



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

**deksametazon**  
**we wskazaniach:**

**nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające,**  
**nowotwory złośliwe – premedykacja**

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

Opracowanie nr: OT.4221.13.2021  
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.15.2018)

Data ukończenia: 20.10.2021 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020, poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019, poz. 1781).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>8</b>
3.1. Nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające, nowotwory złośliwe – premedykacja .....	8
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	8
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	9
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	9
3.2. Podsumowanie.....	13
<b>4. Źródła.....</b>	<b>14</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>15</b>
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	15
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	16

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr OT.4321.15.2018 i AOTMiT-OT-434-47/2015. Na podstawie ostatniej aktualizacji opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 339/2018 z dnia 20 grudnia 2018 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej deksametazon we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające, nowotwory złośliwe – premedykacja.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1. do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

### Status rejestracyjny – komentarz Agencji

Należy zwrócić uwagę, że zarówno oceniane wskazanie jak i niektóre ze wskazań rejestracyjnych produktów leczniczych aktualnie finansowanych zawierających substancję czynną dexamethasonum, sformułowane są ogólnie, w związku z czym mogą się częściowo pokrywać. Zaznaczono to także w poprzednim opracowaniu Agencji. Dla przykładu wskazanie rejestracyjne dla Pabi-Dexamethason „*Choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami. Pomocniczo w kontroli obrzęku mózgu (...)*” jest mało szczegółowe, w związku z czym nie można jednoznacznie wskazać, czy nie pokrywa się ze wskazaniami analizowanymi w niniejszym opracowaniu. Z kolei w przypadku produktu Dexamethasone Krka jedno ze wskazań brzmi: „*Choroby onkologiczne - 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.*” Podobnie w przypadku produktu Demezoon, który wskazany jest m.in. w „*leczeniu paliatywnym nowotworów złośliwych. Profilaktyka i leczenie wymiotów pooperacyjnych, lub wywołanych leczeniem cytostatykami w ramach terapii przeciwwymiotnej.*” W związku z powyższym wskazania te mogą zawierać się w ocenianym wskazaniu.

