie zostało przebadane (poziom dowodu: C). W wytycznych pod-

kreślono, że w leczeniu miejscowym mogą być stosowane także inne terapeutyki (antybiotykoterapia, produkty oparte o dziegieć, beksaroten), jednak nie ma podstaw naukowych do ich rekomendowania (poziom dowodu: C). W odniesieniu do fototerapii (UVB, PUVA) eksperci zauważają, że jest ona skuteczna (poziom dowodu: B), jednak jej długotrwałe stosowanie może zwiększać ryzyko nowotworów skóry (Lynde 2010).

1) Leczenie łagodne CHE:

Leczenie łagodnego, przewlekłego wyprysku rąk rozpoczyna się od glikokortykosteroidów podawanych przez 4-8 tygodni (I linia). Brak poprawy jest wskazaniem do rozpoczęcia terapii silniejszym glikokortykosteroidem stosowanym przez kolejne 4-8 tygodni (II linia).

2) Leczenie umiarkowanego CHE:

Leczenie rozpoczyna się od stosowania miejscowych glikokortykosteroidów umiarkowanych lub silnych przez 4-8 tygodni lub bardzo silnych przez 2 tygodnie (I linia). Gdy brak poprawy, zaleca się rozważenie fototerapii lub wdrożenia schematu leczenia dla ciężkiego, przewlekłego wyprysku rąk (II linia).

3) Leczenie ciężkiego CHE:

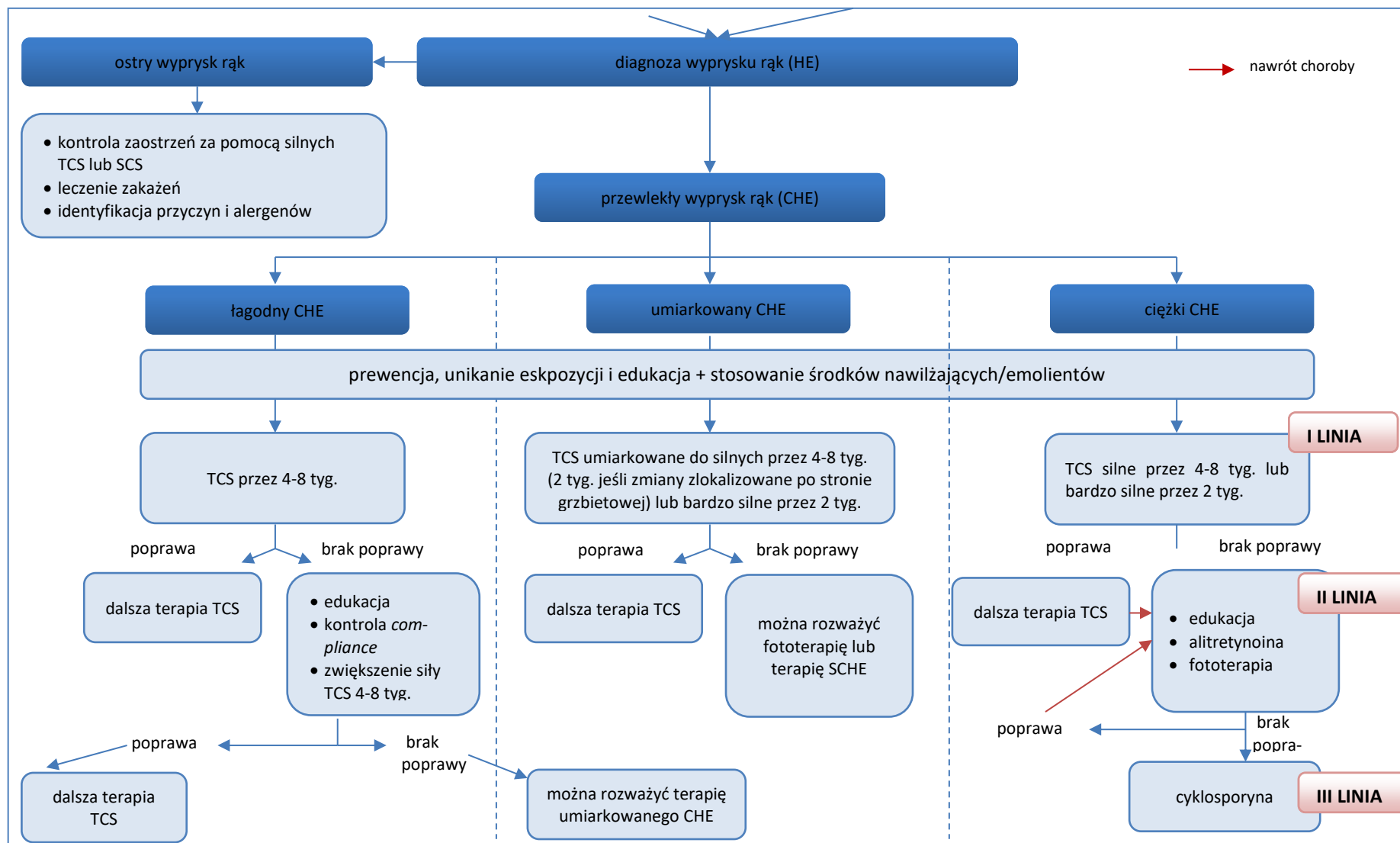
Leczenie ciężkiego CHE rozpoczyna się od stosowania silnych, miejscowych GKS przez 4-8 tygodni lub bardzo silnych przez 2 tygodnie (I linia). Przy braku poprawy rekomenduje się wdrożenie alitretynoiny lub fototerapii (II linia). W sCHE zaleca się również stosowanie cyklosporyny jako III linii leczenia, przy niepowodzeniu wcześniejszych terapii.

Zgodnie z zaleceniami ekspertów w celu uzyskania powodzenia terapii ciężkiego wyprysku rąk konieczna jest identyfikacja oraz unikanie egzogennych czynników wywołujących. Środki nawilżające i/lub emolienty powinny być stosowane jako standardowe postępowanie u wszystkich chorych z wypryskiem rąk, którym należy zalecać ich częstą aplikację. Nieliczne dowody sugerują, że stosowanie środków nawilżających fizjologicznych (np. opartych na trójglicerydach, ceramidach, cholesterolu) przynosi lepsze efekty niż zastosowanie tych opartych na wazelinie (poziom dowodu: B). W leczeniu hiperkeratynotycznego wyprysku rąk stosowane mogą być środki keratolityczne – 20% kwas salicylowy lub 5-10% mocznik (poziom dowodu: C). W opinii ekspertów terapie układowe mogą być stosowane w leczeniu zaostrzeń wyprysku rąk lub jego przewlekłej postaci lub u pacjentów, którzy wyczerpali już inne opcje terapeutyczne, należy jednak zauważyć, że dowody naukowe na ich stosowanie są ograniczone, z wyjątkiem **alitretynoiny, którą oceniano w dużych badaniach RCT i która jest zalecana w przewlekłym wyprysku rąk** (poziom dowodu: A), z zaznaczeniem konieczności udziału w programie zapobiegania ciąży. Kortykostero-

idy systemowe należy traktować jako leczenie objawowe w terapii zaostrzeń lub ostrego wyprysku rąk, jednak nie zaleca się ich stosowania przewlekłego z uwagi na potencjalne poważne skutki uboczne (poziom dowodu: B). Dowody na skuteczność acytretyny w terapii HE są umiarkowane, a z uwagi na jej teratogenne działanie wymagane jest długoterminowe zapobieganie ciąży (poziom dowodu: B). Podobnie w przypadku leków immunosupresyjnych (cyklosporyny, azatiopryny i metotreksatu) dowody na ich skuteczność są ograniczone, jednak w opinii ekspertów mogą być one skuteczne (poziom dowodu B). Leki przeciwhistaminowe stosowanie układowe nie wpływają na przebieg wyprysku rąk i mogą być traktowane jako leczenie łagodzące objawy tj. swędzenie, zaczerwienienie (poziom dowodów: D); ich stosowanie miejscowe jest zabronione z uwagi na ryzyko podrażnienia skóry (Lynde 2010).

Proponowany w wytycznych algorytm leczenia wyprysku rąk w oparciu o nasilenie jego objawów przedstawiono poniżej.

Schemat 4. Algorytm leczenia wyprysku rąk w oparciu o nasilenie jego objawów wg Canadian Dermatology Association (Lynde 2010).



TCS kortykosteroidy do podawania miejscowego (z ang. *topical corticosteroids*);
SCS kortykosteroidy systemowe (z ang. *systemic corticosteroids*).

1.2.4.1.4. Inne algorytmy leczenia przewlekłego wyprysku rąk

W publikacji *English 2009* zaprezentowano konsensus dermatologów oraz lekarzy ogólnych dotyczący postępowania w przypadku chorych z ciężkim wypryskiem rąk, z podziałem na leczenie w ramach podstawowej opieki zdrowotnej oraz opieki specjalistycznej (Schemat 5). W pracy tej podkreślono, że wstępem do leczenia jest skrupulatna analiza historii choroby, wykluczenie zakażeń (grzybicy) i zarażeń (świerzb) oraz zmiana stylu życia (unikanie zidentyfikowanych alergenów i substancji drażniących, w miarę możliwości zastępując je alternatywami, stosowanie środków ochrony rąk, unikanie uszkodzeń mechanicznych skóry oraz pracy w wilgotnym środowisku). Wszystkim chorym z ciężkim wypryskiem rąk zaleca się udział w programach edukacyjnych, które powinny objąć także rodziny pacjentów. Spośród interwencji farmakologicznych w konsensusie wymieniono:

- terapie miejscowe – emolienty, preparaty poprawiające właściwości barierowe skóry, kortykosteroidy do stosowania miejscowego, miejscowe inhibitory kalcyneuryny (takrolimus, pimekrolimus), inne terapie miejscowe (beksaroten w żelu, mokre okłady, radioterapię, promieniowanie Grenz, toksynę botulinową, jontoforezę),
- fototerapię – UVB, PUVA i UVA1,
- terapie układowe – kortykosteroidy systemowe, cyklosporynę, azatioprynę, mykofenolan mofetylu, acytretynę, alitretynoinę, inne (interferon- γ , immunoglobulinę w podaniu dożylnym, infliksymab, chińskie zioła) (*English 2009*).

I linia leczenia wyprysku skórniego:

- **glikokortykosteroidy miejscowe (silne lub bardzo silne)**
- **emolienty**

Autorzy publikacji zauważają, że po emolientach, preparatach poprawiających właściwości barierowe skóry oraz zamiennikach mydła, terapią miejscową z wyboru są kortykosteroidy do stosowania miejscowego (silne lub bardzo silne). Preparaty te są bardzo skuteczne do stosowania krótkotrwałego, ponieważ przewlekłe ich stosowanie jest przyczyną wielu działań niepożądanych. W wytycznych wspomniano także o retinoidzie (beksaroten), który w USA zarejestrowany jest do leczenia chłoniaków, ale okazał się skuteczny w leczeniu ciężkiego, przewlekłego wyprysku skóry.

Kortykosteroidy podawane miejscowo powinny być stosowane przez okres kilku tygodni – niemożliwe jest określenie optymalnego czasu trwania terapii, ale jeśli u chorego w trakcie 4. pierwszych tygodni terapii odnotowano poprawę odpowiedź na leczenie należy ponownie ocenić po kolejnych 4. tygodniach. Pacjentów z bardzo ciężkim wypryskiem rąk należy niezwłocznie konsultować ze specjali-

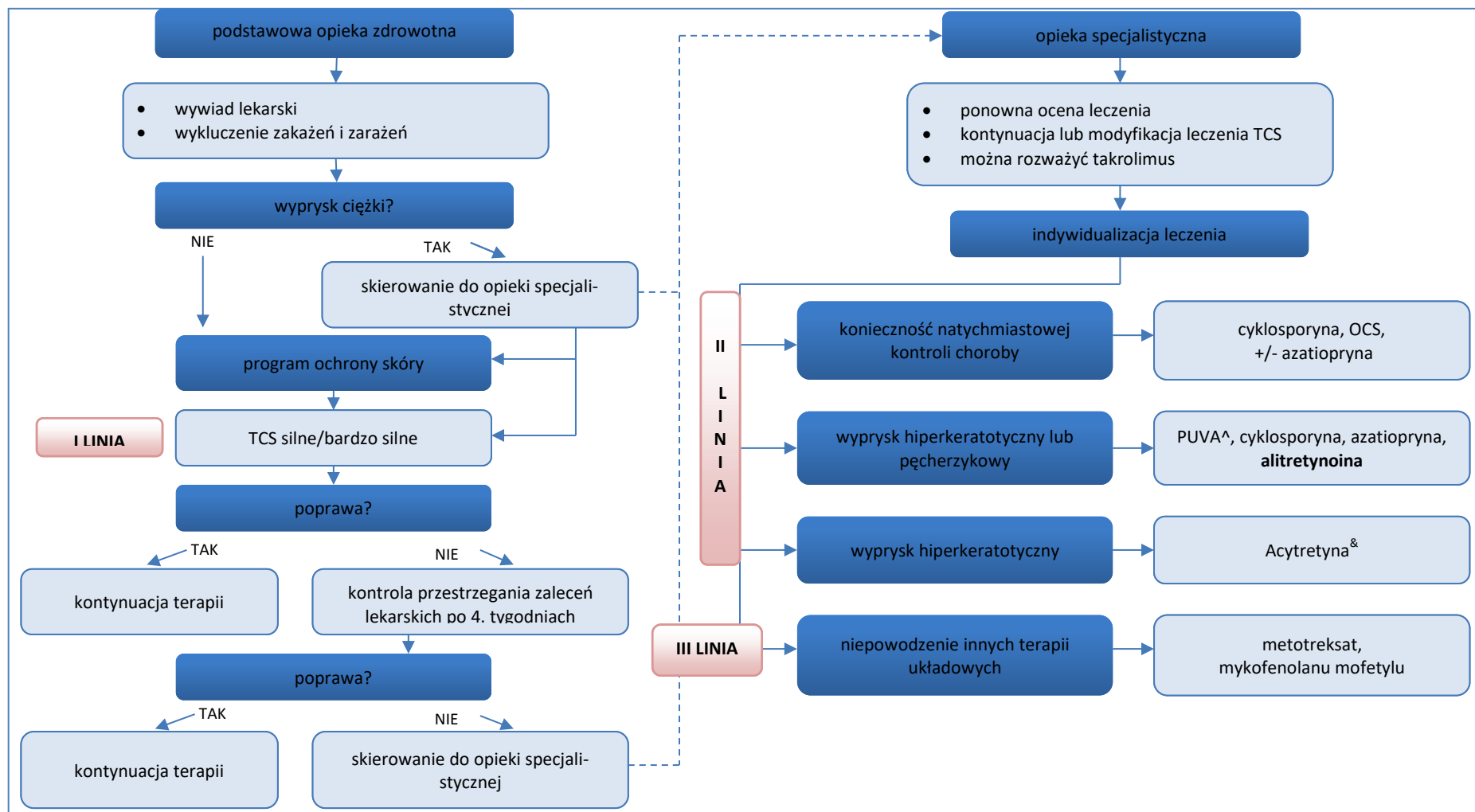
stą, jednak nie należy odraczać leczenia w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej. Konsultacjom dermatologicznym należy poddać, po przeprowadzeniu oceny przestrzegania zaleceń lekarskich, również chorych, u których nie odnotowano odpowiedzi na wstępne leczenie (emolienty i glikokortykosteroidy). Po skierowaniu do lekarza dermatologa należy ponownie ocenić sposób leczenia, a podawanie kortykosteroidów miejscowych może być kontynuowane lub zmodyfikowane.

II linia leczenia wyprysku skórniego:

- PUVA
- Alitretynoina
- Cyklosporyna
- Azatiopryna
- Glikokortykosteroidy ogólnoustrojowo
- Acytretyna

W przypadku terapii układowych, autorzy publikacji zauważają, że w większości przypadków leki te nie są zarejestrowane we wskazaniu ciężki wyprysk rąk i brak dowodów na ich skuteczność. Wyjątkiem jest **alitretynoina zalecana do stosowania w leczeniu dorosłych chorych nieodpowiadających na leczenie kortykosteroidami miejscowymi, którą oceniano w badaniach klinicznych z randomizacją**. Z tego powodu stosowanie terapii systemowych należy rozważać indywidualnie w przypadku każdego z pacjentów jeśli to możliwe uwzględniać ich preferencje. Wśród terapii systemowych zalecanych przez autorów wymieniono także cyklosporynę oraz azatioprynę jako II linia leczenia po niepowodzeniu terapii wstępnej w celu szybkiej kontroli objawów oraz u pacjentów z wypryskiem hiperkeratocycznym lub pęcherzykowym. W leczeniu ciężkiego wyprysku rąk stosowana jest także PUVA, która może być rozważona u chorych z wypryskiem hiperkeratocycznym, pomimo iż jej skuteczność jest ograniczona. W tej grupie chorych można również rozważyć zastosowanie acytretyny. W przypadku, gdy konieczne jest natychmiastowe osiągnięcie kontroli choroby można rozważyć zastosowanie kortykosteroidów doustnych. Jeśli inne możliwości leczenia systemowego zostały wyczerpane należy rozpocząć podawanie metotreksatu i mykofenolanu mofetylu (*English 2009*).

Schemat 5. Algorytm leczenia przewlekłego wyprysku rąk według autorów publikacji English 2009.



[^] opinie kliniczne dotyczące pozycji PUVA w schemacie terapeutycznym są zróżnicowane; w niektórych ośrodkach jest ona stosowana przed terapiami układowymi, wg wytycznych PUVA może być rozważona jako pierwszy wybór terapeutyczny w leczeniu wyprysku hiperkeratynotycznego;

[&] Acytretyna rekomendowana do stosowania u pacjentów z wypryskiem hiperkeratynotycznym przy braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie I linii.

OCS kortykosteroidy doustne (z ang. *oral corticosteroids*), TCS kortykosteroidy do podawania miejscowego (z ang. *topical corticosteroids*).

W publikacji *de León 2015* podkreślono konieczność indywidualizacji leczenia przewlekłego wyprysku rąk, a wnioskowanie o rodzaju zalecanego postępowania (algorytm prezentuje Schemat 6) oparto na ocenie dostępnych dowodów naukowych zgodnie z klasyfikacją *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*. W opinii autorów choroba u większości pacjentów może być adekwatnie kontrolowana z zastosowaniem strategii prewencyjnych połączonych z terapiami miejscowymi.

Leczenie przewlekłego wyprysku rąk

I linia leczenia:

Kortykosteroidy miejscowe są postępowaniem z wyboru (poziom dowodu: 1c), jednak należy uwzględnić, że:

- siła stosowanego kortykosteroidu oraz czas trwania leczenia powinny zależeć od nasilenia choroby oraz umiejscowienia zmian – z uwagi na fakt, że wyprysk zwykle obejmuje obszary skóry o grubej warstwie naskórka i ze względu na wysokie ryzyko nawrotu zaleca się wybieranie silnych lub bardzo silnych kortykosteroidów,
- formuacja leku powinna być wybierana z uwzględnieniem morfologii zmian oraz fazy choroby – kremy należy wybierać w przypadku ostrego wyprysku lub wyprysku pęcherzykowego, podczas gdy maści powinny być stosowane w przypadku ciężkiego wyprysku lub wyprysku z zliszajowaceniem,
- kortykosteroidy powinny być stosowane krótkoterminowo ze względu na ryzyko wystąpienia skutków ubocznych (atrofii skóry lub zaburzeń bariery ochronnej skóry) wpływających na odbudowę warstwy rogowej naskórka,
- przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć zakażenia grzybicze,
- w przypadku pogorszenia należy rozważyć możliwość wystąpienia kontaktowego wyprysku alergicznego na kortykosteroidy do stosowania miejscowego lub jakiegokolwiek z ich składników i wykonać testy płatkowe (z ang. *patch test*) (*de León 2015*).

Jako regułę należy przyjąć, że bardzo silne kortykosteroidy (propionian klobetazolu, furoinian mome-tazonu, walerianian betametazonu) powinny być aplikowane przez okres 2-4 tygodni, a jeśli zachodzi konieczność dalszego leczenia należy uznać za skuteczne i bezpieczne ich przerywane podawanie 2-3 razy w tygodniu. Autorzy publikacji wnioskują, że stosowanie miejscowych inhibitorów kalcyneuryny może stanowić opcję terapeutyczną w leczeniu chorych z przewlekłym wypryskiem rąk, jednak należy je traktować jako leki prowadzące do zmniejszenia konieczności stosowania miejscowych kortykoste-roidów, a nie jako terapie prowadzące do remisji choroby. W leczeniu długoterminowym możliwe

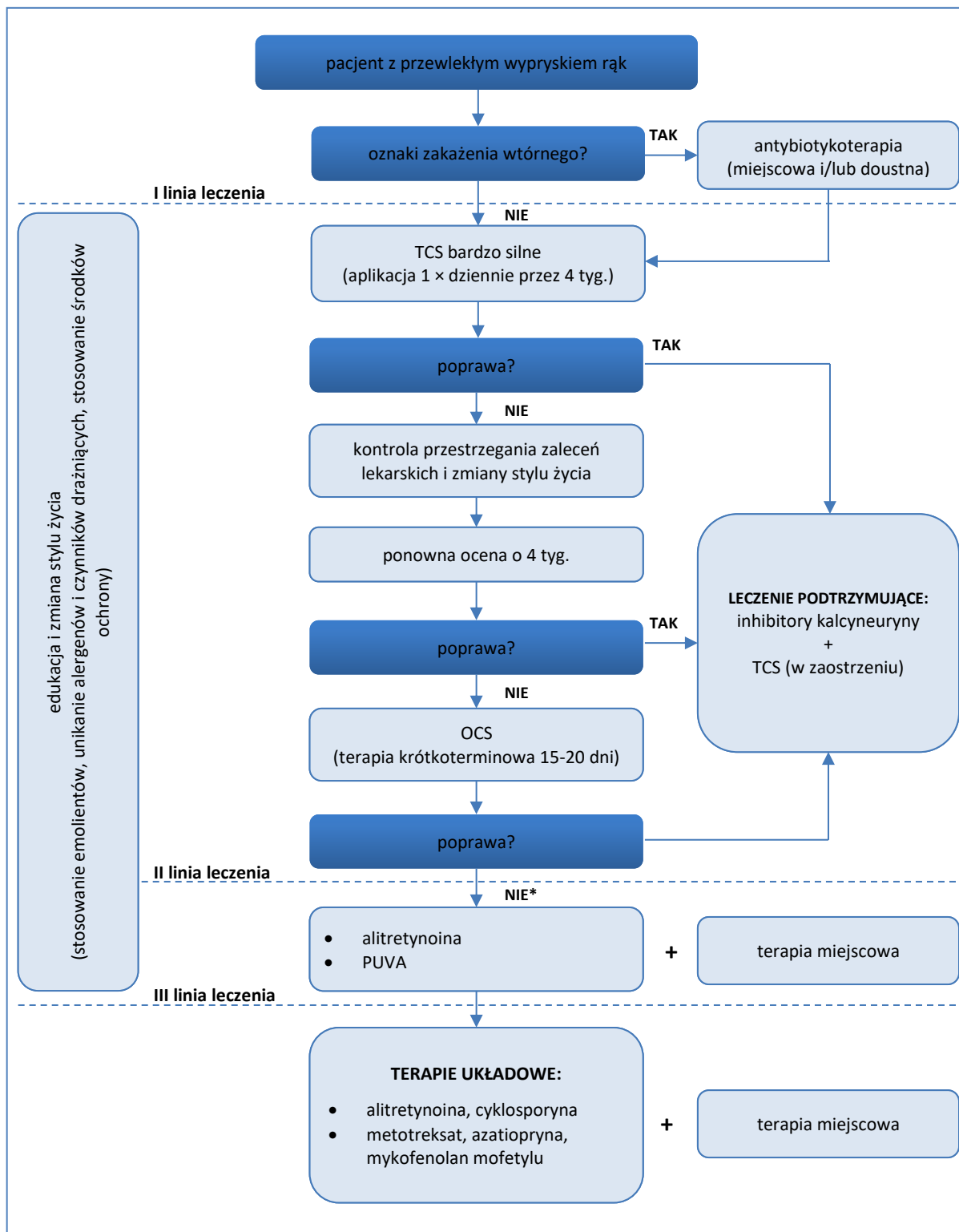
jest zastosowanie skojarzenia miejscowego podawania inhibitorów kalcyneuryny z kortykosteroidami. W odniesieniu do innych terapii miejscowych (antybiotykoterapii, beksarotenu w postaci żelu, jontoforezy, toksyny botulinowej, promieniowania Grenza) zauważono, że ich stosowanie może być skuteczne w przypadku chorych ze szczególnymi postaciami wyprysku rąk, jednak dowody naukowe są bardzo niskiej jakości (poziom dowodu: 4).

II linia leczenia:

Stosowanie fototerapii może stanowić możliwość leczenia chorych opornych na kortykosteroidy miejscowe (II linia leczenia), jednak jest to pogląd oparty na praktyce klinicznej, a nie na dowodach naukowych (poziom dowodu: 1c) – terapią z wyboru jest PUVA, z preferowanym jej stosowaniem miejscowym (*de León 2015*).

Terapie układowe są wskazane w leczeniu ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk i nie należy opóźniać ich wdrożenia, tak by uniknąć polisensytyzacji pacjentów oraz poprawić ich jakość życia. Autorzy przeglądu podkreślają, że większość z leków zaliczanych do terapii układowych nie była oceniana w badaniach klinicznych z randomizacją i jest przepisywana poza wskazaniem, z wyjątkiem **alitretynoiny, która jest zalecana jako terapia II i III linii** (poziom dowodów: 1b). Z kolei acytretyna może być rozważana w terapii pacjentów z wypryskiem hiperkeratotycznym (poziom dowodów: 2b). Stosowanie kortykosteroidów podawanych doustnie jest skuteczne w terapii zaostrzeń wyprysku rąk, jednak nie zaleca się ich stosowania w leczeniu podtrzymującym z uwagi na występujące zdarzenia niepożądane, ryzyko wystąpienia efektu z odbicia (z ang. *rebound effect*) po ich odstawieniu oraz braku dowodów z badań klinicznych (poziom dowodów: 1c; ze względu na praktykę kliniczną). Również cyklosporyna zalecana jest w terapii zaostrzeń choroby (poziom dowodów: 2b). Pozostałe leki immunosupresyjne (metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu) mogą być rozważone w dalszej kolejności (poziom dowodów: 4) (*de León 2015*).

Schemat 6. Algorytm leczenia przewlekłego wyprysku rąk według autorów publikacji de León 2015.



* brak poprawy po ≥ 2 cyklach OCS w ciągu 3-6 miesięcy;
OCS kortykosteroidy doustne (z ang. *oral corticosteroids*);
TCS kortykosteroidy do podawania miejscowego (z ang. *topical corticosteroids*).

Ponadto odnaleziono zalecenia *Danish Health Authority* opublikowane w 2017 roku (*DHA 2017*) zgodnie z którymi:

- w I linii leczeniem należy zastosować steroidoterapię miejscową, w przypadku braku jej skuteczności po upływie 4 tygodni należy ponownie rozważyć plan terapeutyczny:
 - po upływie 4 tygodni, przy braku skuteczności leczenia należy zweryfikować stosowanie się pacjenta do zaleceń;
 - zgodnie z dobrą praktyką kliniczną po upływie 8 tygodni, przy braku wystarczających efektów leczenia, należy zmienić stosowaną terapię (w pierwszej kolejności zmiana stosowanej grupy terapeutycznej sterydów);
 - należy zaproponować pacjentom sterydy do stosowania miejscowego 3-4 tygodniowo jako formę terapii podtrzymującej (bardzo niska rekomendacja)
- inne formy terapii (UVB, PUVA) powinny zostać zaoferowane chorym jak leczenie alternatywne / dodatkowe;
- należy unikać leczenia miejscowego pimekrolimusem i takrolimusem w przypadku łagodnego do umiarkowanego wyprysku rąk (bardzo niska rekomendacja)
- **należy rozważyć wdrożenie 30 mg alitretynoiny w przypadku wszystkich chorych z postacią umiarkowaną do ciężkiej, którzy nie odpowiadają na miejscową sterydoterapię (umiarkowana rekomendacja).**

Przedstawiony dokument stanowi zebranie rekomendacji (z ang. *quick guidelines*), poziom rekomendacji określony jest zaś zgodnie z lokalnymi standardami (*DHA 2017*).

1.2.4.1.5. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

We wszystkich z odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących terapii wyprysku rąk w pierwszej kolejności zaleca się ocenę, identyfikację i wyeliminowanie zewnętrznych czynników wywołujących wyprysk, stosowanie środków ochrony rąk oraz udział w programach edukacyjnych, a następnie stosowanie terapii miejscowych. Rekomenduje się ponadto, aby wszyscy chorzy, niezależnie od nasilenia choroby stosowali emolienty/środki nawilżające i aby interwencja ta była podtrzymywana na kolejnych etapach leczenia.

Spośród farmakoterapeutyków stosowanych w I linii leczenia wytyczne wskazują, iż lekami pierwszego wyboru są kortykosteroidy do stosowania miejscowego (TCS). Niektóre wytyczne wskazują również na miejscowe inhibitory kalcyneuryny (*Diepgen 2015*) lub krótkotrwałe stosowanie kortykosteroidów systemowych (*Menné 2011, de León 2015*) jako terapie możliwe do zastosowania na tym etapie leczenia.

Powyższy dokument dotyczy przede wszystkim ciężkiego, przewlekłego wyprysku rąk opornego na leczenie GKS. W tym celu zestawiono definicje tej postaci przedstawione w poszczególnych publikacjach.

Tabela 19. Zestawienie definicji ciężkiego, przewlekłego wyprysku rąk opornego na leczenie GKS.

Wytyczne	Definicja
ESCD	Wyprysk rąk oporny na leczenie cechuje się niewielką odpowiedzią na leczenie miejscowymi kortykosteroidami przy prawidłowym postępowaniu i unikaniu podrażnień oraz alergenów.
DCDG	bd.
CDA	Przewlekły wyprysk definiowany jest jako wyprysk rąk trwający przynajmniej trzy miesiące i/lub wyprysk związany z wystąpieniem przynajmniej dwóch nawrotów w ciągu roku. Nie podano definicji dla ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk opornego na leczenie GKS.
English 2009	Przewlekły wyprysk to schorzenie trwające powyżej 6 miesięcy. Zdefiniowano, że ciężki, przewlekły wyprysk skóry oporny na leczenie GKS dotyczy pacjentów, u których lekarze określili przebieg choroby jako ciężki (wg oceny PGA) i u których DLQI \geq 15.
De León 2015	Ciężka postać wyprysku skóry dotyczy pacjentów z rozległymi, długo utrzymującymi lub nawracającymi zmianami o typie pęknięć, ciężkiego zliszajowacenia i/lub stwardnienia opornymi na wiele metod leczniczych.

Terapią rekomendowaną jako leczenie pierwszego wyboru w II linii leczenia przez wszystkie wytyczne kliniczne jest alitretynoina (*Diepgen 2015, Menné 2011, Lynde 2010, de León 2015, English 2009, DHA 2017*). Warto zauważyć, że prawie we wszystkich z odnalezionych wytycznych autorzy podkreślali, że jest to **jedyny lek zarejestrowany do stosowania w wyprysku rąk, a ponadto jako jedyny był oceniany w wiarygodnych badaniach z randomizacją**. W dalszej kolejności jako terapie możliwe do zastosowania w leczeniu II linii wytyczne wymieniają:

- fototerapię dłoni – PUVA (*Diepgen 2015, Menné 2011, Lynde 2010, de León 2015, English 2009*) lub UVB (*Diepgen 2015, Menné 2011, Lynde 2010*),
- cyklosporynę (*Diepgen 2015, Menné 2011, English 2009*),
- azatioprynę (*Diepgen 2015, Menné 2011, English 2009*),
- metotreksat (*Diepgen 2015, Menné 2011*),
- acytretynę (*Diepgen 2015, Menné 2011, English 2009*),
- mykofenolan mofetylu (*Menné 2011*) lub
- takrolimus (*English 2009*).

W przypadku glikokortykosteroidów systemowych w wytycznych wskazano, że możliwe jest krótkotrwałe zastosowanie w przypadku konieczności szybkiego osiągnięcia efektu w ostrych objawach, ale ze względu na liczne działania niepożądane nie znajdują miejsca w leczeniu przewlekłym. W części wytycznych wyróżniono również III lub dalsze linie leczenia, w trakcie których stosować można cyklo-

sporynę (*Diepgen 2015, Lynde 2010, de León 2015*), azatioprynę (*Diepgen 2015, de León 2015*), metotreksat (*Diepgen 2015, de León 2015, English 2009*), acytretynę (*Diepgen 2015*) lub mykofenolan mofetylu (*de León 2015, English 2009*) czy nawet ponownie zastosować alitretynoinę (*de León 2015*).

Tabela 20. Podsumowanie odnalezionych algorytmów terapii wyprysku rąk.

Towarzystwo	Rodzaj rekomendacji	Leczenie wyprysku rąk		Leczenie ciężkiego, opornego wyprysku rąk
		I linia leczenia	II linia leczenia	
Algorytmy proponowane w wytycznych klinicznych towarzystw/stowarzyszeń naukowych				
European Society of Contact Dermatitis (ESCD) (Diepgen 2015)	rekomenduje się	<ul style="list-style-type: none"> TCS 	<ul style="list-style-type: none"> Bd. 	<ul style="list-style-type: none"> alitretynoina
	można rozważyć	<p>Na wszystkich etapach leczenia chorym z HE zaleca się stosowanie emolientów/substancji nawilżających, identyfikację i wyeliminowanie zewnętrznych czynników wywołujących wyprysk, stosowanie środków ochrony rąk oraz udział w programach edukacyjnych.</p> <p>miejscowe inhibitory kalcyneuryny</p>	<ul style="list-style-type: none"> fototerapia dłoni (UVB, PUVA) cyklosporyna azatiopryna metotreksat acytretyna 	<ul style="list-style-type: none"> cyklosporyna azatiopryna metotreksat acytretyna
	nie zaleca się	<ul style="list-style-type: none"> przewlekłego stosowania SCS stosowania układowego leków przeciwhistaminowych promieniowania Grenza 		
The Danish Contact Dermatitis Group (DCDG) (Menné 2011)	rekomenduje się	<p><u>łagodny lub umiarkowany HE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> TCS III grupy (silne) przez 1-2 miesiące, następnie okresowo <p><u>ciężki, ostry lub nawracający wyprysk pęcherzykowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> TCS III grupy (silne) przez 1-2 miesiące, następnie okresowo <p><u>CHE łuskowaty, spękany, hiperkeratocyczny lub innego rodzaju:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> TCS III-IV grupy (silne) przez 1-2 miesiące, następnie okresowo <p>Na wszystkich etapach leczenia zaleca się, aby wymienione terapie kojarzyć ze stosowaniem środków nawilżających</p>	<p><u>CHE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> TCS III-IV grupy (silne) pod opatrunkiem okluzyjnym przez 2 tygodnie, następnie bez opatrunku okluzyjnego dziegieć, fototerapia (UVB, PUVA) lub inna terapia radiacyjna leczenie układowe[^]: acytretyną, alitretynoiną, azatiopryną, cyklosporyną, metotreksatem lub mykofenolanem mofetylu niektóre terapie układowe mogą być kojarzone z innymi lub steroidami III-IV grupy i/lub takrolimusem/ pimekrolimusem 	bd.
	można rozważyć	<p><u>CHE, ostry lub nawracający wyprysk pęcherzykowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SCS przez 4 tyg. w zaostrzeniu kąpiele w nadmanganianie potasu 	bd.	bd.

