



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Dexamethasonum
we wskazaniach: nowotwory złośliwe – leczenie
wspomagające, nowotwory złośliwe – premedykacja,
innych niż określone w ChPL

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

Aneks do raportu nr: AOTMiT-OT-434-47/2015

Data ukończenia: 12 grudnia 2018 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	5
2.1. Dexamethasonum we wskazaniu nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające, nowotwory złośliwe - premedykacja, innych niż określone w ChPL	7
2.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	7
2.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	7
2.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	9
2.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	9
2.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	9
3. Źródła.....	11
4. Załączniki.....	12
4.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	12
4.2. Strategia wyszukiwania publikacji	12

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMiT-OT-434-47/2015, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 23/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej **dexamethasonum we wskazaniach: nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające, nowotwory złośliwe – premedykacja, innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego.**

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

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

Status rejestracyjny ocenianej technologii

Wskazania rejestracyjne produktów leczniczych zawierające substancję czynną dexamethasonum

Pabi-Dexamethason:

- Choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami. Pomocniczo w kontroli obrzęku mózgu.

Dexamethasone Krka:

- Obrzęk mózgu (wyłącznie z objawami zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego potwierdzonego badaniem przy użyciu tomografii komputerowej) wywołany guzem mózgu, interwencją neurochirurgiczną, ropniem mózgu.
- Obrzęk mózgu wywołany guzem mózgu, interwencją neurochirurgiczną, bakteryjne zapalenie opon mózgowych, ropień mózgu.
- Zaostrzenie objawów astmy w przypadkach, w których właściwe jest użycie kortykosteroidów doustnych (OCS – ang. oral corticosteroids), krup.
- Początkowy etap leczenia rozległych, poważnych, ostrych chorób skóry wrażliwych na działanie glikokortykosteroidów, np. erythrodermia (złuszczające zapalenie skóry), pęcherzyca zwykła, ostry wyprysk.
- Początkowy etap leczenia chorób autoimmunologicznych, takich jak układowy toczeń rumieniowaty.
- Poważny postępujący przebieg aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów np. szybko postępujące destrukcyjne formy choroby i (lub) objawy pozastawowe.
- Fazy aktywne układowych zapaleń naczyń, takich jak guzkowe zapalenie tętnic (czas trwania terapii powinien być ograniczony do dwóch tygodni w przypadkach współtowarzyszącego pozytywnego wyniku badania serologicznego wirusowego zapalenia wątroby typu B). Poważny postępujący przebieg aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów np. szybko postępujące destrukcyjne formy choroby i (lub) objawy pozastawowe.
- Poważny układowy przebieg młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (choroba Still'a).
- Idiopatyczna płamica małopłytkowa u dorosłych.
- Gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wyłącznie w połączeniu z terapią przeciwniekcyjną.
- Opieka paliatywna w chorobach nowotworowych. Profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną wraz z innymi środkami przeciwwymiotnymi. Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami.
- Profilaktyka i leczenie wymiotów pooperacyjnych, w ramach terapii przeciwwymiotnej.

- Pęcherzyca zwykła.
- Zapalenie mięśni.
- Napad ciężkiej ostrej astmy.
- Wrodzony przerost nadnerczy u pacjentów dorosłych.
- Przerzutowy ucisk rdzenia kręgowego. Profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną wraz z innymi środkami przeciwwymiotnymi. Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami.
- Ciężkie choroby zakaźne, stany toksyczne (np. w przebiegu gruźlicy, duru brzuszego), tylko wraz z dodatkowym odpowiednim leczeniem przeciwdrobnoustrojowym.