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 11-12.10.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2018 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) <https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>
- ogólnoeuropejskie: European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/guidelines/>
- światowe: Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) <https://www.mascc.org/mascc-guidelines>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *cancer, supportive care, international/world, guideline/ recommendation*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<b>Wytyczne polskie</b>	
<b>PTOK 2019 (Polska)</b>	<p><b>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory z bólem</b>  <u>Leki wspomagające i adiuwanty analgetyczne (koanalgetyki)</u>            Ogółem glikokortykoidy (do których należy <b>deksametazon</b>) wskazywane są do stosowania w terapii bólu neuropatycznego wywołanego uciskiem na nerw i kostnego, zwłaszcza przy zajęciu układu oddechowego i współwystępowaniu duszności, nowotworach wątroby i przerzutach do mózgowia.            Wśród najczęściej stosowanych w leczeniu bólu u chorych na nowotwory adiuwantów analgetycznych z grupy glikokortykosteroidów wymieniony został <b>deksametazon</b>: Dawkowanie najczęściej 1 × 4–16 mg lub w 2 dawkach podzielonych; efekt przeciwwzpalny wykorzystywany najczęściej w krótkotrwałym leczeniu bólu kostnego i wywołanego uciskiem na nerw; liczne wskazania w stanach nagłych i w terapii wspomagającej oraz efekt hamujący rozwój niektórych nowotworów.  <i>Brak informacji o sile rekomendacji</i></p>
<b>PTOK 2019 (Polska)</b>	<p><b>Nudności i wymioty związane z chemioterapią i radioterapią</b>  <u>Nudności i wymioty związane z chemioterapią</u>            Wśród podstawowych leków o działaniu antyemetogennym wymienia się kortykosteroidy, w tym <b>deksametazon</b> i metyloprednizolon. Wytyczne wskazują, że w praktyce klinicznej spośród kortykosteroidów stosuje się <b>deksametazon</b>.  <b>Deksametazon</b> rekomendowany jest do stosowania w postępowaniu przeciwwymiotnym w przypadku chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym (w skojarzeniu z antagonistą 5-HT<sub>3</sub> i antagonistą NK-1), średnim potencjale emetogennym (w skojarzeniu z antagonistą 5-HT<sub>3</sub>) oraz niskim potencjale emetogennym.[I,A]*  <u>Nudności i wymioty związane z radioterapią</u>            Profilaktyczne stosowanie <b>deksametazonu</b> jest wskazane tylko w przypadku radioterapii o wysokim potencjale emetogennym. W innych przypadkach może być wdrożone jedynie u chorych, u których występują dolegliwości [II,A]*.</p>
<b>Wytyczne europejskie – grupa wytycznych ESMO dotyczących leczenia wspomagającego i paliatywnego w przebiegu nowotworów</b>	
<b>ESMO 2021 (Europa)</b>	<p><b>Opieka końca życia nad dorosłym pacjentem z nowotworem</b>  <u>Postępowanie objawowe</u>            Większość terapii farmakologicznych nie jest zalecana w zmęczeniu związanym z nowotworem, z wyjątkiem krótkotrwałego stosowania <b>deksametazonu</b> lub metyloprednizolonu. Stosowanie kortykosteroidów jest przeciwwskazane u pacjentów z majaczeniem lub zbliżającym się nieuchronnym zgonem.            Wytyczne wspominają, że trwa badanie dotyczące stosowania deksametazonu w duszności.            Kortykosteroidy można rozważyć w łagodzeniu duszności związanej z chorobą nowotworową oporną na inne metody leczenia [II, C]**.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
ESMO 2021 (Europa)	<p><b>Kaczeksja nowotworowa</b></p> <p><b>Deksametazon</b> jest wymieniany przez wytyczne jako jeden z leków najczęściej stosowanych spośród kortykosteroidów.</p> <p>Ogółem kortykosteroidy są rekomendowane w celu kontroli zmęczenia związanego z nowotworem.</p> <p>Kortykosteroidy mogą być stosowane w celu zwiększenia apetytu w krótkim okresie do 2-3 tygodni. Wpływ na apetyt zwykle zanika wraz z dłuższym leczeniem [I, B]**.</p>
ESMO 2020 (Europa)	<p><b>Zmęczenie związane z nowotworem</b></p> <p><b>Deksametazon</b> jest rekomendowany w krótkotrwałym stosowaniu w celu kontroli zmęczenia związanego z nowotworem u chorych z przerzutami [II, B]**.</p>
ESMO 2020 (Europa)	<p><b>Objawy sieroce (ang. orphan symptoms)</b></p> <p>Wytyczne wskazują jedynie, że <b>deksametazon</b> jako jeden z kluczowych leków zapobiegających nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią, może powodować czkawkę. W przypadku wystąpienia tego objawu, deksametazon może być zamieniony na inny steroid (np. metyloprenilolon) [II,B]**.</p>
ESMO 2020 (Europa)	<p><b>Zdrowie kości w przebiegu nowotworu</b></p> <p>Zaleca się profilaktyczne leki przeciwwymiotne i <b>deksametazon</b> w celu zminimalizowania nudności/wymiotów i zaostrzenia bólu podczas paliatywnej radioterapii. [II, B]**.</p>
ESMO 2020 (Europa)	<p><b>Zapobieganie i postępowanie w reakcjach skórnych związanych z toksycznością terapii przeciwnowotworowej</b></p> <p><b>Deksametazon</b> wymieniany jest do zastosowania w leczeniu zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPES) związanego ze stosowaniem doksorubicyny i taksanów. Deksametazon można zastosować w leczeniu <math>\geq 2</math> stopnia, tj. w przypadku zmian skórnych z towarzyszącym bólem oraz ograniczoną aktywnością życia codziennego [IV, C] **</p>
ESMO 2020 (Europa)	<p><b>Zapobieganie i leczenie neurotoksyczności obwodowej i ośrodkowej indukowanej terapią przeciwnowotworową</b></p> <p>Istnieje wystarczający konsensus kliniczny co do stosowania kortykosteroidów dooponowych (najczęściej stosowana dawka to 4 mg <b>deksametazonu</b> dooponowo) w celu stopniowego zapobiegania aseptycznemu zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych [V, C]**.</p>
ESMO 2020 (Europa)	<p><b>Postępowanie z dusznością u pacjentów z nowotworem</b></p> <p>Kortykosteroidy można rozważyć w celu łagodzenia duszności związanej z nowotworem odpornej na inne terapie [II, C]**.</p> <p>Wytyczne wspominają o badaniu klinicznym, w którym wykazano, że deksametazon może przynieść szybką ulgę w duszności. Wytyczne informują także, że prowadzone jest większe badanie RCT mające na celu zbadanie wpływu deksametazonu na duszność u pacjentów z chorobą nowotworową.</p>
<b>Wytyczne międzynarodowe</b>	
MASCC 2021	<p><b>Postępowanie przeciwwymiotne u pacjentów z zaawansowanym nowotworem, Postępowanie w przypadku niedrożności jelit u chorych z zaawansowanym nowotworem</b></p> <p>W ostatecznych rekomendacjach <b>deksametazon</b> nie został wymieniony w żadnej linii postępowania przeciwwymiotnego. Rekomenduje się natomiast:</p> <p>I linia: metoklopramid [II, A], haloperidol [II, A]***;</p> <p>II linia: methotrimeprazine (lewomepromazyna) [II, B], olanzapina [II,B]***;</p> <p>III linia: tropisetron [II, B], lewosulpiryd [III,B]***</p> <p>Rekomendacje wspominają jednak, że <b>deksametazon</b> można rozważyć w leczeniu nudności spowodowanych przerzutami do mózgu lub niedrożnością jelit w stopniu złośliwym [III, B]***.</p>
MASCC 2020	<p><b>Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym u pacjentów poddawanych leczeniu inhibitorami punktów kontrolnych</b></p> <p>Brak odniesienia do deksametazonu</p> <p><b>Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym: toksyczność płucna</b></p> <p>Brak odniesienia do deksametazonu</p> <p><b>Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej i wątrobowej wywołanej inhibitorami punktów kontrolnych</b></p> <p>Brak odniesienia do deksametazonu</p> <p><b>Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku poważnych toksyczności dermatologicznych wywołanych inhibitorami punktów kontrolnych</b></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	Brak odniesienia do deksametazonu <b>Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku toksyczności sercowo-naczyniowej, reumatycznej i nerkowej o podłożu immunologicznym wywołanej inhibitorami punktów kontrolnych</b> Brak odniesienia do deksametazonu