Towarzystwo	Rodzaj	Leczenie wyprysku rąk	Leczenie ciężkiego, opornego wyprysku rąk	
		<p><u>CHE łuskowaty, spękany, hiperkeratotyczny lub innego rodzaju:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1-10% roztwór azotanu srebra w przypadku pęknięć • SCS przez 4 tyg. 	bd.	
Canadian Dermatology Association (CDA) (Lynde 2010)	rekomenduje się	<p><u>łagodny CHE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TCS przez 4-8 tyg. <p><u>umiarkowany CHE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TCS umiarkowane do silnych przez 4-8 tyg. (2 tyg. jeśli zmiany zlokalizowane po stronie grzbietowej) lub bardzo silne przez 2 tyg. 	<p><u>łagodny CHE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • edukacja • kontrola <i>compliance</i> • zwiększenie siły TCS 4-8 tyg. 	<p><u>ciężki CHE (I linia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TCS silne przez 4-8 tyg. lub bardzo silne przez 2 tyg. <p><u>ciężki CHE oporny na leczenie GKS (II linia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • edukacja • alitretynoina • fototerapia <p><u>III linia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklosporyna
	można rozważyć	<p><u>łagodny CHE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia umiarkowanego CHE 	<p><u>umiarkowany CHE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • fototerapia • terapia sCHE 	bd.
	Algorytmy proponowane w innych publikacjach			
English 2009	rekomenduje się	<p>TCS silne lub bardzo silne w ramach podstawowej opieki zdrowotnej</p>	<p>w ramach opieki specjalistycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontynuacja lub modyfikacja leczenia TCS • można rozważyć takrolimus <p>następnie leczenie zindywidualizowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • konieczność natychmiastowej kontroli choroby – cyklosporyna, OCS, +/- acytretyna • wyprysk hiperkeratotyczny lub pęcherzykowy – PUVA, cyklosporyna, azatiopryna, alitretynoina • wyprysk hiperkeratotyczny – acytretyna 	<p>Alitretynoina zalecana do stosowania w leczeniu dorosłych chorych nieodpowiadających na leczenie kortykosteroidami miejscowymi.</p> <p>W przypadku niepowodzenia innych terapii układowych – metotreksat, mykofenolan mofetylu</p>
<p>Wstępem do leczenia jest skrupulatna analiza historii choroby, wykluczenie zakażeń (grzybicy) i zarażeń (świerzb) oraz zmiana stylu życia (unikanie zidentyfikowanych alergenów i stosowanie substancji alternatywnych, stosowanie środków ochrony rąk, unikanie uszkodzeń mechanicznych skóry oraz pracy w wilgotnym środowisku). Wszystkim chorym z ciężkim wypryskiem rąk zaleca się udział w programach edukacyjnych, które powinny objąć także rodziny</p>				

Towarzystwo	Rodzaj	Leczenie wyprysku rąk	Leczenie ciężkiego, opornego wyprysku rąk
		pacjentów.	
<i>de León 2015</i>	rekomenduje się	<ul style="list-style-type: none"> TCS bardzo silne (aplikacja 1 x dziennie przez 4 tyg.) W przypadku poprawy należy zastosować leczenie podtrzymujące – inhibitory kalcyneuryny + TCS (w zaostrzeniu). Jeśli brak poprawy należy zastosować: OCS (terapia krótkoterminowa 15-20 dni) Na wszystkich etapach leczenia zalecana jest edukacja i zmiana stylu życia (stosowanie emolientów, unikanie alergenów i czynników drażniących, stosowanie środków ochrony). 	<ul style="list-style-type: none"> • PUVA • alitretynoina, cyklosporyna • metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu zalecane, gdy niepowodzenie innych terapii układowych • dodatkowo terapia miejscowa
<i>DHA 2017</i>	należy rozważyć	<ul style="list-style-type: none"> • sterydoterapia miejscowa • PUVA / UVB jako terapia uzupełniająca 	<ul style="list-style-type: none"> • Alitretynoina 30 mg (postać umiarkowana / ciężka) • alitretynoina 30 mg

^ terapie wymieniono w kolejności alfabetycznej, a nie uszeregowano według istotności.

Data ostatniego wyszukiwania: 7 listopada 2017 r.

1.2.5. Aktualny sposób finansowania leczenia ciężkiego, przewlekłego wyprysku rąk, który nie odpowiada na silne miejscowe kortykosteroidy

Chorzy na ciężki przewlekły wyprysk rąk, który nie odpowiada na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego, mają ograniczone opcje terapeutyczne wśród terapii systemowych biorąc pod uwagę dostępność dowodów na ich skuteczność kliniczną, zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa terapii oraz często konieczność ich stosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami (*off-label*). Jedynym lekiem o udowodnionej efektywności klinicznej wśród tej grupy chorych i w pełni zgodnym wskazaniu rejestracyjnym jest alitretynoina, ale nie jest objęta ona refundacją w polskich warunkach. [REDACTED]

[REDACTED]), że w takiej sytuacji znaczący odsetek chorych nadal jako jedyne postępowanie będzie kontynuował leczenie miejscowe: emolienty, inhibitory kalcyneuryny i ewentualnie miejscowe steroidy o ograniczonej skuteczności. Spośród pozostałych leków systemowych zalecanych wytycznymi klinicznymi w II linii terapii wyprysku rąk (acytretyna, azatiopryna, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu, takrolimus, a także glikokortykosteroidy systemowe w stanach ostrych) finansowaniem ze środków publicznych objęte są wszystkie substancje czynne, z wyjątkiem alitretynoiny. Należy jednak zauważyć, że zakresy wskazań objętych refundacją oraz wskazania rejestracyjne poszczególnych preparatów nie odnoszą się wprost do wyprysku rąk, co podsumowuje Tabela 27 w załączniku w rozdziale 3.1. W większości przypadków leki te finansowane są w zakresie wszystkich wskazań objętych rejestracją oraz w ramach dodatkowych wskazań pozarejestracyjnych (MZ 25/10/2017).

W przypadku cyklosporyny wśród wskazań rejestracyjnych wymienia się „leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub niewskazane” (ChPL Equoral 2012). Z kolei w przypadku acytretyny wśród wskazań rejestracyjnych wymieniono „inne ciężkie, odporne na leczenie postaci zapalenia skóry, charakteryzujące się wadliwym i (lub) nadmiernym rogowaceniem” (ChPL Neotigason 2016), a w przypadku przedstawiciela glikokortykosteroidów doustnych, prednizonu - „kontaktowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry” (ChPL Encorton 2013). Zapisy takie mogą wskazywać, że leki te mogą być stosowane także u chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk opornym na leczenie kortykosteroidami miejscowymi, z uwagi na złożoność procesu diagnostycznego tej jednostki chorobowej i zachodzenie na siebie różnych fenotypów wyprysku.

Zastosowanie fototerapii jest objęte finansowaniem ze środków publicznych na mocy Zarządzenia nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna – kod pro-

cedury: 99.821; nazwa procedury: lecznicze naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry; kod produktu: 5.31.00.0000025 (NFZ 62/2017). Należy jednak zaznaczyć, że fotouczulacz wymagany przy naświetlaniu promieniami UV-A – psoralen (metoksalen) nie jest objęty finansowaniem we wskazaniu sCHE, a jedynie w ciężkiej łuszczycy plackowatej (*ChPL OxSORALEN 2014*).

W oparciu o powyższe, można przyjąć, że przynajmniej u części chorych acytretyna, cyklosporyna i prednizon są objęte refundacją w ramach rozważanego wskazania leczenia sCHE, natomiast stosowanie azatiopryny i metoksalenu nie jest objęte finansowaniem w przedmiotowym wskazaniu.

1.3. Wybór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego *Toctino*[®] (*ChPL Toctino 2017*) i projekcie programu lekowego (szczegółowy opis programu zamieszczono w rozdziale 1.5.3. 1.1.1.).

Produkt leczniczy *Toctino*[®] wskazany jest w do stosowania w grupie dorosłych chorych na ciężki, przewlekły wyprysk rąk, który nie odpowiada na leczenie silnymi kortykosteroidami miejscowymi (*ChPL Toctino 2017*).

Wnioskowany program lekowy zakłada objęcie leczeniem pacjentów spełniających następujące kryteria:

- pacjenci w wieku: 18 lat i powyżej
- pacjenci z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk (opornym na leczenie miejscowe silnymi kortykosteroidami), zdefiniowanym jako:
 - ciężki wyprysk potwierdzony oceną kliniczną (za pomocą skali *Physician Global Assessment scale*);
 - wyprysk rąk utrzymujący się > 3mies. mimo stosowanego leczenia lub nawracający ≥ 2 razy w ciągu ostatnich 12 miesięcy;
 - brak odpowiedzi na leczenie lub jedynie przemijająca odpowiedź na przynajmniej 4 tygodniową terapię miejscowymi silnymi kortykosteroidami, lub przeciwwskazania do zastosowania terapii miejscowymi kortykosteroidami.

W warunkach polskich leczenie ciężkiego wyprysku rąk opiera się na wskazaniach rejestracyjnych możliwych do zastosowania w II linii leczenia analizowanego problemu zdrowotnego (*Rozdział 1.2.4.*

1.4. Liczebność populacji docelowej

Populację docelową dla produktu leczniczego *Toctino*[®] stanowią pacjenci w wieku powyżej 18 lat z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk opornym na leczenie miejscowe silnymi kortykosteroidami. Populacja uwzględniona w analizie jest zgodna ze wskazaniem refundacyjnym określonym we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego *Toctino*.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej w pierwszej kolejności korzystano z danych źródłowych odnoszących się do populacji polskiej, w przypadku braku takich danych poszukiwano opublikowanych badań zawierających analogiczne dane dla populacji zagranicznych lub korzystano z danych dostarczonych przez wnioskodawcę.

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	• [Redacted]
• [Redacted]	• [Redacted]
• [Redacted]	• [Redacted]
• [Redacted]	• [Redacted]
• [Redacted]	• [Redacted]
• [Redacted]	• [Redacted]
• [Redacted]	• [Redacted]
• [Redacted]	• [Redacted]
• [Redacted]	• [Redacted]
• [Redacted]	• [Redacted]
• [Redacted]	• [Redacted]
• [Redacted]	• [Redacted]
• [Redacted]	• [Redacted]
• [Redacted]	• [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

22. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

1.5. Interwencja

1.5.1. Opis ocenianej interwencji – *Toctino*® (alitretynoina)

Zgodnie ze złożonym wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy *Toctino*® będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie, po spełnieniu kryteriów kwalifikacji do programu lekowego (szczegółowy opis programu zamieszczono w rozdziale 1.5.3.).

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 15 września 2017 r. (*ChPL Toctino 2017*).

Tabela 23. Opis ocenianej interwencji (alitretynoina), wybrane aspekty charakterystyki produktu leczniczego *Toctino*® (alitretynoina) zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (AOTMiT 2017).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Stiefel Laboratories (Ireland) Ltd, Finisklin Business Park, Sligo, Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	TOCTINO kapsułki miękkie 10 mg: 17605 TOCTINO kapsułki miękkie 30 mg: 17606
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 grudnia 2010 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 listopada 2014
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	15 września 2017 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna:	Inne leki dermatologiczne

Kod ATC

D11AH04

Właściwości farmakodynamiczne*Mechanizm działania*

Działanie farmakologiczne retynoidów można wyjaśnić jako ich wpływ na proliferację komórek, różnicowanie komórek, apoptozę, angiogenezę, rogowacenie, wydzielanie łoju i immunomodulację. Inaczej niż w przypadku innych retynoidów, które są specyficznymi agonistami receptora RAR albo receptora RXR, alitretynoina wiąże się z receptorami z obu grup. Mechanizm działania alitretynoiny w przewlekłym wyprysku rąk jest nieznan. Wykazano działanie immunomodulacyjne i przeciwzapalne alitretynoiny, które ma znaczenie w stanach zapalnych skóry. Alitretynoina hamuje wytwarzanie chemokin, które są zaangażowane w przechodzenie leukocytów do miejsca występowania stanu zapalnego skóry, redukuje ekspansję limfocytów T oraz komórek prezentujących antygen oraz hamuje proces różnicowania się komórek. Alitretynoina ogranicza działanie ligandów CXCR3 i chemokin CCL20, których ekspresja następuje w wypryskowych zmianach skórnych, w keratynocytach stymulowanych przez cytokiny i w komórkach śródbłonna skóry. Ponadto alitretynoina hamuje rozprzestrzenianie się podgrup leukocytów aktywowanych przez cytokiny i komórek prezentujących antygen. Zaobserwowano, że u ludzi alitretynoina tylko w minimalnym stopniu wpływa na wydzielanie łoju.

Właściwości farmakokinetyczne*Wchłanianie*

Alitretynoina jest substancją o małej rozpuszczalności i przepuszczalności z małą i zmienną biodostępnością. Na czczo alitretynoina nie jest wchłaniana z układu pokarmowego w sposób ciągły. Ekspozycja ogólnoustrojowa jest zdecydowanie (> dwukrotnie) zwiększona w przypadku przyjmowania leku z wysokotłuszczowym posiłkiem. Dane z badania in vitro w układzie pokarmowym sugerują, że ilość wchłoniętej alitretynoiny ulega zmianie wraz z ilością przyjętych tłuszczów (kiedy podaje się ją z posiłkiem o zawartości tłuszczu około 25% ilość wchłoniętej alitretynoiny jest mniejsza, niż w przypadku jej podania z posiłkiem zawierającym 40% czy 60% tłuszczu). W związku z tym, alitretynoinę należy przyjmować z głównym posiłkiem raz na dobę, najlepiej o tej samej porze w celu uzyskania maksymalnej ekspozycji. Po podaniu 30 mg alitretynoiny raz na dobę z posiłkiem zawierającym ok.40% tłuszczu, mediana T_{max} wyniosła 4 godziny, średnia wartość C_{max} wynosiła 177 ng/mL, a średnia wartość AUC(0-τ)wynosiła 405ng*hr/mL. Maksymalne stężenie alitretynoiny w osoczu (C_{max}) oraz ekspozycja (AUC) zwiększa się wraz ze zwiększeniem pojedynczej dawki z zakresu 5 mg do 150 mg. Wartość AUC dla alitretynoiny wzrasta proporcjonalnie wraz ze zwiększeniem dobowej dawki od 10 mg do 30 mg. C_{max} alitretynoiny może zwiększyć się mniej niż proporcjonalnie w stosunku do zwiększanej dawki.

Dystrybucja

Alitretynoina jest w 99,1% związana z białkami osocza. Objętość dystrybucji alitretynoiny jest większa niż objętość pozakomórkowa (14>L), lecz mniejsza niż całkowita zawartość wody w organizmie.

Metabolizm

Alitretynoina jest metabolizowana przez izoenzymy CYP2C9, CYP2C8 i CYP3A4 do 4-oksoalitretynoiny. Oba związki ulegają izomeryzacji do tretynoiny (lub izotretynoiny) oraz ich 4-oksometabolitów. Po podaniu doustnym alitretynoiny, 4-okso-alitretynoina jest głównym obserwowanym aktywnym metabolitem z AUC, stanowiącym >70% AUC związku macierzystego. Izomery alitretynoiny (tretynoina, izotretynoina) oraz 4-okso-alitretynoina (4-okso-tretynoina i 4-oksoizotretynoina) są drugorzędnymi metabolitami, odpowiadającymi za 12% ekspozycję na związek macierzysty. 4-Okso-alitretynoina, ulega glukuronidacji i jest wydalana z moczem. Nie ma żadnych spójnych, zależnych od czasu zmian (ani indukcji ani kumulacji) w farmakokinetyce alitretynoiny lub jej mierzalnych metabolitów.

Eliminacja

Alitretynoina jest retynoidem endogennym. Stężenia alitretynoiny powracają do endogennego poziomu w ciągu 2 do 3 dni po zaprzestaniu leczenia. W ciągu

Wybrane właściwości
farmakodynamiczne
i farmakokinetyczne

14 dni następuje całkowite wydalanie znakowanej izotopowo dawki alitretynoiny (eliminacja około 94% dawki). Materiał znakowany izotopowo był wydalany głównie z moczem, jako metabolity (63%, oraz <1% jako niezmieniony związek macierzysty), a w mniejszym stopniu (około 30% oraz < 1% jako związek niezmieniony macierzysty). Związek wydalany stanowi 6,5% dawki w moczu.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach

Farmakokinetyka alitretynoiny i jej mierzalnych metabolitów w populacjach specjalnych (otyłość, płeć, wiek i zaburzenia czynności nerek) były określane w badaniu z udziałem 32 pacjentów z postacią CHE umiarkowaną do ciężkiej, przyjmujących alitretynoinę przez 12 do 24 tygodni. Ta analiza wykazała co następuje:

Otyłość

Zwiększona masa ciała lub BMI nie ma klinicznie znaczącego wpływu na zmianę ekspozycji na alitretynoinę lub 4-okso-alitretynoinę.

Płeć

Nie ma klinicznie znaczących różnic powiązanych z płcią, w odniesieniu do AUC i Cmax dla alitretynoiny oraz 4-okso-alitretynoiny.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne dotyczące stosowania u osób starszych są ograniczone (n=6 powyżej 60. roku życia i n=3 powyżej 65. roku życia), jednak nie zaobserwowano związku pomiędzy podeszłym wiekiem i AUC czy Cmax alitretynoiny i 4-okso-alitretynoiny, w zależności od dawki. Długofalowy model odpowiedzi na podaną dawkę, uzyskany na podstawie badań klinicznych skuteczności wykazuje, że u pacjentów w podeszłym wieku (n=126,) odpowiedź na leczenie jest szybsza i silniejsza i są oni mniej podatni na nawroty choroby, lecz są bardziej narażeni na wystąpienie zwiększonego stężenia trójglicerydów między 12. a 16. tygodniem leczenia.

Zaburzenia czynności nerek

Dane farmakokinetyczne u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie są dostępne, jednak nie mają one wpływu na farmakokinetykę alitretynoiny przy średnim AUC na poziomie 342 (zakres: 237-450) i 312 (195-576) ng*/mL u osób z klirensem kreatyniny na poziomie 60-90 mL/min (n=8) lub 90 mL/min (n=23) i jest odpowiednio znormalizowana dla dawki 30 mg alitretynoiny. Cmax i AUC(0-τ) 4-okso-alitretynoiny mogą być nieco zwiększone u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, chociaż wynik jest niewielki (<20%).

Nie ma dostępnych danych dotyczących osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl <30 mL/min) lub schyłkową chorobą nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne, przeprowadzone u 8 pacjentów z marskością wątroby i wartością w skali Childa-Pugha A (łagodna, n=6) albo B (umiarkowana, n=2), dopasowanych pod względem płci, wieku, wzrostu i masy ciała pokazują, że nie ma klinicznie istotnych różnic pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności wątroby, a zdrowymi, w zakresie wartości alitretynoiny Cmax (odpowiednio średnie ± standardowe odchylenie [SD]: 101 ± 40 ng/mL vs 144 ± 40 ng/mL) lub AUC (odpowiednio średnie ± SD: 248 ± 116 ng/mL vs 314 ± 86 ng/mL). Wartości Cmax (odpowiednio średnie ± SD: 30 ± 20 ng/mL vs 56 ± 25 ng/mL) i AUC (odpowiednio średnie ± SD: 162 ± 82 ng/mL vs 219 ± 49 ng/mL) dla 4-okso-alitretynoiny są niższe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma dostępnych danych dla osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, a dane dotyczące osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone.

Nie badano farmakokinetyki alitretynoiny u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Produkt leczniczy TOCTINO jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, który nie odpowiada na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego. Odpowiedź na leczenie jest bardziej prawdopodobna u pacjentów, u których wyprysk ma głównie cechy hiperkeratotyczne, niż u tych, u których wyprysk występuje przeważnie w postaci potówki.

Zarejestrowane wskazania

**Specjalne ostrzeżenia i
środki ostrożności doty-
czące stosowania**

Produkt leczniczy TOCTINO powinien być przepisywany wyłącznie przez dermatologa lub lekarza mającego doświadczenie w zakresie stosowania retynoidów o działaniu ogólnym, w pełni rozumiejących ryzyko związane z leczeniem retynoidami o działaniu ogólnym i wymagania w zakresie monitorowania pacjentów. Kobietom w wieku rozrodczym produkt leczniczy TOCTINO należy wypisywać w ilości ograniczonej do 30 dni leczenia; kontynuacja leczenia wymaga wydania nowej recepty. Najlepiej, aby test ciążowy, wypisanie recepty i zrealizowanie recepty na produkt leczniczy TOCTINO nastąpiło tego samego dnia. Zrealizowanie recepty na produkt leczniczy TOCTINO powinno nastąpić w ciągu maksymalnie 7 dni od daty wypisania recepty.

Program Zapobiegania Ciąży

Ten produkt leczniczy ma działanie TERATOGENNE. Produkt leczniczy TOCTINO jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione zostały wszystkie poniższe warunki Programu Zapobiegania Ciąży:

- Pacjentka rozumie ryzyko działań teratogennych.
- Pacjentka rozumie konieczność ścisłej comiesięcznej obserwacji.
- Pacjentka rozumie i akceptuje konieczność stosowania skutecznej, nieprzerywanej antykoncepcji przez 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie trwania leczenia i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia. Należy stosować co najmniej jedną, a najlepiej dwie uzupełniające się metody antykoncepcji, w tym metodę mechaniczną.
- Nawet jeśli u pacjentki nie występuje miesiączkowanie, powinna przestrzegać wszystkich zaleceń w zakresie skutecznej antykoncepcji.
- Pacjentka powinna być w stanie stosować skuteczne środki antykoncepcji.
- Pacjentka powinna zostać poinformowana o potencjalnym wpływie leku na ciążę i konsekwencjach zajścia w ciążę, być ich świadoma oraz rozumieć konieczność szybkiej konsultacji z lekarzem w razie ryzyka zajścia w ciążę.
- Pacjentka rozumie i akceptuje konieczność poddania się testom ciążowym przed leczeniem, w trakcie i 5 tygodni po zakończeniu leczenia.
- Pacjentka poświadcza, że zrozumiała zagrożenia i niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego TOCTINO.

Postanowienia te dotyczą również kobiet, które nie są obecnie aktywne seksualnie, chyba że lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy uzna, iż istnieją jednoznaczne powody wskazujące, że nie ma ryzyka zajścia w ciążę. Lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy powinien upewnić się, że:

- Pacjentka przestrzega wymagań dotyczących zapobiegania ciąży podanych powyżej i potwierdziła, że zrozumiała te zagadnienia.
- Pacjentka potwierdziła zapoznanie się z wyżej wymienionymi wymaganiami.
- Pacjentka stosowała co najmniej jedną, a najlepiej dwie metody skutecznej antykoncepcji, w tym metodę mechaniczną przez co najmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia i będzie kontynuować stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie całego okresu leczenia oraz co najmniej przez 1 miesiąc po zaprzestaniu leczenia.
- Ujemny wynik testu ciążowego uzyskano przed leczeniem, w trakcie leczenia i 5 tygodni po zakończeniu leczenia. Należy udokumentować terminy i wyniki testów ciążowych.

Antykoncepcja

Pacjentkom należy przekazać kompleksowe informacje na temat zapobiegania ciąży i skierowanie w celu uzyskania porady w sprawie antykoncepcji, jeśli nie stosują one skutecznej antykoncepcji. Jako niezbędne minimum pacjentki, które mogą zajść w ciążę powinny stosować co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji. Najlepiej byłoby, gdyby pacjentka stosowała dwie uzupełniające się metody antykoncepcji, w tym metodę mechaniczną. Antykoncepcję należy kontynuować przez co najmniej 1 miesiąc po zakończeniu leczenia produktem leczniczym TOCTINO, nawet w przypadku braku miesiączki.

Testy ciążowe

Zgodnie z miejscową praktyką, zalecane jest przeprowadzenie nadzorowanych przez personel medyczny testów ciążowych o minimalnej czułości 25 mIU/ml w ciągu pierwszych 3 dni cyklu menstruacyjnego w sposób opisany poniżej.

Miesiąc przed rozpoczęciem terapii: Aby upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży przed rozpoczęciem stosowania antykoncepcji, zalecane jest przeprowadzenie wstępnego testu ciążowego nadzorowanego przez personel medyczny oraz odnotowanie jego terminu i wyniku. U pacjentek, u których nie występują

regularne miesiączki, termin takiego testu ciążowego należy ustalić uwzględniając aktywność seksualną pacjentki. Test ten powinien być przeprowadzony około 3 tygodni po ostatnim odbytym przez pacjentkę stosunku płciowym, podczas którego nie stosowano antykoncepcji. Lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy powinien zadbać o edukację pacjentki w zakresie zagadnień antykoncepcji.

Na początku leczenia: Nadzorowany przez personel medyczny test powinien być również przeprowadzony w trakcie konsultacji, gdy przepisywany jest produkt leczniczy TOCTINO, lub w ciągu 3 dni przed wizytą u lekarza wystawiającego receptę na ten produkt leczniczy; z testem należy poczekać do czasu, aż pacjentka będzie stosować skuteczną metodę antykoncepcji przez okres co najmniej 1 miesiąca. Test ma na celu upewnienie się, że pacjentka nie jest w ciąży w momencie rozpoczynania leczenia produktem leczniczym TOCTINO.

Wizyty kontrolne: Wizyty kontrolne należy przeprowadzać w 28-dniowych odstępach. Należy ustalić konieczność przeprowadzenia wielokrotnych comiesięcznych testów ciążowych nadzorowanych przez personel medyczny, biorąc pod uwagę między innymi aktywność seksualną pacjentki i ostatnie cykle miesiączkowania (zaburzenia miesiączkowania, nieregularne miesiączkowanie lub całkowity brak miesiączek). Gdy jest to wskazane, kontrolne testy ciążowe należy przeprowadzić w dniu wizyty, w celu przepisania produktu leczniczego lub w ciągu 3 dni przed wizytą u lekarza wystawiającego na niego receptę.

Zakończenie leczenia: Pięć tygodni po zakończeniu leczenia, u kobiet należy wykonać końcowy test ciążowy, aby wykluczyć ciążę.

Ograniczenia dotyczące przepisywania i wydawania produktu leczniczego

Kobietom w wieku rozrodczym alitretynoinę należy przepisywać w ilości ograniczonej do 30 dni leczenia, a kontynuacja leczenia wymaga wydania nowej recepty. Najlepiej, aby test ciążowy, wypisanie recepty i zrealizowanie recepty na alitretynoinę nastąpiło tego samego dnia. Zrealizowanie recepty na alitretynoinę powinno nastąpić maksymalnie w ciągu 7 dni od daty wypisania recepty.

Pacjenci płci męskiej

Niewielkie ilości alitretynoiny (powyżej poziomu endogennej) oznaczono w spermie niektórych zdrowych ochotników przyjmujących alitretynoinę w dawce 40 mg, a akumulacja leku w spermie nie jest przewidywana. Zakładając całkowite wchłanianie leku przez pochwę, takie ilości leku miałyby pomijalny wpływ na endogenne stężenia leku w osoczu partnerek pacjentów lub płodu i z tego względu nie wydaje się, aby stanowiły ryzyko dla płodu, jeśli partnerka jest w ciąży. W oparciu o obserwacje pozakliniczne ustalono, że płodność u mężczyzn może zostać upośledzona wskutek leczenia produktem leczniczym TOCTINO. Pacjenci płci męskiej powinni pamiętać, że nie wolno odstępować produktu leczniczego żadnej innej osobie, a szczególnie kobietom.

Dodatkowe środki ostrożności

Pacjentów należy pouczyć, aby nigdy nie przekazywali tego produktu leczniczego innej osobie i aby zwrócili wszelkie nieużyte kapsułki farmaceutyczne po zakończeniu leczenia. Pacjenci nie powinni być dawcami krwi w trakcie terapii i przez 1 miesiąc po zaprzestaniu przyjmowania produktu leczniczego TOCTINO, z powodu potencjalnego zagrożenia dla płodu u pacjentki w ciąży otrzymującej transfuzję krwi.

Materiały edukacyjne

Aby pomóc w zapobieganiu ekspozycji płodu na działanie alitretynoiny lekarzom wypisującym receptę, farmaceutom i pacjentom, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego udostępni materiały edukacyjne w celu zwiększenia skuteczności ostrzeżeń o teratogenności produktu leczniczego TOCTINO, udzielenia porad na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem terapii tym produktem i poinformowania o konieczności przeprowadzania testów ciążowych. Wszyscy pacjenci, zarówno mężczyźni, jak i kobiety, powinni otrzymać wyczerpujące informacje na temat ryzyka teratogennego i rygorystycznych metod zapobiegania ciąży, które podano w Programie Zapobiegania Cięży.

Zaburzenia psychiczne

U pacjentów leczonych retinoidami o działaniu ogólnym, w tym alitretynoiną, zgłaszane były: depresja, nasilenie się depresji, stany lękowe, tendencje do agresji, wahania nastroju, objawy psychotyczne i bardzo rzadko myśli samobójcze, próby samobójcze i samobójstwo. W związku z tym, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TOCTINO oraz w trakcie każdej wizyty kontrolnej w czasie terapii, należy zapytać pacjenta o występowanie wszelkich zaburzeń psychicznych, depresji lub wahań nastroju. Pacjenci powinni zaprzestać stosowania produktu leczniczego TOCTINO, jeśli pojawi się u nich depresja, wahania

nastroju, psychoza lub skłonność do agresji. Pacjenci powinni być monitorowani aż do czasu ustąpienia powyższych objawów. Uprzedzenie rodziny lub przyjaciół o możliwości wystąpienia takich objawów, może być pomocne w rozpoznaniu pogorszenia się stanu zdrowia psychicznego. Jednakże przerwanie podawania produktu leczniczego *TOCTINO* może nie być wystarczającym działaniem, aby złagodzić te objawy, dlatego konieczna może być dalsza ocena psychiatryczna.

Promieniowanie UV

Działanie promieniowania ultrafioletowego jest potęgowane przez terapię retynoidami, dlatego pacjenci powinni unikać nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne i nienadzorowane korzystanie z solarium. W razie konieczności należy stosować preparat ochronny, o dużej wartości współczynnika ochrony przed światłem, co najmniej SPF 15.

Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej

Pacjentom, u których wystąpi suchość skóry i ust, należy doradzić stosowanie kremu lub mleczka nawilżającego do skóry oraz balsamu do ust.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Leczenie przy użyciu innych retynoidów o działaniu ogólnym było związane ze zmianami kostnymi, w tym z przedwczesnym zamknięciem nasady kości, hiperostozą, zwapnieniem ścięgien i więzadeł. U pacjentów leczonych alitretynołą obserwowano ból mięśni, ból stawów i zwiększoną aktywność kinazy fosfokreptynowej w surowicy krwi.

Zaburzenia oka

Leczeniu alitretynołą towarzyszyła suchość oczu. Objawy zwykle ustępowały po przerwaniu leczenia. Suchość oczu można złagodzić, stosując maść do oczu lub tzw. sztuczne łzy. Może pojawić się nietolerancja soczewek kontaktowych, wymagająca od pacjenta noszenia w trakcie leczenia okularów. Leczenie retynoidami o działaniu ogólnym było związane ze zmętnieniem rogówki i zapaleniem rogówki. U pacjentów leczonych alitretynołą zaobserwowano osłabienie zdolności widzenia w nocy. Objawy te zwykle ustępowały po przerwaniu leczenia. Pacjenci, u których wystąpiły problemy ze wzrokiem, powinni zostać skierowani do okulisty. Konieczne może być odstawienie leczenia alitretynołą.

Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe

Leczenie retynoidami o działaniu ogólnym, w tym alitretynołą, było związane wystąpieniem przypadków łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, przy czym część tych przypadków dotyczyła pacjentów jednocześnie przyjmujących tetracykliny. Objawy przedmiotowe i podmiotowe łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego obejmują ból głowy, nudności i wymioty, zaburzenia widzenia i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. Pacjenci, u których pojawią się objawy łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, powinni natychmiast przerwać stosowanie alitretynoiny.

Metabolizm lipidów

Stosowaniu alitretynoiny towarzyszyło zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów w osoczu krwi. Należy monitorować stężenie cholesterolu i trójglicerydów w surowicy (na czczo). Należy przerwać stosowanie alitretynoiny, jeśli nie można utrzymać hipertrójglicerydemii na dopuszczalnym poziomie.

Zapalenie trzustki

Należy zaprzestać stosowanie produktu leczniczego *TOCTINO* jeśli wystąpią objawy zapalenia trzustki. Poziomy stężenia trójglicerydów powyżej 800 mg/dl (9 mmol/l) są czasami związane z ostrym zapaleniem trzustki, które może skończyć się zgonem.

Czynność tarczycy

U pacjentów otrzymujących alitretynołą zaobserwowano zmiany wyników testów czynnościowych tarczycy, najczęściej odwracalne zmniejszenie poziomów stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) i wolnej tyroksyny (T4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Leczenie innymi retynoidami o działaniu ogólnym było związane z przemijającym i odwracalnym zwiększeniem aktywności transaminaz. W przypadku utrzy-

<p>Warunki dostępności</p> <p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowej interwencji</p> <p>Czas stosowania wnioskowanej interwencji</p>	<p>mującego się, istotnego klinicznie zwiększenia aktywności transaminaz, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.</p> <p>Zaburzenia żołądka i jelit</p> <p>Stosowanie retynoidów o działaniu ogólnym, w tym alitretynoiny, jest związane z występowaniem zapalenia jelit (w tym miejscowego zapalenia jelita krętego) u pacjentów bez zaburzeń jelitowych w wywiadzie. Jeśli zaobserwowana zostanie ciężka biegunka należy rozważyć rozpoznanie zapalenia jelit i natychmiast przerwać stosowanie alitretynoiny.</p> <p>Reakcje alergiczne</p> <p>Rzadko zgłaszano reakcje anafilaktyczne podczas stosowania retynoidów o działaniu ogólnym, w niektórych przypadkach po wcześniejszej ekspozycji na retynoidy stosowane miejscowo. Reakcje alergiczne skóry są zgłaszane niezbyt często. Zgłaszano poważne przypadki alergicznego zapalenia naczyń, często z plamicą (siniaki i czerwone wykwity) na kończynach, i pozaskórnych zmian chorobowych. Ciężkie reakcje alergiczne wymagają przerwania leczenia i ścisłego monitorowania.</p> <p>Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka</p> <p>U pacjentów z cukrzycą, otyłością, czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej lub zaburzeniami metabolizmu lipidów poddawanych leczeniu z zastosowaniem alitretynoiny konieczne mogą być częstsze kontrole stężenia lipidów w surowicy i (lub) stężenia glukozy we krwi.</p> <p>Sorbitol</p> <p>Kapsułki <i>TOCTINO</i> zawierają sorbitol. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, nie powinni stosować tego produktu leczniczego.</p> <p>Wnioskowana interwencja ma być dostępna i refundowana w ramach programu lekowego (założenia proponowanego programu lekowego zostały zawarte w <i>Rozdział 1.5.3.</i>)</p> <p>Produkt leczniczy <i>TOCTINO</i> powinien być przepisywany wyłącznie przez dermatologa lub lekarza mającego doświadczenie w zakresie stosowania retynoidów o działaniu ogólnym, w pełni rozumiejących ryzyko związane z leczeniem retynoidami o działaniu ogólnym i wymagania w zakresie monitorowania pacjentów</p> <p>Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego czas trwania leczenia w jego ramach wynosi 12 do 24 tygodnie w zależności od odpowiedzi na leczenie.</p>
---	--

1.5.2. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie żadna postać alitretynoiny nie jest refundowana w warunkach polskich (*MZ 25/10/2017*).

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
a) [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	1. [Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

1.6. Rekomendacje agencji HTA

1.6.1. Rekomendacje AOTMIT

Produkt leczniczy *Toctino*[®] nie był poddany ocenie przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

1.6.2. Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego *Toctino* (alitretynoina) w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, który nie odpowiada na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) – Wielka Brytania (Anglia i Walia);
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC) – Wielka Brytania (Szkocja);
- *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) – Wielka Brytania (Walia);
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) – Niemcy;
- *Haute Autorité de Santé* (HAS) – Francja;
- *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE) – Irlandia;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) – Kanada;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) – Australia;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) – Nowa Zelandia.

Dane dotyczące alitretynoiny odnaleziono na stronach HAS, AWMSG, SMC, NICE i CADTH – wyniki wyszukiwania zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla alitretynoiny.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data rekomendacji	Rekomendacja dot. stosowania <i>Toctino</i> w leczeniu szpitalnym i przez inne podmioty publiczne			Uwagi
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
Francja	<i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS)	2009, 2014, 2016	+	bd.	bd.	bd.
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> (NCPE)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data rekomendacji	Rekomendacja dot. stosowania <i>Toctino</i> w leczeniu szpitalnym i przez inne podmioty publiczne			
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	lek refundowany bez poddania ocenie (wyjaśnienie poniżej)
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	2009	+	bd.	bd.	bd.
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	2008	bd.	bd.	bd.	decyzję odroczone ze względu na planowaną ocenę NICE
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	2009	bd.	+/-	bd.	refundacja w ramach wskazania rejestracyjnego po spełnieniu dodatkowych warunków (wyjaśnienie poniżej)
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	2011	bd.	+/-	bd.	refundacja w ramach wskazania rejestracyjnego po spełnieniu dodatkowych warunków (wyjaśnienie poniżej)
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

Ekspert francuskiej agencji **Haute Autorité de Santé** wydali trzy dokumenty oceniające skuteczność alitretynoiny kolejno w 2009, 2014 i 2016 roku. Pierwsza rekomendacja pochodząca z 2009 r. stanowiła pozytywną opinię dotyczące finansowania produktu leczniczego *Toctino*[®] w ramach listy leków refundowanych do stosowania w leczeniu szpitalnym i przez inne podmioty publiczne, z refundacją na poziomie 65%. Z uwagi na teratogenność leku Komisja Przejrzystości (*Commission de la Transparence*) zarekomendowała ponadto, że lek powinien być ordynowany przez dermatologów, wyrażając także oczekiwanie na dalszą, długoterminową ocenę leku. W ocenie korzyści klinicznej (z fr. *Service médical rendu*, SMR) Komisja Przejrzystości wskazywała na istnienie niezaspokojonej potrzeby klinicznej wśród chorych z przewlekłym wypryskiem rąk, który jest oporny na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego oraz istnienie obciążenia społecznego, jednocześnie nie uznając tego obszaru za priorytet z punktu widzenia zdrowia publicznego. Z tego względu przyjęto, że

produkt leczniczy *Toctino* będzie miał umiarkowany wpływ na chorobowość (*morbidity*), zauważając jednocześnie, że w chwili oceny nie jest możliwe jednoznaczne wnioskowanie o wpływie na jakość życia chorych, profil kliniczny pacjentów włączanych do badania klinicznego może różnić się od charakterystyk chorych leczonych w praktyce klinicznej, a ponadto wnioskowanie o profilu bezpieczeństwa leku w leczeniu podtrzymującym jest obarczone niepewnością. Z uwagi na fakt, że w leczeniu sCHE dostępne są nieliczne opcje terapeutyczne Komisja Przejrzystości uznała korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania alitretynoiny za istotną (*important*). W trakcie oceny poprawy rzeczywistych korzyści klinicznych (z fr. *Amélioration du service médical rendu*, ASMR), z uwagi na brak możliwości porównania preparatu *Toctino* z aktywnym komparatorem uznano, że stosowanie leku nie przynosi dodatkowych korzyści w populacji docelowej w porównaniu z istniejącą praktyką kliniczną (poziom V wg. ASMR), zauważając jednocześnie, że lek ten stanowi użyteczną opcję terapeutyczną (*HAS 2009*). W 2014 r. w związku z koniecznością odnowienia rejestracji produkt leczniczy *Toctino* został poddany kolejnej ocenie przez HAS. Na mocy opinii Komisji Przejrzystości, opartej o wyniki próby *HANDEL* oraz wyniki obserwacji postmarketingowej w próbie PMS prowadzonej wśród chorych francuskich, utrzymano zarówno sposób i poziom refundacji, jak i ocenę SMR i ASMR (*HAS 2014*). Pomimo zastrzeżeń komisja HAS po kolejnej analizie skuteczności wydała w 2016 roku kolejną pozytywną opinię dotyczącą słuszności stosowania alitretynoiny w leczeniu ciężkiego, przewlekłego wyprysku skóry u dorosłych, opornego na miejscowe leczenie sterydami (*HAS 2016*).