Zakres wskazań pozarejestacyjnych w aktualnym Obwieszczeniu MZ z dnia 26 października 2018 r. dla produktów Pabi-Dexamethason oraz Dexamethasone KRKA jest zgodny ze wskazaniami off-label objętymi zleceniem. Należy jednak zwrócić uwagę, że wskazanie rejestracyjne dla Pabi-Dexamethason „Choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami” jest mało szczegółowe, w związku z czym nie można jednoznacznie wskazać, czy nie pokrywa się ze wskazaniami analizowanymi w niniejszym opracowaniu. Natomiast w przypadku produktu Dexamethasone KRKA, wskazania rejestracyjne częściowo pokrywają się ze wskazaniami pozarejestacyjnymi ujętymi w zleceniu (dotyczy przede wszystkim wskazania rejestracyjnego „Profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną wraz z innymi środkami przeciwwymiotnymi”).

2. Rekomendacje kliniczne

Aktualizacja danych

W dniu 3.12.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2015 roku (nr AOTMiT-OT-434-47/2015). Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej:

- PUO – Polska Unia Onkologii (<http://www.puo.pl/>),
- PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<http://ptok.pl/>),
- ESMO – European Society for Medical Oncology (<http://www.esmo.org/>).

W ramach niniejszego raportu przedstawiono aktualizacje wytycznych klinicznych: ESMO 2016-2018. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do stosowania deksametazonu.

Wskazanie	Rekomendowane interwencje
Wytyczne ESMO (European Society for Medical Oncology) z 2018 r. dotyczące leczenia wspomagającego	
Postępowanie z bólem u dorosłych pacjentów z nowotworem	Bóle kości <u>Przerzutowy ucisk rdzenia kręgowego (mSCC, ang. metastatic spinal cord compression)</u> Steroidy powinny być podawane od razu po otrzymaniu diagnozy radiologiczno-klinicznej na MSCC (przerzutowy ucisk na rdzeń kręgowy). Deksametazon jest najczęściej stosowany. Nie ma badań, które porównywałyby deksametazon stosowany w schemacie wysokich dawek vs umiarkowane dawki. Deksametazon jest najczęściej przepisywany w dawce 16 mg/dzień, choć dozwolone są dawki w zakresie od 8 mg/dobę do bardzo wysokich 36-96 mg/ dzień (poprzedzone bolusem 10-100 mg i.v.). Podawanie steroidów jest zwykle zmniejszane w ciągu 2 tygodni. Rekomendacja: Deksametazon powinien być przepisywany pacjentom z mSCC [II, A] w dawce 8-16 mg/dzień [III, B].
Biegunka u pacjentów z nowotworem	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Postępowanie z anemią i niedoborem żelaza	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Wytyczne ESMO (European Society for Medical Oncology) z 2017 r. dotyczące leczenia wspomagającego	
Reakcje na infuzje związane z leczeniem nowotworów	Profilaktyka reakcji na wlew <u>CTH złożona z docetakselu:</u> Rak piersi, HNC, NSCLC, żołądka: deksametazon doustnie 8 mg dwa razy dziennie przez 3 dni (zaczynając 1 dzień przed podaniem docetakselu). Rak prostaty: deksametazon 8 mg, 12, 3 i 1 h przed infuzją. [IV, B] <u>CTH złożona z paklitakselu:</u> Jedna dawka deksametazonu i.v. + difenhydramina (50 mg i.v.) oraz antagonistą receptora H2 (ranitydyna 50 mg lub cymetydyna 300 mg i.v.) 30 minut przed inducją. [II, A] <u>CTH złożona z blinatumomabu:</u> Deksametazon 20 mg i.v. 1 h przed infuzją. Dodatkowo zaleca się podanie leków przeciwgorączkowych w czasie pierwszych 48 h każdego cyklu [IV, B].
Toksyczność związana z immunoterapią	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .