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; ESMO – European Society for Medical Oncology; MASCC – Multinational Association of Supportive Care in Cancer

\*Jakość naukowych dowodów: I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce lub/i opiniach ekspertów. Kategorie rekomendacji: A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C – Wskazania określane indywidualnie

\*\* 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

\*\*\* II - Dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania eksperymentalnego; randomizowane badania z wysokim ryzykiem błędów fałszywie dodatnich i/lub fałszywie ujemnych; III – Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych badań quasi-eksperymentalnych, takich jak nierandomizowane, kontrolowane jednoramienne, porównanie pretest-posttest, kohortowe, serie przypadków; A – Dowody typu I lub zgodne wyniki z wielu badań typu II, III lub IV; B – Dowody typu II, III lub IV i wyniki są ogólnie zgodne;

Zgodnie z wytycznymi polskimi (PTOK 2019) oraz europejskimi (ESMO 2020-2021), które odnaleziono w wyniku aktualizacji przeglądu rekomendacji, deksametazon jest rekomendowany w przypadku występowania bólu oraz w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią lub radioterapią. Dodatkowo wytyczne ESMO 2020-2021 wskazują na możliwość zastosowania deksametazonu także w innych wskazaniach u pacjentów z nowotworem, tj. w postępowaniu ze zmęczeniem, kacheksją nowotworową, reakcją skórną związaną ze stosowaniem doksorubicyny i taksanów oraz dusznością (przy czym u pacjentów z dusznością kortykosteroidy można zastosować gdy występuje oporność na inne terapie). Według międzynarodowych rekomendacji MASCC 2021, w postępowaniu przeciwwymiotnym u chorych z zaawansowanym nowotworem deksametazon nie należy do głównych linii leczenia, ale można go rozważyć w leczeniu nudności spowodowanych przerzutami do mózgu lub niedrożnością jelit o stopniu złośliwym.

Nie odnaleziono aktualizacji wytycznych ESMO dotyczących zapobiegania nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią i radioterapią, reakcji na infuzje związane z leczeniem nowotworów oraz toksyczności związanej z immunoterapią, w związku z czym informacje przedstawione w raporcie Agencji w 2018 r. pozostają aktualne dla powyższego zakresu.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające, nowotwory złośliwe – premedykacja

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających deksametazon w leczeniu wspomagającym i premedykacji u chorych z nowotworami złośliwymi. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.10.2021 w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 1.12.2018, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.15.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

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

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci z nowotworami złośliwymi	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	Deksametazon w leczeniu wspomagającym oraz w premedykacji	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono	-
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy systematyczne z metaanalizą;</li> <li>• przeglądy systematyczne;</li> <li>• randomizowane badania z grupą kontrolną;</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
<b>Inne</b>	publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim, publikacje dostępne w pełnym tekście	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia (m. in. abstrakty)

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.



### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

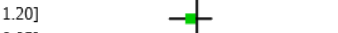


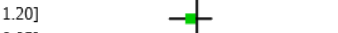


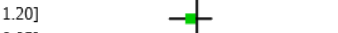


Do niniejszego opracowania włączono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą **Haywood 2018** oceniający wpływ stosowania deksametazonu stosowanego doustnie w porównaniu z placebo w leczeniu duszności związanej z nowotworem.