Podobnie na stronach internetowych szkockiej agencji **Scottish Medicines Consortium** odnaleziono pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania preparatu *Toctino* w leczeniu dorosłych chorych z sCHE, który nie odpowiada na leczenie za pomocą silnych kortykosteroidów do stosowania miejscowego, z zaznaczeniem, że lek ten powinien być wydawany przez apteki przyszpitalne. Rekomendacja ta została oparta na wynikach badania *BACH* porównującego alitretynoinę z placebo, w którym wykazano wyższość (*superiority*) leku w zakresie głównego punktu końcowego, jakim była odpowiedź kliniczna wg skali *Physicians Global Assessment* (PGA) rozumiana jako brak obecności zmian lub nikła zmiany chorobowe na rękach w momencie zakończenia terapii. W uzasadnieniu decyzji uwzględniono również wyniki analizy użyteczności kosztów, w której porównywano alitretynoinę z cyklosporyną uzyskując wartość ICER 11 803 £/QALY przy wzroście kosztów o 1 949 £ i zysku QALY 0,165 oraz dodatkowo wynikach analizy minimalizacji kosztów porównującej alitretynoinę z szeregiem innych leków stosowanych w II linii, w tym z fototerapią, co w opinii SMC pozwoliło na wykazanie efektywności kosztowej terapii. Dodatkowo w oparciu o analizę wpływu na budżet, eksperci SMC wskazywali na oszczędności płynące z zmniejszenia ilości wykonywanych sesji fototerapii (*SMC 2009*).

Na stronie **All Wales Medicines Strategy Group** zamieszczono informację o odroczeniu decyzji dotyczącej produktu leczniczego *Toctino* ze względu na planowaną ocenę **National Institute for Health and Clinical Excellence (AWMSG 2008)**. W odnalezionych wytycznych tej agencji zarekomendowano stosowanie alitretynoiny w ramach wskazania rejestracyjnego, jako opcji terapeutycznej dla osób dorosłych z sCHE nieodpowiadającym na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego, jeśli spełnione są następujące warunki:

- ciężkość choroby została określona za pomocą skali PGA i
- wartość DLQI (z ang. *Dermatology Life Quality Index*) ≥ 15 .

Zgodnie z zaleceniami NICE leczenie alitretynołą powinno zostać przerwane, jeśli:

- wystąpiła odpowiedź kliniczna (brak obecności zmian lub nikłe zmiany chorobowe na rękach) lub
- wyprysk pozostaje ciężki (w ocenie wg skali PGA) po 12 tygodniach terapii lub
- odpowiedź kliniczna (brak obecności zmian lub nikłe zmiany chorobowe na rękach) nie została osiągnięta po 12 tygodniach terapii (*NICE 2009*).

Eksperti NICE wskazali również, że terapia preparatem *Toctino* powinna być prowadzona i monitorowana przez dermatologa lub innego lekarza z doświadczeniem w leczeniu chorych z sCHE i stosowaniem retinoidów systemowych. Dodatkowo pracownicy służby zdrowia podczas korzystania ze skali DLQI powinni wziąć pod uwagę wszelkie ograniczenia fizyczne, sensoryczne lub trudności w uczeniu się lub inne trudności komunikacyjne, które mogą wpływać na udzielanie odpowiedzi. W takich przypadkach powinni oni upewnić się, że pomiar DLQI jest nadal wystarczająco dokładny (*NICE 2009*).

Również eksperci **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health**, w oparciu o wyniki badania *BACH* rekomendowali finansowanie produktu leczniczego *Toctino* w ramach wskazania rejestracyjnego po spełnieniu następujących kryteriów:

- potwierdzenia nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego przez okres przynajmniej 8 tygodni i
- wydawania leku przez dermatologa (co uzasadniono brakiem „złotego standardu” w diagnostyce sCHE oraz potencjalnym działaniem teratogennym leku i możliwości jego stosowania *off-label*) i
- zapewnienia obniżenia jego ceny (w opinii ekspertów istniała niepewność związana z oszacowaniem efektywności kosztowej terapii przedstawionym przez wnioskodawcę z uwagi na niewykazanie poprawy jakości życia chorych) (*CADTH 2011*).

Należy jednak zauważyć, że organizacja zrzeszająca pacjentów z sCHE, która brała udział w przygotowaniu rekomendacji podkreślała w swojej opinii oczekiwanie na terapię zmniejszającą odczuwany przez chorych dyskomfort (ból, swędzenie, kłucie i pieczenie) oraz zwiększającą ich zdolność do posługiwania się rękami w trakcie zajęć codziennych w domu oraz w miejscu pracy (*CADTH 2011*).

Według niemieckiego prawodawstwa formalnej ocenie zgodnie z *German Social Code, Book Five (SGB V)* podlegają leki zarejestrowane po dacie wejścia w życie tego aktu prawnego, czyli po 1 stycznia 2011 r., zawierające w swoim składzie nowe substancje czynne (*G-BA 2016*). W związku z faktem, iż produkt leczniczy *Toctino* uzyskał rejestrację lokalną w Niemczech już w 2008 r. (*Basilea 2008*) nie jest objęty tym obowiązkiem. Rekomendowano stosowanie alitretynoiny w leczeniu ciężkich postaci wyprysku rąk u dorosłych pacjentów na podstawie badań klinicznych przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów, które dowiodły skuteczności preparatu i wykazały korzystny profil bezpieczeństwa. Nie przeprowadzono analizy kosztowej produktu (*Molin 2008*).

Data ostatniego wyszukiwania: 7 listopad 2017 r.

1.7. Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych **możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu**, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. **istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię**.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej terapią z wyboru w ciężkim przewlekłym wyprysku rąk, zalecaną po niepowodzeniu leczenia silnymi kortykosteroidami miejscowymi, jest **alitretynoina**, będąca przedmiotem niniejszej analizy. Warto zauważyć, że we wszystkich z odnalezionych wytycznych autorzy podkreślali, że jest to jedyny lek zarejestrowany do stosowania w wyprysku rąk, a ponadto jako jedyny ma udowodnioną skuteczność w tym wskazaniu oraz dostępne wiarygodne badania z randomizacją. W dalszej kolejności, jako terapie możliwe do zastosowania w leczeniu II linii wytyczne wymieniają:

- fototerapię dłoni – PUVA (*Diepgen 2015, Menné 2011, Lynde 2010, de León 2015, English 2009*) lub UVB (*Diepgen 2015, Menné 2011, Lynde 2010*),
- cyklosporynę (*Diepgen 2015, Menné 2011, English 2009*),
- azatioprynę (*Diepgen 2015, Menné 2011, English 2009*),
- metotreksat (*Diepgen 2015, Menné 2011*),
- acytretynę (*Diepgen 2015, Menné 2011, English 2009*),
- mykofenolan mofetylu (*Menné 2011*) lub
- takrolimus (*English 2009*).

Spośród leków zalecanych wytycznymi klinicznymi w II linii terapii wyprysku rąk finansowaniem ze środków publicznych objęte są wszystkie substancje czynne, z wyjątkiem alitretynoiny. Należy jednak zauważyć, że zakresy wskazań objętych refundacją oraz wskazania rejestracyjne poszczególnych preparatów nie odnoszą się wprost do wyprysku rąk, a tylko niektóre z leków (cyklosporyna i acytretyna) zarejestrowane są we wskazaniach zbliżonych tj. takich, które ze względu na brak jednoznacznej klasyfikacji wyprysku rąk i złożoność procesu diagnostycznego mogłyby być traktowane jako podtypy tej jednostki chorobowej.

Mykofenolan mofetylu i takrolimus były wymienione jedynie w pojedynczych wytycznych w końcowych liniach leczenia, należy zaznaczyć, że są to leki stosowane celem zapobiegania odrzucenia przeszczepu oraz w chorobach autoimmunologicznych i wskazania rejestracyjne uniemożliwiają ich zastosowanie w leczeniu wyprysku rąk, jak i ogólnie ciężkich chorób skóry oraz wydawane są na receptę do zastrzeżonego stosowania (Rpz) i ich ordynacja jest ściśle kontrolowana.

Z kolei zastosowanie fototerapii jest objęte finansowaniem ze środków publicznych na mocy Zarządzenia nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna – kod procedury: 99.821; nazwa procedury: lecznicze naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry; kod produktu: 5.31.00.0000025 (NFZ 62/2017/DSOZ). Należy jednak zaznaczyć, że fotouczulacz wymagany przy naświetlaniu promieniami UV-A – psoralen (metoksalen) nie jest objęty finansowaniem we wskazaniu sCHE, a jedynie w ciężkiej łuszczycy plackowatej.

W przypadku glikokortykosteroidów systemowych w wytycznych wskazano, że możliwe jest krótkotrwałe zastosowanie w przypadku konieczności szybkiego osiągnięcia efektu w ostrych objawach, ale ze względu na liczne działania niepożądane nie znajdują miejsca w leczeniu przewlekłym.

Podobnie w odnalezionych wytycznych refundacyjnych w procesach oceny alitretynoiny agencje HTA wskazywały na różne aktywne komparatory – najczęściej jako komparatory identyfikując fototerapię (NICE 2009, SMC 2009, HAS 2014, HAS 2016), a w dalszej kolejności na immunosupresanty stosowane systemowo: cyklosporynę (CADTH 2011, NICE 2009, SMC 2009, HAS 2016), azatioprynę (NICE 2009, SMC 2009) czy takrolimus (SMC 2009).

W praktyce klinicznej, biorąc pod uwagę brak refundacji alitretynoiny w polskich warunkach, oraz ograniczoną dostępność dowodów na skuteczność kliniczną innych terapii systemowych, zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa oraz często konieczność ich stosowania poza zarejestrowanymi wskazaniami, znaczący odsetek pacjentów jako jedyne postępowanie będzie kontynuował leczenie miejscowe (które można określić biorąc pod uwagę powyższe jako SoC – *Standard of Care*), obejmujące przede wszystkim emolienty (leczenie alitretynoiną będzie rozważane w momencie potwierdzenia braku skuteczności klinicznej silnych miejscowych kortykosteroidów, zatem dalsze ciągłe ich stosowanie będzie w tym momencie bezcelowe, ponadto uwzględniając zapisy rejestracyjne o braku możliwości ich przelekłeko stosowania ze względu na działania niepożądane, jak atrofia i ścięczenie skóry). W dłuższym horyzoncie, przy braku możliwości zastosowania leczenia systemowego, terapia miejscowa może obejmować kolejne próby włączenia inhibitorów kalcyneuryny (leki o ograniczonej skuteczności klinicznej) i ewentualnie, po okresie kilku tygodni przerwy w leczeniu ze względu na

działania niepożądane, ponowne próby stosowania miejscowych steroidów o uprzednio odnotowanej ograniczonej skuteczności.

Z uwagi na powyższe jako właściwe komparatory dla alitretynoiny w szerokim ujęciu należy przyjąć:

- **Kontynuację leczenia miejscowego** (emolienty, z lub bez placebo dla alitretynoiny) – postępowanie o ograniczonej skuteczności (brak wcześniejszej odpowiedzi), ale dotyczące 32% chorych w polskich warunkach ze względu na brak refundacji alitretynoiny (jedynej opcji zarejestrowanej w przedmiotowym wskazaniu, o udowodnionej skuteczności) oraz ograniczoną dostępność dowodów na skuteczność kliniczną innych terapii, zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa oraz często konieczność ich stosowania poza zarejestrowanymi wskazaniami;
- **Fototerapię (PUVA)** – zalecana przez wszystkie wytyczne praktyki klinicznej, uwzględniona również w ocenach innych agencji HTA [redacted], że psoralen wchodzący w skład procedury nie jest objęty finansowaniem w tym wskazaniu, konieczność stosowania *off-label*;
- **Acytretynę** – zarejestrowana do leczenia łuszczycy (postać erytrodermiczna oraz uogólniona lub miejscowa krostkowa) oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry (np. wrodzona rybia łuska, łupież czerwony mieszkowy, choroba Dariera i inne zaburzenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia). Uznana za komparator dla alitretynoiny, ponieważ w wytycznych praktyki klinicznej została wymieniona jako zalecane leczenie u pacjentów z wypryskiem rąk (szczególnie hiperkeratotycznym) po niepowodzeniu terapii I linii. [redacted] nie ma jednoznacznego wskazania refundacyjnego w docelowej populacji chorych, ale może być objęta częściowo finansowaniem;
- **Cyklosporynę** – zarejestrowaną do stosowania podczas procedur przeszczepiania narządów, w celu zapobiegania odrzucaniu przeszczepu, leczenia endogennego zapalenia błony naczyniowej oka, zespołu nerczycowego, reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycy i atopowego zapalenia skóry. Zaliczono cyklosporynę do grupy komparatorów dla alitretynoiny, ponieważ wytyczne zagraniczne zalecają jej długoterminowe stosowanie u chorych z rozpoznaniem wyprysku rąk po nieskuteczności I lub II linii leczenia, uwzględniana jako komparator w agencjach HTA, [redacted], brak jednoznacznego wskazania refundacyjnego, możliwość finansowania u części chorych;

- **Azatioprynę** – zarejestrowaną do leczenia chorób o podłożu autoimmunologicznym (np. toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów itd.) oraz stosowaną po przeszczepieniu narządów takich jak nerki, serce i wątroba. Azatiopryna została uznana za komparator dla alitretynoiny, ponieważ publikacje stanowiące wytyczne praktyki klinicznej rekomendują jej stosowanie jako II linia leczenia po niepowodzeniu terapii wstępnej w leczeniu wyprysku skórno-śluzówkowego, uwzględniana również przez agencje HTA jako komparator, [REDAKTOWANE], nie jest objęta finansowaniem w przedmiotowym wskazaniu, konieczność stosowania *off-label*;
- **Metotreksat** – wskazany do leczenia uogólnionej postaci łuszczycy pospolitej włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów, chorób autoimmunologicznych np. reumatoidalnego zapalenia stawów oraz nowotworów złośliwych i ostrych miażdżeczek jako element skojarzonego leczenia wielolekowego. Metotreksat został uznany za komparator dla alitretynoiny, ponieważ w wielu zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej jest rekomendowany do stosowania u chorych, u których występuje konieczność leczenia długoterminowego, jeśli leczenie I lub II linii nie było skuteczne. Nie był uwzględniany jednak jako komparator w ocenie innych agencji HTA ani wskazywany przez polskich ekspertów, brak refundacji i konieczność stosowania *off-label*.
- **Glikokortykosteroidy systemowe** – zostały zakwalifikowane do grupy komparatorów dla alitretynoiny, [REDAKTOWANE]. Nie były uwzględniane w ocenie w innych agencjach HTA, brak jednoznacznej rejestracji w wyprysku rąk, ale możliwość finansowania u części chorych, należy podkreślić, że wytyczne wskazują, że możliwe jest krótkotrwałe zastosowanie w przypadku konieczności szybkiego osiągnięcia efektu w ostrych objawach, ale ze względu na liczne działania niepożądane nie znajdują miejsca w leczeniu przewlekłym.

Podsumowując, powyższe preparaty mogą być rozważane jako komparatory dla alitretynoiny, ponieważ wszystkie mogą być stosowane w leczeniu wyprysku rąk, szczególnie po niepowodzeniu I linii leczenia, co zostało przedstawione w rozdziale dotyczącym wytycznych praktyki klinicznej (*Rozdział 1.2.4.1.*) pomimo braku bezpośrednich wskazań refundacyjnych i rejestracyjnych do stosowania w HE. Biorąc pod uwagę kryteria rejestracyjne i refundacyjne w polskich warunkach trudno jednoznacznie wskazać aktywny komparator w docelowej populacji chorych, zwłaszcza w kontekście braku wiarygodnych dowodów klinicznych.

W poniższej tabeli zestawiono możliwe opcje terapeutyczne w leczeniu wyprysku rąk z uwzględnieniem wskazań refundowanych, rejestracyjnych i zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej.

Tabela 25. Zestawienie wskazań refundacyjnych, rejestracyjnych i wytycznych praktyki klinicznej rozpatrywanych opcji terapeutycznych II linii leczenia wyprysku skórno.

Opcja terapeutyczna	Wskazania refundacyjne (MZ 25/10/2017)	Wskazania rejestracyjne (ChPL)	Źródło	Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej	Wytyczne
II linia leczenia HE					
PUVA (psoralen – metoksalen)	Wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji (metoksalen)	Leczenie bardzo ciężkiej łuszczycy pospolitej (metoksalen)	<i>ESCD (Diepgen 2015)</i>	Zalecane stosowanie PUVA u pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk opornym na leczenie I linii leczenia (miejscowe kortykosteroidami)	
			<i>DCDG (Menné 2011)</i>	Zaleca się stosowanie PUVA jako II linii leczenia wyprysku skóry	
			<i>CDA (Lynde 2010)</i>	Zaleca się stosowanie PUVA jako II linii leczenia ciężkiego, przewlekłego wyprysku rąk po nieskuteczności silnych glikokortykosteroidów	
			<i>English 2009</i>	PUVA może być stosowana u chorych z ciężkim wypryskiem rąk	
			<i>De León 2015</i>	Fototerapia (PUVA) może stanowić możliwość leczenia chorych opornych na kortykosteroidy miejscowe (II linia leczenia)	
			<i>DHA 2017</i>	Formy fototerapii (UVB, PUVA) powinny zostać zaoferowane chorym jako leczenie alternatywne / dodatkowe	
Cyklosporyna	Wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji	Leczenie przy przeszczepianiu narządów mięszkowych i szpiku kostnego Zapobieganie i leczenie chorób przeszczep przeciwko gospodarzowi Leczenie ciężkiej łuszczycy leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry leczenie steroidozależnego i steroidoopornego zespołu nerczycowego Leczenie ciężkiego czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów	<i>ESCD (Diepgen 2015)</i>	Może być rozważana jako opcja terapeutyczne dla chorych z wypryskiem rąk, u których zachodzi konieczność długotrwałego leczenia, jeśli leczenie I lub II linii było niewystarczające lub istniały przeciwwskazania. Cyklosporyna jest stosowana do leczenia ciężkiego, przewlekłego HE u pacjentów, u których żadne z innych metod leczniczych nie okazały się skuteczne	
			<i>DCDG (Menné 2011)</i>	Zaleca się stosowanie cyklosporyny jako II linii leczenia wyprysku skóry	
			<i>CDA (Lynde 2010)</i>	Zalecana jako III linia leczenia po braku poprawy stosowania alitretynoiny lub fototerapii	
			<i>English 2009</i>	Zaleca się stosowanie cyklosporyny w II linii leczenia szczególnie gdy konieczna jest natychmiastowa kontrola choroby	
			<i>De León 2015</i>	Cyklosporyna zalecana jest w terapii zaostrzeń choroby, może być stosowana jako III linia leczenia razem z terapią miejscową	
			<i>DHA 2017</i>	bd.	
Azatiopryna	Nowotwory złośliwe Wszystkie zarejestrowane	Choroby autoimmunologiczne (np. toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów,	<i>ESCD (Diepgen 2015)</i>	Pomimo braku dowodów naukowych, ze względu na stosowanie tej terapii u chorych z wypryskiem rąk od dłuższego czasu, eksperci uważają, że takie postępowanie może być rozważone (zwłaszcza w atopowym wyprysku rąk) u chorych z koniecznością leczenia długo-	

Opcja terapeutyczna	Wskazania refundacyjne (MZ 25/10/2017)	Wskazania rejestracyjne (ChPL)	Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej	
			Źródło	Wytyczne
	wskazania na dzień wydania decyzji	zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, guzkowe zapalenie okołotętnicze, pęcherzyca zwyczajna-piodermia zgorzelinowa, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, przewlekła oporna plamica małopłytkowa, autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby Po przeszczepieniu narządów	<p><i>DCDG (Menné 2011)</i></p> <p><i>CDA (Lynde 2010)</i></p> <p><i>English 2009</i></p> <p><i>De León 2015</i></p> <p><i>DHA 2017</i></p>	<p>trwałego, po niepowodzeniu I lub II linii leczenia</p> <p>Zaleca się stosowanie azatiopryny jako II linii leczenia wyprysku skóry</p> <p>Dowody na jej skuteczność są ograniczone, jednak w opinii ekspertów może być ona skuteczna</p> <p>Zaleca się w II linii leczenia po niepowodzeniu terapii wstępnej w celu szybkiej kontroli objawów lub w przypadku wyprysku kretynotycznego lub pęcherzykowego</p> <p>Może być rozważona po niepowodzeniu II linii leczenia</p> <p>bd.</p>
Acytretnoina	Wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji	Łuszczyca Rybia łuska i inne ciężkie zaburzenia rogowacenia skóry Liszaj płaski skóry i błon śluzowych	<p><i>ESCD (Diepgen 2015)</i></p> <p><i>DCDG (Menné 2011)</i></p> <p><i>CDA (Lynde 2010)</i></p> <p><i>English 2009</i></p> <p><i>De León 2015</i></p> <p><i>DHA 2017</i></p>	<p>Może być rozważona w terapii hiperkretynotycznego wyprysku rąk po niepowodzeniu I lub II linii leczenia</p> <p>Zaleca się stosowanie acytretnoiny jako II linii leczenia wyprysku skóry</p> <p>Dowody na skuteczność acytretnoiny są umiarkowane</p> <p>Zalecana do leczenia wyprysku hiperkeratotycznego jako II linia leczenia</p> <p>Może być rozważona w terapii pacjentów z wypryskiem hiperkeratotycznym</p> <p>bd.</p>
Metotreksat	Wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji	Czynne reumatoidalne zapalenie stawów Wielostawowe postacię ciężkiego czynnego młodzieńczego Idiopatycznego zapalenia stawów Ciężka oporna na leczenie łuszczyca Choroba Leśniowskiego-Crohna Skojarzone leczenie wielolekowe nowotworów złośliwych i ostrych białaczek	<p><i>ESCD (Diepgen 2015)</i></p> <p><i>DCDG (Menné 2011)</i></p> <p><i>CDA (Lynde 2010)</i></p> <p><i>English 2009</i></p> <p><i>De León 2015</i></p>	<p>Uzasadnia się stosowanie metotreksatu u chorych, u których zachodzi konieczność długoterminowego leczenia, jeśli leczenie I lub II było nieskutecznego</p> <p>Zaleca się stosowanie metotreksatu jako II linii leczenia wyprysku skóry</p> <p>Dowody na jego skuteczność są ograniczone, jednak w opinii ekspertów może być skuteczny</p> <p>Zaleca się stosowanie metotreksatu, gdy wyczerane zostaną wszystkie inne możliwości leczenia</p> <p>Może być rozważony po niepowodzeniu II linii leczenia</p>

Opcja terapeutyczna	Wskazania refundacyjne (MZ 25/10/2017)	Wskazania rejestracyjne (ChPL)	Źródło	Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej
<p>Doustne glikokortykosteroidy (prednizon)</p>	<p>w wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; dodatkowo: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18. rż.; miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina i Barrego); obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepieniu narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku</p> <p>nowotwory złośliwe</p>	<p>Choroby układu endokrynnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> niewydolność kory nadnerczy pierwotna (choroba Addisona) i wtórna (lekami z wyboru są hydrokortyzon i kortyzon, syntetyczne pochodne mogą być stosowane z mineralokortykoidami); wrodzona hiperplazja nadnerczy; hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową; zapalenie tarczycy (nieropne). <p>Choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, oporne na inne metody leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> kontaktowe zapalenie skóry; atopowe zapalenie skóry; choroba posurowicza; reakcje nadwrażliwości na leki; całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa. <p>Kolagenozy (glikokortykosteroidy wskazane są w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące):</p> <ul style="list-style-type: none"> ostre reumatyczne zapalenie mięśnia sercowego; zapalenie skórno-mięśniowe (u dzieci glikokortykosteroidy mogą być lekiem z wyboru); toczeń rumieniowaty układowy. <p>Choroby skóry i błon śluzowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> złuszczające zapalenie skóry; opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry; ciężkie łojotokowe zapalenie skóry; ciężki rumień wielopostaciowy (zespół Stevens-Johnsona); ziarniniak grzybiasty; pęcherzyca; ciężka łuszczyca. <p>Choroby przewodu pokarmowego (w okresach zaostrzenia; długotrwałe leczenie jest niewskazane):</p> <ul style="list-style-type: none"> wrzdziejące zapalenie okrężnicy; choroba Leśniowskiego-Crohna. 	<p>DHA 2017</p> <p>ESCD (Diepgen 2015)</p> <p>DCDG (Menné 2011)</p> <p>CDA (Lynde 2010)</p> <p>English 2009</p> <p>De León 2015</p>	<p>bd.</p> <p>Leczenie objawowe w przypadku ostrego wyprysku rąk lub ostrych rzutów przewlekłego wyprysku rąk (<i>acute flares</i>), jednak nie zaleca się ich do przewlekłego stosowania z uwagi na potencjalne występowanie ciężkich długoterminowych skutków ubocznych</p> <p>Można rozważyć w I linii kortykosteroidy systemowe przez 4 tyg. w zaostrzeniu</p> <p>Kortykosteroidy systemowe należy traktować jako leczenie objawowe w terapii zaostrzeń lub ostrego wyprysku rąk, jednak nie zaleca się ich stosowania przewlekłego z uwagi na potencjalne poważne skutki uboczne</p> <p>W przypadku, gdy konieczne jest natychmiastowe osiągnięcie kontroli choroby można rozważyć zastosowanie kortykosteroidów doustnych</p> <p>Terapia zaostrzeń wyprysku rąk, jednak nie zaleca się ich stosowania w leczeniu podtrzymującym z uwagi na występujące zdarzenia niepożądane, ryzyko wystąpienia efektu z odbicia (z ang. <i>rebound effect</i>) po ich odstawieniu oraz braku dowodów z badań klinicznych</p> <p>bd.</p>

Opcja terapeutyczna	Wskazania refundacyjne (MZ 25/10/2017)	Wskazania rejestracyjne (ChPL)	Źródło	Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej	
					Wytyczne
		<p>Choroby układu krwiotwórczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niedokrwistość hemolityczna nabyta (autoimmunologiczna); • niedokrwistość aplastyczna wrodzona; • niedokrwistość wskutek wybiórczej hipoplazji układu czerwonych krwinek; • małopłytkowość wtórna u dorosłych; • idiopatyczna plamica małopłytkowa (choroba Werlhofa) u dorosłych. <p>Choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym):</p> <ul style="list-style-type: none"> • białaczka i chłoniaki u dorosłych; • ostra białaczka u dzieci. • zespół nerczycowy; • glikokortykosteroidy wskazane są w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy lub w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym. W idiopatycznym zespole nerczycowym długotrwałe leczenie może być konieczne w celu zapobieżenia częstym nawrotom. <p>Choroby neurologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia. <p>Choroby oka (ciężkie ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapalenie tęczówki; • zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego; • zapalenie naczyńki i siatkówki; • rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka; • zapalenie nerwu wzrokowego; • współczulne zapalenie naczyńki; • zapalenie przedniego odcinka oka; • alergiczne zapalenie spojówek; • zapalenie rogówki (nie związane z zakażeniem wirusem opryszczki lub zakażeniem grzybiczym); • alergiczne owrzodzenie brzeżne rogówki. 			

Opcja terapeutyczna	Wskazania refundacyjne (MZ 25/10/2017)	Wskazania rejestracyjne (ChPL)	Źródło	Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej	
				Wytyczne	
		<p>Choroby układu oddechowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • beryloza; • zespół Löfflera; • zachtystowe zapalenie płuc; • objawowa sarkoidoza; • piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc (z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym); • astma oskrzelowa. <p>Choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa; • łuszczycowe zapalenie stawów; • reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (w przypadkach opornych na inne metody leczenia). <p>Inne, niereumatyczne stany zapalne układu kostnow stawowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ostre i podostre zapalenie kaletki; • ostre dnawe zapalenie stawów; • ostre, nieswoiste zapalenie pochewki ścięgna; • pourazowe zapalenie kości i stawów; • zapalenie błony maziowej u pacjentów z zapaleniem kości i stawów; • zapalenie nadkłykcia. <p>Inne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gruźlicze zapalenie opon mózgowych z blokiem podpajęczynówkowym (jednocześnie z leczeniem przeciwgruźliczym); • włósnica z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego. 			

Dodatkowo poniżej przedstawiono podsumowanie danych z wytycznych klinicznych, wskazań rejestracyjnych oraz refundacyjnych, agencji HTA, udziałów w Polsce oraz wytycznych klinicznych.

Tabela 26. Podsumowanie danych dotyczących doboru aktywnych komparatorów.

Komparator	Wskazanie wyprysk rąk	Wskazanie ciężkie dermatozy	Refundacja	Wytyczne kliniczne	Agencje HTA	Udziały w Polsce	Dowody kliniczne (RCT)
PUVA (psoralen – metoksalen)	-	-	-	Diepgen 2015, Menné 2011, Lynde 2010, de León 2015, English 2009	NICE 2009, SMC 2009, HAS 2014, HAS 2016	10%	-
Cyklosporyna	-	+	-/+	Diepgen 2015, Menné 2011, English 2009	CADTH 2011, NICE 2009, SMC 2009, HAS 2016	7%	-
Azatiopryna	-	-	-	Diepgen 2015, Menné 2011, English 2009	NICE 2009, SMC 2009	7%	-
Acytretyna	-	+	-/+	Diepgen 2015, Menné 2011, English 2009	-	33%	-
Metotreksat	-	-	-	Diepgen 2015, Menné 2011	-	0%	-
Doustne glikokortykosteroidy (prednizon)	-	+	-/+	Tylko krótkotrwałe stosowanie w leczeniu stanów ostrych, nie w leczeniu przewlekłym	-	11%	-

1.8. Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Ocena śmiertelności w chorobach dermatologicznych jest utrudniona, ze względu na specyfikę tego schorzenia. Zgodnie z wytycznymi w raporcie założono ocenę śmiertelności z użyciem **przeżycia całkowitego**, jako standardowego wskaźnika określającego przeżycie, pod warunkiem dostępności danych.

Podstawowym celem leczenia wyprysku rąk jest osiągnięcie prawie zupełnego lub zupełnego ustąpienia zmian na zajęтым obszarze. Z tego względu w ocenie skuteczności zastosowanie znalazły różnorodne skale i kwestionariusze oceniające nasilenie zmian chorobowych i zmianę tego nasilenia. W analizie klinicznej jako miary skuteczności terapii alitretynoiną należy więc uwzględnić wynik **całościowej oceny zmian chorobowych przeprowadzana przez lekarza** (PGA, z ang. *Physician Global Assessment*) oraz odsetek pacjentów zupełnym lub prawie zupełnym ustąpieniem zmian chorobowych wg tej skali, który może być interpretowany jako uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Ponadto należy określić **czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie**, **czas trwania odpowiedzi na leczenie**, **częstość nawrotów objawów** i **czas do nawrotu**. Ocenie należy także podać zmianę wartości wyjściowej wyniku uzyskanego wg skali mTLSS, oznaczającej **zmodyfikowany wskaźnik całkowitej liczby zmian chorobowych** (mTLSS, z ang. *modified total lesion symptom score*) – zmniejszenie wyniku osiąganego w tych skalach oznacza poprawę kliniczną. Dodatkowo ocenie należy poddać **rozległość zmian chorobowych** (procent powierzchni rąk objęty zmianami). Celowe jest również przedstawienie subiektywnej **całościowej oceny zmian chorobowych dokonywanej przez pacjenta** tj. *Patient's Global Assessment* (PaGA) (szczegółowe informacje zamieszczono w rozdziale 1.2.1.1.), a także **końcowej oceny skuteczności leczenia przez lekarza i pacjenta**.

W analizie należy również uwzględnić zmianę **jakości życia chorych** oraz **wpływ na produktywność**. Jakość życia można ocenić za pomocą kwestionariusza DLQI (*The Dermatology Life Quality Index*) oceniającego wpływ objawów na codzienną aktywność chorego wg czterostopniowej skali (wyższy wynik oznacza większe upośledzenie jakości życia), którego użycie w odniesieniu do chorób dermatologicznych jest powszechnie akceptowane (*Finlay 1994, Ruzicka 2004*).

Z uwagi na fakt, iż u chorych z wypryskiem rąk nasilające się objawy i związane z nimi ograniczenia mogą przyczyniać się do wystąpienia zaburzeń nastroju lub depresji, w ocenie można posłużyć się Kwestionariuszem Zdrowia Pacjenta-9 (PHQ-9) oraz kwestionariuszem BSI-53. Kwestionariusz Zdro-

wia Pacjenta-9 jest zestawem 9 pytań, w odpowiedzi na które można uzyskać 0 do 3 punktów, co łącznie daje maksymalny wynik 27 punktów. Wyniki 5, 10, 15 i 20 punktów są punktami odcięcia dla łagodnej, umiarkowanej, umiarkowanie ciężkiej lub ciężkiej depresji (*PHQ 2014, Kroenke 2002*). Z kolei kwestionariusz BSI-53 składa się z 53 domen oceniających 9 wymiarów objawów (somatyzację, obsesyjność, wrażliwość interpersonalną, depresję, lęk, wrogość, fobię, myśli samobójcze i psychotyczność) i 3 światowe wskaźniki niepokoju (*Global Severity Index, Positive Symptom Distress Index, Positive Symptom Total*) (*Derogatis 1983, Lamb 2010*). Każda z domen kwestionariusza oceniana jest w pięciostopniowej skali (0-4) odzwierciedlającej odpowiedzi od „nie występuje w ogóle” do „ekstremalnie nasilonej” (*Derogatis 1983*). Innymi skalami, którymi można się posłużyć są Ogólny Kwestionariusz Zdrowia (*General Health Questionnaire, GHQ*) oraz skala CES-D (*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*). Kwestionariusz GHQ został opracowany jako instrument przesiewowy pozwalający dokonywać wstępnego rozpoznania u osób z niepsychotycznymi zaburzeniami psychicznymi. Pacjent odpowiada na pytania samodzielnie (liczba pytań różni się w zależności od wersji kwestionariusza) oceniając swoją sytuację i stan psychiczny wg czterostopniowej skali, należy jednak zauważyć, że osoby silniej odczuwające wpływ choroby będą uzyskiwały wyższe wyniki (*Małyszczak 2003*). Skala CES-D jest narzędziem pozwalającym ocenić obecność objawów depresyjnych w populacji ogólnej (*Radloff 1977*). Składa się ona z 20 twierdzeń dotyczących występujących w ostatnim tygodniu objawów depresyjnych (nastroju depresyjnego, poczucia winy i braku własnej wartości, poczucia bezradności i beznadziejności, spowolnienia psychomotorycznego, braku apetytu, zaburzeń snu). Każda odpowiedź punktowana jest wg czterostopniowej skali (od 1 – rzadko lub wcale do 4 – często, 5-7 dni), przy czym możliwe jest nieudzielenie odpowiedzi na maksymalnie cztery pytania. Następnie wyniki sumowano wg określonego wzoru, co pozwala uzyskać maksymalnie 60 a minimalnie 0 punktów – wynik ≥ 16 wskazuje na objawy depresji (*Dojka 2003*).

Wskazane jest także przeprowadzenie szczegółowej oceny **bezpieczeństwa** stosowanej terapii, ze szczególnym uwzględnieniem oceny charakterystycznych dla grupy retinoidów zdarzeń niepożądanych.