Wytyczne ESMO (European Society for Medical Oncology) z 2016 r. dotyczące leczenia wspomagającego	
Zapobieganie nudnościom i wymiotom wywołanymi przez chemioterapię i radioterapię	<u>Profilaktyka nudności i wymiotów</u>
	1. CTH o wysokim potencjale emetogennym
	a. oparta na cisplatynie:
	✓ Faza ostra: antagonist 5-HT ₃ + deksametazon + antagonist NK-1 przed chemioterapią [I,A]
	✓ Faza opóźniona: deksametazon w dniach 2-4 [I, B]
	b. oparta na schemacie AC:
	✓ Faza ostra: antagonist 5-HT ₃ + deksametazon + antagonist NK-1 [I,A]
	✓ Faza opóźniona: deksametazon lub aprepitant w dniach 2-3 (jeśli w 1. dniu nie był podawany fosaprepitant, netupitant, rolapitant) [II, B]
	c. Inna chemioterapia: antagonist 5-HT ₃ + deksametazon + antagonist NK-1
	2. CTH o średnim potencjale emetogennym:
✓ Faza ostra: antagonist 5-HT ₃ + deksametazon [II,B]	
✓ Faza opóźniona (dni 2-3): deksametazon [III,C].	
3. Wielodniowa chemioterapia cisplatiną :	
✓ Faza ostra: antagonist 5-HT ₃ + deksametazon + aprepitant	
✓ Faza opóźniona: deksametazon [II,B]	
4. CTH o niskim potencjale emetogennym:	
✓ Faza ostra: antagonist 5-HT ₃ lub deksametazon lub antagonist dopaminy [II,B]	
✓ Faza opóźniona: brak profilaktyki [IV,D]	
5. CTH o minimalnym potencjale emetogennym: brak profilaktyki [IV,D]	
Rekomendowane dawkowanie deksametazonu:	
Ryzyko	Dawkowanie
Wysoki potencjał emetogenny	
Ostre wymioty	Jedna dawka 20 mg (12 mg jeśli w skojarzeniu z aprepitantem lub netupitantem)
Opóźnione wymioty	8 mg dwa razy dziennie przez 3-4 dni (8 mg raz dziennie jeśli w skojarzeniu z aprepitantem lub netupitantem)
Umiarkowany potencjał emetogenny	
Ostre wymioty	Jedna dawka 8 mg
Opóźnione wymioty	8 mg na dobę przez 2-3 dni
Niski potencjał emetogenny	
Ostre wymioty	Jedna dawka 4-8 mg

Poziom dowodów: II – małe randomizowane badania lub duże z potencjalnym błędem systematycznym lub metaanaliza takich badań albo heterogenicznych badań; III – badania prospektywne kohortowe, IV – retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne; Stopień rekomendacji: A – silnie rekomendowany; B – generalnie rekomendowany.

HNC – rak głowy i szyi (ang. Head and neck cancer); **i.v.** – dożylnie; **NSCLC** – nie drobnokomórkowy rak płuc (ang. Non-small cell lung cancer); **CTH** – chemioterapia; **AC** – antracyklina – cyklofosfamid

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi europejskimi ESMO z lat 2016-2018 r. stosowanie deksametazonu jest uzasadnione w przypadku bólu nowotworowego, reakcji na infuzje związane z leczeniem nowotworów, profilaktyki nudności i wymiotów wywołanymi przez chemioterapię i radioterapię.

2.1. Dexamethasonum we wskazaniu nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające, nowotwory złośliwe - premedykacja, innych niż określone w ChPL

2.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2015 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających deksametazonu we wskazaniu innych niż ujętych w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające, nowotwory złośliwe – premedykacja. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji, interwencji oraz rodzajów badań, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem ocenianych punktów końcowych oraz komparatorów. W trakcie przeszukiwania ograniczono przedział czasowy od 2016-2018 r. Wykorzystana strategia wyszukiwania znajduje się w załączniku 5.2. *Strategie wyszukiwania publikacji.*

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 6-7.12.2018 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase oraz Cochrane. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 21.01.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTMiT-OT-434-47/2015. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do analizy.

Tabela 2. Kryteria włączenia i wyłączenia badań do przeglądu na podstawie schematu PICOS.

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	pacjenci z nowotworami złośliwymi	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	deksametazon w leczeniu wspomagającym oraz premedykacji	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Komparator	nie ograniczono	-
Punkty końcowe	nie ograniczono	-
Typ badań	przeglądy systematyczne, metaanalizy	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Inne	publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim, publikacje dostępne w pełnym tekście	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia (m. in. abstrakty)

Strategia wyszukiwania zaimplementowaną została przez jednego analityka. Ostatecznie do niniejszego opracowania włączono 3 publikacje. Wykluczenie publikacji miało miejsce głównie z powodu niewłaściwej interwencji. Uwzględniono jedynie publikacje dostępne w pełnym tekście w języku polskim lub angielskim.

2.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W przebiegu aktualizacji przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2015 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających deksametazonu we wskazaniu innych niż ujętych w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające, nowotwory złośliwe – premedykacja, odnaleziono 2 przeglądy systematyczne.

- **Vayne 2017** – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniano wpływ kortykosteroidów u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem, u których wystąpiły nudności i wymioty (niezwiązanych z chemioterapią, radioterapią lub operacją).
- **Phillips 2016** – przegląd systematyczny dotyczący oceny skuteczności leków stosowanych w prewencji nudności i wymiotów u dzieci oraz młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) ze zdiagnozowanym nowotworem otrzymujących chemioterapię.

Dodatkowo odnaleziono protokół przeglądu systematycznego **Sutherland 2017** dotyczący stosowania olanzapiny z deksametazonem, w prewencji i leczeniu nudności i wymiotów u dorosłych pacjentów ze

nowotworem. Ze względu na brak dostępu do pełnego tekstu publikacji nie było możliwe przedstawienie w analizie wyników skuteczności i bezpieczeństwa interwencji.

Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego została zamieszczona w tabeli poniżej.

Tabela 3. Skrótna charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Vayne 2017	<p>Typ badania: przegląd systematyczny z metaanalizą Włączone 3 badania: 451 pacjentów Zbiór badań do dnia 23.08.2016 r.</p> <p>Interwencja: deksametazon</p> <p>Komparator: placebo, metoklopramid, chlorpromazyna, tropisetron</p> <p>Przeszukane bazy: Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline Ovid, Medline PubMed, Embase, Cinahl Ebsco, Science Citation Index ISI Web of Science, Conference Proceedings Citation Index - Science ISI Web of Science, Latin America and Caribbean Health Sciences.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z zaawansowanym nowotworem u których występują nudności i wymioty (niezwiązane z chemioterapią, radioterapią lub operacją). • RCT lub prospektywne badania <p><u>Liczba pacjentów:</u> 451 pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ deksametazon vs placebo ✓ metoclopramide, chlorpromazine, tropisetron, deksametazon 	<ul style="list-style-type: none"> • Natężenie nudności • Liczba wymiotów • Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events) • Jakość życia • Satysfakcja pacjenta
Phillips 2016	<p>Typ badania: przegląd systematyczny z metaanalizą Włączone 34 badania RCT Zbiór badań do dnia 16-17.12.2014 r.</p> <p>Interwencja:</p> <p>Leki przeciwwymiotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ antagoniści 5-HT3 ✓ benzodiazepiny ✓ kannabinoidy ✓ kortykosteroidy ✓ cyklizyna ✓ blokery dopaminy ✓ lewomepromazyn <p>Przeszukane bazy: Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, Lilacs, PsycInfo, American Society of Clinical Oncology, International Society of Paediatric Oncology, Multinational Association of Supportive Care in Cancer, and ISI Science and Technology Proceedings</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) ze zdiagnozowanym nowotworem otrzymujących chemioterapię i leki antyemetyczne (przeciwwymiotne). 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola nudności i wymiotów

2.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Vayne 2017

W grupie deksametazonu odnotowano mniejszą intensywność nudności w porównaniu do grupy placebo, a wynik nie był istotny statystycznie MD = -0,48; 95% CI: -1,53 do 0,57; p = 0,37.

Mediana liczby wymiotów wynosiła dwa w stanie wyjściowym, w porównaniu do zera w 3 i 8 dniu grupie w deksametazonu i w grupie placebo.

Według autorów przeglądu, odnaleziono niewiele badań oceniających wpływ stosowania kortykosteroidów w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom (niezwiązanych z chemioterapią, radioterapią lub operacją) u dorosłych pacjentów z nowotworami. W przeglądzie odnaleziono dowody o bardzo niskiej jakości, które dotyczyły stosowania kortykosteroidów w tej grupie pacjentów.