1.9. Zakres analiz

1.9.1. Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania alitretynoiny w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, która zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (Higgins 2017).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeглядów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób klinicznych, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli chorzy z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, nieodpowiadający na leczenie miejscowymi silnymi steroidami
 - **Ocena porównawcza alitretynoiny, w tym badania dla komparatorów (nie wymagano grupy kontrolnej):** celem wiarygodnego porównania alitretynoiny z placebo i aktywnymi komparatorami wymagano, by we włączonych badaniach oceniano przewlekły wyprysk rąk w **stopniu ciężkim**, nieodpowiadający na miejscowe silne kortykosteroidy lub przedstawiono wyniki w podgrupie takich chorych; wykluczano badania (i) w których nie włączano chorych z ciężkimi objawami lub nie przedstawiono wyjściowej ciężkości objawów; (ii) wyniki prezentowano łącznie dla różnych jednostek chorobowych (np. wyprysk i łuszczyca); (iii) ocenę wyników przedstawiano wspólnie dla zmian na dłoniach i stopach;
 - **Dodatkowa ocena alitretynoiny, w tym dane dla rzeczywistej praktyki klinicznej:** przewlekły wyprysk rąk, nieodpowiadający na miejscowe kortykosteroidy, wymagano, by autorzy w kryteriach włączenia populacji, opisie lub tytule badania określili zaawansowanie choroby jako ciężkie (*severe*), ale dopuszczano badania prezentujące wyniki w mieszanej populacji z natężeniem umiarkowanym do ciężkiego;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – alitretynoina w dawkach zarejestrowanych;

- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – leczenie miejscowe (emolienty, z lub bez placebo dla alitretynoiny), fototerapia (PUVA), azatiopryna, acytretyna, cyklosporyna, metotreksat, glikokortykosteroidy systemowe;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** –
 - przeżycie całkowite;
 - całościowa ocena zmian chorobowych przeprowadzana przez lekarza (PGA, z ang. *Physician Global Assessment*) oraz przez pacjenta (PaGA, z ang. *Patient Global Assessment*), w tym zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych;
 - rozległość zmian chorobowych;
 - zmodyfikowany wskaźnik całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS, z ang. *modified total lesion symptom score*);
 - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie;
 - czas trwania odpowiedzi na leczenie;
 - nawroty objawów i czas do nawrotu;
 - jakość życia (w utrata produktywności);
 - końcowa ocena skuteczności leczenia przez lekarza i pacjenta;
 - bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączanych badań (S, z ang. *study*)** – badania kliniczne z randomizacją, doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe wyniki do włączonych porównawczych badań RCT; badania bez randomizacji oraz badania dotyczące efektywności praktycznej – dotyczy także komparatorów w przypadku braku możliwości porównania bezpośredniego z alitretynoiną, celem porównania pośredniego (ilościowego lub jakościowego), nie wymagano wtedy obecności grupy kontrolnej; wykluczano: opisy pojedynczych przypadków, bez zbiorczego podsumowania wyników.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

1.9.2. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego *Toctino* w populacji docelowej określonej we wniosku, tj. dorosłych chorych z ciężkim wypryskiem rąk kwalifikowanych do wnioskowanego programu lekowego z udziałem alitretynoiny.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wyniki analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast każdego z komparatorów. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się rozważenie analizy minimalizacji kosztów.

W analizie należy przyjąć perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także wyłącznie perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Perspektywę społeczną można ewentualnie rozważyć w przypadku odnalezienia danych wskazujących na wpływ ocenianej interwencji na koszty pośrednie u chorych z ciężkim wypryskiem rąk.

W analizie podstawowej przy zastosowaniu horyzontu wieloletniego należy uwzględnić stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania alitretynoiny jako interwencji stosowanej w leczeniu ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu *Toctino* obejmą instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy przeprowadzić w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;
- bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne HTA (*AOTMiT 2016*).

1.9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza dotycząca refundacji preparatu *Toctino* powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia alitretynoiną jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu *Toctino* w wykazie leków refundowanych stosowanych w programie lekowym.

W pierwszej kolejności, na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych, badań klinicznych i rejestrów należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do terapii z zastosowaniem leku *Toctino*. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe lub opinie ekspertów, należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstotliwości stosowania poszczególnych metod leczenia ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk w Polsce, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych oraz wytycznych klinicznych i opinii ekspertów.

Analiza powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika, w szczególności prognozowanej wielkości populacji chorych kwalifikujących się do programu leczenia alitretynoiną. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z obu perspektyw.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

2. Piśmiennictwo

- Agner 2006** Agner T. Hand Eczema. Contact Dermatitis. 2006. Strona 335-344.
Dostęp on-line pod adresem:
<http://eknygos.lsmuni.lt/springer/99/335-344.pdf>
- Agrup 1969** Agrup G. Hand eczema and other hand dermatosis in South Sweden. Acta Derm Venereol 1969; 49 (Suppl. 61): 1-91.
- Analiza 2012** Resource Pracowania Badań i Doradztwa. Analiza porównawcza dotycząca przyczyn chorób zawodowych mająca na celu określenie dynamiki zmian w tym zakresie wraz z określeniem rekomendacji dotyczących działań prewencyjnych. Wrzesień 2012.
Dostępne online pod adresem:
http://www.zus.pl/files/dpir/Choroby_zawodowe_analiza.pdf
Data ostatniego dostępu: 27 października 2016 r.
- Antonov 2015** Antonov D, Schliemann S, Elsner P. Hand dermatitis: a review of clinical features, prevention and treatment. Am J Clin Dermatol. 2015;16(4):257-70.
- Anveden Berglind 2011** Anveden Berglind I, Alderling M, Meding B. Life-style factors and hand eczema. Br J Dermatol. 2011;165(3):568-75.
- AOTMiT 2016** Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016.
Dostępne online pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.11.2017 r.
- Apfelbacher 2014** Apfelbacher C, Molin S, Weisshaar E, Bauer A, Elsner P, Mahler V, Weiss M, Ruzicka T, Diepgen TL. Characteristics and provision of care in patients with chronic hand eczema: updated data from the CARPE registry. Acta Derm Venereol. 2014;94(2):163-7.
- Augustin 2011** Augustin M, Kuessner D, Purwins S, Hieke K, Posthumus J, Diepgen TL. Cost-of-illness of patients with chronic hand eczema in routine care: results from a multicentre study in Germany. Br J Dermatol. 2011;165(4):845-851.
- AWMSG 2008** All Wales Medicines Strategy Group. Alitretinoin (*Toctino*[®]). Reference No. 19 (18/11/2008).
Dostępne online pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/19>
Data ostatniego dostępu: 07.11.2017 r.
- BAD 2015** British Association of Dermatologists. Phototherapy. Updated June 2015.
Dostępne online pod adresem: <http://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=175&itemtype=document>
Data ostatniego dostępu: 07.11.2017 r.
- Barns 2014** Barns R, Swen MJ. Prognosis of Hand Eczema. W: Alikhan A, Lachapelle J-M, Miabach HI. Textbook of Hand Eczema, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014; 411-418.
- Basilea 2008** Basilea Pharmaceutica Ltd. Basilea's *Toctino*[®] (alitretinoin) receives marketing authorization in Germany. Press Release.
Dostępne online pod adresem:
http://www.basilea.com/chameleon/public/356/Monday_October_06-2008.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.11.2017 r.
- Batycka-Baran 2009** Batycka-Baran A, Baran W, Szepietowski J. Leczenie przewlekłego wyprysku rąk. Post Dermatol Alergol 2009; 26(2):84-91.
- Bingefors 2011** Bingefors K, Lindberg M, Isacson D. Quality of life, use of topical medications and socio-

- economic data in hand eczema: a Swedish nationwide survey. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(4):452-8.
- Bø 2008** Bo K, Thoresen M, Dalgard F. Smokers report more psoriasis, but not atopic dermatitis or hand eczema: results from a Norwegian population survey among adults. *Dermatology* 2008; 216: 40–45.
- Bollag 1999** Bollag W, Ott F. Successful treatment of chronic hand eczema with oral 9-cis-retinoic acid. *Dermatology.* 1999;199(4):308-12.
- Brisman 1998** Brisman J, Meding B, Jarvholm B. Occurrence of self reported hand eczema in Swedish bakers. *Occup Environ Med* 1998; 55: 750–754
- Bryld 2000** Bryld L E, Agner T, Kyvik K O, Brondsted L, Hindsberger C, Menne T. Hand eczema in twins: a questionnaire investigation. *Br J Dermatol* 2000; 142: 298–305.
- CADTH 2011** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review. CDEC Final Recommendation. Alitretinoin (*Toctino* – Basilea Medical Ltd.). October 24, 2011. Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/alitretinoin-6>
Data ostatniego dostępu: 07.11.2017 r.
- Cazzaniga 2016** Cazzaniga S, Ballmer-Weber BK, Gräni N, Spring P, Bircher A, Anliker M, Sonntag AK, Piletta P, Huber C, Borradori L, Diepgen T, Apfelbacher C, Simon D. Medical, psychological and socio-economic implications of chronic hand eczema: a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(4):628-37.
- ChPL Azathioprine VIS 2014** Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS z dnia 18.02.2014 r. Dostępne online pod adresem: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24734>
Data ostatniego dostępu: 15.09.2017 r.
- ChPL Encorton 2013** Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton z dnia 23.12.2013 r. Dostępne online pod adresem: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2202>
- ChPL Equoral 2012** Charakterystyka Produktu Leczniczego Equoral z dnia 01.08.2012 r. Dostępne online pod adresem: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10895>
Data ostatniego dostępu: 15.09.2017 r.
- ChPL Methotrexat-Ebewe 2013** Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe z dnia 04.04.2013 r. Dostępne online pod adresem: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9044>
Data ostatniego dostępu: 15.09.2017 r.
- ChPL Neotigason 2016** Charakterystyka Produktu Leczniczego Neotigason z dnia 01.05.2017 r. Dostępne online pod adresem: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4683>
Data ostatniego dostępu: 15.09.2017 r.
- ChPL Oxsoralen 2014** Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxsoralen z dnia 01.07.2014 r. Dostępne online pod adresem: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5075>
Data ostatniego dostępu: 15.09.2017 r.
- ChPL Toctino 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Toctino z dnia 15 września 2017 roku.

- Christoffers 2014** Christoffers W. Hand eczema: interventions & contact allergies. Doctoral Thesis. Dostępne online pod adresem: http://www.rug.nl/research/portal/files/14268587/Chapter_1.pdf
- Coenraads 1983** Coenraads PJ, Nater JP, van der Lende R. Prevalence of eczema and other dermatoses of the hands and arms in the Netherlands. Association with age and occupation. Clin Exp Dermatol. 1983;8(5):495-503.
- Cortesi 2011** Cortesi PA, Scalone L, De Pità O., Angelini G., Cristaudo A., Girolomoni G., Gola M, Ayala F., Cannavò SP., Satta R., Gallo R., Lis P., Peserico A., Pigatto P., Mantovan LG., Belisari A., Giannetti A. PRS17 Prevalence and Cost of Severe Chronic Hand Eczema Refractory to Topical Potent Corticosteroids. Value in Health, November 2011Volume 14, Issue 7, Page A490
- Cortesi 2013** Cortesi PA, Scalone L, Belisari A, Bonamonte D, Cannavò SP, Cristaudo A, De Pità O, Gallo R, Giannetti A, Gola M, Pigatto PD, Mantovani LG. Cost and quality of life in patients with severe chronic hand eczema refractory to standard therapy with topical potent corticosteroids. Contact Dermatitis. 2014;70(3):158-168.
- Crane 2017** Crane MM, Webb DJ, Watson E, Cunliffe T, English J Hand eczema and steroid-refractory chronic hand eczema in general practice: prevalence and initial treatment. Br J Dermatol. 2017 Apr;176(4):955-964
- Dalgard 2004** Dalgard F, Svensson A, Holm JØ, Sundby J. Self-reported skin morbidity in Oslo. Associations with sociodemographic factors among adults in a cross-sectional study. Br J Dermatol. 2004;151(2):452-7.
- de León 2015** de León FJ, Berbegal L, Silvestre JF. Management of Chronic Hand Eczema. Actas Dermosifiliogr. 2015;106(7):533-44.
- Derogatis 1983** Derogatis LR, Melisaratos N. The Brief Symptom Inventory: an introductory report. Psychol Med. 1983;13(3):595-605.
- DHA 2017** National clinical guideline for the treatment of hand eczema. Published by the Danish Health Authority on 3 January 2017
- Diepgen 2007** Diepgen TL, Agner T, Aberer W, Berth-Jones J, Cambazard F, Elsner P, McFadden J, Coenraads PJ. Management of chronic hand eczema. Contact Dermatitis. 2007;57(4):203-10.
- Diepgen 2009** Diepgen TL, Andersen KE, Brandao FM, Bruze M, Bruynzeel DP, Frosch P, Gonçalo M, Goossens A, Le Coz CJ, Rustemeyer T, White IR, Agner T; European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. Hand eczema classification: a cross-sectional, multicentre study of the aetiology and morphology of hand eczema. Br J Dermatol. 2009;160(2):353-8.
- Diepgen 2009a** Diepgen TL, Elsner P, Schliemann S, Fartasch M, Köllner A, Skudlik C, John SM, Worm M; Deutsche Dermatologische Gesellschaft. Guideline on the management of hand eczema ICD-10 Code: L20. L23. L24. L25. L30. J Dtsch Dermatol Ges. 2009;7 Suppl 3:S1-16.
- Diepgen 2015** Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ, Elsner P, English J, Fartasch M, Gimenez-Arnau A, Nixon R, Sasseville D, Agner T. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. J Dtsch Dermatol Ges. 2015;13(1):e1-22.
- Dojka 2003** Dojka E, Górkiewicz M, Pająk A. Wartość pomiarowa skali CES-D do oceny depresji w populacji polskiej. Psychiatria Polska 2003; 37(2): 281-292.
- Doryńska 2010** Doryńska A, Pasich J, Lach L, Medynski J. Self-reported hand, wrist and forearm dermatitis in a random sample of 691 polish medical professionals, firefighters and students. Contact Dermatitis 2010;63(Suppl 1):96-7.

- Dotterud 1995** Dotterud L K, Falk E S. Contact allergy in relation to hand eczema and atopic diseases in north Norwegian schoolchildren. *Acta Paediatr* 1995; 84: 402–406.
- Dotterud 2007** Dotterud L K, Smith-Sivertsen T. Allergic contact sensitization in the general adult population: a population-based study from Northern Norway. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 10–15.
- Elder 2015** Elder E, Turner G, Soorkia R, Scrutton C, Pomerantz D. Use of Consumer Market Research Panels to Generate Prevalence and Disease Burden Estimates in Data-sparse Diseases: a Case Study in Severe Chronic Hand Eczema. ISPOR 20th Annual International Meeting, Philadelphia, USA, May 16–20, 2015
- English 2009** English J, Aldridge R, Gawkrödger DJ, Kownacki S, Statham B, White JM, Williams J. Consensus statement on the management of chronic hand eczema. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(7):761-9.
- Finlay 1994** Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210-6.
- Fisker 2013** Fisker MH, Agner T, Lindschou J, Bonde JP, Ibler KS, Gluud C, Winkel P, Ebbelhøj NE. Protocol for a randomised trial on the effect of group education on skin-protective behaviour versus treatment as usual among individuals with newly notified occupational hand eczema - the Prevention of Hand Eczema (PREVEX) Trial. *BMC Dermatol*. 2013;13:16.
- Fowler 2006** Fowler J F, Duh M S, Chang J et al. A survey-based assessment of the prevalence and severity of chronic hand dermatitis in a managed care organization. *Cutis* 2006; 77: 385–392.
- Fung 2000** Fung W K, Lo K K. Prevalence of skin disease among school children and adolescents in a Student Health Service Center in Hong Kong. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: 440–446
- Furue 2011** Furue M, Yamazaki S, Jimbow K, Tsuchida T, Amagai M, Tanaka T, Matsunaga K, Muto M, Morita E, Akiyama M, Soma Y, Terui T, Manabe M. Prevalence of dermatological disorders in Japan: a nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study. *J Dermatol*. 2011;38(4):310-20.
- G-BA 2016** The benefit assessment of pharmaceuticals in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V).
Dostępne online pod adresem: <http://www.english.g-ba.de/benefitassessment/information/#4>
Data ostatniego dostępu: 13 lipca 2016 r.
- Hald 2008** Hald M, Berg N D, Elberling J, Johansen J D. Medical consultations in relation to severity of hand eczema in the general population. *Br J Dermatol* 2008; 158: 773–777.
- Hald 2009** Hald M, Agner T, Blands J, Veien NK, Laurberg G, Avnstorp C, Menné T, Kaaber K, Kristensen B, Kristensen O, Andersen KE, Paulsen E, Thormann J, Sommerlund M, Nielsen NH, Johansen JD. Clinical severity and prognosis of hand eczema. *Br J Dermatol*. 2009 Jun;160(6):1229-36.
- HAS 2009** Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence Avis. *TOCTINO*. 29 avril 2009.
Dostępne online pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_793460/fr/Toctino
Data ostatniego dostępu: 07.11.2017 r.
- HAS 2014** Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence Avis. *TOCTINO*. 15 octobre 2014.
Dostępne online pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13649_TOCTINO_RI2014_Avis%202_CT13649.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.11.2017 r.
- HAS 2016** Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence Avis. *TOCTINO*. 7 septembre 2016

Dostępne online pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15291_TOCTINO_PIS_EPI_Avis2_CT15291.pdf

Data ostatniego dostępu: 07.11.2017 r.

- Held 2005** Held E, Skoet R, Johansen JD, Agner T. The hand eczema severity index (HECSI): a scoring system for clinical assessment of hand eczema. A study of inter- and intraobserver reliability. *Br J Dermatol.* 2005;152(2):302-7.
- Herschel 2013** Herschel S, Schmitt J, Bauer A. Satisfaction with medical treatment in patients with hand dermatitis - a cross-sectional study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(10):1007-13.
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- ICD 10** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. Wydanie 2008. Wydane przez Światową Organizację Zdrowia w 2009 r.
- IMP 2017** Instytut Medycyny Pracy im. Prof. J. Nofera. Centralny rejestr chorób zawodowych. Dostęp on-line pod adresem : http://www.imp.lodz.pl/home_pl/o_instytucie/reg_and_databases/work_dissises1/wykaz_chorob/
- Johnson 1978** Johnson M L T. Skin conditions and related need for medical care among persons 1–74 years, United States, 1971–74. Hyattsville, MD, Data from the National Health Survey, US Department of Health, Education, and Welfare & National Center for Health Statistics, 1978. Dostępne online pod adresem: https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_11/sr11_212.pdf
Data ostatniego dostępu: 12 lipca 2016 r.
- Josefson 2006** Josefson A, Farm G, Stymne B, Meding B. Nickel allergy and hand eczema—a 20-year follow up. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 286–290.
- Jurado-Palomo 2011** Jurado-Palomo J, Moreno-Ancillo A, Bobolea ID, Bravo CP, González IC. Epidemiology of Contact Dermatitis. W: Dr. Young Suck Ro (Ed.), *Contact Dermatitis*, InTech, DOI: 10.5772/26828.
Dostępne online pod adresem: <http://www.intechopen.com/books/contact-dermatitis/epidemiology-of-contact-dermatitis>
Data ostatniego dostępu: 24 października 2016 r.
- Kavli 1984** Kavli G, Forde O H. Hand dermatoses in Tromsø. *Contact Dermatitis* 1984; 10: 174–177.
- King 2014** King T, McKenna J, Alexandroff AB. Alitretinoin for the treatment of severe chronic hand eczema. *Patient Preference and Adherence* 2014;8 1629-1634.
- Kroenke 2002** Kroenke K, Spitzer RL. The PHQ-9: A New Depression Diagnostic and Severity Measure. *Psychiatric Annals* 2002; 32:509-521.
- Lachapelle 2014** Lachapelle J-M. Clinical Subtypes and Categorization of Hand Eczema: An Overview. W: Alikhan A, Lachapelle J-M, Miabach HI. *Textbook of Hand Eczema*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014; 25-36.
- Lai 2016** Lai YC, Yew YW. Smoking and Hand Dermatitis in the United States Adult Population. *Ann Dermatol.* 2016;28(2):164-71.
- Lai 2016a** Lai YC, Yew YW. A Relationship between Physical Activities and Hand Dermatitis: An Epidemiology Study of the USA Population. *Indian J Dermatol.* 2015;60(6):584-7.
- Lakshmi 2012** Lakshmi C, Srinivas CR. Hand eczema: an update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78(5):569-82.

- Lamb 2010** Lamb R. Brief Symptom Inventory (Fast Track Project Technical Report); 2010.
Dostępne online pod adresem: <http://fasttrackproject.org/techrept/b/bsi/bsi14tech.pdf>
Data ostatniego dostępu: 25 października 2016 r.
- Lantinga 1984** Lantinga H, Nater J P, Coenraads P J. Prevalence, incidence and course of eczema on the hands and forearms in a sample of the general population. *Contact Dermatitis* 1984; 10: 135–139.
- Lerbaek 2007** Lerbaek A, Kyvik K O, Ravn H, Menne T, Agner T. Incidence of hand eczema in a population-based twin cohort: genetic and environmental risk factors. *Br J Dermatol* 2007; 157: 552–557
- Lind 2007** Lind ML, Albin M, Brisman J, Kronholm Diab K, Lillienberg L, Mikoczy Z, Nielsen J, Rylander L, Torén K, Meding B. Incidence of hand eczema in female Swedish hairdressers. *Occup Environ Med* 2007; 64: 191–195.
- Lindberg 2013** Lindberg M, Isacson D, Binge-fors K. Self-reported skin diseases, quality of life and medication use: a nationwide pharmaco-epidemiological survey in Sweden. *Acta Derm Venereol* 2014;94(2):188-91.
- Lynde 2010** Lynde C, Guenther L, Diepgen TL, Sasseville D, Poulin Y, Gulliver W, Agner T, Barber K, Bissonnette R, Ho V, Shear NH, Toole J. Canadian hand dermatitis management guidelines. *J Cutan Med Surg*. 2010;14(6):267-84. Erratum in: *J Cutan Med Surg*. 2011 Nov-Dec;15(6):360.
- Małyszczak 2003** Małyszczak K. Właściwości dyskryminacyjne "Kwestionariusza ogólnego zdrowia" GHQ-30. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2003; 12(I): 37-44.
- Matilla 2001** Mattila L, Kilpelainen M, Terho E O, Koskenvuo M, Helenius H, Kalimo K. Prevalence of nickel allergy among Finnish university students in 1995. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 218–223.
- Meding 1987** Meding B, Swanbeck G. Prevalence of hand eczema in an industrial city. *Br J Dermatol* 1987; 116: 627–634.
- Meding 1990** Meding B. Epidemiology of hand eczema in an industrial city. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1990: 153: 1–43.
- Meding 2001** Meding B, Liden C, Berglind N. Self-diagnosed dermatitis in adults. Results from a population survey in Stockholm. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 341–345.
- Meding 2002** Meding B, Jarvholm B. Hand eczema in Swedish adults – changes in prevalence between 1983 and 1996. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 719–723.
- Meding 2004** Meding B, Jarvholm B. Incidence of hand eczema-a population-based retrospective study. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 873–877.
- Meding 2005** Meding B, Wrangsjö K, Järholm B. Fifteen-year follow-up of hand eczema: persistence and consequences. *Br J Dermatol*. 2005;152(5):975-80.
- Meding 2006** Meding B, Wrangsjö K, Hosseiny S, Andersson E, Hagberg S, Toren K, Wass K, Brisman J. Occupational skin exposure and hand eczema among dental technicians-need for improved prevention. *Scand J Work Environ Health* 2006; 32: 219–224.
- Meding 2009** Meding B, Alderling M, Albin M, Brisman J, Wrangsjö K. Does tobacco smoking influence the occurrence of hand eczema? *Br J Dermatol* 2009; 160: 514–518.
- Meding 2010** Meding B, Alderling M, Wrangsjö K. Tobacco smoking and hand eczema: a population-based study. *Br J Dermatol*. 2010;163(4):752-6.

- Meding 2014** Meding B, Wrangsjö K. Scope of the Problem: Epidemiology of Hand Eczema. W: Alikhan A, Lachapelle J-M, Miabach HJ. Textbook of Hand Eczema, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014; 75-84.
- Meijer 1995** Meijer C, Bredberg M, Fischer T, Widstrom L. Ear piercing, and nickel and cobalt sensitization, in 520 young Swedish men doing compulsory military service. Contact Dermatitis 1995;32: 147–149.
- Menne 1982** Menne T, Borgan O, Green A. Nickel allergy and hand dermatitis in a stratified sample of the Danish female population: an epidemiological study including a statistic appendix. Acta Derm Venereol 1982: 62: 35–41.
- Menné 2011** Menné T, Johansen JD, Sommerlund M, Veien NK; Danish Contact Dermatitis Group. Hand eczema guidelines based on the Danish guidelines for the diagnosis and treatment of hand eczema. Contact Dermatitis. 2011;65(1):3-12.
- Moberg 2009** Moberg C, Alderling M, Meding B. Hand eczema and quality of life: a population-based study. Br J Dermatol 2009: 161: 397–403.
- Molin 2008** Molin S, Ruzicka T. Alitretinoin. Die erste spezifisch zugelassene Therapie für das chronische Handekzem. Hautarzt 2008, 59: 703-709.
- Montnemery 2005** Montnemery P, Nihlen U, Lofdahl C G, Nyberg P, Svensson A. Prevalence of hand eczema in an adult Swedish population and the relationship to risk occupation and smoking. Acta Derm Venereol 2005: 85: 429–432.
- Mortz 2001** Mortz C G, Lauritsen J M, Bindslev-Jensen C, Andersen K E. Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense adolescence cohort study on atopic diseases and dermatitis. Br J Dermatol 2001: 144: 523–532.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 25/10/2017** Obwieszczenie z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2017 r. poz. 105).
- NFZ 62/2017/DSOZ** Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NICE 2009** National Institute for Health and Clinical Excellence. Alitretinoin for the treatment of severe chronic hand eczema. Technology appraisal guidance (TA177). Published: 26 August 2009. Dostępne online pod adresem: nice.org.uk/guidance/ta177
Data ostatniego dostępu: 07.11.2017 r.
- Nielsen 2002** Nielsen N H, Linneberg A, Menne T, Madsen F, Frolund L, Dirksen A, Jorgensen T. The association between contact allergy and hand eczema in 2 cross-sectional surveys 8 years apart. Contact Dermatitis 2002: 47: 71–77.
- Ogunbiyi 2005** Ogunbiyi A O, Owoaje E, Ndahi A. Prevalence of skin disorders in school children in Ibadan, Nigeria. Pediatr Dermatol 2005: 22: 6–10.
- Ortengren 1999** Ortengren U, Andreasson H, Karlsson S, Meding B, Barregard L. Prevalence of self-reported hand eczema and skin symptoms associated with dental materials among Swedish dentists.

Eur J Oral Sci 1999; 107: 496–505.

- Park 2016** Park JB, Lee SH, Kim KJ, Lee GY, Yang JM, Kim do W, Lee SJ, Lee CH, Park EJ, Kim KH, Eun HC, Chang SE, Moon KC, Kim SH, Kim SJ, Kim BS, Lee JY, Kim HO, Kang H, Lee MG, Kim SC, Ro YS, Ko JY, Park MY, Kim MH, Shin JH, Choi HY, Hong CK, Lee SY, Bak H, Son SW, Lee AY. Clinical Features and Awareness of Hand Eczema in Korea. *Ann Dermatol.* 2016;28(3):335-43.
- Peltonen 1979** Peltonen L. Nickel sensitivity in the general population. *Contact Dermatitis* 1979; 5: 27–32.
- Petersen 2014** Petersen AH, Johansen JD, Hald M. Hand eczema—prognosis and consequences: a 7-year follow-up study. *Br J Dermatol.* 2014;171(6):1428-33.
- PHQ 2014** Instruction Manual. Instructions for Patient Health Questionnaire (PHQ) and GAD-7 Measures.
Dostępne online pod adresem:
<https://phqscreeners.pfizer.edrupalgardens.com/sites/g/files/g10016261/f/201412/instructions.pdf>
Data ostatniego dostępu: 25 października 2016 r.
- Radloff 1977** Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement* 1977; 1(3):385-401.
- RRM 2009** Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 30 czerwca 2009 r. w sprawie chorób zawodowych (Dz.U. 2009 nr 105 poz. 869). Obwieszczenie Prezesa Rady Ministrów z dnia 4 września 2013 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Rady Ministrów w sprawie chorób zawodowych (Dz.U. 2013 nr 0 poz. 1367).
- Ruppert 2014** Ruppert L, Apfelbacher C, Molin S, Bauer A, Mahler V, Schmitt J, Elsner P, Diepgen TL, Weisshaar E. Itching in patients with chronic hand eczema: data from the CARPE registry. *Dermatology.* 2014;229(2):146-53.
- Ruzicka 2004** Ruzicka T, Larsen FG, Galewicz D, Horváth A, Coenraads PJ, Thestrup-Pedersen K, Ortonne JP, Zouboulis CC, Harsch M, Brown TC, Zultak M. Oral alitretinoin (9-cis-retinoic acid) therapy for chronic hand dermatitis in patients refractory to standard therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Dermatol.* 2004;140(12):1453-9.
- Ruzicka 2008** Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ, Kaszuba A, Bissonnette R, Varjonen E, Holló P, Cambazard F, Lahfa M, Elsner P, Nyberg F, Svensson A, Brown TC, Harsch M, Maares J. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(4):808-17.
- Scalone 2015** Scalone L, Cortesi PA, Mantovani LG, Belisari A, Ayala F, Fortina AB, Bonamonte D, Borroni G, Cannavò SP, Guarneri F, Cristaudo A, De Pità O, Gallo R, Girolomoni G, Gola M, Lisi P, Pigatto PD, Satta R, Giannetti A; Italian Hand Eczema Study Group. Clinical epidemiology of hand eczema in patients accessing dermatological reference centres: results from Italy. *Br J Dermatol.* 2015;172(1):187-95.
- Skudlik 2008** Optimierte Versorgung von Patienten mit berufsbedingten Handekzemen Hautarztverfahren und Stufenverfahren Haut der gesetzlichen Unfallversicherung. *Hautarzt* 2008 · 59:690–695
- SMC 2009** Scottish Medicines Consortium Advice No. (538/09). Alitretinoin 10mg, 30mg capsules (*Toctino*).
Dostępne online pod adresem:
https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/538_09_alitretinoin_10mg_30mg_capsules__Toctino_/538_09_alitretinoin__Toctino_

Data ostatniego dostępu: 07.11.2017 r.

- Smit 1993** Smit H A, Burdorf A, Coenraads P J. Prevalence of hand dermatitis in different occupations. *Int J Epidemiol* 1993; 22:288–293.
- Stenberg 2010** Stenberg B, Meding B, Svensson A. Dermatology in public health—a model for surveillance of common skin diseases. *Scand J Public Health*. 2010;38(4):368-74.
- Svedman 2007** Svedman C, Ekqvist S, Moller H, Bjork J, Gruvberger B, Holmstrom E, Bruze M. Unexpected sensitization routes and general frequency of contact allergies in an elderly stented Swedish population. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 338–343.
- Szeszenia-Dąbrowska 2016** Szeszenia-Dąbrowska N, Wilczyńska U. Choroby zawodowe w Polsce w 2015 r., Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Centralny Rejestr Chorób Zawodowych, Łódź 2016.
Dostępne online pod adresem:
http://www.imp.lodz.pl/home_pl/o_instytucie/reg_and_databases/work_dissises1/dane_o_zapadalnosci/
Data ostatniego dostępu: 27 października 2016 r.
- Śpiewak 2012** Śpiewak R, Kordus K. Podział i definicje chorób z kręgu wyprysku. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol. Family Med.*, 2012; 18(4): 210-222.
- Thyssen 2009** Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, Nielsen NH, Johansen JD. The association between hand eczema and nickel allergy has weakened among young women in the general population following the Danish nickel regulation: results from two cross-sectional studies. *Contact Dermatitis*. 2009;61(6):342-8.
- Thyssen 2010** Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menné T. The epidemiology of hand eczema in the general population—prevalence and main findings. *Contact Dermatitis*. 2010;62(2):75-87.
- Thyssen 2010a** Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, Nielsen NH, Johansen JD. The effect of tobacco smoking and alcohol consumption on the prevalence of self-reported hand eczema: a cross-sectional population-based study. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):619-26.
- Ustawa 199/1673/2002** Ustawa z dnia 30 października 2002 r. o ubezpieczeniu społecznym z tytułu wypadków przy pracy i chorób zawodowych (Dz.U. 2002 nr 199 poz. 1673).
- Ustawa 199/1674/2002** Ustawa z dnia 30 października 2002 r. o zaopatrzeniu z tytułu wypadków lub chorób zawodowych powstałych w szczególnych okolicznościach (Dz.U. 2002 nr 199 poz. 1674).
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- Veien 2008** Veien NK, Hattel T, Laurberg G. Hand eczema: causes, course, and prognosis II. *Contact Dermatitis*. 2008 Jun;58(6):335-9.
- Weller 2015** Weller R, Hunter H, Mann M. *Clinical Dermatology Fifth Edition*. 7. Eczema and dermatitis. Willey Blackwell 2015;76-98.
- WHO 2015** World Health Organization Classification of Topical Corticosteroids. Aug 19, 2015.
Dostęp on-line pod adresem:
<https://emedicine.medscape.com/article/2172256-overview>
- Wolska 2012** Wolska H, Jeziorkowska R. Miejscowa fotochemoterapia w przewlekłym wyprysku rąk. *Przeegl Dermatol* 2012; 99: 674–680.

- Yngveson 1998** Yngveson M, Svensson A, Isacsson A. Prevalence of selfreported hand dermatosis in upper secondary school pupils. Acta Derm Venereol 1998; 78: 371–374.
- Yngveson 2000** Yngveson M, Svensson A, Johannisson A, Isacsson A. Hand dermatosis in upper secondary school pupils: 2-year comparison and follow-up. Br J Dermatol 2000; 142: 485–489.

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Zakres wskazań objętych refundacją w przypadku substancji czynnych zalecanych wytycznymi klinicznymi w terapii II linii wyprysku rąk.

Tabela 27. Zakres wskazań objętych refundacją w przypadku substancji czynnych zalecanych wytycznymi klinicznymi w terapii II linii wyprysku rąk.