Phillips 2016

Ocenę skuteczności dodania deksametazonu do antagonistów 5-HT₃ dla całkowitej kontroli wymiotów przeprowadzono na podstawie dwóch badań (Hirota 1993 oraz Alvarez 1995). Dla tych dwóch badań przeprowadzono analizę zbiorczą (ang. pooled analysis). Analiza wykazała, że dodanie deksametazonu do antagonistów 5-HT₃ poprawia kontrolę nad wymiotami: RR=2,03 [95%CI: 1,35; 30,4], chociaż stosunek korzyści do ryzyka wspomagających steroidów pozostaje niepewny.

Zdaniem autorów przeglądu, dodatnie deksametazonu do antagonistów 5-HT₃ (ondansetron, granisetron, tropisetron) poprawia ich skuteczność.

2.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Vayne 2017

Odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia w grupie pacjentów otrzymujących deksametazon w porównaniu do grupy pacjentów stosujących placebo (p = 0,03). Istotnie statystycznie poprawę samopoczucia odnotowano w 8 dniu (p = 0,007) i w 15 dniu (p = 0,002) w grupie otrzymującej deksametazon w porównaniu do grupy kontrolnej.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w występowaniu zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events), a interwencje były dobrze tolerowane.

2.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 przeglądy systematyczne **Vayne 2017**, **Phillips 2016**, **Sutherland 2017** spełniające kryteria włączenia do analizy. Przegląd systematyczny **Vayne 2017** dotyczył oceny wpływu kortykosteroidów u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem, u których wystąpiły nudności i wymioty (niezwiązanych z chemioterapią, radioterapią lub operacją), natomiast przegląd **Phillips 2016** dotyczył oceny skuteczności leków stosowanych w prewencji nudności i wymiotów u dzieci oraz młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) ze zdiagnozowanym nowotworem otrzymujących chemioterapię. Dodatkowo odnaleziono protokół przeglądu systematycznego **Sutherland 2017** dotyczący stosowania olanzapiny z deksametazonem, w prewencji i leczeniu nudności i wymiotów u dorosłych pacjentów ze nowotworem, jednak ze względu na brak dostępu do pełnego tekstu publikacji nie było możliwe przedstawienie w analizie wyników skuteczności i bezpieczeństwa interwencji.

Według autorów przeglądu systematycznego **Vayne 2017**, odnaleziono niewiele badań oceniających wpływ stosowania kortykosteroidów w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom (niezwiązanych z chemioterapią, radioterapią lub operacją) u dorosłych pacjentów z nowotworami, odnalezione dowody były bardzo niskiej jakości. Zdaniem autorów dodatnie deksametazonu do antagonistów 5-HT₃ (ondansetron, granisetron, tropisetron) wpływa na zwiększenie skuteczności terapii w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom

Zdaniem autorów przeglądu **Phillips 2016**, dodatnie deksametazonu do antagonistów 5-HT₃ (ondansetron, granisetron, tropisetron) wpływa na zwiększenie skuteczności terapii w celu kontroli nudności i wymiotów u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) ze zdiagnozowanym nowotworem otrzymujących chemioterapię.

W ramach niniejszego opracowania przedstawiono aktualizacje wytycznych klinicznych European Society for Medical Oncology (ESMO 2016-2018). Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej stosowanie deksametazonu jest uzasadnione w przypadku bólu nowotworowego, reakcji na infuzje związane z leczeniem nowotworów, profilaktyki nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię i radioterapię.

3. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Vayne 2017	Vayne-Bossert P., Haywood A., Good P.; Corticosteroids for adult patients with advanced cancer who have nausea and vomiting (not related to chemotherapy, radiotherapy, or surgery) (Review); Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 7. Art. No.: CD012002. DOI: 10.1002/14651858.CD012002.pub2.
Sutherland 2017	Sutherland A., Naessens K., Plugge E.; Olanzapine for the prevention and treatment of cancerrelated nausea and vomiting in adults (Protocol); Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 2. Art. No.: CD012555. DOI: 10.1002/14651858.CD012555.
Phillips 2016	Phillips R.S., Friend A.J., Gibson F.; Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in childhood (Review); Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 2. Art. No.: CD007786. DOI: 10.1002/14651858.CD007786.pub3.
Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	
ESMO 2016-2018	ESMO Clinical Practice Guidelines: Supportive Care https://www.esmo.org/Guidelines/Supportive-and-Palliative-Care (data dostępu 3.02.2018 r.)
Pozostałe publikacje	
ChPL Pabi-Dexamethason	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pabi-Dexamethason
ChPL Dexamethason Krka	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dexamethason Krka
AOTMiT 2015	Dexamethasonum w wybranych wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

4. Załączniki

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

Tabela 4. Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną dexamethasonum. Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego								
Dexamethasone Krka, tabl., 0,5 mg	20 szt.	5909991353735	6,37	6,69	9,20	7,56	ryczałt	4,84
Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	5909991297763	254,88	267,62	286,81	286,81	ryczałt	28,44
Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	5909991297480	50,98	53,53	63,37	60,45	ryczałt	8,61
Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	5909991297879	502,20	527,31	553,19	553,19	ryczałt	56,89
Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	5909991297633	101,95	107,05	120,90	120,90	ryczałt	11,38
Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170517	17,06	17,91	22,09	15,11	ryczałt	10,18
Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	5909990170418	8,53	8,96	11,47	7,56	ryczałt	7,11

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

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r.

4.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 6.12.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#26	Search (((((premedicat*[Title/Abstract] OR "Premedication"[Mesh])) OR ((adjuvant*[Title/Abstract] OR ((palliat*[Title/Abstract] OR support*[Title/Abstract] OR "Hospices"[Mesh]))) AND (((("Dexamethasone"[Mesh] OR (((((((((((Dexamethason*[Title/Abstract] OR Methylfluorprednisolon*[Title/Abstract] OR Hexadecadrol*[Title/Abstract] OR Decameth*[Title/Abstract] OR Decaspray*[Title/Abstract] OR Oradexon*[Title/Abstract] OR Dexpak*[Title/Abstract] OR Hexadrol*[Title/Abstract] OR Maxidex*[Title/Abstract] OR Millicorten*[Title/Abstract] OR Decaject*[Title/Abstract] OR Dexasone*[Title/Abstract]))) AND ((malignan*[Title/Abstract] AND (((((Neoplasm*[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Neoplasi*[Title/Abstract] OR "Neoplasms"[Mesh]))) AND (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR meta analysis[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract] Filters: Publication date from 2016/01/01 to 2018/12/31	1
#23	Search (((((premedicat*[Title/Abstract] OR "Premedication"[Mesh])) OR ((adjuvant*[Title/Abstract] OR ((palliat*[Title/Abstract] OR support*[Title/Abstract] OR "Hospices"[Mesh]))) AND (((("Dexamethasone"[Mesh] OR (((((((((((Dexamethason*[Title/Abstract] OR Methylfluorprednisolon*[Title/Abstract] OR Hexadecadrol*[Title/Abstract] OR Decameth*[Title/Abstract] OR Decaspray*[Title/Abstract]	4

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	OR Oradexon*[Title/Abstract] OR Dexpak*[Title/Abstract] OR Hexadrol*[Title/Abstract] OR Maxidex*[Title/Abstract] OR Millicorten*[Title/Abstract] OR Decaject*[Title/Abstract] OR Dexasone*[Title/Abstract]) AND ((malignan*[Title/Abstract]) AND (((((Neoplasm*[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Neoplasia*[Title/Abstract]) OR "Neoplasms"[Mesh]))) AND (((("Meta-Analysis"[Publication Type]) OR meta analysis[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract]))	
#24	Search (((premedicat*[Title/Abstract] OR "Premedication"[Mesh])) OR ((adjuvant*[Title/Abstract] OR ((palliat*[Title/Abstract] OR support*[Title/Abstract] OR "Hospices"[Mesh]))) AND (((("Dexamethasone"[Mesh]) OR (((((((Dexamethason*[Title/Abstract] OR Methylfluorprednisolon*[Title/Abstract] OR Hexadecadrol*[Title/Abstract] OR Decameth*[Title/Abstract] OR Decaspray*[Title/Abstract]) OR Oradexon*[Title/Abstract] OR Dexpak*[Title/Abstract] OR Hexadrol*[Title/Abstract] OR Maxidex*[Title/Abstract] OR Millicorten*[Title/Abstract] OR Decaject*[Title/Abstract] OR Dexasone*[Title/Abstract])) AND ((malignan*[Title/Abstract]) AND (((((Neoplasm*[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Neoplasia*[Title/Abstract]) OR "Neoplasms"[Mesh]))) AND ((systematic[Title/Abstract] AND ("Review"[Publication Type] OR Review[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2016/01/01 to 2018/12/31	1
#18	Search (((premedicat*[Title/Abstract] OR "Premedication"[Mesh])) OR ((adjuvant*[Title/Abstract] OR ((palliat*[Title/Abstract] OR support*[Title/Abstract] OR "Hospices"[Mesh]))) AND (((("Dexamethasone"[Mesh]) OR (((((((Dexamethason*[Title/Abstract] OR Methylfluorprednisolon*[Title/Abstract] OR Hexadecadrol*[Title/Abstract] OR Decameth*[Title/Abstract] OR Decaspray*[Title/Abstract]) OR Oradexon*[Title/Abstract] OR Dexpak*[Title/Abstract] OR Hexadrol*[Title/Abstract] OR Maxidex*[Title/Abstract] OR Millicorten*[Title/Abstract] OR Decaject*[Title/Abstract] OR Dexasone*[Title/Abstract])) AND ((malignan*[Title/Abstract]) AND (((((Neoplasm*[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Neoplasia*[Title/Abstract]) OR "Neoplasms"[Mesh]))) AND ((systematic[Title/Abstract] AND ("Review"[Publication Type] OR Review[Title/Abstract]))	6
#22	Search (("Meta-Analysis"[Publication Type] OR meta analysis[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract]	143154
#21	Search metaanalysis[Title/Abstract]	1538
#20	Search meta analysis[Title/Abstract]	118592
#19	Search "Meta-Analysis"[Publication Type]	94474
#17	Search (systematic[Title/Abstract] AND ("Review"[Publication Type] OR Review[Title/Abstract])	163526
#16	Search ("Review"[Publication Type] OR Review[Title/Abstract]	2988626
#15	Search systematic[Title/Abstract]	298628
#14	Search Review[Title/Abstract]	1403186
#13	Search "Review"[Publication Type]	2458234
#12	Search (((premedicat*[Title/Abstract] OR "Premedication"[Mesh])) OR ((adjuvant*[Title/Abstract] OR ((palliat*[Title/Abstract] OR support*[Title/Abstract] OR "Hospices"[Mesh]))) AND (((("Dexamethasone"[Mesh]) OR (((((((Dexamethason*[Title/Abstract] OR Methylfluorprednisolon*[Title/Abstract] OR Hexadecadrol*[Title/Abstract] OR Decameth*[Title/Abstract] OR Decaspray*[Title/Abstract]) OR Oradexon*[Title/Abstract] OR Dexpak*[Title/Abstract] OR Hexadrol*[Title/Abstract] OR Maxidex*[Title/Abstract] OR Millicorten*[Title/Abstract] OR Decaject*[Title/Abstract] OR Dexasone*[Title/Abstract])) AND ((malignan*[Title/Abstract]) AND (((((Neoplasm*[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Neoplasia*[Title/Abstract]) OR "Neoplasms"[Mesh])))	187
#11	Search (((("Dexamethasone"[Mesh]) OR (((((((Dexamethason*[Title/Abstract] OR Methylfluorprednisolon*[Title/Abstract] OR Hexadecadrol*[Title/Abstract] OR Decameth*[Title/Abstract] OR Decaspray*[Title/Abstract] OR Oradexon*[Title/Abstract] OR Dexpak*[Title/Abstract] OR Hexadrol*[Title/Abstract] OR Maxidex*[Title/Abstract] OR Millicorten*[Title/Abstract] OR Decaject*[Title/Abstract] OR Dexasone*[Title/Abstract])) AND ((malignan*[Title/Abstract] AND (((((Neoplasm*[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Neoplasia*[Title/Abstract]) OR "Neoplasms"[Mesh]))	1444
#10	Search (premedicat*[Title/Abstract] OR "Premedication"[Mesh]) OR ((adjuvant*[Title/Abstract] OR ((palliat*[Title/Abstract] OR support*[Title/Abstract] OR "Hospices"[Mesh]))	1586716
#9	Search (malignan*[Title/Abstract] AND (((((Neoplasm*[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Neoplasia*[Title/Abstract]) OR "Neoplasms"[Mesh]))	453018