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Zakres wskazań objętych refundacją (MZ 25/10/2017)		Wskazania rejestracyjne
		wskazania refundacyjne	wskazania pozarejestracyjne	
<i>methoxsalenum</i>	Oxsoralen	<ul style="list-style-type: none"> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji 	-	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie bardzo ciężkiej łuszczycy pospolitej
<i>ciclosporinum</i>	Cyclacid	<ul style="list-style-type: none"> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji 	<ul style="list-style-type: none"> choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek 	<ul style="list-style-type: none"> jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi w celu zapobiegania ostremu lub przewlekłemu odrzuceniu przeszczepu po allogenicznej transplantacji nerek, wątroby, serca, serca z płucami, płuc lub trzustki leczenie odrzucenia przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne zapobieganie i leczenie chorób przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>graft versus host disease</i>, GVHD) w następstwie allogenicznego przeszczepu szpiku leczenie ciężkiej łuszczycy szczególnie typu płytkowego u pacjentów, u których konwencjonalne metody leczenia układowego są niewystarczająco skuteczne leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub niewskazane leczenie steroidozależnego i steroidoopornego zespołu nerczycowego u dorosłych i dzieci wywołanego przez choroby kłębuszków nerkowych takie jak: nefropatia ze zmianami minimalnymi, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych u pacjentów u których glikokortykosteroidy i leki alkilujące są niewystarczająco skuteczne lub związane ze zbyt dużym ryzykiem. Cyclacid może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być stosowany do podtrzymania remisji wywołanej przez kortykosteroidy, co pozwala zmniejszyć ich dawkę. Leczenie ciężkiego czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych u których konwencjonalne metody leczenia obejmujące przynajmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby (ang. <i>disease modifying antirheumatic drugs</i> -DMARDs -na przykład niskie dawki metotreksatu) okazały się niewystarczające
<i>ciclosporinum</i>	Equoral	<ul style="list-style-type: none"> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji 	<ul style="list-style-type: none"> choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; 	<ul style="list-style-type: none"> przeszczepianie narządów mięszszowych: <ul style="list-style-type: none"> zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów mięszszowych. leczenie komórkowego odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne. przeszczepianie szpiku: <ul style="list-style-type: none"> zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po allogenicznej transplantacji szpiku i transplantacji

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Zakres wskazań objętych refundacją (MZ 25/10/2017)		Wskazania rejestracyjne
		wskazania refundacyjne	wskazania pozarejestracyjne	
ciclosporinum	Sandimmun Neoral	<ul style="list-style-type: none"> • nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; • aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; • białaczka z dużych granularnych limfocytów T; • wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego; • zespół aktywacji makrofagów; • zespół hemofagocytowy; • małopłytkowość oporna na leczenie; • zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; • stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek 	<ul style="list-style-type: none"> • komórek macierzystych <ul style="list-style-type: none"> ○ zapobieganie lub leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. <i>graft-versus-host disease</i>). • wskazania pozatransplantacyjne: <ul style="list-style-type: none"> ○ endogenne zapalenie błony naczyniowej oka <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie zagrażającego utratą wzroku, zapalenia błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne było nieskuteczne lub powodowało nieakceptowalne działania niepożądane. ▪ leczenie zapalenia błony naczyniowej oka w chorobie Behçeta z nawracającymi reakcjami zapalnymi, obejmującymi siatkówkę u pacjentów bez objawów neurologicznych. • zespół nerczycowy <ul style="list-style-type: none"> ○ steroidozależny i steroidooporny zespół nerczycowy, wywołany przez pierwotne choroby kłębuszków nerkowych, takie jak nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych. Produkt leczniczy może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być użyty do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na odstawienie steroidów. • reumatoidalne zapalenie stawów <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów. • łuszczyca <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne leczenie jest nieskuteczne lub niewskazane. • atopowe zapalenie skóry <ul style="list-style-type: none"> ○ produkt leczniczy jest wskazany u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne. 	<ul style="list-style-type: none"> • komórek macierzystych <ul style="list-style-type: none"> ○ zapobieganie lub leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. <i>graft-versus-host disease</i>). • wskazania pozatransplantacyjne: <ul style="list-style-type: none"> ○ endogenne zapalenie błony naczyniowej oka <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie zagrażającego utratą wzroku, zapalenia błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne było nieskuteczne lub powodowało nieakceptowalne działania niepożądane. ▪ leczenie zapalenia błony naczyniowej oka w chorobie Behçeta z nawracającymi reakcjami zapalnymi, obejmującymi siatkówkę u pacjentów bez objawów neurologicznych. • zespół nerczycowy <ul style="list-style-type: none"> ○ steroidozależny i steroidooporny zespół nerczycowy, wywołany przez pierwotne choroby kłębuszków nerkowych, takie jak nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych. Produkt leczniczy może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być użyty do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na odstawienie steroidów. • reumatoidalne zapalenie stawów <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów. • łuszczyca <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne leczenie jest nieskuteczne lub niewskazane. • atopowe zapalenie skóry <ul style="list-style-type: none"> ○ produkt leczniczy jest wskazany u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne.
		<ul style="list-style-type: none"> • we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji 	<ul style="list-style-type: none"> • choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; • zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; • anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; • nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; • aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; • białaczka z dużych granularnych limfocytów T; • wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego; • zespół aktywacji makrofagów; • zespół hemofagocytowy; 	

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Zakres wskazań objętych refundacją (MZ 25/10/2017)		Wskazania rejestracyjne
		wskazania refundacyjne	wskazania pozarejestracyjne	
<i>azathioprinum</i>	Azathioprine VIS	<ul style="list-style-type: none"> • nowotwory złośliwe • we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, 	<ul style="list-style-type: none"> • małopłytkowość oporna na leczenie; • zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; • stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek 	<ul style="list-style-type: none"> • zespół nerczycowy <ul style="list-style-type: none"> ○ steroidozależny i steroidooporny zespół nerczycowy, wywołany przez pierwotne choroby kłębuszków nerkowych, takie jak nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych. Produkt leczniczy może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być użyty do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na odstawienie steroidów. • reumatoidalne zapalenie stawów <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów. • łuszczyca <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne leczenie jest nieskuteczne lub niewskazane. • atopowe zapalenie skóry • produkt leczniczy jest wskazany u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem
<i>azathioprinum</i>	Imuran	<ul style="list-style-type: none"> • nowotwory złośliwe • we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, 	<ul style="list-style-type: none"> • nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym u dzieci do 18 roku życia; • nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; • zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; • choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; • stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; • sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; • ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL 	<ul style="list-style-type: none"> • Produkt leczniczy Azathioprine VIS jest lekiem immunosupresyjnym. Stosowany jest w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi lekami (zazwyczaj kortykosteroidami). • W chorobach o podłożu autoimmunologicznym, takich jak: toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, guzkowe zapalenie okołotętnicze, pęcherzyca zwyczajna-piodermia zgorzeliowa, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, przewlekła oporna plamica małopłytkowa, autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby; azatioprynę stosuje się, gdy: a) choroby te są odporne na kortykosteroidy, b) kortykosteroidy są przeciwwskazane, lub c) konieczne byłoby leczenie kortykosteroidami w dawkach powodujących ciężkie działania niepożądane. U pacjentów, u których występują działania niepożądane, azatioprynę stosuje się w celu zmniejszenia dawek podtrzymujących steroidów. Działania terapeutyczne wystąpić mogą po kilku tygodniach lub miesiącach leczenia. • Po przeszczepieniu narządów takich jak: nerki, serce i wątroba. Produkt leczniczy stosuje się, aby wydłużyć czas przeżycia przeszczepianych narządów oraz w celu zmniejszenia dawek kortykosteroidów niezbędnych po przeszczepieniu nerek. • Imuran jest antymetabolitem o właściwościach immunosupresyjnych. Stosowany jest w monoterapii lub, częściej, w skojarzeniu z innymi lekami (zwykle glikokortykosteroidami) lub procedurami immunosupresyjnymi. Działanie terapeutyczne produktu leczniczego może wystąpić dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia. Podawany w skojarzeniu z glikokortykosteroidami, często umożliwia zmniejszenie dawek tych leków, ograniczając w ten sposób toksyczność związaną ze stosowaniem ich długotrwale i w dużych dawkach. • Stosowanie produktu leczniczego Imuran w skojarzeniu z glikokortykosteroidami i (lub) innymi lekami immunosupresyjnymi oraz zabiegami, wskazane jest w celu poprawienia przeżycia prze-

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Zakres wskazań objętych refundacją (MZ 25/10/2017)		Wskazania rejestracyjne
		wskazania refundacyjne	wskazania pozarejestracyjne	
			<ul style="list-style-type: none"> dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL 	<p>szczepianych narządów, takich jak: nerki, serce i wątroba oraz zmniejszenia dawek glikokortykosteroidów u pacjentów po przeszczepieniu nerek.</p> <ul style="list-style-type: none"> Imuran stosowany w monoterapii lub, częściej, w skojarzeniu z glikokortykosteroidami i (lub) innymi lekami oraz procedurami, wykazał skuteczność terapeutyczną (w tym również umożliwił zmniejszenie dawek lub całkowite odstawienie glikokortykosteroidów) u niektórych pacjentów cierpiących na następujące choroby: <ul style="list-style-type: none"> ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie skórno-mięśniowe/zapalenie wielomięśniowe, autoimmunologiczne przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, pęcherzycę zwykłą, guzkowe zapalenie tętnic, autoimmunologiczną niedokrwistość hemolityczną, przewlekłą samoistną plamicę małopłytkową oporną na leczenie
<i>methotrexatum</i>	Ebetrexat	<ul style="list-style-type: none"> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, 	<ul style="list-style-type: none"> choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL 	<ul style="list-style-type: none"> czynne reumatoidalne zapalenie stawów u pacjentów dorosłych. wielostawowe postacie ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeśli leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) okazało się nieskuteczne. ciężka, oporna na leczenie, prowadząca do niesprawności łuszczyca, u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fotochemioterapia (PUVA) i retinoidy oraz ciężka łuszczyca stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów).
<i>methotrexatum</i>	Metex	<ul style="list-style-type: none"> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, 	<ul style="list-style-type: none"> choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL 	<ul style="list-style-type: none"> czynne, reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, wielostawowe postacie ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeżeli odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jest niewystarczająca, ciężka, oporna na leczenie łuszczyca, w której nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi po zastosowaniu fototerapii, terapii PUVA i retinoidów oraz ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, choroba Leśniowskiego-Crohna o przebiegu łagodnym do umiarkowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami u dorosłych pacjentów, u których występuje oporność bądź nietolerancja na tiopuryny
<i>methotrexatum</i>	Methotrexat-Ebewe	<ul style="list-style-type: none"> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, 	<ul style="list-style-type: none"> sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL 	<ul style="list-style-type: none"> najcięższa, oporna na leczenie postać uogólnionej łuszczycy pospolitej (psoriasis vulgaris), włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów (łuszczyca stawowa). choroby autoimmunologiczne, np. reumatoidalne zapalenie stawów. skojarzone leczenie wielolekowe nowotworów złośliwych i ostrych białaczek, kiedy występują wskazania do leczenia doustnego.
<i>methotrexatum</i>	Metotab	<ul style="list-style-type: none"> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, 	<ul style="list-style-type: none"> sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL 	<p>Produkt leczniczy Metotab jest wskazany do stosowania w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężkiej, aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów ciężkiej i uogólnionej łuszczycy, szczególnie plackowatej, u pacjentów dorosłych, którzy nie reagują na standardowe leczenie.

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Zakres wskazań objętych refundacją (MZ 25/10/2017)		Wskazania rejestracyjne
		wskazania refundacyjne	wskazania pozarejestracyjne	
<i>methotrexatum</i>	Namaxir	<ul style="list-style-type: none"> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, 	<ul style="list-style-type: none"> choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL 	
<i>methotrexatum</i>	Trexan	<ul style="list-style-type: none"> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, 	<ul style="list-style-type: none"> sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL 	<ul style="list-style-type: none"> łuszczyca. chemioterapia przeciwnowotworowa: rak płuca (drobno i wielokomórkowy), zwłaszcza rak drobnokomórkowy płuc, rak piersi, rak epidermoidalny głowy i szyi, rak pęcherza, rak szyjki macicy, rak jajników, rak jąder, mięsak kości. ostra i podostra białaczka limfatyczna u dzieci. Ostra białaczka limfatyczna i szpikowa u dorosłych, w leczeniu i zapobieganiu postaci oponowych białaczek i chłoniaków. Chłoniak niezziarniczny, chłoniak histiocytowy i limfocytowy. Chłoniak Burkitta.
<i>acitretinum</i>	Acitren	<ul style="list-style-type: none"> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, 	-	<ul style="list-style-type: none"> rozległe i ciężkie, oporne na leczenie postaci łuszczycy; łuszczyca krostkowa dłoni i stóp; ciężka, wrodzona rybia łuska i rybofuskowate zapalenie skóry; liszaj płaski skóry i błon śluzowych; inne ciężkie, oporne na leczenie postaci zapalenia skóry, charakteryzujące się wadliwym i (lub) nadmiernym rogowaceniem. <p>Produkt leczniczy Acitren powinien być przepisywany przez lekarzy, najlepiej dermatologów, posiadających doświadczenie w stosowaniu retinoidów o działaniu ogólnoustrojowym i pełną wiedzę o ryzyku związanym z teratogennym działaniem acytretyny</p>
<i>acitretinum</i>	Neotigason	<ul style="list-style-type: none"> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, 	-	<p>Ciężkie postaci łuszczycy, takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> łuszczyca erytrodermiczna, uogólniona lub miejscowa łuszczyca krostkowa. <p>Ciężkie zaburzenia rogowacenia skóry, takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> wrodzona rybia łuska, łupież czerwony mieszkowy, choroba Dariera, inne zaburzenia rogowacenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia.
<i>acitretinum</i>	Acitren	<ul style="list-style-type: none"> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, 	-	
<i>mycophenolas mofetil</i>	CellCept	<ul style="list-style-type: none"> stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku, 	<ul style="list-style-type: none"> steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; 	CellCept jest stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznym przeszczepów nerek, serca lub wątroby.

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Zakres wskazań objętych refundacją (MZ 25/10/2017)		Wskazania rejestracyjne
		wskazania refundacyjne	wskazania pozarejestracyjne	
<i>mycophenolas mofetil</i>	Mycophenolate Mofetil Accord	<ul style="list-style-type: none"> • stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku, 	<ul style="list-style-type: none"> • nefropatia toczniowa; • zapalenie naczyń; • toczeń rumieniowaty układowy; • twardzina układowa; • stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; • neuropatia zapalna; • miopatia zapalna; • steroidooporny zespół nerczycowy; • nefropatia IgA; • choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; • cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego 	<p>Mykofenolan mofetylu jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczne przeszczepy nerki, serca lub wątroby.</p>

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Zakres wskazań objętych refundacją (MZ 25/10/2017)		Wskazania rejestracyjne
		wskazania refundacyjne	wskazania pozarejestracyjne	
<i>mycophenolas mofetil</i>	Mycophenolate mofetil Apotex	<ul style="list-style-type: none"> • stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku, 	<ul style="list-style-type: none"> • steroidozależny zespół nerczycowy; • cyklosporynozależny zespół nerczycowy; • nefropatia toczniowa; • zapalenie naczyń; • toczeń rumieniowaty układowy; • twardzina układowa; • stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; • neuropatia zapalna; • miopatia zapalna; • steroidooporny zespół nerczycowy; • nefropatia IgA; • choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; • cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego 	Mykofenolan mofetylu jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczne przeszczepy nerki, serca lub wątroby.
<i>mycophenolas mofetil</i>	Mycophenolate mofetil Sandoz 250	<ul style="list-style-type: none"> • stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku, 	<ul style="list-style-type: none"> • steroidozależny zespół nerczycowy; • cyklosporynozależny zespół nerczycowy; • nefropatia toczniowa; • zapalenie naczyń; • toczeń rumieniowaty układowy; • twardzina układowa; • stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; • neuropatia zapalna; • miopatia zapalna; • steroidooporny zespół nerczycowy; • nefropatia IgA; • choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; 	Mykofenolan mofetylu jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczne przeszczepy nerki, serca lub wątroby.

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Zakres wskazań objętych refundacją (MZ 25/10/2017)		Wskazania rejestracyjne
		wskazania refundacyjne	wskazania pozarejestracyjne	
<i>mycophenolas mofetil</i>	Mycophenolate mofetil Sandoz 500	<ul style="list-style-type: none"> • stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku, 	<ul style="list-style-type: none"> • cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego • steroidozależny zespół nerczycowy; • cyklosporynozależny zespół nerczycowy; • nefropatia toczniowa; • zapalenie naczyń; • toczeń rumieniowaty układowy; • twardzina układowa; • stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; • neuropatia zapalna; • miopatia zapalna; • steroidooporny zespół nerczycowy; • nefropatia IgA; • choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; • cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego 	<p>Produkt Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w zapobieganiu ostremu odrzucaniu przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów nerki, serca lub wątroby.</p>
<i>mycophenolas mofetil</i>	Mycophenolate mofetil Stada	<ul style="list-style-type: none"> • stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku, 	<ul style="list-style-type: none"> • steroidozależny zespół nerczycowy; • cyklosporynozależny zespół nerczycowy; • nefropatia toczniowa; • zapalenie naczyń; • toczeń rumieniowaty układowy; • twardzina układowa; • stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; • neuropatia zapalna; • miopatia zapalna; • steroidooporny zespół nerczycowy; • nefropatia IgA; 	<p>Produkt leczniczy Mycophenolate mofetil Stada jest wskazany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów nerek, serca lub wątroby u biorców allogenicznych.</p>

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Zakres wskazań objętych refundacją (MZ 25/10/2017)		Wskazania rejestracyjne
		wskazania refundacyjne	wskazania pozarejestracyjne	
<i>mycophenolas mofetil</i>	Myfenax	<ul style="list-style-type: none"> • stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku, 	<ul style="list-style-type: none"> • choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; • cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego • steroidozależny zespół nerczycowy; • cyklosporynozależny zespół nerczycowy; • nefropatia toczniowa; • zapalenie naczyń; • toczeń rumieniowaty układowy; • twardzina układowa; • stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; • neuropatia zapalna; • miopatia zapalna; • steroidooporny zespół nerczycowy; • nefropatia IgA; • choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; • cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego 	Myfenax jest stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznych przeszczepów nerek, serca lub wątroby.
<i>Tacrolimusum</i>	Advagraf	<ul style="list-style-type: none"> • stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku, 	<ul style="list-style-type: none"> • stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; • miastenia; • idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę 	<p>Profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców alogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby.</p> <p>Leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów.</p>

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Zakres wskazań objętych refundacją (MZ 25/10/2017)		Wskazania rejestracyjne
		wskazania refundacyjne	wskazania pozarejestracyjne	
Tacrolimusum	Cidimus	<ul style="list-style-type: none"> stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku, 	<ul style="list-style-type: none"> stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancjicyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę 	<p>Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu u biorców alogenicznych przeszczepów wątroby, nerki lub serca.</p> <p>Leczenie w przypadku odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na inne leki immunosupresyjne.</p>
Tacrolimusum	Envarsus	<ul style="list-style-type: none"> stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku, 	<ul style="list-style-type: none"> stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancjicyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę 	<p>Profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców alogenicznego przeszczepu nerki lub wątroby.</p> <p>Leczenie w przypadku odrzucania alogenicznego przeszczepu opornego na leczenie innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów.</p>
Tacrolimusum	Prograf	<ul style="list-style-type: none"> stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku, 	<ul style="list-style-type: none"> stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancjicyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę 	<p>Profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców alogenicznych przeszczepów wątroby, nerki lub serca.</p> <p>Leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu alogenicznego, opornych na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi.</p>
Tacrolimusum	Tacni	<ul style="list-style-type: none"> stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku, 	<ul style="list-style-type: none"> stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancjicyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporyny 	<p>Profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców alogenicznych przeszczepu wątroby, nerki lub serca.</p> <p>Leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi.</p>

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Zakres wskazań objętych refundacją (MZ 25/10/2017)		Wskazania rejestracyjne
		wskazania refundacyjne	wskazania pozarejestracyjne	
<i>Tacrolimusum</i>	Taliximun	<ul style="list-style-type: none"> stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku, 	<ul style="list-style-type: none"> kłosporynę stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji kłosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę 	<p>Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu u biorców alogenicznych przeszczepów wątroby, nerki lub serca.</p> <p>Leczenie odrzucania przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi.</p>
<i>Prednisonum</i>	Encorton	<ul style="list-style-type: none"> wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji 	<ul style="list-style-type: none"> eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku 	

3.2. Opis komparatora – Azathioprine VIS (azatiopryna)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 18.02.2014 r. (*ChPL Azathioprine VIS 2014*).

Tabela 28. Opis komparatora – azatiopryna.

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „VIS” Spółka z o.o. ul. Św. Elżbiety 6a 41-905 Bytom
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	R/2328
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.11.1974 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.02.2014 r
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	-
Grupa farmakoterapeutyczna:	leki immunosupresyjne - inne	
Kod ATC	L 04 AX01	
Wybrane właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><u>Właściwości farmakodynamiczne</u></p> <p>Azatiopryna jest pochodną imidazolową 6-merkaptopuryny o działaniu immunosupresyjnym.</p> <p><u>Mechanizm działania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ uwalnianie 6-merkaptopuryny, która jest antymetabolitem puryn; ▪ ewentualne blokowanie grup –SH przez alkilację. ▪ hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych na wielu etapach, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczeniu i nasilaniu odpowiedzi immunologicznej; ▪ uszkodzenie kwasu deoksyrybonukleinowego przez wbudowanie w cząsteczkę DNA tioanalogów puryn. <p>Ze względu na mechanizm działania, efekty terapeutyczne azatiopryny mogą wystąpić z opóźnieniem, po tygodniach lub miesiącach leczenia.</p> <p><u>Właściwości farmakokinetyczne:</u></p>	

	<p>Azatiopryna jest pro-lekiem. In vivo jest szybko przekształcana nieenzymatycznie do pochodnych imidazolowych, wykazujących pewien efekt immunosupresyjny. Główny metabolit stanowi 6-merkaptopuryna, która jest enzymatycznie przekształcana do 6-tioguaniny, wewnątrzkomórkowego związku najistotniejszego dla efektu klinicznego.</p> <p>Na szybkość przemian wpływają osobnicze różnice aktywności enzymów.</p>
<p>Zarejestrowane wskazania</p>	<p>Produkt leczniczy Azathioprine VIS jest lekiem immunosupresyjnym. Stosowany jest w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi lekami (zazwyczaj kortykosteroidami).</p> <p><u>W chorobach o podłożu autoimmunologicznym,</u></p> <p>takich jak: toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, guzkowe zapalenie okołotętnicze, pęcherzyca zwyczajna-piodermia zgorzelinowa, autoimmunologiczna niedokrwiistość hemolityczna, przewlekła oporna plamica małopłytkowa, autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby; azatioprynę stosuje się, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) choroby te są odporne na kortykosteroidy, b) kortykosteroidy są przeciwwskazane, <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> c) konieczne byłoby leczenie kortykosteroidami w dawkach powodujących ciężkie działania niepożądane. <p>U pacjentów, u których występują działania niepożądane, azatioprynę stosuje się w celu zmniejszenia dawek podtrzymujących steroidów. Działania terapeutyczne wystąpić mogą po kilku tygodniach lub miesiącach leczenia.</p> <p><u>Po przeszczepieniu narządów</u></p> <p>takich jak: nerki, serce i wątroba. Produkt leczniczy stosuje się, aby wydłużyć czas przeżycia przeszczepianych narządów oraz w celu zmniejszenia dawek kortykosteroidów niezbędnych po przeszczepieniu nerek.</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>W czasie stosowania produktu leczniczego należy okresowo przeprowadzać badania obrazu morfologicznego krwi oraz czynności wątroby. W pierwszych 8 tygodniach stosowania azatiopryny badanie krwi należy przeprowadzać co najmniej raz na tydzień a nawet częściej, jeśli stosuje się duże dawki oraz w przypadku ciężkiej niewydolności nerek lub wątroby. W późniejszym okresie leczenia częstość badań krwi można zmniejszyć, oznaczając elementy morfotyczne raz na miesiąc, a następnie przynajmniej raz na 3 miesiące. W razie obniżenia liczby leukocytów i (lub) płytek krwi poniżej granicy normy lub w razie wystąpienia innych niepożądanych objawów, tj. zakażenia, krwawienia, należy zmniejszyć dawkę.</p> <p>azatiopryna wykazuje niepełną skuteczność terapeutyczną u chorych z niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (zespół Lesch-Nyhana). Zaburzony metabolizm leku u tych osób ogranicza działanie farmakologiczne i dlatego nie zaleca się stosowania azatiopryny u chorych z tym zespołem. U pacjentów z niewydolnością wątroby należy zachować ostrożność i systematycznie wykonywać pełne badanie ilościowe krwi oraz badania czynnościowe wątroby.</p> <p>U osób z wrodzonym niedoborem metylotransferazy tiopuryny (TPMT) w szpiku, może dochodzić do nasilonej mielosupresji (zahamowania czynności szpiku), którą potęguje jednoczesne stosowanie azatiopryny z olsalazyną, mesalazyną lub sulfosalazyną.</p>
<p>Warunki dostępności</p>	<p>Obecnie azatiopryna nie jest refundowana w ciężkim przewlekłym wyprysku rąk, w warunkach polskich w ramach sprzedaży aptecznej (MZ 25/10/2017).</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Produkt Azathioprine VIS w postaci tabletek należy stosować, gdy tylko pacjent jest w stanie przyjmować leki doustnie. Lek najlepiej jest stosować po posiłku, popijając wodą.</p> <p><u>Dawkowanie w przeszczepach u dorosłych i dzieci</u></p> <p>Dawkę dobową azatiopryny można podać jednorazowo. Wielkość dawki należy dobierać indywidualnie, w zależności od stanu klinicznego pacjenta i param-</p>

trów czynności szpiku kostnego (bez niebezpiecznego obniżenia liczby krwinek białych i płytek). Należy pamiętać o różnicach indywidualnych i występowaniu nadwrażliwości u około 0,3% populacji.

W pierwszym dniu po przeszczepieniu narządu podaje się 5 mg/kg mc./dobę, następnie dawkę podtrzymującą od 1 do 4 mg/kg mc./dobę. Dawkę tę należy dostosować do odpowiedzi klinicznej i tolerancji hematologicznej. Ze względu na zagrożenie odrzuceniem przeszczepu, leczenie azatiopryną należy prowadzić dożywotnio, nawet jeśli wymagane dawki leku są małe.

Dawkowanie w innych wskazaniach

W innych wskazaniach lek stosuje się u dorosłych i dzieci w dawce dobowej od 1 do 3 mg/kg mc. Po uzyskaniu wyraźnego efektu klinicznego należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do możliwie najmniejszej skutecznej. Dawka może wynosić od poniżej 1 mg/kg mc. do 3 mg/kg mc. Jeśli po 3 miesiącach leczenia stan pacjenta się nie poprawia, należy rozważyć odstawienie produktu Azathioprine VIS.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku zaleca się podawanie mniejszych dawek, mieszczących się w dolnym zakresie zalecanego dawkowania. Dla osiągnięcia pełnego efektu terapeutycznego lek trzeba podawać przez okres kilku tygodni do kilku miesięcy. Szczególną ostrożność należy zachować w razie kojarzenia azatiopryny z lekami immunosupresyjnymi o innym mechanizmie działania, takimi jak steroidy, cyklosporyna czy globulina antytymocytowa (ATG). Czasami, zwłaszcza po zastosowaniu większych dawek, u osób leczonych występują nudności, wymioty lub jądłowstręt. Objawy te można zmniejszyć przez podanie leku w podzielonych dawkach i po posiłku.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby

Pacjentom z zaburzoną czynnością wątroby lub nerek zaleca się podawanie najmniejszych dawek zalecanych (1 mg /kg mc./dobę) i kontrolę czynności układu krwiotwórczego. W razie wystąpienia objawów uszkodzenia układu krwiotwórczego (zakażenia, wybroczyny o nieznanym przyczynie, krwawienia lub inne objawy zahamowania czynności szpiku kostnego) lub wątroby, zaleca się zmniejszenie dawki leku

3.2.1. Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie azatiopryna nie jest refundowana w ciężkim przewlekłym wyprysku rąk, w warunkach polskich w ramach sprzedaży aptecznej (MZ 25/10/2017).

3.3. Opis komparatora – Equoral (cyklosporyna)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 01.08.2012 r. (ChPL Equoral 2012).

Tabela 29. Opis komparatora – cyklosporyna.

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa, Polska
---------------------------	--	---

<p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:</p>	<p>Equoral 25 mg – Pozwolenie nr: 9464 Equoral 50 mg – Pozwolenie nr: 9465 Equoral 100 mg – Pozwolenie nr: 9466</p>
<p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia</p>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.07.2002 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01.08.2012 r</p>
<p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p>	<p>–</p>
<p>Grupa farmakoterapeutyczna:</p>	<p>Leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny</p>
<p>Kod ATC</p>	<p>L04AD01</p>
<p>Wybrane właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</p>	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Cyklosporyna (znana również jako cyklosporyna A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów. Jest ona silnym środkiem immunosupresyjnym, który u zwierząt przedłuża utrzymywanie się allogenicznym przeszczepów skóry, serca, nerek, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. Z badań wynika, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów odporności komórkowej, w tym reakcji na alloprzeszczep, opóźnionej nadwrażliwości skórnej, doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia, zapalenia stawów wywołanego przez adiuwant Freund'a, reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), a także hamuje wytwarzanie przeciwciał zależne od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokin, w tym interleukiny 2 (czynnika wzrostu limfocytów T, TCGF). Wydaje się, że cyklosporyna blokuje limfocyty w stanie spoczynku w fazie G0 lub G1 cyklu komórkowego i hamuje stymulowane przez antygen uwalnianie limfokin przez pobudzone limfocyty T.</p> <p>Ze wszystkich dostępnych dowodów wynika, że cyklosporyna działa swoiście i odwracalnie na limfocyty. W odróżnieniu od leków cytostatycznych nie tłumi czynności krwiotwórczej i nie wpływa na czynność fagocytów.</p> <p>Przeszczepianie narządów i szpiku u ludzi wykonywano z powodzeniem stosując cyklosporynę w celu zapobiegania i leczenia reakcji odrzucania oraz GVHD. Cyklosporyna była z powodzeniem stosowana u pacjentów po przeszczepieniu wątroby zarówno u HCV (HCV, ang. <i>Hepatitis C Virus</i>) pozytywnych jak i negatywnych. Korzyści z leczenia cyklosporyną wykazano także w różnych stanach chorobowych, o których wiadomo lub uważa się, że są pochodzenia autoimmunologicznego.</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u></p> <p>Wykazano skuteczność cyklosporyny w zespole nerczycowym zależnym od steroidów.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p>

Wchłanianie

Po doustnym podaniu cyklosporyny maksymalne stężenia cyklosporyny we krwi są osiągnięte w ciągu 1-2 godzin. Bezwzględna dostępność biologiczna cyklosporyny po doustnym podaniu cyklosporyny wynosi 20 do 50%. Gdy cyklosporyna była podawana wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem wartości AUC i Cmax zmniejszyły się o około 13 i 33%. Zależność pomiędzy podaną dawką a ekspozycja na cyklosporynę (AUC) jest liniowa w zakresie dawek terapeutycznych. Zmienność między pacjentami i zmienność wewnątrzsobnicza dotycząca AUC i Cmax wynosi około 10-20%. Produkt leczniczy w postaci roztworu i kapsułek elastycznych zawierający cyklosporynę jest biorównoważny.

Podawanie produktu leczniczego Equoral powoduje zwiększenie Cmax o 59% oraz zwiększenie dostępności biologicznej o około 29% w porównaniu z oryginalnym produktem cyklosporyny. Dostępne dane wskazują, że po zmianie leczenia z oryginalnego produktu cyklosporyny w postaci kapsułek elastycznych na produkt leczniczy Equoral w postaci kapsułek elastycznych w stosunku 1:1, minimalne stężenia we krwi pełnej są porównywalne i mieszczą się w żądanym zakresie stężeń terapeutycznych. Podawanie produktu leczniczego Equoral poprawia liniowość dawki w odniesieniu do pola pod krzywą (AUCB). Equoral zapewnia bardziej stabilny profil wchłaniania przy mniejszym wpływie jednocześnie spożywanych posiłków lub rytmu dobowego niż oryginalny produkt cyklosporyny.

Dystrybucja

Cyklosporyna ulega dystrybucji głównie do tkanek poza krwią, a średnia pozorna objętość dystrybucji wynosi 3,5 l/kg. We krwi, 33 do 47% znajduje się w osoczu, 4 do 9% w limfocytach, 5 do 12% w granulocytach i 41 do 58% w krwinkach czerwonych. W osoczu około 90% cyklosporyny jest związane z białkami, głównie z lipoproteinami.

Metabolizm

Cyklosporyna jest w znacznym stopniu metabolizowana do ok. 15 metabolitów. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie za pośrednictwem cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), a główne szlaki metaboliczne to mono- i dihydroksylacja oraz N-demetylacja w różnych miejscach cząsteczki. Wszystkie zidentyfikowane do tej pory metabolity zawierają nienaruszoną strukturę peptydową związku macierzystego; niektóre z nich wywierają słabe działanie immunosupresyjne (o nasileniu stanowiącym maksymalnie jedną dziesiątą działania leku w postaci niezmienionej).

Eliminacja

Eliminacja następuje głównie z żółcią, a jedynie 6% dawki podanej doustnie wydalane jest w moczu; tylko 0,1% wydalana jest w moczu w postaci niezmienionej.

Istnieje duża zmienność w dostępnych danych dotyczących okresu półtrwania cyklosporyny w fazie eliminacji, w zależności od zastosowanej metody oznaczenia i badanej populacji. Okres półtrwania w fazie eliminacji mieści się w zakresie od 6,3 godz. u zdrowych ochotników do 20,4 godz. u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Okres połowicznej eliminacji u pacjentów po transplantacji nerki wyniósł około 11 godzin, mieszcząc się w przedziale od 4 do 25 godzin.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W badaniu z udziałem pacjentów z krańcową niewydolnością nerek, klirens układowy stanowił około dwie trzecie średniego klirensu układowego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Mniej niż 1% podanej dawki jest usuwane za pomocą dializy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić około 2- do 3-krotne zwiększenie AUC cyklosporyny. W badaniu z udziałem pacjentów z ciężką chorobą wątroby i marskością wątroby potwierdzoną w biopsji okres półtrwania w fazie eliminacji wyniósł 20,4 godz. (zakres od 10,8 do 48,0 godz.) w porównaniu z 7,4 do 11,0 godz. u osób zdrowych.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne pochodzące od dzieci i młodzieży, którym podawano cyklosporynę są bardzo ograniczone. U 15 pacjentów w wieku 3-16 lat po przeszczepieniu nerki klirens cyklosporyny z krwi pełnej po dożylnym podaniu cyklosporyny wyniósł $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg mc. (oznaczanie metodą radioimmunologiczną - RIA Cyclo-trac). W badaniu z udziałem 7 pacjentów w wieku 2-16 lat po przeszczepieniu nerki klirens cyklosporyny wahał się od 9,8 do 15,5 ml/min/kg mc. U 9 pacjentów w wieku 0,65-6 lat po przeszczepieniu wątroby klirens wyniósł $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg mc (oznaczanie metodą HPLC). W porównaniu z populacją pacjentów dorosłych po przeszczepieniu, różnice w biodostępności pomiędzy cyklosporynę w postaci doustnej w pediatrii są porównywalne do obserwowanych u osób dorosłych.

PrzeszczepianiePrzeszczepianie narządów miękkich

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów miękkich.

Leczenie komórkowego odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne.

Przeszczepianie szpiku

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po allogenicznej transplantacji szpiku i transplantacji komórek macierzystych.

Zapobieganie lub leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. *graft-versus-host disease*).

Wskazania pozatransplantacyjneEndogenne zapalenie błony naczyniowej oka

Leczenie zagrażającego utratą wzroku, zapalenia błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne było nieskuteczne lub powodowało nieakceptowalne działania niepożądane.

Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka w chorobie Behçeta z nawracającymi reakcjami zapalnymi, obejmującymi siatkówkę u pacjentów bez objawów neurologicznych.

Zespół nerczycowy

Steroidozależny i steroidooporny zespół nerczycowy, wywołany przez pierwotne choroby kłębuszków nerkowych, takie jak nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych.

Produkt leczniczy Equoral może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być użyty do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na odstawienie steroidów.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów.

Łuszczyca

Leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne leczenie jest nieskuteczne lub niewskazane.

Atopowe zapalenie skóry

Produkt leczniczy Equoral jest wskazany u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne.

Nadzór medyczny

Produkt leczniczy Equoral może być przepisywany tylko przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu immunosupresyjnym, którzy mogą zapewnić właściwą obserwację podczas leczenia, w tym regularne pełne badanie lekarskie, pomiar ciśnienia tętniczego krwi i kontrolę laboratoryjnych parametrów, na

Zarejestrowane wskazania

Specjalne ostrzeżenia i
środki ostrożności dotyczące
stosowania

podstawie których określa się bezpieczeństwo stosowania. Pacjenci po transplantacji powinni być w okresie leczenia cyklosporyną prowadzeni przez ośrodki mające możliwość wykonania odpowiednich badań laboratoryjnych oraz zapewnienia odpowiedniej interwencji medycznej. Lekarz odpowiedzialny za leczenie podtrzymujące powinien otrzymać pełną informację potrzebną do obserwacji pooperacyjnej. Chłoniaki i inne nowotwory złośliwe

Tak jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna zwiększa ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, szczególnie nowotworów skóry. Wydaje się, że zwiększenie ryzyka jest związane ze stopniem i czasem trwania immunosupresji, a nie z zastosowaniem konkretnego leku.

Dlatego zaleca się ostrożność w czasie stosowania wielolekowych schematów leczenia immunosupresyjnego (w tym cyklosporyny). Mogą one prowadzić do rozwoju chorób limfoproliferacyjnych i guzów narządów mięszowych. W niektórych przypadkach zakończyły się one zgonem.

Ze względu na ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych skóry, pacjenci leczeni produktem leczniczym Equoral, w szczególności pacjenci z łuszczycą lub atopowym zapaleniem skóry, powinni być poinformowani o konieczności unikania ekspozycji na światło słoneczne bez stosowania filtrów ochronnych oraz na promieniowanie UVB lub fotochemioterapię PUVA.

Zakażenia

Tak jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna zwiększa ryzyko rozwoju różnych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych i wirusowych. Często są one wywoływane przez drobnoustroje oportunistyczne. U pacjentów przyjmujących cyklosporynę obserwowano uaktywnione zakażenia utajonymi wirusami polioma, które mogą prowadzić do związanej z nimi nefropatii (PVAN, ang. *polyomavirus-associated nephropathy*), szczególnie nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK (BKVN, ang. *BK virus nephropathy*), czy związanej z zakażeniem wirusem JC postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. *progressive mulitpcal leukoencephalopathy*). Zdarzenia te są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i powinny być uwzględniane w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi z pogarszającą się czynnością nerek czy objawami neurologicznymi. Raportowano, że takie zakażenia mogą być ciężkie i (lub) prowadzić do zgonu pacjenta. Należy zastosować skuteczne metody zapobiegawcze i lecznicze, szczególnie u pacjentów, u których stosuje się długotrwałe wielolekowe immunosupresję.

Toksyczne działanie na nerki

Częstym i potencjalnie ciężkim powikłaniem leczenia produktem leczniczym Equoral może być zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika. Wymienione zmiany czynnościowe są zależne od dawki i początkowo są odwracalne, ustępując zwykle po zmniejszeniu dawki. W czasie długotrwałego leczenia u niektórych pacjentów mogą wystąpić zmiany strukturalne w nerkach (np. zwłóknienie śródmiąższowe), które u biorców przeszczepów nerkowych należy odróżniać od zmian wywołanych przez przewlekłą reakcję odrzucania. Z tego względu konieczne jest częste kontrolowanie czynności nerek, zgodnie z lokalnymi wytycznymi obowiązującymi dla danego wskazania.

Toksyczne działanie na wątrobę

Produkt leczniczy Equoral może także powodować zależne od dawki i przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, a niekiedy też aktywności enzymów wątrobowych. Zgłaszano raporty na życzenie oraz spontaniczne, dotyczące toksycznego działania na wątrobę i uszkodzenia wątroby, w tym cholestazę, żółtaczkę, zapalenie oraz niewydolność wątroby, u pacjentów leczonych cyklosporyną. Większość raportów dotyczyła pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi, chorobami podstawowymi i innymi czynnikami zakłócającymi, w tym powikłaniami infekcyjnymi oraz stosujących jednocześnie leki o potencjalnym działaniu toksycznym na wątrobę. W niektórych przypadkach, głównie u pacjentów po przeszczepieniu, odnotowano zgony. Należy dokładnie monitorować parametry określające czynność wątroby, a ich nieprawidłowe wartości mogą powodować konieczność zmniejszenia dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

U pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek powinna być kontrolowana ze szczególną uwagą.

Monitorowanie stężenia cyklosporyny.

Gdy produkt leczniczy Equoral jest stosowany u pacjentów po przeszczepieniu, ważnym parametrem bezpieczeństwa jest rutynowe monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi. Do monitorowania stężenia cyklosporyny we krwi pełnej najlepiej stosować swoiste przeciwciało monoklonalne (określające stężenie

leku w postaci niezmienionej). Można też zastosować metodę HPLC, za pomocą, której można również oznaczyć lek w postaci niezmienionej. Jeżeli pomiarów dokonuje się w osoczu lub surowicy, to należy postępować według standardowych protokołów separacji surowicy/osocza (czas i temperatura). Aby zapewnić dawkowanie powodujące odpowiednią immunosupresję u biorców przeszczepów wątroby, w początkowym okresie monitorowania należy stosować swoiste przeciwciała monoklonalne albo wykonywać równoległe pomiary, stosując swoiste i nieswoiste przeciwciała monoklonalne.

U pacjentów leczonych we wskazaniach pozatransplantacyjnych zaleca się okazjonalne monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi, np. wtedy, gdy produkt leczniczy Equoral jest podawany jednocześnie z substancjami mogącymi wpływać na farmakokinetykę cyklosporyny lub w przypadku nietypowej odpowiedzi klinicznej (np. braku skuteczności lub zwiększonej nietolerancji leku jak w przypadku zaburzeń czynności nerek).

Należy pamiętać, że stężenie cyklosporyny we krwi, osoczu lub surowicy jest tylko jednym z wielu czynników wpływających na stan kliniczny pacjenta. Dlatego wyniki powinny służyć tylko jako wskazówka do ustalania dawkowania w zależności od innych parametrów klinicznych i laboratoryjnych.

Nadciśnienie

W czasie leczenia produktem leczniczym Equoral należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi. W przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego należy zastosować odpowiednie leczenie obniżające ciśnienie. Należy preferować środki przeciwnadciśnieniowe, które nie mają wpływu na farmakokinetykę cyklosporyny, np. izradypina.

Zwiększenie stężenia lipidów we krwi

Przed leczeniem oraz po zakończeniu pierwszego miesiąca leczenia wskazane jest oznaczenie stężenia lipidów, ponieważ donoszono, że Equoral może w rzadkich przypadkach powodować przemijające, nieznaczne zwiększenie ich stężenia we krwi. W razie stwierdzenia zwiększenia stężenia lipidów należy rozważyć ograniczenie spożycia tłuszczów i jeżeli to wskazane, zmniejszenie dawki cyklosporyny.

Hiperkaliemia

Cyklosporyna zwiększa ryzyko wystąpienia hiperkaliemii, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy również zachować ostrożność podając cyklosporynę z lekami oszczędzającymi potas (np. lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, lekami z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, lekami z grupy antagonistów receptora angiotensyny II) lub lekami zawierającymi potas oraz u pacjentów stosujących dietę o dużej zawartości potasu. W takich przypadkach zaleca się kontrolę stężenia potasu.

Hipomagnezemia

Cyklosporyna zwiększa klirens magnezu. Może to prowadzić do objawowej hipomagnezemia, szczególnie w okresie okołotransplantacyjnym. Dlatego w tym okresie zaleca się badanie stężenia magnezu w surowicy, szczególnie w przypadku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych. Jeśli będzie to konieczne, należy zastosować suplementację magnezu.

Duże stężenie kwasu moczowego we krwi

W czasie leczenia pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego we krwi należy zachować ostrożność.

Żywe szczepionki atenuowane

Podczas leczenia cyklosporyną skuteczność szczepień może być zmniejszona. Nie należy podawać pacjentom żywych szczepionek atenuowanych.

Interakcje

Należy zachować ostrożność podając cyklosporynę jednocześnie z lekami mogącymi powodować znaczne zwiększenie lub zmniejszenie stężenia cyklosporyny w osoczu poprzez zahamowanie lub indukcję CYP3A4 i (lub) glikoproteiny P.

Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia nefrotoksyczności podczas rozpoczynania leczenia cyklosporyną razem z substancjami czynnymi zwiększającymi stężenie cyklosporyny lub z substancjami wykazującymi synergiczne działanie nefrotoksyczne.

Należy unikać jednoczesnego stosowania cyklosporyny i takrolimusu.

Cyklosporyna jest inhibitorem CYP3A4, transportera wielolekowego glikoproteiny P oraz białek transportujących aniony organiczne (OATP) i może zwiększać osoczowe stężenia innych podawanych jednocześnie leków będących substratami tego enzymu i (lub) transportera. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny z takimi lekami i należy unikać jednoczesnego podawania tych leków. Cyklosporyna zwiększa narażenie na inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny). Podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną dawkowanie statyn należy zmniejszyć oraz należy unikać jednoczesnego stosowania pewnych statyn, zgodnie z zaleceniami ich wytwórców. Leczenie statynami należy czasowo wstrzymać lub przerwać u pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami miopatii oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka predysponującymi do ciężkiego uszkodzenia nerek, w tym z niewydolnością nerek w następstwie rozpadu mięśni prążkowych.

Po jednoczesnym podaniu cyklosporyny i lerkanidypiny, pole pod krzywą AUC lerkanidypiny zwiększyło się trzykrotnie, a AUC cyklosporyny zwiększyło się o 21%. Dlatego należy unikać jednoczesnego leczenia skojarzonego cyklosporyną i lerkanidypiną. Podawanie cyklosporyny po 3 godzinach od podania lerkanidypiny nie spowodowało żadnej zmiany w AUC lerkanidypiny, ale AUC cyklosporyny zwiększyło się o 27%. Z tego względu takie leczenie skojarzone należy stosować z zachowaniem ostrożności, zachowując odstęp co najmniej 3 godzin.

Szczególne substancje pomocnicze: Makrogololiglicerolu stearynian uwodorniony

Produkt leczniczy Equoral zawiera makrogololiglicerolu stearynian uwodorniony, który może powodować dolegliwości ze strony żołądka i biegunkę.

Szczególne substancje pomocnicze: etanol

Produkt leczniczy Equoral zawiera 18,8% obj. etanolu. Dawka 500 mg produktu leczniczego Equoral zawiera 798 mg etanolu, co odpowiada prawie 20 ml piwa (5%) lub 8,3 ml wina (12%). Może to być szkodliwe dla pacjentów z chorobą alkoholową i powinno być brane pod uwagę u pacjentek w ciąży lub kobiet karmiących piersią, u pacjentów z chorobami wątroby lub padaczką oraz w sytuacji, gdy lek ma być podany dziecku.

Szczególne substancje pomocnicze: sorbitol

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego leku ze względu na obecność sorbitolu.

Dodatkowe środki ostrożności we wskazaniach pozatransplantacyjnych

Nie należy podawać cyklosporyny pacjentom z zaburzeniem czynności nerek (z wyjątkiem pacjentów z zespołem nerczycowym z dopuszczalnym stopniem uszkodzenia nerek), niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, trudnymi do opanowania zakażeniami oraz wszelkimi nowotworami złośliwymi.

Przed rozpoczęciem leczenia należy wiarygodnie ocenić początkową czynność nerek, wykonując co najmniej dwa oznaczenia eGFR. Czynność nerek należy oceniać często przez cały czas trwania leczenia, co pozwoli na dostosowanie dawek leku.

Dodatkowe środki ostrożności w endogennym zapaleniu błony naczyniowej oka

Produkt leczniczy Equoral należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z neurologicznym zespołem Behçeta. Należy uważnie monitorować stan neurologiczny tych pacjentów.

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Equoral u dzieci w endogennym zapaleniu błony naczyniowej oka jest ograniczone.

Dodatkowe środki ostrożności w zespole nerczycowym

Pacjenci z nieprawidłową wyjściową czynnością nerek powinni otrzymywać początkowo dawkę 2,5 g/ kg mc. na dobę i muszą być bardzo starannie obserwowani.

Ze względu na zmiany czynności nerek wywołane przez zespół nerczycowy, u niektórych pacjentów mogą wystąpić trudności w wykryciu zaburzeń czynności nerek wywołanych przez Equoral. Wyjaśnia to występowanie rzadkich przypadków zmian strukturalnych nerek, związanych z leczeniem produktem leczniczym Equoral, bez zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy. Należy rozważyć wykonanie biopsji nerek u pacjentów ze steroidozależną nefropatią zmian minimalnych, otrzymujących Equoral przez ponad rok.

U pacjentów z zespołem nerczycowym leczonych lekami immunosupresyjnymi (w tym cyklosporyną), opisywano niekiedy występowanie nowotworów złośli-

wych (w tym ziarnicy złośliwej).

Dodatkowe środki ostrożności w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Po 6 miesiącach leczenia, czynność nerek należy oceniać co 4 do 8 tygodni w zależności od stabilności choroby, przyjmowanych równocześnie innych leków i współistniejących chorób. Oznaczanie stężenia kreatyniny powinno być częstsze w przypadku zwiększenia dawki produktu leczniczego Equoral lub jeżeli rozpoczęto równoczesne leczenie niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym albo zwiększono dawkowanie niesteroidowego leku przeciwzapalnego. Przerwanie leczenia produktem leczniczym Equoral może być także konieczne, jeżeli nie można opanować odpowiednim leczeniem nadciśnienia tętniczego, rozwijającego się w czasie stosowania produktu leczniczego Equoral .

Podobnie jak w przypadkach innego długotrwałego leczenia immunosupresyjnego, należy pamiętać o zwiększonym ryzyku chorób limfoproliferacyjnych. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Equoral w połączeniu z metotreksatem z uwagi na synergiczne toksyczne działanie na nerki.

Dodatkowe środki ostrożności w łuszczycy

Przerwanie leczenia jest zalecane, jeżeli nie udaje się opanować odpowiednim leczeniem nadciśnienia tętniczego krwi, rozwijającego się w czasie stosowania produktu leczniczego Equoral.

Pacjenci w podeszłym wieku powinni być leczeni tylko w przypadku łuszczycy powodującej inwalidztwo, przy czym należy szczególnie uważnie kontrolować czynność nerek.

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Equoral u dzieci z łuszczycą jest ograniczone.

W łuszczycy leczonej cyklosporyną, jak też w przypadkach łuszczycy leczonej konwencjonalną terapią immunosupresyjną, obserwowano rozwój nowotworów złośliwych (szczególnie skóry). Dlatego przed leczeniem produktem leczniczym Equoral należy wykonać biopsję zmian skórnych nietypowych dla łuszczycy, lecz podejrzewanych, że są zmianami nowotworowymi lub stanami przedrakowymi. Pacjenci ze złośliwymi nowotworami skóry lub stanami przedrakowymi skóry powinni być leczeni produktem leczniczym Equoral tylko po odpowiednim leczeniu tych zmian i jeżeli nie istnieje inna możliwość skutecznego leczenia łuszczycy. U kilku pacjentów z łuszczycą leczonych produktem Equoral rozwinęły się choroby limfoproliferacyjne, które reagowały na szybkie przerwanie leczenia.

Pacjenci stosujący Equoral nie powinni być jednocześnie poddawani działaniu promieniowania UVB lub fotochemioterapii (PUVA).

Dodatkowe środki ostrożności w atopowym zapaleniu skóry

Przerwanie leczenia jest zalecane, jeżeli nie udaje się opanować odpowiednim leczeniem nadciśnienia tętniczego krwi, rozwijającego się w czasie stosowania produktu leczniczego Equoral.

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Equoral u dzieci w atopowym zapaleniu skóry jest ograniczone.

Pacjenci w podeszłym wieku powinni być leczeni tylko w przypadku atopowego zapalenia skóry powodującego inwalidztwo, przy czym należy szczególnie uważnie kontrolować czynność nerek.

Łagodne, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych jest zwykle związane z nagłym rzutem atopowego zapalenia skóry i zanika spontanicznie albo na skutek ogólnej poprawy stanu pacjenta.

Powiększenie węzłów chłonnych, które występuje w trakcie leczenia cyklosporyną, powinno być stale kontrolowane.

Jeżeli powiększenie węzłów chłonnych utrzymuje się mimo poprawy stanu pacjenta, należy wykonać biopsję w celu wykluczenia obecności chłoniaka.

W przypadku obecności czynnego zakażenia wirusem opryszczki należy je wyleczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Equoral . Jeżeli wystąpi ono w czasie leczenia, nie ma konieczności odstawienia leku, chyba że infekcja jest ciężka.

Zakażenia skóry gronkowcem złocistym (*Staphylococcus aureus*) nie są bezwzględny przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Equoral , ale

Warunki dostępności

powinny być kontrolowane za pomocą odpowiednich leków przeciwbakteryjnych. Należy unikać doustnego podawania erytromycyny, ponieważ może ona zwiększać stężenie cyklosporyny we krwi. Jeżeli nie istnieje możliwość alternatywnego leczenia, zaleca się dokładne monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi, czynności nerek i działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem cyklosporyny.

Pacjenci stosujący Equoral nie powinni być jednocześnie poddawani działaniu promieniowania UVB lub fotochemioterapii (PUVA).

Stosowanie u dzieci i młodzieży we wskazaniach pozatransplantacyjnych

Nie ma wystarczającego doświadczenia ze stosowaniem produktu leczniczego Equoral, z wyjątkiem leczenia zespołu nerczycowego. Nie można zalecać stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 16 lat we wskazaniach pozatransplantacyjnych, z wyjątkiem zespołu nerczycowego.

Obecnie cyklosporyna nie jest refundowana w ciężkim przewlekłym wyprysku rąk, w warunkach polskich w ramach sprzedaży aptecznej (MZ 25/10/2017).

Dawkowanie

Podane zakresy dawek dla podania doustnego mają służyć wyłącznie jako wskazówki.

Dobowe dawki produktu leczniczego Equoral należy podawać w dwóch dawkach podzielonych, rozłożonych w równych odstępach w ciągu doby. Zaleca się, by produkt leczniczy Equoral był przyjmowany według stałego planu w odniesieniu do pory dnia i posiłków.

Produkt leczniczy Equoral może być przepisywany wyłącznie przez lub w ścisłej współpracy z lekarzem posiadającym doświadczenie w prowadzeniu terapii immunosupresyjnej i (lub) przeszczepianiu narządów.

Przeszczepianie*Przeszczepianie narządów mięszowych.*

Leczenie produktem leczniczym Equoral należy rozpocząć w ciągu 12 godzin przed transplantacją, dawką od 10 do 15 mg/kg mc. podaną w 2 dawkach podzielonych. Dawka ta powinna być stosowana przez 1 do 2 tygodni po operacji jako dawka dobową i powinna ona być stopniowo zmniejszana, odpowiednio do stężenia cyklosporyny we krwi zgodnie z lokalnymi immunosupresyjnymi przepisami, aż do osiągnięcia zalecanej dawki podtrzymującej wynoszącej około 2 do 6 mg/kg mc. na dobę podawanej w 2 dawkach podzielonych.

Jeżeli produkt leczniczy Equoral jest podawany razem z innymi lekami immunosupresyjnymi (np. z kortykosteroidami lub jako składnik leczenia trzema lub czterema produktami leczniczymi), mogą być stosowane mniejsze dawki (np. 3 do 6 mg/kg mc. na dobę w początkowym okresie leczenia, podawane w 2 dawkach podzielonych).

Przeszczepianie szpiku

Pierwszą dawkę należy podać w dniu poprzedzającym transplantację. W większości przypadków zaleca się zastosowanie w tym celu produktu leczniczego Equoral w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Zalecana dawka wynosi 3 do 5 mg/kg mc. na dobę. Tę dawkę należy podawać w infuzjach dożylnych w czasie do 2 tygodni bezpośrednio po transplantacji, a następnie zaleca się doustne leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Equoral w dawce około 12,5 mg/kg mc. na dobę, podawanej w 2 dawkach podzielonych.

Leczenie podtrzymujące należy kontynuować przez co najmniej 3 miesiące (i najlepiej przez 6 miesięcy), następnie należy stopniowo zmniejszać dawkę aż do odstawienia produktu w rok po transplantacji.

Jeżeli produkt leczniczy Equoral jest podawany od początku leczenia, to zaleca się dawkę od 12,5 do 15 mg/kg mc. na dobę, podawaną w 2 dawkach podzielonych, zaczynając od dnia poprzedzającego transplantację.

Stosowanie większych dawek produktu leczniczego Equoral lub dożylne podanie produktu leczniczego Equoral może być konieczne w przypadku zaburzeń żołądka i jelit, które mogą zmniejszyć wchłanianie.

U niektórych pacjentów, po przerwaniu podawania cyklosporyny może wystąpić choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), jednak zwykle ustępuje

Dawkowanie i sposób podawania

ona po ponownym podaniu cyklosporyny. W takich przypadkach należy podać początkowo doustną dawkę uderzeniową wynoszącą 10 do 12,5 mg/ kg mc., a następnie codziennie podawać doustną dawkę podtrzymującą w wysokości, która wcześniej dawała zadowalające wyniki. W leczeniu łagodnej, przewlekłej GVHD należy stosować małe dawki produktu leczniczego Equoral.

Wskazania pozatransplantacyjne

Podczas stosowania produktu leczniczego Equoral w którymkolwiek z podanych wskazań pozatransplantacyjnych, należy przestrzegać następujących zasad ogólnych:

Przed rozpoczęciem leczenia należy w sposób wiarygodny określić czynność nerek, w co najmniej dwóch pomiarach. U dorosłych do oszacowania czynności nerek można wykorzystać szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, ang. *estimated glomerular filtration rate*) obliczany za pomocą wzoru MDRD, a u dzieci i młodzieży do obliczania eGFR należy użyć odpowiedniego wzoru. Produkt leczniczy Equoral może zaburzać czynność nerek, dlatego konieczna jest częsta kontrola ich czynności. Jeżeli wartość eGFR zmniejszy się o ponad 25% poniżej wartości początkowej w więcej niż jednym oznaczeniu, to należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Equoral o 25 do 50%. Jeśli zmniejszenie wartości eGFR przekracza 35% względem stanu początkowego, należy rozważyć dalsze zmniejszenie dawki produktu leczniczego Equoral. Zalecenia te obowiązują nawet, jeżeli stężenie kreatyniny mieści się w zakresie normy laboratoryjnej. Jeśli zmniejszenie dawki nie spowoduje poprawy wartości eGFR w ciągu jednego miesiąca, leczenie produktem leczniczym Equoral należy przerwać.

Konieczna jest regularna kontrola ciśnienia tętniczego krwi.

Oznaczenie stężenia bilirubiny i parametrów pozwalających ocenić czynność wątroby jest konieczne przed rozpoczęciem leczenia, a w trakcie terapii zaleca się ściśle monitorowanie tych wartości. Oznaczenie surowiczego stężenia lipidów, potasu, magnezu i kwasu moczowego jest zalecane przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w czasie jego trwania.

We wskazaniach pozatransplantacyjnych okazjonalne monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi może być istotne, np. w sytuacji, gdy produkt leczniczy Equoral jest stosowany jednocześnie z substancjami mogącymi wpływać na farmakokinetykę cyklosporyny lub w przypadku nietypowej odpowiedzi klinicznej (np. braku skuteczności lub zwiększonej nietolerancji leku w postaci zaburzeń czynności nerek).

Prawidłową drogą podania jest podanie doustne. W przypadku stosowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy zachować staranność w podaniu odpowiedniej dawki dożylną będącej odpowiednikiem dawki doustnej. Zaleca się konsultację z lekarzem doświadczonym w stosowaniu cyklosporyny.

Całkowita dawka dobową nie może nigdy nie może być większa niż 5 mg/kg mc., z wyjątkiem pacjentów z endogennym zapaleniem błony naczyniowej oka zagrażającym utratą wzroku i dzieci z zespołem nerczycowym.

W leczeniu podtrzymującym należy indywidualnie określić najmniejszą skuteczną, dobrze tolerowaną dawkę leku.

U pacjentów, u których po upływie określonego czasu (szczegółowe informacje, patrz niżej) nie nastąpi wystarczająca odpowiedź na leczenie lub podawanie dawki skutecznej będzie niezgodne z ustalonymi wskazówkami dotyczącymi bezpieczeństwa, leczenie produktem leczniczym Equoral należy przerwać.

Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka

Do wywołania remisji zalecana jest dawka początkowa 5 mg/kg mc. na dobę, podawana doustnie w 2 dawkach podzielonych aż do uzyskania remisji czynnego zapalenia błony naczyniowej oka i poprawy ostrości widzenia. W opornych przypadkach dawkę można zwiększyć na ograniczony czas do 7 mg/kg mc. na dobę.

Aby osiągnąć początkową remisję lub zapobiec zaostrzeniom stanów zapalnych gałki ocznej można dodatkowo podawać kortykosteroidy układowe w dawkach dobowych 0,2 do 0,6 mg/kg mc. prednizonu lub równoważną dawkę odpowiednika, jeśli leczenie samym produktem leczniczym Equoral nie jest wystarczające. Po 3 miesiącach dawkę kortykosteroidów można stopniowo zmniejszyć do wielkości odpowiadającej najmniejszej skutecznej dawce.

W leczeniu podtrzymującym dawkę należy powoli zmniejszać do najmniejszej skutecznej.

W okresie remisji nie powinna być ona większa niż 5 mg/kg mc. na dobę.

Przed podaniem leków immunosupresyjnych należy wykluczyć zakaźne przyczyny zapalenia błony naczyniowej oka.

Zespół nerczycowy

Aby wywołać remisję, zalecaną dawkę dobową należy podawać w 2 podzielonych dawkach doustnych.

Jeśli czynność nerek (z wyjątkiem białkomoczu) jest prawidłowa, zaleca się następujące dawki dobowe:

- dorośli: 5 mg/kg mc.
- dzieci: 6 mg/kg mc.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek dawka początkowa nie powinna być większa niż 2,5 mg/kg mc. na dobę. Jeżeli działanie produktu leczniczego Equoral stosowanego w monoterapii nie jest zadowalające, zaleca się dołączenie małych dawek doustnych kortykosteroidów, szczególnie u pacjentów opornych na steroidy.

Czas do uzyskania poprawy waha się od 3 do 6 miesięcy w zależności od rodzaju glomerulopatii. Jeżeli po tym czasie nie obserwuje się poprawy, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Equoral.

Dawki należy dostosowywać indywidualnie, zależnie od ich skuteczności (wielkość białkomoczu) i bezpieczeństwa stosowania, ale nie powinny one być większe niż 5 mg/kg mc. na dobę u dorosłych i 6 mg/kg mc. na dobę u dzieci. W leczeniu podtrzymującym dawkę należy powoli zmniejszać do najmniejszej skutecznej.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Przez pierwsze 6 tygodni leczenia zaleca się dawkę 3 mg/kg mc. na dobę, doustnie w 2 dawkach podzielonych. Jeżeli efekt jest niewystarczający, dawkę można stopniowo zwiększać do granic indywidualnej tolerancji, ale nie powyżej 5 mg/kg mc. na dobę. W celu osiągnięcia pełnej skuteczności może być potrzebne stosowanie produktu leczniczego Equoral przez okres do 12 tygodni.

W leczeniu podtrzymującym dawkę należy dobrać indywidualnie uzyskując najmniejszą dawkę skuteczną, zgodnie z tolerancją. Produkt leczniczy Equoral można podawać jednocześnie z małymi dawkami kortykosteroidów i (lub) niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Produkt leczniczy Equoral można również podawać w połączeniu z małą dawką tygodniową metotreksatu u pacjentów, u których nie udaje się osiągnąć zadowalającej poprawy po stosowaniu samego metotreksatu. Dawka początkowa produktu leczniczego Equoral wynosi wtedy 2,5 mg/kg mc. na dobę podawana w 2 dawkach podzielonych. Należy wziąć pod uwagę możliwość zwiększania dawki w zależności od tolerancji leku.

Łuszczyca

Leczenie produktem leczniczym Equoral powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy. Z powodu różnorodnego przebiegu tej choroby, dawka musi być ustalona indywidualnie. W celu wywołania remisji zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg/kg mc. na dobę, doustnie w 2 dawkach podzielonych. Jeżeli po miesiącu nie ma poprawy, dawkę można stopniowo zwiększać, nie przekraczając 5 mg/kg mc. na dobę. Leczenie należy przerwać, jeżeli stosując dawkę 5 mg/kg mc. na dobę nie można osiągnąć w ciągu 6 tygodni wystarczającej skuteczności lub jeżeli dawka skuteczna nie jest uważana za bezpieczną.

Początkowa dawka 5 mg/kg mc. na dobę jest uzasadniona u pacjentów, których stan wymaga szybkiej poprawy. Po osiągnięciu zadowalającej poprawy można przerwać podawanie produktu leczniczego Equoral, a w przypadku nawrotu choroby ponownie zastosować produkt w skutecznej poprzednio dawce. U niektórych pacjentów może być konieczne kontynuowanie leczenia podtrzymującego.

W leczeniu podtrzymującym dawkę należy ustalić indywidualnie, aby uzyskać najmniejszą skuteczną dawkę leku. Nie powinna ona być większa niż 5 mg/kg mc. na dobę.

Atopowe zapalenie skóry

Leczenie produktem leczniczym Equoral powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry. Z powodu różnorodnego przebiegu tej choroby, dawka musi być ustalona indywidualnie. Zalecany zakres dawek wynosi od 2,5 do 5 mg/kg mc. na dobę, podawanych doustnie w 2 dawkach podzielonych. Jeżeli dawka początkowa 2,5 mg/kg mc. na dobę nie pozwala osiągnąć zadowalającej poprawy w ciągu 2 tygodni leczenia, można ją szybko zwiększyć do dawki maksymalnej 5 mg/kg mc. na dobę. W bardzo ciężkich przypadkach, uzyskanie szybkiej i odpowiedniej kontroli choroby jest bardziej prawdopodobne po podaniu dawki początkowej 5 mg/kg mc. na dobę. Po osiągnięciu zadowalającej poprawy, dawkę należy stopniowo zmniejszać i jeżeli to możliwe, przerwać podawanie produktu leczniczego Equoral. W przypadku nawrotu choroby można zastosować ponowne leczenie produktem leczniczym Equoral.

Chociaż 8 tygodniowy cykl leczenia może wystarczyć do uzyskania całkowitego ustąpienia zmian, wykazano, że leczenie przez okres do 1 roku jest skuteczne i dobrze tolerowane pod warunkiem przestrzegania zaleceń monitorowania.

Zmiana z leczenia oryginalnym produktem leczniczym cyklosporyny na Equoral

Dostępne dane wskazują, że po zmianie z leczenia oryginalnym produktem leczniczym cyklosporyny na Equoral w stosunku 1:1, najmniejsze stężenia cyklosporyny we krwi pełnej są porównywalne. Jednak u wielu pacjentów mogą wystąpić większe stężenia maksymalne (C_{max}) oraz zwiększone narażenie na substancję czynną (AUC). U niewielkiego odsetka pacjentów zmiany te są bardziej nasilone i mogą mieć znaczenie kliniczne. Ponadto, wchłanianie cyklosporyny z produktu leczniczego Equoral charakteryzuje się mniejszą zmiennością, a związek pomiędzy minimalnymi stężeniami cyklosporyny i narażeniem (AUC) jest silniejszy niż w przypadku oryginalnego produktu leczniczego cyklosporyny.

Ponieważ zmiana z leczenia oryginalnym produktem leczniczym cyklosporyny na Equoral może spowodować zwiększenie ekspozycji na cyklosporynę, należy przestrzegać następujących zasad:

U pacjentów po transplantacji leczenie produktem leczniczym Equoral należy rozpoczynać podając tę samą dawkę dobową, jaką stosowano wcześniej podając oryginalny produkt leczniczy cyklosporyny. Minimalne stężenia cyklosporyny we krwi pełnej powinny być monitorowane początkowo w ciągu 4 do 7 dni po zmianie na leczenie produktem leczniczym Equoral. Ponadto, w ciągu pierwszych 2 miesięcy po zmianie leczenia należy monitorować kliniczne parametry bezpieczeństwa, takie jak czynność nerek i ciśnienie krwi. Jeśli minimalne stężenia cyklosporyny wykrócą poza zakres wartości terapeutycznych i (lub) nastąpi pogorszenie klinicznych parametrów bezpieczeństwa, należy odpowiednio zmodyfikować dawkowanie.

U pacjentów leczonych we wskazaniach pozatransplantacyjnych, leczenie produktem leczniczym Equoral należy rozpoczynać podając tę samą dawkę dobową, jaką stosowano podając oryginalny produkt leczniczy cyklosporyny. Po 2, 4 i 8 tygodniach od zmiany leczenia należy skontrolować czynność nerek i ciśnienie krwi. Jeśli ciśnienie krwi znacznie przekroczy wartości sprzed zmiany leczenia lub, jeśli podczas co najmniej dwóch pomiarów eGFR zmniejszy się o ponad 25% poniżej wartości oznaczanych przed leczeniem oryginalnym produktem leczniczym cyklosporyny, dawkę leku należy zmniejszyć. W przypadku niespodziewanych objawów toksyczności lub nieskuteczności cyklosporyny, należy również kontrolować minimalne stężenia we krwi.

Zmiana leczenia między doustnymi postaciami cyklosporyny

Zmiana leczenia z jednego doustnego produktu cyklosporyny na inny powinna odbywać się z zachowaniem ostrożności i pod nadzorem lekarza, w tym z monitorowaniem stężenia cyklosporyny we krwi u pacjentów po transplantacji.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wszystkie wskazania

Cyklosporyna jest w stopniu minimalnym wydalana przez nerki, a zaburzenia czynności nerek nie mają dużego wpływu na jej farmakokinetykę. Jednak ze względu na możliwe działania nefrotoksyczne, zaleca się uważne monitorowanie czynności nerek.

Wskazania pozatransplantacyjne

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek nie powinni otrzymywać cyklosporyny, z wyjątkiem pacjentów leczonych z powodu zespołu nerczycowego. U pacjen-

tów z zespołem nerczycowym i zaburzeniami czynności nerek dawka początkowa nie powinna być większa niż 2,5 mg/kg mc. na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Cyklosporyna jest intensywnie metabolizowana przez wątrobę. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić około 2 do 3-krotne zwiększenie ekspozycji na cyklosporynę. Może zająć konieczność zmniejszenia dawki leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, aby utrzymać stężenia leku we krwi w zalecanym zakresie wartości docelowych i zaleca się monitorowanie stężeń cyklosporyny we krwi aż do ich stabilizacji.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych uczestniczyły dzieci w wieku od 1. roku życia. W kilku badaniach u dzieci i młodzieży było konieczne podanie większych dawek cyklosporyny na kg masy ciała niż te stosowane u osób dorosłych i były one tolerowane.

Nie ma zaleceń do stosowania produktu leczniczego Equoral u dzieci we wskazaniach pozatransplantacyjnych, z wyjątkiem zespołu nerczycowego.

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Equoral u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujących cyklosporynę, pacjenci w wieku co najmniej 65 lat mieli większą skłonność do występowania nadciśnienia skurczowego w czasie trwania terapii oraz do zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy do wartości $\geq 50\%$ powyżej wartości wyjściowych po 3 do 4 miesiącach leczenia.

Należy zawsze zachować ostrożność ustalając dawkę dla osób w wieku podeszłym, zazwyczaj zaczynając od dawek z dolnego zakresu terapeutycznego, ze względu na częstsze występowanie gorszej czynności wątroby, nerek lub serca, a także chorób współistniejących lub konieczności przyjmowania innych leków oraz zwiększoną podatność na zakażenia.

Sposób podawania

Podanie doustne

Kapsułki Equoral należy połykać w całości.

3.3.1. Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie cyklosporyna nie jest refundowana w ciężkim przewlekłym wyprysku rąk, w warunkach polskich w ramach sprzedaży aptecznej (MZ 25/10/2017).

3.4. Opis komparatora – Oxsolaren (psoralen, PUVA)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 01.07.2014 r. (*ChPL Oxsolaren 2014*).

Tabela 30. Opis komparatora - psoralen.

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	G.L. Pharma GmbH Schloßplatz 1 A-8502 Lannach Austria
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	Pozwolenie nr R/2447
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.06.1999 Data przedłużenia pozwolenia: 20.03.2014
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	01.07.2014
	Grupa farmakoterapeutyczna:	Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego z grupy retynoidów
Kod ATC	D05BA02	
Wybrane właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Mechanizm działania i rezultat działania farmakodynamicznego</p> <p>Metoksalen należy do leków z grupy furokumaryn, które pod wpływem długich fal promieniowania UV (UV-A, 320 – 400 nm) dają odczyn fototoksyczny. Poprzez powstawanie podwójnego łańcucha metoksalen wstrzymuje syntezę naskórkowego DNA, hamując w ten sposób hiperproliferyzację naskórka charakterystyczną dla łuszczycy.</p> <p>Zaobserwowano również reakcje zapalne, po których następuje zwiększenie syntezy melaniny i liczby melanocytów oraz zgrubienie warstwy rogowej naskórka.</p>	

Metoksalen nie działa samodzielnie; aktywowany jest przez promieniowanie UV-A Ani zwykłe światło, ani krótkie fale promieniowania UV (UV-B lub UV-C) nie powodują aktywacji metoksalenu. Podawanie metoksalenu jest zatem właściwe, jeśli dysponuje się odpowiednim sprzętem do naświetlania..

Właściwości farmakokinetyczne

Kapsułki z miękkiej żelatyny zawierające substancję czynną w postaci płynnej, zwiększają jej biodostępność i umożliwiają zastosowanie mniejszych dawek, niż w przypadku stosowania postaci krystalicznej. Podany doustnie metoksalen osiąga największe stężenie w tkankach i osoczu po około jednej godzinie od podania.

Okres półtrwania w osoczu wynosi około 2 godziny. Metoksalen jest metabolizowany w wątrobie poprzez hydroksylację i glukuronidację. 90% podanej dawki jest wydalane z moczem po 6 – 8 godzinach.

Zarejestrowane wskazania

Leczenie bardzo ciężkiej łuszczycy pospolitej (jako część tzw. terapii PUVA).

Czynniki ryzyka, takie jak uprzednio stosowana terapia dziegiem, terapia z użyciem promieniowania UV-B, uprzednie leczenie preparatami z arsenikiem, lub z użyciem promieniowania rentgenowskiego powinny wykluczać, jeśli to możliwe, stosowanie terapii PUVA. Terapia PUVA może być zastosowana w poniższych przypadkach, wyłącznie jeżeli jest to absolutnie konieczne:

- u pacjentów młodych
- u pacjentów ze skórą typu I i II
- u pacjentów z zaburzeniami układu sercowo – naczyniowego (ci pacjenci powinni być naświetlani w pozycji leżącej)

Mężczyźni aktywni seksualnie oraz kobiety w wieku rozrodczym mogą przyjmować terapię tylko wtedy gdy stosują odpowiednią skuteczną antykoncepcję. Fotochemioterapia może być przeprowadzona jedynie przez wyspecjalizowane ośrodki posiadające przeszkolony personel oraz odpowiednią aparaturę.

Należy używać specjalnych lamp UV-A emitujących stale jednakowe dawki promieniowania UV-A, ale bez istotnej emisji promieniowania UV-B czy UV-C. Należy używać urządzeń do dokładnego pomiaru emitowanej energii (podawanej w dżulach, wyliczenie promieniowania w J/cm2 pc.) oraz bezpiecznych urządzeń do naświetlania.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci nie powinni opalać się przez 24 godziny przed przeprowadzeniem testu, ponieważ oparzenie słoneczne może zafałszować wyniki testu. W przypadku wystąpienia rumienia pod żadnym pozorem nie wolno zwiększać dawki promieniowania.