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	Search ("Dexamethasone"[Mesh]) OR ((((((((((Dexamethason*[Title/Abstract]) OR Methylfluorprednisolon*[Title/Abstract]) OR Hexadecadrol*[Title/Abstract]) OR Decameth*[Title/Abstract]) OR Decaspray*[Title/Abstract]) OR Oradexon*[Title/Abstract]) OR Dexpak*[Title/Abstract]) OR Hexadrol*[Title/Abstract]) OR Maxidex*[Title/Abstract]) OR Millicorten*[Title/Abstract]) OR Decaject*[Title/Abstract]) OR Dexasone*[Title/Abstract])	69047

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 6.12.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cancer [ab,kw,ti.]	2026247
#2	Tumor [ab,kw,ti.]	1314936
#3	Neoplasi [ab,kw,ti.]	8
#4	neoplasms [ab,kw,ti.]	153153
#5	neoplasm [ab,kw,ti.]	86674
#6	Cancer or Tumor or Cancer or Neoplasi or neoplasms or neoplasm [ab,kw,ti.]	34
#7	Malignan*[ab,kw,ti.]	645530
#8	#6 and #7	395071
#9	Dexamethasone [ab,kw,ti.]	61562
#10	Dexamethasone [ab,kw,ti.]	61562
#11	Dexamethason* [ab,kw,ti.]	61875
#12	Methylfluorprednisolon* [ab,kw,ti.]	0
#13	Hexadecadrol* [ab,kw,ti.]	8
#14	Decameth* [ab,kw,ti.]	575
#15	Decaspray* [ab,kw,ti.]	1
#16	Oradexon* [ab,kw,ti.]	4
#17	Dexpak* [ab,kw,ti.]	0
#18	Hexadrol* [ab,kw,ti.]	4
#19	Maxidex* [ab,kw,ti.]	28
#20	Millicorten* [ab,kw,ti.]	1
#21	Decaject* [ab,kw,ti.]	0
#22	Dexasone* [ab,kw,ti.]	8
#23	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22	62472
#24	#8 and #23	1278
#25	Premedicat* [ab,kw,ti.]	9813
#26	Premedication [ab,kw,ti.]	8316
#27	Adjuvant* [ab,kw,ti.]	184461
#28	Palliat* [ab,kw,ti.]	100501
#29	Support* [ab,kw,ti.]	1628060
#30	Hospices [ab,kw,ti.]	2115
#31	#25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30	1888396
#33	#24 and #31	282
#34	Limit: Publication date from 2016	65

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 6.12.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Neoplasm* or Tumor or Cancer* or Neoplasi* OR Malignan* or Neoplasms	161307

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	Dexamethasone [Mesh]	3777
#3	Dexamethasone or Dexamethason* or Methylfluorprednisolon* or Hexadecadrol* or Decameth* or Decaspray* or Oradexon* or Dexpak* or Hexadrol* or Maxidex* or Millicorten* or Decaject* or Dexasone*	8740
#4	Premedicat*or Premedication or Adjuvant* or Palliat* or Support* or Hospices Dexamethasone	124493
#5	#1 and #3 and #4	234