Oczy:

Jeśli soczewka wystawiona jest na promieniowanie UV-A, a metoksalen jest wciąż obecny w soczewce, działanie fotochemiczne może prowadzić do nieodwracalnego wiązania metoksalenu z białkami i DNA w soczewce. Dlatego należy nosić okulary przeciwsłoneczne bardzo dobrze chroniące przed promieniowaniem UV-A, co najmniej przez 8 godzin po przyjęciu produktu leczniczego Oxsoalenu. Podczas naświetlania promieniami UV-A, oczy muszą być osłonięte odpowiednim, nieprzepuszczającym światła materiałem. Z uwagi na ryzyko uszkodzenia oczu, pacjenci powinni otrzymać pełną informację o ryzyku jakie niesie za sobą terapia PUVA. Podczas trwania leczenia i następnie w rocznych odstępach czasu należy przeprowadzać badania wzroku.

Skóra:

Po doustnym podaniu psoralenu, narażenie na działanie promieniowania słonecznego (nawet przez zamknięte okna) może prowadzić do ciężkich poparzeń i w dłuższym okresie do przedwczesnego starzenia się skóry. Zwiększa się również ryzyko wystąpienia raka skóry. Należy przestrzec pacjenta przed niewłaściwym stosowaniem kapsułek Oxsoalenu jako środka ułatwiającego opalanie, co może prowadzić do poważnych uszkodzeń skóry (włączając zagrażające życiu poparzenia i zwiększone ryzyko wystąpienia raka skóry). Pacjenci powinni unikać dłuższego przebywania na powietrzu oraz narażenia na działanie promieniowania słonecznego nawet przez szyby, na 24 godziny przed i co najmniej przez 8 godzin po podaniu produktu Oxsoalenu. Nie należy opalać się przez cały czas trwania terapii. W celu złagodzenia swędzenia można, stosować maści natłuszczające lub antyhistaminowe.

	<p>Wątroba: Upośledzenie czynności wątroby może powodować wydłużenie okresu półtrwania metoksalenu. Może to prowadzić do przedłużającej się fotowrażliwości. U pacjentów z niewydolnością wątroby, okres zachowania środków ostrożności dotyczących związanych z narażeniem na działanie promieniowania słonecznego, może być przedłużony.</p> <p>Ośrodkowy układ nerwowy: Istnieje przypuszczenie, że u pacjentów z padaczką migotanie światła fluorescencyjnych lamp UV-A może wyzwać ataki drgawek.</p> <p>Badania: Na początku leczenia i następnie co 6 do 12 miesięcy podczas trwania leczenia należy przeprowadzać badania krwi, badania przeciwciał przeciwjądrowych oraz badania czynności wątroby i nerek.</p> <p>Inne: U mężczyzn należy dokładnie przykrywać narządy płciowe podczas naświetlania, z uwagi na doniesienia o przypadkach raka płaskokomórkowego skóry w tych obszarach ciała. U kobiet należy okrywać narządy płciowe jeśli naświetlanie następuje w pozycji leżącej.</p> <p>Informacje o niektórych substancjach pomocniczych produktu leczniczego: Ze względu na zawartość sorbitolu, pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.</p>
<p>Warunki dostępności</p>	<p>Obecnie psoralen nie jest refundowany w ciężkim przewlekłym wyprysku rąk, w warunkach polskich w ramach sprzedaży aptecznej (<i>MZ 25/10/2017</i>).</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Oxsoralen może być stosowany jedynie przez lekarzy specjalistów doświadczonych w terapii PUVA i stosowany zgodnie z zaleconymi przez nich instrukcjami. Leczenie polega na doustnym przyjmowaniu Oxsoralenu (w celu uaktywnienia światłoczułości) oraz następnie naświetlaniu promieniowaniem UV-A za pomocą specjalnych lamp (metoda fotochemioterapii – PUVA). Dawkowanie: masa ciała do 40 kg: 10 mg; 40 – 50 kg: 20 mg; 50 – 60 kg: 30 mg; powyżej 60 kg: 40 mg (maksymalnie do 50 mg) U pacjentów, którzy wykazują małą wrażliwość na promieniowanie UV, należy zwiększyć dawkę, aby uniknąć zbyt długiego naświetlania.</p> <p>Opis procedur PUVA: Oxsoralen powinien być podawany godzinę przed naświetlaniem promieniowaniem UV-A. Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić test wrażliwości na promieniowanie w celu określenia odpowiedniej dawki produktu leczniczego Oxsoralen oraz czasu naświetlania promieniowaniem UV-A. Po upływie jednej godziny od podania kapsułki, pacjent naświetlany jest zwiększającymi się dawkami promieniowania UV-A poczynając od małej dawki początkowej. Test powinien być przeprowadzony na najwrażliwszych częściach ciała (okolica pośladkowa, okolica pachwinowa). Minimalna dawka fototoksyczna (powstanie najmniejszego zauważalnego rumienia) określona w ten sposób będzie pierwszą dawką terapeutyczną. Na początku, leczenie powinno być przeprowadzane raz na dobę, nie częściej niż cztery razy w tygodniu. Dotyczy to również przyjmowania produktu leczniczego Oxsoralen. Po dwóch 2 kolejnych dniach naświetlań, należy zachować jednodniową przerwę. Konieczny jest jeden dzień bez zabiegu.</p> <p>Po ustąpieniu objawów klinicznych łuszczycy, terapia ciągła może być zamieniona na terapię przerywaną z zastosowaniem tych samych dawek: terapia PUVA dwa razy w tygodniu przez jeden miesiąc, następnie raz w tygodniu przez kolejny miesiąc, pod warunkiem, że u pacjenta nie ma objawów łuszczycy. Jeśli u pacjenta nie ma objawów choroby po zakończeniu dwumiesięcznej terapii przerywanej, terapia może zostać zakończona, ponieważ w takich przypadkach możliwa jest długotrwała remisja. Całkowita dawka metoksalenu oraz promieniowania UV-A powinna być utrzymywana na jak najniższym, możliwym stałym poziomie. Mimo, że efekty przyzwyczajenia nie są znane, może być konieczne powolne zwiększanie dawki naświetlania, z uwagi na nasilenie się pigmentacji podczas leczenia. Czas i wielkość dawki powinny być ponownie określone w teście wrażliwości na promieniowanie UV-A.</p> <p>Dzieci i młodzież</p>

Produkt leczniczy Oxsoalen jest przeciwwskazany u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Sposób podawania:

Kapsułki powinny być przyjmowane z pożywieniem lub z mlekiem.

3.4.1. Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie psoralen nie jest refundowany w ciężkim przewlekłym wyprysku rąk, w warunkach polskich w ramach sprzedaży aptecznej (MZ 25/10/2017).

3.5. Opis komparatora – Neotigason (acytretyna)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 01.05.2017 r. (ChPL Neotigason 2017).

Tabela 31. Opis komparatora - acytretyna.

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Actavis Group PTC ehf. Reykjavikurvegi 76-78 IS-220 Hafnarfjordur Islandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	Neotigason, kapsułki, 10 mg: Pozwolenie nr R/6970 Neotigason, kapsułki, 25 mg: Pozwolenie nr R/6969
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2008 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.03.2012
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	01.05.2017

Grupa farmakoterapeu-
tyczna:

Kod ATC

Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego z grupy retynoidów

D05BA02

Mechanizm działania i rezultat działania farmakodynamicznego

Acytretyna jest syntetycznym, aromatycznym analogiem kwasu retynowego. Badania przedkliniczne tolerancji acytretyny potwierdziły brak istotnego działania mutagennego i rakotwórczego ani nie uzyskano żadnych dowodów na bezpośrednią hepatoksytyczność. Acytretyna wykazywała silne działania teratogenne u zwierząt. Badania kliniczne potwierdziły, że acytretyna w przypadku stosowania w łuszczycy i zaburzeniach rogowacenia skóry, doprowadza do normalizacji procesów różnicowania i rogowacenia komórek skóry, natomiast działania niepożądane były na ogół tolerowane. Acytretyna działa wyłącznie objawowo, mechanizm jej działania jak dotąd jest niejasny

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Acytretyna osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 1 do 4 godzinach od przyjęcia kapsułki produktu. Biodostępność doustnie podawanej acytretyny jest największa, gdy acytretyna jest przyjmowana podczas posiłku. Biodostępność pojedynczej dawki doustnej wynosi średnio około 60%, ale może różnić się znacznie u poszczególnych pacjentów (od 36% do 95%).

Dystrybucja

Acytretyna jest substancją o silnych właściwościach lipofilnych i łatwo penetruje do tkanek. Wiąże się z białkami w ponad 99%. W badaniach na zwierzętach wykazano, że acytretyna przenika przez łożysko w ilościach mogących wywoływać wady rozwojowe płodu. Ze względu na właściwości lipofilne acytretyny można także założyć, że przechodzi w znaczących ilościach do mleka matki.

Metabolizm

Acytretyna jest metabolizowana poprzez izomeryzację do 13-cis-izomeru (cis-acytretyny) oraz przez glukuronidację i odłączenie części łańcucha bocznego.

Wydalenie

Badania pacjentów w wieku od 21 do 70 lat wykazały, że okres półtrwania acytretyny w organizmie w fazie eliminacji wynosi około 50 godzin, a 60 godzin jej głównego metabolitu cis-acytretyny, także wykazującej działanie teratogenne. Na podstawie obserwowanych najdłuższych okresów półtrwania dla acytretyny (96 godzin) i dla cis-acytretyny (123 godziny) oraz przyjmując liniowy schemat eliminacji można przewidywać, że ponad 99% preparatu jest wydalane z organizmu w ciągu 36 dni po zakończeniu długotrwałej terapii. Stężenie acytretyny oraz cis-acytretyny w osoczu zmniejszało się do wartości poniżej progu czułości oznaczenia (<6 ng/ml) w ciągu 36 dni od zakończenia leczenia. Acytretyna jest wydalana z organizmu wyłącznie w postaci metabolitów, w równych ilościach z moczem i z żółcią.

UWAGA

Badania kliniczne wykazały, że jednoczesne podawanie acytretyny i spożywanie alkoholu może prowadzić do tworzenia się etretynatu. Ze względu na silne działanie teratogenne etretynatu i okres półtrwania etretynatu w fazie eliminacji 120 dni, przez 3 lata po zakończeniu leczenia acytretyną należy stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Ciężkie postacie łuszczycy, w tym:

- -łuszczycza erythrodermiczna
- -uogólniona lub miejscowa łuszczycza krostkowa.

Wybrane właściwości
farmakodynamiczne
i farmakokinetyczne

Zarejestrowane wskazania

**Specjalne ostrzeżenia i
środki ostrożności doty-
czące stosowania**

Ciężkie zaburzenia rogowacenia skóry, jak na przykład:

- wrodzona rybia łuska
- łupież czerwony mieszkowy
- choroba Dariera
- inne zaburzenia rogowacenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia.

Pełna informacja dla pacjenta dotycząca ryzyka teratogennego i skutecznych środków zapobiegania ciąży powinna być przekazana przez lekarza wszystkim pacjentom, zarówno mężczyznom jak i kobietom.

Badania kliniczne wykazały, że jednoczesne przyjmowanie acytretyny i etanolu może powodować powstawanie etretynatu. Etretynat jest wysoce teratogeny i ma dłuższy niż acytretyna okres półtrwania (około 120 dni).

Kobietom w wieku rozrodczym nie wolno spożywać alkoholu (w napojach, jedzeniu lub lekach) podczas leczenia acytretyną i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia. Przez 3 lata po zakończeniu leczenia acytretyną muszą być stosowane skuteczne metody zapobiegania ciąży i wykonywane testy ciążowe.

Kobietom w wieku rozrodczym nie wolno podawać krwi od pacjentów leczonych acytretyną. Dlatego też zabronione jest oddawanie krwi przez pacjentów leczonych acytretyną podczas leczenia i przez trzy lata po zakończeniu leczenia acytretyną.

Ze względu na ryzyko wystąpienia wad rozwojowych płodu, produktu leczniczego nie wolno przekazywać innym pacjentom. Niezużyty lub przeterminowany produkt leczniczy należy zwrócić do apteki w celu zniszczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia acytretyną oraz co 1-2 tygodnie w ciągu pierwszych 2 miesięcy, następnie co 3 miesiące przez cały okres leczenia należy monitorować czynność wątroby. W przypadku nieprawidłowych wyników badań, kontrolę należy przeprowadzać co tydzień. Jeśli czynność wątroby nie powraca do normy lub nadal się pogarsza, leczenie acytretyną musi być przerwane. W takich przypadkach zalecane jest kontrolowanie czynności wątroby przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

Stężenie cholesterolu i trójglicerydów w osoczu (na czczo) musi być monitorowane przed rozpoczęciem leczenia, miesiąc po rozpoczęciu leczenia i następnie co 3 miesiące podczas leczenia.

W trakcie leczenia acytretyną zgłaszano przypadki pogorszenia widzenia w nocy. Należy uprzedzić pacjentów o możliwości wystąpienia zaburzeń widzenia i ostrzec ich przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn w nocy. Należy uważnie monitorować zaburzenia widzenia.

Odnotowano rzadkie przypadki łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego. Pacjenci z ciężkim bólem głowy, nudnościami, wymiotami i zaburzeniami widzenia powinni natychmiast przerwać stosowanie acytretyny i poddać się badaniom i opiece neurologicznej.

U pacjentów dorosłych, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, podczas długotrwałego leczenia acytretyną, należy prowadzić stosowne badania okresowe w kierunku możliwych zaburzeń kostnienia. Jeśli takie zaburzenia wystąpią, kontynuacja leczenia powinna być przedyskutowana z pacjentem w oparciu o analizę ryzyka i korzyści z leczenia.

Istnieją nieliczne doniesienia o zmianach kostnych u dzieci, w tym o przedwczesnym zarastaniu nasad kości, hiperostozie i zwapnieniach pozakostnych po długotrwałym leczeniu etretynatem; zmiany te mogą wystąpić również podczas leczenia acytretyną. Z tego względu należy ściśle monitorować parametry wzrostu i rozwoju kości u dzieci.

Należy podkreślić, że do chwili obecnej nie są znane wszystkie efekty długotrwałego leczenia acytretyną.

Retynoidy nasilają działanie promieniowania UV, dlatego należy unikać ekspozycji na intensywne promieniowanie słoneczne i stosowania lamp ultrafioletowych (solaria) bez nadzoru. Jeśli to konieczne należy stosować produkty przeciwsłoneczne z filtrem ochronnym, co najmniej SPF 15.

Leczenie dużymi dawkami retynoidów może powodować zmiany nastroju, w tym drażliwość, agresję i depresję.

Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka:

	<p>U pacjentów z cukrzycą, alkoholików, otyłych, z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub zaburzeniem metabolizmu lipidów podczas leczenia acytretyną należy częściej kontrolować stężenie lipidów i (lub) glikemię oraz inne wskaźniki czynników ryzyka zaburzeń sercowonaczyniowych, np. ciśnienie tętnicze krwi.</p> <p>U pacjentów chorych na cukrzycę, retynoidy mogą poprawić lub pogorszyć tolerancję glukozy. Z tego względu na początku leczenia częściej niż zwykle musi być kontrolowane stężenie cukru we krwi.</p> <p>U wszystkich pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, w przypadku gdy wskaźniki czynników ryzyka nie powrócą do wartości prawidłowych lub pogorszą się, należy rozważyć zmniejszenie dawki acytretyny lub przerwanie leczenia.</p> <p>Po wprowadzeniu produktu do obrotu na całym świecie odnotowano bardzo rzadkie przypadki zespołu pręsiąkania włóscinek/zespołu kwasu retynowego. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, na całym świecie odnotowano bardzo rzadkie przypadki złuszczonego zapalenia skóry.</p> <p><i>Zawartość glukozy:</i></p> <p>Produkt leczniczy zawiera glukozę. Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.</p>
<p>Warunki dostępności</p>	<p>Obecnie acytretyna nie jest refundowana w ciężkim przewlekłym wyprysku rąk, w warunkach polskich w ramach sprzedaży aptecznej (MZ 25/10/2017).</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Acytretynę może przepisywać jedynie lekarz, mający doświadczenie w stosowaniu działających ogólnie retynoidów i pełną wiedzę o ryzyku związanym z teratogennym działaniem acytretyny.</p> <p>Dawkowanie</p> <p>Ze względu na indywidualne różnice we wchłanianiu i szybkości metabolizowania acytretyny, dawkowanie musi być ustalane indywidualnie. Poniższe informacje stanowią jedynie wskazówki.</p> <p><i>Dorośli</i></p> <p>Dawka początkowa, 25 mg (tj. 1 kapsułka 25 mg) lub 30 mg (tj. 3 kapsułki 10 mg) na dobę przez 2 do 4 tygodni, powinna dać zadowalające efekty kliniczne. Dawka podtrzymująca powinna być ustalona na podstawie odpowiedzi na leczenie i tolerancji leku. Zwykle dawka od 25 mg do 50 mg na dobę przez 6 do 8 tygodni pozwala osiągnąć optymalne wyniki leczenia. Niekiedy może być konieczne zwiększenie dawki, dawka jednak nie może być większa niż 75 mg (tj. 3 kapsułki 25 mg) na dobę.</p> <p>U pacjentów z łuszczycą, po uzyskaniu znaczącej poprawy leczenie można przerwać. W razie nawrotu choroby leczenie prowadzi się również według powyższego schematu.</p> <p>U pacjentów z zaburzeniami rogowacenia skóry zazwyczaj niezbędne jest stosowanie leczenia podtrzymującego z możliwie najmniejszą dawką. Może wynosić nawet poniżej 20 mg na dobę i nie powinna przekraczać 50 mg na dobę.</p> <p><i>Dzieci</i></p> <p>Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich objawów niepożądanych podczas długotrwałego stosowania, należy starannie rozważyć możliwe korzyści lecznicze w stosunku do ryzyka terapii. Acytretyna powinna być stosowana u dzieci tylko w przypadku nieskuteczności innych metod leczenia.</p> <p>Dawka powinna być ustalona w zależności od masy ciała. Dawka dobową wynosi około 0,5 mg/kg mc. Niekiedy, przez krótki czas, może być konieczne zastosowanie większych dawek (do 1 mg/kg mc. na dobę), ale nie może zostać przekroczona całkowita dawka 35 mg na dobę. Dawka podtrzymująca powinna być ustalona na najmniejszym możliwym poziomie, ze względu na możliwość wystąpienia długotrwałych działań niepożądanych.</p> <p><i>Leczenie w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi</i></p> <p>W przypadku stosowania acytretyny w skojarzeniu z innymi metodami leczenia, może być konieczne zmniejszenie dobowej dawki acytretyny, w zależności od</p>

indywidualnej reakcji pacjenta. Standardowe leczenie miejscowe może być kontynuowane i nie wpływa na leczenie acytretyną.

Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułki powinny być przyjmowane raz na dobę z posiłkiem lub mlekiem.

3.5.1. Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie acytretyna nie jest refundowana w ciężkim przewlekłym wyprysku rąk, w warunkach polskich w ramach sprzedaży aptecznej (MZ 25/10/2017).

3.6. Opis komparatora – Ebewe (metotreksat)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z 04.04.2013 r. (ChPL Methotrexat-Ebewe 2013).

Tabela 32. Opis komparatora - metotreksat.

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG, Mondseestrasse 11, A-4866 Unterach, Austria
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	Tabletki 2,5 mg – Pozwolenie nr 4537 Tabletki 5 mg – Pozwolenie nr 4538 Tabletki 10 mg – Pozwolenie nr 4539
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.11.1999 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4.04.2013 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	bd.

Grupa farmakoterapeu-
tyczna:

Kod ATC

leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, antymetabolity, analogi kwasu foliowego

L01BA01

Właściwości farmakodynamiczne

Metotreksat jest pochodną kwasu foliowego, należy do związków cytotoksycznych zwanych antymetabolitami. Działa głównie w fazie S cyklu komórkowego przez kompetycyjne hamowanie enzymu reduktazy dihydrofolianowej, odpowiedzialnej za redukcję dihydrofolianu do czynnej postaci kwasu foliowego – tetrahydrofolianu. Powstanie tetrahydrofolianu stanowi ważny etap w procesie syntezy DNA. Komórki szybko proliferujące, takie jak komórki nowotworowe, szpik kostny, komórki płodu, błona śluzowa jamy ustnej i jelit lub komórki pęcherza moczowego, są najbardziej wrażliwe na działanie metotreksatu. Jeżeli proliferacja komórek w tkance nowotworowej następuje szybciej niż w tkankach prawidłowych, metotreksat może wywierać działanie przeciwnowotworowe bez szkodliwego działania na tkanki prawidłowe.

Mechanizm działania metotreksatu w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie jest jednoznacznie wyjaśniony; najprawdopodobniej związany jest z immunosupresyjnym działaniem leku. Wyjaśnienie wpływu metotreksatu na układ immunologiczny i jego korzystnego działania w grupie schorzeń autoimmunologicznych wymaga dalszych badań.

W łuszczycy odnowa komórek naskórka jest znacznie szybsza niż w skórze prawidłowej. Ta właśnie różnica aktywności proliferacyjnej komórek prawidłowych naskórka i pobudzonych w płytce łuszczycowej stanowi podstawę dla zastosowania metotreksatu w terapii różnych, w tym i najcięższych postaci łuszczycy.

Właściwości farmakokinetyczne

Po doustnym podaniu produktu Methotrexat-Ebewe w dawce 5 mg metotreksat jest szybko wchłaniany. Średnie stężenie w surowicy wynosi 170 ng/ml.

Metotreksat podany pozajelitowo wchłania się zwykle całkowicie. Maksymalne stężenie po podaniu domięśniowym uzyskuje się po upływie 30–60 minut. Po podaniu dożylnym początkowa objętość dystrybucji wynosi w przybliżeniu 0,18 l/kg (18% masy ciała). Po osiągnięciu stanu stacjonarnego wartość ta wynosi od 0,4 do 0,8 l/kg (40-80% masy ciała). Metotreksat współzawodniczy z folinianami o pojedynczy nośnik aktywny w czynnym transporcie przez błonę komórkową. Przy stężeniu w surowicy powyżej 100 mikromoli metotreksat biernie dyfunduje do wnętrza komórki. W surowicy metotreksat wiąże się z białkami w 50%.

Metotreksat podany doustnie lub pozajelitowo nie osiąga terapeutycznego stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym. Duże stężenia leku w płynie mózgowo-rdzeniowym można uzyskać po podaniu dokanałowym.

Metotreksat kumuluje się w płynach wysiękowych w opłucnej i otrzewnej, co powoduje opóźnioną eliminację leku z organizmu.

Metotreksat metabolizowany jest w większości do trzech związków pochodnych. Metabolitem o największym znaczeniu, szczególnie po podaniu dożylnym w dużych dawkach, jest 7-hydroksymetotreksat wytwarzany w wątrobie przy udziale oksydazy aldehydowej. Chociaż wykazuje on 200-krotnie słabsze powinowactwo do reduktazy dihydrofolianowej, może wpływać na komórkowy wychwyt metotreksatu, jego poliglutamylację i zdolność hamowania syntezy DNA. Kwas 2,4-diamino-N-metylopterowy (DAMPA) wytwarzany jest z udziałem karbopeptydazy bakterii jelitowych. Po dożylnym podaniu metotreksatu DAMPA stanowi tylko 6% spośród metabolitów wykrywanych w moczu.

Wynikiem poliglutamylacji metotreksatu jest wewnątrzkomórkowa kumulacja leku. Ponieważ metotreksat i naturalne foliany współzawodniczą o dostęp do enzymu syntetazy poliglutamylowej, duże stężenie wewnątrzkomórkowego metotreksatu prowadzi do zwiększonej syntezy poliglutamylometotreksatu, nasilając cytotoksyczne działanie leku.

Okres półtrwania metotreksatu w końcowej fazie eliminacji wynosi od 3 do 10 godzin u pacjentów leczonych z powodu łuszczycy lub reumatoidalnego zapalenia stawów oraz leczonych z powodu nowotworów małymi dawkami metotreksatu (poniżej 30 mg/m² pc.). U pacjentów otrzymujących duże dawki metotreksatu okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi od 8 do 15 godzin. Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki, a proces ten jest zależny od

Wybrane właściwości
farmakodynamiczne
i farmakokinetyczne

Zarejestrowane wskazania

zastosowanej dawki i drogi podania. Po podaniu dożylnym od 80% do 90% dawki wydalone zostaje w ciągu 24 godzin w postaci niezmienionej. Nie więcej niż 10% dawki wydalane jest z żółcią. Rozpatruje się także możliwość jelitowo-wątrobowego krążenia leku.

- najcięższa, oporna na leczenie postać uogólnionej łuszczycy pospolitej (*psoriasis vulgaris*), włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów (łuszczycza stawowa);
- choroby autoimmunologiczne, np. reumatoidalne zapalenie stawów;
- skojarzone leczenie wielolekowe nowotworów złośliwych i ostrych białaczek, kiedy występują wskazania do leczenia doustnego.

Metotreksat może być podawany jedynie pod nadzorem lekarza specjalisty z doświadczeniem w prowadzeniu chemioterapii przeciwnowotworowej oraz leczenia immunosupresyjnego.

Lekarz prowadzący może zapisać na receptce wyznaczony dzień przyjmowania produktu leczniczego. Pacjentów należy poinformować o znaczeniu przyjmowania produktu leczniczego raz na tydzień, a także o korzyściach z leczenia metotreksatem i możliwym ryzyku (w tym o wczesnych objawach działania toksycznego). Należy ich poinformować o konieczności natychmiastowego skonsultowania się z lekarzem w razie wystąpienia objawów zatrucia oraz o konieczności dalszego ich monitorowania (w tym poddawania się regularnym badaniom laboratoryjnym).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mogą otrzymywać metotreksat przy zachowaniu szczególnej ostrożności i w małej dawce ze względu na opóźnioną eliminację leku u tych pacjentów.

Metotreksat należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów:

- ze zmniejszonymi wartościami parametrów hematologicznych (zwłaszcza, gdy wcześniej poddani zostali radioterapii lub otrzymywali inne cytostatyki);
- z cukrzycą typu I (insulinozależną);
- z zaburzeniami czynności płuc;
- z wrzodem trawiennym;
- z wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy;
- z wrzodziejącym zapaleniem jamy ustnej;
- z biegunką;
- u dzieci;
- u osób w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy szczególnie zwracać uwagę na wczesne objawy toksyczności.

Zaleca się szczególną ostrożność w przypadku nieaktywnego, przewlekłego zakażenia (tj. półpasiec, gruźlica, zapalenie wątroby typu B lub C) ze względu na możliwość uaktywnienia choroby.

Istnieje ryzyko zaostrzenia zmian łuszczycowych w wyniku napromieniowania światłem UV podczas leczenia metotreksatem.

U pacjentów onkologicznych otrzymujących metotreksat notowano przypadki encefalopatii lub leukoencefalopatii. Nie można wykluczyć jej wystąpienia w przypadku stosowania metotreksatu w innych niż onkologiczne wskazaniach.

Zaburzenia prowadzące do odwodnienia (tj. wymioty, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej) mogą spowodować zwiększenie stężenia metotreksatu we krwi i nasilić w ten sposób jego działanie toksyczne. W takim przypadku należy przerwać podawanie metotreksatu do czasu ustąpienia objawów.

U pacjentów z patologiczną kumulacją płynu w jamach ciała („trzeciej przestrzeni”), tj. wysięk opłucnowy lub wodobrzusz, osoczowy okres półtrwania metotreksatu w fazie eliminacji jest wydłużony. W razie potrzeby przed rozpoczęciem leczenia należy zastosować drenaż lub leczenie należy przerwać.

Objawy toksycznego działania na układ pokarmowy, manifestujące się początkowo zapaleniem jamy ustnej, stanowią wskazanie do przerwania leczenia. Kontynuacja leczenia stwarza ryzyko krwotocznego zapalenia jelit i zgonu z powodu ich perforacji.

Specjalne ostrzeżenia i
środki ostrożności doty-
czące stosowania

Metotreksat może mieć działanie genotoksyczne. Przed podaniem produktu leczniczego należy wykluczyć ciążę. Metotreksat wpływa na spermatogenezę i rozwój komórki jajowej, co może spowodować zmniejszenie płodności, zmniejszenie liczby plemników w nasieniu, zaburzenia miesiączkowania, brak miesiączki. Działanie to przemija po przerwaniu terapii. Ponadto metotreksat działa toksycznie na zarodek i powoduje wady płodu oraz może spowodować poronienie. Podczas leczenia metotretksatem i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu pacjenci i ich partnerzy seksualni powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży. Mężczyznom leczonym metotretksatem nie zaleca się poczęcia dziecka w czasie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Ze względu na to, że metotreksat może spowodować ciężkie i nieodwracalne zaburzenia spermatogenezy, przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni uzyskać poradę dotyczącą możliwości przechowania nasienia.

Metotreksat należy stosować ze szczególną ostrożnością (jeśli w ogóle) u pacjentów z istniejącą obecnie lub występującą w przeszłości ciężką chorobą wątroby, zwłaszcza poalkoholową.

W literaturze opisano przypadki postaci płucnej reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę na możliwość indukowania przez metotreksat działań niepożądanych w układzie oddechowym. Pacjentom należy zalecić, by wystąpienie kaszlu lub duszności zgłaszali natychmiast lekarzowi.

Podczas leczenia możliwe jest wytrącanie się metotretksatu lub jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Zapobiegawczo zaleca się podawanie znacznych ilości płynów oraz alkalizację moczu do pH 6,5-7,0, co można uzyskać podając pacjentowi doustnie lub dożylnie wodorowęglan sodu (5 tabletek x 625 mg co trzy godziny) lub acetazolamid (doustnie 500 mg cztery razy na dobę).

Podczas stosowania produktu Methotrexat-Ebewe konieczne jest przestrzeganie zasad dotyczących postępowania z substancjami cytotoksycznymi.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania metotretksatu u dzieci w wieku poniżej 3 lat ze względu na niedostateczne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie wiekowej.

Zalecane badania i środki bezpieczeństwa

Przed rozpoczęciem leczenia metotretksatem lub przed ponownym zastosowaniem po okresie przerwy:

- pełna morfologia krwi z rozmazem i oznaczeniem liczby płytek krwi;
- aktywność enzymów wątrobowych;
- stężenie bilirubiny i albuminy w surowicy;
- zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej;
- badania czynności nerek.

Jeżeli jest to wskazane klinicznie, należy wykluczyć gruźlicę i zapalenie wątroby. Podczas leczenia (co najmniej raz w miesiącu przez pierwszych 6 miesięcy, następnie co 3 miesiące); podczas zwiększania dawki należy rozważyć konieczność częstszego wykonywania badań kontrolnych:

1. **badanie jamy ustnej i gardła w celu wykluczenia zmian na błonach śluzowych;**
2. **pełna morfologia krwi z rozmazem i oceną liczby płytek.**

Wywołane działaniem metotretksatu zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku kostnego może wystąpić nagle, nawet po zastosowaniu pozornie bezpiecznych dawek. Każde istotne zmniejszenie liczby leukocytów lub płytek krwi wymaga natychmiastowego przerwania leczenia i wdrożenia odpowiedniego leczenia wspomagającego. Pacjentom należy zalecić zgłaszanie wszystkich objawów wskazujących na rozwijające się zakażenie. Pacjenci, którzy jednocześnie otrzymują inne leki o działaniu toksycznym na szpik kostny (np. leflunomid) wymagają ścisłego monitorowania parametrów morfologii krwi i liczby płytek krwi.

3. **badania czynności wątroby**

Należy zwrócić szczególną uwagę na objawy wskazujące na uszkodzenie wątroby. Jeśli przed rozpoczęciem lub podczas terapii metotretksatem stwierdzi się

nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby we krwi lub w materiale z biopsji, leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je natychmiast przerwać. Zaburzenia takie powinny ustąpić w ciągu dwóch tygodni; wtedy można ponownie podjąć leczenie. Decyzja o wznowieniu leczenia należy do lekarza. U 13–20% pacjentów stwierdza się przemijające, dwu- do trzykrotne zwiększenie aktywności aminotransferaz w stosunku do górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe. W razie utrzymującej się zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć zmniejszenie dawki metotreksatu lub przerwanie leczenia. Ze względu na możliwość uszkodzenia wątroby, podczas leczenia metotreksatem nie należy stosować innych leków działających hepatotoksycznie, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Należy zaniechać lub znacznie ograniczyć spożywanie alkoholu. Należy ściśle kontrolować aktywność enzymów wątrobowych u pacjentów jednocześnie przyjmujących inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym (np. leflunomid). Dotyczy to również jednoczesnego stosowania produktów leczniczych o toksycznym działaniu na szpik kostny. W chorobach reumatoidalnych nie dowiedziono przydatności biopsji wątroby do monitorowania działania hepatotoksycznego metotreksatu. W przypadku dłuższego leczenia metotreksatem ciężkich postaci tuszczycy należy wykonać biopsję wątroby w celu określenia możliwego działania hepatotoksycznego.

Dowiedziano przydatności odróżnienia pacjentów bez czynników ryzyka hepatotoksyczności od pacjentów z takimi czynnikami ryzyka.

a) Pacjenci bez czynników ryzyka

Zgodnie z aktualnymi standardami medycznymi, biopsja wątroby nie jest konieczna przed uzyskaniem dawek skumulowanych wynoszących 1,0 do 1,5 g.

b) Pacjenci z czynnikami ryzyka

Główne kryteria:

- uzależnienie od alkoholu w wywiadzie
- utrzymujące się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- choroba wątroby w wywiadzie, w tym przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C
- obciążony wywiad rodzinny w kierunku dziedzicznych zaburzeń wątroby

Wtórne kryteria (o możliwym mniejszym znaczeniu):

- cukrzyca
- otyłość
- wcześniejsza ekspozycja na leki lub substancje chemiczne o toksycznym działaniu na wątrobę

U tych pacjentów zaleca się wykonanie biopsji na początku leczenia metotreksatem lub wkrótce potem. Niewielki odsetek pacjentów przerywa leczenie z różnych przyczyn po 2-4 miesiącach, dlatego pierwszą biopsję można opóźnić do czasu zakończenia tej wstępnej fazy. Biopsję należy wykonać, gdy planowane jest dłuższe leczenie. Powtarzane biopsje wątroby są zalecane po uzyskaniu dawki skumulowanej 1,0 do 1,5 g. Biopsja wątroby nie jest konieczna u pacjentów:

- w podeszłym wieku
- z ostrą chorobą
- z przeciwwskazaniami do wykonania biopsji (np. niestabilnych krążeniowo, z zaburzeniami krzepnięcia)
- ze złym rokowaniem

Częstsze kontrole mogą być konieczne:

- na początku leczenia
- po zwiększeniu dawki metotreksatu
- w sytuacjach zwiększonego ryzyka podwyższonego stężenia metotreksatu we krwi (tj. odwodnienie, zaburzenia czynności nerek, podawanie dodatkowych leków lub zwiększenie dawki innych leków jednocześnie stosowanych, np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych).

4. czynność nerek należy kontrolować w oparciu o wyniki badań czynności nerek i wyniki badania ogólnego moczu.

Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki, dlatego w przypadku zaburzeń ich czynności można spodziewać się zwiększonego stężenia metotreksatu w surowicy, co może prowadzić do ciężkich reakcji niepożądanych. Podejrzenie zaburzeń czynności nerek (np. u pacjentów w podeszłym wieku) wymaga częstszego badania, zwłaszcza wtedy, gdy jednocześnie z metotreksatem stosowane są inne produkty lecznicze, które wpływają na jego wydalanie, powodują uszkodzenie nerek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub mogą szkodliwie działać na układ krwiotwórczy. Również odwodnienie może zwiększać działanie toksyczne metotreksatu.

5. układ oddechowy.

Badanie pacjentów pod kątem możliwych zaburzeń czynności płuc i w razie konieczności badania czynności płuc. Objawy płucne wymagają szybkiej diagnostyki i zaprzestania terapii metotreksatem. Objawy płucne (zwłaszcza suchy, nieproduktywny kaszel) lub niespecyficzne zapalenie tkanki płucnej wywołane przez metotreksat mogą wskazywać na potencjalnie groźne zmiany i wymagają przerwania leczenia oraz przeprowadzenia dokładnych badań. Wprawdzie obraz kliniczny może być różny, ale do typowych objawów choroby płuc wywołanej przez metotreksat należą gorączka, kaszel, duszność, hipoksemia i nacieki widoczne w badaniu radiologicznym klatki piersiowej. Należy wykluczyć podłoże zapalne.

Ze względu na działanie na układ odpornościowy metotreksat może osłabiać odpowiedź na szczepienie i zaburzać wyniki badań immunologicznych. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku nieaktywnych, przewlekłych zakażeń (tj. półpasiec, gruźlica, zapalenie wątroby typu B lub C) ze względu na możliwość uczynienia choroby.

Warunki dostępności

Obecnie metotreksat nie jest refundowany w ciężkim przewlekłym wyprysku rąk, w warunkach polskich w ramach sprzedaży aptecznej (MZ 25/10/2017).

Produkt leczniczy przyjmuje się raz na tydzień. Lekarz prowadzący może zapisać na receptce wyznaczony dzień przyjmowania produktu leczniczego.

Oporna na leczenie uogólniona postać łuszczycy pospolitej, łuszczycowego zapalenia stawów oraz inne choroby autoimmunologiczne

Dawkowanie i czas trwania terapii zależy od stopnia zaawansowania choroby i tolerancji pacjenta na metotreksat (MTX). Dawka tygodniowa wynosi zazwyczaj od 10 do 25 mg metotreksatu podawanego doustnie. Dawkowanie powinno być uzależnione od wyników terapii i występowania działań niepożądanych leku. Leczenie rozpoczyna się najczęściej od dawki 2,5–5 mg/tydzień. Dawka taka może zostać zwiększona do 7,5–25 mg/tydzień.

Tygodniową dawkę metotreksatu można podać jednorazowo, na czczo, bezpośrednio przed posiłkiem.

Alternatywnie, produkt leczniczy można podać na początku tygodnia w dwóch lub trzech dawkach pojedynczych, z zachowaniem 12-godzinnych odstępów. Przykładowo: pacjent otrzymuje Methotrexat-Ebewe w poniedziałek rano i wieczorem oraz we wtorek rano, a później, do końca tygodnia, następuje przerwa w leczeniu.

Nowotwory złośliwe i ostre białaczki

Dawkowanie metotreksatu zależy od wskazania, stanu chorego oraz morfologii krwi. Stosowane najczęściej dawki metotreksatu zależą od prowadzonego schematu wielolekowej chemioterapii: mała dawka pojedyncza nie przekracza 100 mg/m² pc., średnia dawka pojedyncza wynosi od 100 do 1000 mg/m² pc., duża dawka pojedyncza jest większa niż 1000 mg/m² pc.

Doustna postać metotreksatu stanowi najczęściej uzupełnienie leczenia pozajelitowego i stosowana jest tylko w terapii małymi dawkami leku.

Szczegóły dotyczące stosowania średnich i dużych dawek metotreksatu, a także wskazówki dotyczące leczenia ochronnego folinianem wapnia, znajdują się w charakterystyce produktów leczniczych Methotrexat-Ebewe, 10 mg/ml i Methotrexat-Ebewe, 100 mg/ml.

Sposób podawania: tabletki przyjmuje się na czczo, popijając małą ilością wody.

Dawkowanie i sposób podawania

3.6.1. Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie metotreksat nie jest refundowany w ciężkim przewlekłym wyprysku rąk, w warunkach polskich w ramach sprzedaży aptecznej (MZ 25/10/2017).

3.7. Opis komparatora – Encorton (prednizon)

Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 25.10.2015 roku wśród glikokortykosteroidów stosowanych ogólnoustrojowo odnaleziono trzy substancje czynne: metylprednizolon, prednizolon i prednizon. Na polskim rynku obecnie refundowane w warunkach polskich preparaty to: *Medrol* (metylprednizolon), *Meprelon* (metylprednizolon), *Metypred* (metylprednizolon), *Encorton* (prednizolon, prednizon). Poniższy opis komparatora przedstawiono na podstawie charakterystyki produktu leczniczego *Encorton*[®] z dnia 23 grudnia 2013 r. (*ChPL Encorton 2013*).

Tabela 33. Opis komparatora – Encorton (prednizon).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5 95-200 Pabianice
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	Encorton, 1 mg, tabletki: Pozwolenie nr R/1706 Encorton, 5 mg, tabletki: Pozwolenie nr R/2970 Encorton, 10 mg, tabletki: Pozwolenie nr 4053 Encorton, 20 mg, tabletki: Pozwolenie nr 4054

Data wydania
pierwszego do-
puszczenia do
obrotu/data
przedłużenia
pozwolenia

Encorton, 1 mg, tabletki

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.08.1990 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.12.2013 r.

Encorton, 5 mg, tabletki

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.08.1990 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.12.2013 r.

Encorton, 10 mg, tabletki

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.03.1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.12.2013 r.

Encorton, 20 mg, tabletki

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.03.1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.12.2013 r.

Data zatwierdze-
nia lub części-
wej zmiany Cha-
rakterystryki
Produktu Leczni-
czego

23 grudnia 2013 r.

Grupa farmakoterapeu-
tyczna:

Glikokortykosteroidy

Kod ATC

H02 AB 07

Wybrane właściwości
farmakodynamiczne
i farmakokinetyczne

Właściwości farmakodynamiczne

Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu - prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Przyjmuje się, że 5 mg prednizonu wykazuje działanie przeciwzapalne równoważne 4 mg metyloprednizonu lub triamcinolonu, 0,75 mg deksametazonu, 0,6 mg betametazonu i 20 mg hydrokortyzonu. Jego działanie mineralokortykosteroidowe stanowi około 60% aktywności hydrokortyzonu. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do śródbłonna naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A2 uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy.

Działanie immunosupresyjne

Mechanizmy działania immunosupresyjnego nie są całkowicie poznane, ale prednizolon może zapobiegać lub hamować komórkowe reakcje immunologiczne jak również specyficzne mechanizmy związane z odpowiedzią immunologiczną. Zmniejsza liczbę limfocytów T, monocytów i granulocytów kwasochłonnych. Zmniejsza także przyłączanie się immunoglobulin do receptorów na powierzchni komórek i hamuje syntezę lub uwalnianie interleukin poprzez zmniejszenie

blastogenezy limfocytów T i zmniejszenie nasilenia wczesnej odpowiedzi immunologicznej. Może także hamować przenikanie kompleksów immunologicznych przez błony podstawne i zmniejszać stężenie składników dopełniacza i immunoglobulin.

Wpływ na równowagę wodno-elektrolitową

Prednizolon poprzez działanie na cewkę dalszą nasila wchłanianie zwrotne sodu, wydalanie potasu i jonów wodorowych oraz retencję wody. Wpływ na transport kationów w innych komórkach wydzielniczych jest podobny. W mniejszym stopniu wpływa na wydalanie wody i elektrolitów przez jelito grube i gruczoły potowe i ślinowe. W przypadku prednizonu działanie to nie jest podstawą do określenia wskazań.

Inne działania

Prednizolon hamuje oś podwzgórze - przysadka w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego, tj. hamuje wydzielanie ACTH przez przysadkę, co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania kortykosteroidów i androgenów w korze nadnerczy. Rozwój niewydolności kory nadnerczy i czas powrotu jej funkcji zależy przede wszystkim od okresu leczenia i w mniejszym stopniu od dawki, pory i częstości podawania leku, jak również od okresu półtrwania preparatu. Niewydolność nadnerczy może wystąpić w ciągu około 5 do 7 dni w czasie doustnego stosowania równoważnika 20- 30 mg prednizonu, po podaniu mniejszych dawek około 30 dni. W przypadku odstawienia leku po krótkotrwałym (do 5 dni) leczeniu dużymi dawkami powrót czynności nadnerczy może nastąpić po około 1 tygodniu. Po długotrwałym stosowaniu dużych dawek czynność nadnerczy może powrócić po około 1 roku, a u niektórych pacjentów nigdy. Prednizolon nasila katabolizm białek i indukuje enzymy biorące udział w metabolizmie aminokwasów. Hamuje syntezę i powoduje nasilenie degradacji białek w tkance limfoidalnej, łącznej, mięśniowej i skórce. Po długotrwałym stosowaniu może dojść do zaniku tych tkanek. Prednizolon zwiększa dostępność glukozy, poprzez indukcję enzymów glukoneogenezy w wątrobie, pobudzanie katabolizmu białek (co zwiększa ilość aminokwasów dla glukoneogenezy) i zmniejszenie zużycia glukozy w tkankach obwodowych. Prowadzi to do zwiększonego gromadzenia glikogenu w wątrobie, zwiększenia stężenia glukozy we krwi i zwiększenia oporności na insulinę. Prednizolon nasila lipolizę i uwalnianie kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej, co zwiększa stężenie kwasów tłuszczowych w osoczu. Po długotrwałym leczeniu może dojść do nieprawidłowego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Prednizolon zaburza tworzenie kości i nasila ich resorpcję. Zmniejsza stężenie wapnia w osoczu co prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc i jednoczesnej stymulacji osteoklastów i zahamowania osteoblastów. Te działania wraz ze zmniejszeniem ilości białkowych składników wtórnie do katabolizmu białek, mogą prowadzić do zahamowania wzrostu kości u dzieci i młodzieży oraz rozwoju osteoporozy w każdym wieku. Prednizolon nasila działanie endo- i egzogennych amin katecholowych.

Właściwości farmakokinetyczne

Dostępność biologiczna prednizonu po podaniu doustnym wynosi 70 do 90%. Największe stężenie w osoczu lek osiąga w ciągu 1 do 2 godzin. Okres półtrwania prednizonu w osoczu wynosi 3,4 do 3,8 godziny, w tkankach 18 do 36 godzin. Czas działania wynosi 1,25 do 1,5 dnia. Pokarm zwalnia wchłanianie prednizonu w początkowej fazie, jednak nie wpływa na całkowitą biodostępność leku. Prednizon w 70 do 73% wiąże się z białkami osocza. Prednizolon, czynny metabolit prednizonu wiąże się z białkami osocza w 90 - 95% przy stężeniu poniżej 200 ng/ml, natomiast przy stężeniu powyżej 1 mg/ml w około 70%. Glikokortykosteroidy wiążą się głównie z globulinami (transkortyną), w mniejszym stopniu z albuminami, przy czym wiązanie to jest zależne od dawki; im większa dawka leku, tym większa frakcja niezwiązana. Wiązanie glikokortykosteroidów z globulinami charakteryzuje się dużym powinowactwem ale małą pojemnością wiązania, z albuminami odwrotnie. Objętość dystrybucji wolnej frakcji leku wynosi 0,86 - 1,81 l/ kg mc. Prednizon metabolizowany jest głównie w wątrobie, w mniejszym stopniu w nerkach. Wydalany jest głównie z żółcią, w 1-5% z moczem w postaci nieaktywnych metabolitów oraz w 10-20% jako prednizolon. Prednizon i prednizolon przenikają przez barierę łożyskową. Do mleka kobiecego wydzielają się mniej niż 1% dawki prednizonu i prednizonu.

Szerokim spektrum wskazań rejestracyjnych, W zakresie chorób skóry i błon śluzowych wyróżnia się wskazania:

- Złuszczające zapalenie skóry;
- Opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry;
- Ciężkie łojotokowe zapalenie skóry;
- Ciężki rumień wielopostaciowy (zespół Stevens-Johnsona);
- Ziarniniak grzybiasty;

Zarejestrowane wskazania

- Pęcherzyca
- Ciężka łuszczyca.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Prednizon jest przeciwwskazany u pacjentów z układowymi zakażeniami grzybiczymi, ze względu na ryzyko nasilenia zakażenia. W zakażeniach grzybiczych leczonych amfoterycyną B może być niekiedy stosowany w celu zmniejszenia jej działań niepożądanych, jednak w tych przypadkach może powodować zastoijną niewydolność krążenia i powiększenie serca oraz ciężką hipokaliemię. U pacjentów leczonych kortykosteroidami, w sytuacji zwiększonego stresu może wystąpić konieczność podania zwiększonej dawki szybko działającego glikokortykosteroidu. Nagłe zaprzestanie leczenia może spowodować wystąpienie niewydolności kory nadnerczy, dlatego należy dawkę prednizonu zmniejszać stopniowo. Schemat zmniejszania dawki zależy od rodzaju choroby, okresu leczenia, wielkości stosowanej dawki i reakcji pacjenta. Prednizon może maskować objawy zakażenia, zmniejszać odporność na zakażenie i zdolność do jego lokalizacji. Osoby leczone kortykosteroidami powinny unikać ekspozycji na ospę wietrzną i odrę, 6 ponieważ w przypadku zakażenia tymi chorobami, ich przebieg jest znacznie cięższy (nawet zakończony zgonem). Prednizon może ujawnić utajoną pęszakowicę. U osób przybyłych z krajów tropikalnych lub pacjentów z biegunką o nieznanym przyczynie, należy wykluczyć zakażenie pęzakiem czerwoni przed leczeniem glikokortykosteroidami. Pacjentów leczonych prednizonem nie należy szczepić żywymi szczepionkami wirusowymi. Podanie inaktywowanej szczepionki wirusowej lub bakteryjnej może nie spowodować oczekiwanego wzrostu przeciwciał, chyba że szczepienie stosuje się u pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy jako leczenie substytucyjne, np. w chorobie Addisona. Podawanie prednizonu pacjentom z czynną gruźlicą powinno być ograniczone do przypadków gruźlicy rozsianej lub o przebiegu piorunującym i tylko przy jednoczesnym leczeniu przeciwgruźliczym. Pacjenci z gruźlicą utajoną lub dodatnią próbą tuberkulinową otrzymujący prednizon powinni być obserwowani celem wykrycia rozwoju gruźlicy. W przypadku długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów powinni otrzymywać profilaktycznie leki przeciwgruźlicze. Przerwanie leczenia po długotrwałym stosowaniu może wywołać objawy zespołu odstawienia glikokortykosteroidów, takie jak: gorączka, bóle mięśni i stawów, złe samopoczucie. Objawy te mogą wystąpić nawet w przypadku, gdy nie stwierdza się niewydolności kory nadnerczy. U pacjentów z niedoczynnością tarczycy lub marskością wątroby prednizon wykazuje silniejsze działanie. W przypadku pępaśca ocznego stosować ostrożnie ze względu na ryzyko perforacji rogówki. Prednizon należy stosować w najmniejszych skutecznych dawkach. Jeśli możliwe jest zmniejszenie dawki, należy zmniejszać ją stopniowo. Podczas stosowania prednizonu mogą wystąpić zaburzenia psychiczne, takie jak euforia, bezsensowność, nagłe zmiany nastroju, zaburzenia osobowości, ciężka depresja, objawy psychozy. Istniejąca wcześniej chwiejność emocjonalna lub skłonności psychotyczne mogą nasilać się podczas leczenia. Należy zachować ostrożność podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym razem z prednizonem u pacjentów z hipoprotrombinemią. Należy ostrożnie stosować prednizon w nieswoistym wrzodziejącym zapaleniu okrężnicy jeśli istnieje zagrożenie perforacją, ropniach lub innych ropnych zakażeniach, uchyłkowatości jelit, świeżych zespoleniach jelitowych, czynnym lub utajonym wrzodzie trawiennym, w zapaleniu przełyku, w zapaleniu żołądka, w nadczynności i niedoczynności tarczycy, niewydolności nerek, nadciśnieniu tętniczym, osteoporozie, myasthenia gravis, cukrzycy, upośledzonej czynności wątroby, chorobach serca, zastoinowej niewydolności krążenia, w ostatnio przeżytym zawale serca, jaskrze, zakażeniach grzybiczych lub wirusowych, hiperlipidemii, hipoalbuminemii. Długotrwałe stosowanie prednizonu może powodować zaćmę, jaskrę z możliwością uszkodzenia nerwów wzrokowych, a także zwiększać ryzyko wtórnych zakażeń grzybiczych lub wirusowych.

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (ang. Central Serous Chorioretinopathy, CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Prednizon podawany w średnich i dużych dawkach może powodować wzrost ciśnienia tętniczego, retencję wody i sodu oraz zwiększone wydalanie potasu. Może być konieczne ograniczenie sodu w diecie oraz suplementacja potasu. Prednizon powoduje także zwiększone wydalanie wapnia.

W razie perforacji w obrębie przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych dużymi dawkami prednizonu, objawy zapalenia otrzewnej mogą być nieznaczne lub nie wystąpić wcale. Dzieci leczone długotrwałe należy obserwować celem wykrycia wystąpienia zaburzeń wzrostu i rozwoju.

Przeciwwskazania	<p>U niektórych pacjentów glikokortykosteroidy mogą zwiększać lub zmniejszać ruchliwość i liczbę plemników.</p> <p>U pacjentów leczonych kortykosteroidami należy kontrolować czynność nadnerczy, stężenia elektrolitów, stężenie glukozy we krwi, czas protrombinowy (u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny), wykonywać badania okulistyczne, badać kał na obecność krwi utajonej.</p> <p>Spodziewane jest, że jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A, w tym produktów zawierających kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać łączenia leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów.</p> <p>Lek Encorton zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p>
	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną prednizon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Układowe zakażenia grzybicze.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. W przypadku długotrwałego leczenia dużymi dawkami odstawienie leku można rozpocząć zmniejszaniem dawki o 1 mg miesięcznie, w przypadku krótkiego okresu leczenia – o 2 do 5 mg co 2-7 dni. Prednizon podawany w dawce do 40 mg na dobę przez okres krótszy niż 7 dni można odstawić bez ryzyka zahamowania osi przysadka - nadnercza. W celu zmniejszenia ryzyka zahamowania osi podwzgórze - przysadka - nadnercza zaleca się podawanie leku raz na dobę, w godzinach rannych, ponieważ rano jest największe wydzielanie endogennych kortykosteroidów. Jednakże, w niektórych przypadkach może być konieczne częstsze podawanie prednizonu.</p> <p>Zazwyczaj stosowane dawki:</p> <p><i>Dorośli i młodzież:</i> 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę.</p> <p><i>Dzieci:</i> zazwyczaj stosowane dawki u dzieci: 2 mg na kg mc. na dobę w dawkach podzielonych co 6 lub 8 godzin, lub w dawce jednorazowej.</p> <p>Sposób podawania: lek należy przyjmować w trakcie posiłku. Tabletki nie należy dzielić.</p>

3.7.1. Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie prednizon nie jest refundowany w ciężkim przewlekłym wyprysku rąk, w warunkach polskich w ramach sprzedaży aptecznej (MZ 25/10/2017).

3.8. Status refundacyjny komparatorów alitretynoiny refundowanych w warunkach polskich

Tabela 34. Refundowane komparatory alitretynoiny dostępne w Polsce (MZ 25/10/2017) – azatiopryna.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
-------------------	----------------------	----------------------	---	--------------------------------	-----------------------------	----------------	---------------------	---------------------	-----------------	------------------------------	------------------------------------	---	--------------------	------------------------------------

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt. (1 słoik po 30 szt.)+D4 62:E467	5909990 232826	2016-01-01 - dla kolumny M, <1>2016-03-01/<2>2016-05-01/<3>2016-07-01/<4>2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	13,61	14,29	18,57	17,46	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <4>sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	4,31
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt. (1 słoik po 30 szt.)	5909990 232826	2016-01-01	3 lata	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	13,61	14,29	18,57	17,46	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	1,11
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt. (1 słoik po 50 szt.)	50 szt. (1 słoik po 50 szt.)+D46 2:E467	2016-01-01 - dla kolumny M, <1>2016-03-01/<2>2016-05-01/<3>2016-07-01/<4>2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	22,03	23,13	29,10	29,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <4>sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt. (1 słoik po 50 szt.)	5909990 232819	2016-01-01	3 lata	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	22,03	23,13	29,10	29,10	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Azathioprinum	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	5909990 277810	2016-01-01 - dla kolumny M, <1>2016-03-01/<2>2016-05-01/<3>2016-07-01/<4>2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	50,11	52,62	61,75	58,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <4>sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	7,11
Azathioprinum	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	5909990 277810	2016-01-01	3 lata	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	50,11	52,62	61,75	58,20	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	3,55

Tabela 35. Refundowane komparatory alitretynoiny dostępne w Polsce (MZ 25/10/2017) – cyklosporyna.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	5909990 787463	2016-05-01 - dla kolumny M, <1>2016-03-01/<2>2016-07-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	238,09	249,99	268,47	268,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomocem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonych krwinek; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,55

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Ciclosporinum</i>	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	5909990 787289	2016-05-01 - dla kolumny M, <1>2016-03-01/<2>2016-07-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	53,95	56,65	67,13	67,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrwińkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,30
<i>Ciclosporinum</i>	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	5909990 787357	2016-05-01 - dla kolumny M, <1>2016-03-01/<2>2016-07-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	113,89	119,58	134,06	134,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrwińkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,20
<i>Ciclosporinum</i>	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt. (5 blist. po 10 kaps.)	5909990 946624	2016-01-01 - dla kolumny M, <1>2016-03-01/<2>2016-07-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	238,14	250,05	268,53	268,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrwińkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,61

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990 946716	2016-01-01 - dla kolumny M, <1>2016-03-01/<2>2016-07-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	277,56	291,44	311,23	311,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,20
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990 946426	2016-01-01 - dla kolumny M, <1>2016-03-01/<2>2016-07-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	54,00	56,70	67,18	67,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,35
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt. (5 blist. po 10 kaps.)	5909990 946525	2016-01-01 - dla kolumny M, <1>2016-03-01/<2>2016-07-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	113,94	119,64	134,12	134,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,26

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	5909990 406111	2016-01-01 - dla kolumny M, <1>2016-03-01/<2>2016-07-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	46,72	49,06	55,86	32,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	26,89
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	5909990 336814	2016-01-01 - dla kolumny M, <1>2016-03-01/<2>2016-07-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	301,32	316,39	334,87	268,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	69,95
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	but. 50 ml	5909990 336913	2016-01-01 - dla kolumny M, <1>2016-03-01/<2>2016-07-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	359,01	376,96	396,75	311,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	88,72

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	5909990 336616	2016-01-01 - dla kolumny M, <1>2016-03-01/<2>2016-07-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	82,97	87,12	97,60	67,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonych krwinek; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	33,77
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	5909990 336715	2016-01-01 - dla kolumny M, <1>2016-03-01/<2>2016-07-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	150,52	158,05	172,53	134,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonych krwinek; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	41,67

Tabela 36. Refundowane komparatory alitretynoiny dostępne w Polsce (MZ 25/10/2017) – psoralen, PUVA.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Met-hoxsalen	Oxsoralen, kaps. miękkie, 10 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990244713	2016-01-01	3 lata	52.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - psoraleny - metoksalen	12,79	13,43	17,63	17,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	5,29

Tabela 37. Refundowane komparatory alitretynoiny dostępne w Polsce (MZ 25/10/2017) – acytretyna.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Acitretinum	Acitren, kaps. twarde, 10 mg	100 szt.	5909990907755	2016-09-01	3 lata	53.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	140,40	147,42	163,29	156,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	10,39
Acitretinum	Acitren, kaps. twarde, 10 mg	30 szt.	5909990907731	2016-09-01	3 lata	53.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	43,20	45,36	54,28	46,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	10,65
Acitretinum	Acitren, kaps. twarde, 25 mg	100 szt.	5909990907786	2016-09-01	3 lata	53.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	351,00	368,55	390,26	390,26	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	7,62
Acitretinum	Acitren, kaps. twarde, 25 mg	30 szt.	5909990907762	2016-09-01	3 lata	53.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	105,30	110,57	124,60	117,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	10,72
Acitretinum	Neotigason, kaps., 10 mg	100 szt.	5909990697021	2016-01-01	3 lata	53.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	140,40	147,42	163,29	156,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	10,39
Acitretinum	Neotigason, kaps., 10 mg	30 szt.	5909990854462	2015-01-01	3 lata	53.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	43,20	45,36	54,28	46,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	10,65
Acitretinum	Neotigason, kaps., 25 mg	100 szt.	5909990696925	2016-01-01	3 lata	53.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	351,00	368,55	390,26	390,26	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	7,62
Acitretinum	Neotigason, kaps., 25 mg	30 szt.	5909990854479	2015-01-01	3 lata	53.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	105,30	110,57	124,60	117,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	10,72

Tabela 38. Refundowane komparatory alitretynoiny dostępne w Polsce (MZ 25/10/2017) – metotreksat.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	5907626701852	2015-07-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	16,58	17,41	22,39	22,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	5907626 701913	2015-07-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	22,73	23,87	29,85	29,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,75 ml	5907626 702033	2015-07-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	35,28	37,04	44,76	44,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1 ml	5909990 735235	2015-07-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	48,15	50,56	59,69	59,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1,25 ml	5909990 735266	2015-07-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	61,26	64,32	74,62	74,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1,5 ml	5909990 735297	2015-07-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	74,37	78,09	89,55	89,55	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,375 ml	5907626 701869	2017-05-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	74,37	78,09	89,55	89,55	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	5907626 701920	2017-05-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	101,20	106,26	119,40	119,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,75 ml	5907626 702040	2017-05-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	155,84	163,63	179,09	179,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1 ml	5909990 735242	2017-05-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	211,11	221,67	238,81	238,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,25 ml	5909990 735273	2017-05-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	266,86	280,20	298,50	298,50	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,27
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,5 ml	5909990 735303	2017-05-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	322,55	338,68	358,14	358,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,15 ml	5909990 791286	2016-05-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	223,56	234,74	252,46	252,46	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,84

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990 791347	2016-05-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	298,08	312,98	332,44	332,44	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,25 ml	5909990 922741	2015-07-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	372,60	391,23	412,43	412,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	6,40
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,3 ml	5909990 791392	2016-05-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	447,12	469,48	492,43	492,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	7,68
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,35 ml	5909990 922758	2015-07-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	521,64	547,72	572,41	572,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	8,96
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990 791477	2016-05-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	596,16	625,97	652,40	652,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	10,24
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,45 ml	5909990 922765	2015-07-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	670,68	704,21	732,38	732,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	11,52

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990 791521	2016-05-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	745,20	782,46	812,37	812,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	12,80
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,55 ml	5909990 922772	2015-07-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	819,72	860,71	892,36	892,36	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	14,08
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990 928125	2016-05-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	894,24	938,95	972,34	972,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	15,36
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565 730881	2017-03-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	18,63	19,56	24,54	22,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,35
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565 730911	2017-03-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	24,84	26,08	32,06	29,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,41
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,25 ml	5055565 730959	2017-03-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	31,05	32,60	39,46	37,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,34

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565 730966	2017-03-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	37,26	39,12	46,84	44,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,26
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,35 ml	5055565 731000	2017-03-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	43,47	45,64	54,20	52,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,16
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565 731024	2017-03-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	49,68	52,16	61,30	59,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,79
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,45 ml	5055565 731062	2017-03-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	55,89	58,68	68,40	67,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,43
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565 731079	2017-03-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	62,10	65,21	75,51	74,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,08
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565 731116	2017-03-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	74,52	78,25	89,71	89,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,35

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565 730898	2017-03-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	74,52	78,25	89,71	89,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,35
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565 730928	2017-03-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	99,36	104,33	117,47	117,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565 730973	2017-03-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	149,04	156,49	171,95	171,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565 731031	2017-03-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	198,72	208,66	225,80	225,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565 731086	2017-03-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	248,40	260,82	279,12	279,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,27
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565 731123	2017-03-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	298,08	312,98	332,44	332,44	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565 730904	2017-03-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	149,04	156,49	171,95	171,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565 730935	2017-03-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	198,72	208,66	225,80	225,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565 730980	2017-03-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	298,08	312,98	332,44	332,44	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565 731048	2017-03-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	397,44	417,31	439,10	439,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	6,83
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565 731093	2017-03-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	496,80	521,64	545,75	545,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	8,53
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565 731130	2017-03-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	596,16	625,97	652,40	652,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	10,24

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	5909990 453924	2016-03-01 - dla kolumny M, 2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	32,36	33,98	41,44	38,65	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	24,12
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	5909990 453924	2016-03-01	3 lata	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	32,36	33,98	41,44	38,65	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	2,79
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 2.5 mg	50 szt.	5909990 453726	2016-03-01 - dla kolumny M, 2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	8,09	8,49	11,47	9,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	7,14
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 2.5 mg	50 szt.	5909990 453726	2016-03-01	3 lata	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	8,09	8,49	11,47	9,66	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	1,81
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	5909990 453825	2016-03-01 - dla kolumny M, 2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	16,18	16,99	21,80	19,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	13,14
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	5909990 453825	2016-03-01	3 lata	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	16,18	16,99	21,80	19,33	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	2,47

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Metotab, tabl., 10 mg	100 tabl.	5909991 064303	2016-11-01 - dla kolumny M, 2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	63,03	66,18	77,30	77,30	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	42,67
Methotrexatum	Metotab, tabl., 2.5 mg	100 tabl.	5909991 064228	2016-11-01 - dla kolumny M, 2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	15,76	16,55	21,36	19,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	12,70
Methotrexatum	Metotab, tabl., 7.5 mg	100 tabl.	5909991 064266	2016-11-01 - dla kolumny M, 2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	47,27	49,63	59,09	57,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	33,11
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	5909991 252724	2016-09-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	90,18	94,69	107,83	107,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	5909991 252762	2016-09-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	139,32	146,29	161,75	161,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	5909991 252809	2016-09-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	189,54	199,02	216,16	216,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	5909991 252847	2016-09-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	239,76	251,75	270,05	270,05	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,27
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 30 mg	4 amp.-strz.	5909991 252885	2016-09-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	290,52	305,05	324,51	324,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 7.5 mg	4 amp.-strz.	5909991 252700	2016-09-01 - dla kolumny M, 2017-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	66,42	69,74	81,20	81,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Trexan, tabl., 10 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt)	5909990 730346	2016-01-01 - dla kolumny M, 2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	64,80	68,04	79,16	77,30	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	44,53
Methotrexatum	Trexan, tabl., 10 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt)	5909990 730346	2016-01-01	3 lata	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	64,80	68,04	79,16	77,30	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	1,86
Methotrexatum	Trexan, tabl., 2.5 mg	100 szt. (but.)	5909990 111619	2016-01-01 - dla kolumny M, 2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	16,19	17,00	21,81	19,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	13,15

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Trexan, tabl., 2.5 mg	100 szt. (but.)	5909990 111619	2016-01-01	3 lata	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	16,19	17,00	21,81	19,33	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	2,48

Tabela 39. Refundowane komparatory alitretynoiny dostępne w Polsce (MZ 25/10/2017) – glikokortykosteroidy systemowe.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990 683215	2016-01-01	3 lata	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	33,48	35,15	43,94	43,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	11,38
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990 683123	2016-01-01	3 lata	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	6,50	6,83	9,26	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,43
Methylprednisolonum	Mepre-lon, tabl., 16 mg	30 szt.	5909990 835539	2016-03-01	3 lata	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	21,55	22,63	28,99	28,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	6,83

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methylprednisolonum	Mepre- lon, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990 834501	2016-03-01	3 lata	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	5,40	5,67	8,10	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,27
Methylprednisolonum	Mepre- lon, tabl., 8 mg	30 szt.	5909990 834464	2015-05-01	3 lata	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	10,80	11,34	15,41	15,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,41
Methylprednisolonum	Mety- pred, tabl., 16 mg	30 szt.	5909990 316618	2016-01-01	3 lata	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	24,51	25,74	32,10	32,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Mety- pred, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990 316519	2016-01-01	3 lata	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	6,46	6,78	9,21	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,38
Prednisolonum	Encorto- lon, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990 170715	2016-01-01 - dla ko- lumnny M, 2016-03-01 - dla ko- lumnny N	3 lata - dla kolumnny M, 3 lata - dla kolumnny N	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	9,72	10,21	13,75	13,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia; autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990 170616	2016-01-01 - dla kolumny M, <1>2016-03-01/<2>2016-09-01/<3>2016-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,56	7,94	8,32	1,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	ryczałt	8,32
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990 170616	2016-01-01	3 lata	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,56	7,94	8,32	1,18	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	7,14
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990 405312	2016-11-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	16,20	17,01	20,34	11,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	ryczałt	11,70
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990 405312	2016-11-01	3 lata	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	16,20	17,01	20,34	11,84	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	8,50

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405411	2016-11-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	21,60	22,68	27,95	23,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	ryczałt	8,54
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405411	2016-11-01	3 lata	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	21,60	22,68	27,95	23,68	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	4,27
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	2015-11-01 - dla kolumny M, <1>2016-03-01/<2>2016-09-01/<3>2016-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	22,45	23,57	29,60	29,60	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	ryczałt	5,33
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	2015-11-01	3 lata	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	22,45	23,57	29,60	29,60	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Prednisonum</i>	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990 641185	2016-11-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,72	10,21	12,09	5,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteczniczny; mioпатия zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	ryczałt	9,37
<i>Prednisonum</i>	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990 641185	2016-11-01	3 lata	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,72	10,21	12,09	5,92	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	6,17
<i>Methylprednisonum</i>	Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990 683215	2016-01-01	3 lata	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	33,48	35,15	43,94	43,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	11,38

3.9. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[Redacted]	opis analizy problemu decyzyjnego, opracowanie piśmiennictwa, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	opis analizy problemu decyzyjnego, opracowanie piśmiennictwa, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	bieżące konsultacje merytoryczne, opis obciążenia chorobą
[Redacted]	charakterystyki produktów leczniczych dla komparatorów i ich status refundacyjny, opracowanie piśmiennictwa, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	charakterystyki produktów leczniczych dla komparatorów
[Redacted]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[Redacted]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia

3.10. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja wyprysku rąk zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób (ICD 10).....	14
Tabela 2. Najczęściej występujące podtypy wyprysku rąk (Antonov 2015, Diepgen 2015).	15
Tabela 3. Kryteria całościowej oceny przez lekarza (Ruzicka 2004, Ruzicka 2008).	16
Tabela 4. Kryteria oceny mTLSS (Ruzicka 2008).	18
Tabela 5. Diagnostyka różnicowa wyprysku rąk (Diepgen 2009a).	21
Tabela 6. Chorobowość i zapadalność na wyprysk rąk.	24
Tabela 7. Chorobowość na ciężki przewlekły wyprysk rąk (Elder 2015).	28
Tabela 8. Udział chorych z przewlekłym wypryskiem rąk w populacji chorych z wypryskiem rąk.	28
Tabela 9. Udział chorych z ciężkim wypryskiem rąk w populacji chorych z wypryskiem rąk.	29
Tabela 10. Udział chorych z opornym na leczenie wypryskiem rąk w populacji chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk.	30
Tabela 11. Udział chorych z ciężkim wypryskiem rąk w populacji chorych z przewlekłym wypryskiem rąk opornych na leczenie miejscowe sterydami.	30
Tabela 12. Udział chorych z ciężkim przewlekłym opornym na leczenie wypryskiem rąk w populacji chorych z wypryskiem rąk.	31
Tabela 13. Podsumowanie danych epidemiologicznych dotyczących wyprysku rąk.	31
Tabela 14. Struktura kosztów związanych z przewlekłym wypryskiem rąk opornym na standardowe terapie (Cortesi 2013).....	34
Tabela 15. Metody stosowane w terapii przewlekłego wyprysku rąk (de León 2015, Diepgen 2015). ..	37
Tabela 16. Stopnie rekomendacji w wytycznych ESCD (Diepgen 2015).....	40
Tabela 17. Klasyfikacja steroidów miejscowych pod względem siły ich działania (WHO 2015).	47
Tabela 18. Poziomy dowodów naukowych w wytycznych CDA (Lynde 2010).	50
Tabela 19. Zestawienie definicji ciężkiego, przewlekłego wyprysku rąk opornego na leczenie GKS.	61
Tabela 20. Podsumowanie odnalezionych algorytmów terapii wyprysku rąk.	63
.....	69
22.	70
Tabela 23. Opis ocenianej interwencji (alitretynoina), wybrane aspekty charakterystyki produktu leczniczego Toctino [®] (alitretynoina) zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (AOTMiT 2017).....	71
Tabela 24. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla alitretynoiny.	81
Tabela 25. Zestawienie wskazań refundacyjnych, rejestracyjnych i wytycznych praktyki klinicznej rozpatrywanych opcji terapeutycznych II linii leczenia wyprysku skórnoego.....	91
Tabela 26. Podsumowanie danych dotyczących doboru aktywnych komparatorów.	96

Tabela 27. Zakres wskazań objętych refundacją w przypadku substancji czynnych zalecanych wytycznymi klinicznymi w terapii II linii wyprysku rąk.....	114
Tabela 28. Opis komparatora – azatiopryna.....	125
Tabela 29. Opis komparatora – cyklosporyna.....	127
Tabela 30. Opis komparatora - psoralen.....	140
Tabela 31. Opis komparatora - acytretyna.....	143
Tabela 32. Opis komparatora - metotreksat.....	147
Tabela 33. Opis komparatora – Encorton (prednizon).....	153
Tabela 34. Refundowane komparatory alitretynoiny dostępne w Polsce (MZ 25/10/2017) – azatiopryna.....	157
Tabela 35. Refundowane komparatory alitretynoiny dostępne w Polsce (MZ 25/10/2017) – cyklosporyna.....	159
Tabela 36. Refundowane komparatory alitretynoiny dostępne w Polsce (MZ 25/10/2017) – psoralen, PUVA.....	163
Tabela 37. Refundowane komparatory alitretynoiny dostępne w Polsce (MZ 25/10/2017) – acytretyna.....	164
Tabela 38. Refundowane komparatory alitretynoiny dostępne w Polsce (MZ 25/10/2017) – metotreksat.....	164
Tabela 39. Refundowane komparatory alitretynoiny dostępne w Polsce (MZ 25/10/2017) – glikokortykosteroidy systemowe.....	175

3.11. Spis ilustracji

Schemat 1. Algorytm diagnostyczny wyprysku rąk według European Society of Contact Dermatitis..	20
Schemat 2. Schemat postępowania w leczeniu wyprysku skórniego (Diepgen 2015).	46
Schemat 3. Algorytm farmakoterapii wyprysku rąk według The Danish Contact Dermatitis Group (Menné 2011).....	49
Schemat 4. Algorytm leczenia wyprysku rąk w oparciu o nasilenie jego objawów wg Canadian Dermatology Association (Lynde 2010).	53
Schemat 5. Algorytmy leczenia przewlekłego wyprysku rąk według autorów publikacji English 2009.	56
Schemat 6. Algorytmy leczenia przewlekłego wyprysku rąk według autorów publikacji de León 2015.	59