Dodatkowo włączono także 2 randomizowane badania kliniczne:

- **van der Linden 2020** – oceniające dwa schematy stosowania deksametazonu względem placebo w zapobieganiu wystąpienia nasilenia bólu (ang. pain flare, PF) po radioterapii u chorych z guzem litym;
- **Currow 2021** – kontrolowane placebo badanie oceniające skuteczność octanu megestrolu i deksametazonu w leczeniu objawowej anoreksji (utrata apetytu) u osób z zaawansowanym nowotworem.

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 3. Opis wyników publikacji włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Wyniki																																														
<b>Przegląd systematyczny</b>																																																
<b>Haywood 2018</b>	<p><b>Przegląd systematyczny z metaanalizą</b>  <b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z dusznością powiązaną z nowotworem.  <b>Interwencja:</b> systemowe kortykosteroidy (z wyłączeniem podawanych w formie inhalacji).  <b>Komparator:</b> placebo lub jakikolwiek aktywny komparator z włączeniem leczenia wspomagającego lub terapii nefarmakologicznych.  <b>Punkty końcowe:</b> wpływ systemowych kortykosteroidów na duszność zgodnie z oceną wg. American Thoracic Society „Domains of Dyspnoea measurement”.  <b>Rodzaj badań:</b> randomizowane badania z grupą kontrolną.                      Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach: CENTRAL, MEDLINE, Embase.com, CINAHL, Science Citation Index oraz LILACS.</p>	<p>Do przeglądu włączono dwa randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne kontrolowane placebo (Hui 2016, Yennurajalingam 2013). Łączna populacja w badaniach wyniosła 157 pacjentów, z czego 114 włączono do metaanalizy. Badania oceniały deksametazon podawany p.o. w dawkach: 8 mg dwa razy dziennie przez 4 dni, po czym 4 mg dwa razy dziennie przez trzy dni (Hui 2016) lub 8 mg na dobę (Yennurajalingam 2013) w porównaniu do placebo.</p> <p><b>Wyniki:</b>                      W zakresie zmiany wyniku duszności, po tygodniu w grupie stosujących deksametazon raportowano mniejsze nasilenie duszności w porównaniu z grupą kontrolną (MD -0.85, 95% CI -1.73 to 0.03; P = 0.06). Rzeczywisty wpływ kortykosteroidów pozostaje jednak niepewny w związku z tym, że prezentowane w badaniach wyniki nie były precyzyjne.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">Dexamethasone</th> <th colspan="3">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Mean Difference IV, Random, 95% CI</th> <th rowspan="2">Mean Difference IV, Random, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hui 2016</td> <td>-1.8</td> <td>2.815</td> <td>16</td> <td>-1.3</td> <td>1.9051</td> <td>14</td> <td>26.7%</td> <td>-0.50 [-2.20, 1.20]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Yennurajalingam 2013</td> <td>-1.56</td> <td>2.44</td> <td>43</td> <td>-0.58</td> <td>2.37</td> <td>41</td> <td>73.3%</td> <td>-0.98 [-2.01, 0.05]</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td></td> <td><b>59</b></td> <td></td> <td></td> <td><b>55</b></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>-0.85 [-1.73, 0.03]</b></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 0.22, df = 1 (P = 0.64); I<sup>2</sup> = 0%                      Test for overall effect: Z = 1.90 (P = 0.06)                      Test for subgroup differences: Not applicable</p> <p style="text-align: center;">-10    -5    0    5    10                      Favours dexamethasone                      Favours placebo</p>	Study or Subgroup	Dexamethasone			Placebo			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Hui 2016	-1.8	2.815	16	-1.3	1.9051	14	26.7%	-0.50 [-2.20, 1.20]		Yennurajalingam 2013	-1.56	2.44	43	-0.58	2.37	41	73.3%	-0.98 [-2.01, 0.05]		<b>Total (95% CI)</b>			<b>59</b>			<b>55</b>	<b>100.0%</b>	<b>-0.85 [-1.73, 0.03]</b>	
Study or Subgroup	Dexamethasone			Placebo			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean Difference IV, Random, 95% CI																																							
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																																										
Hui 2016	-1.8	2.815	16	-1.3	1.9051	14	26.7%	-0.50 [-2.20, 1.20]																																								
Yennurajalingam 2013	-1.56	2.44	43	-0.58	2.37	41	73.3%	-0.98 [-2.01, 0.05]																																								
<b>Total (95% CI)</b>			<b>59</b>			<b>55</b>	<b>100.0%</b>	<b>-0.85 [-1.73, 0.03]</b>																																								
<p><b>Rysunek 1. Duszność po tygodniu terapii. Deksametazon vs. placebo</b></p> <p>Częstość występowania działań niepożądanych była podobna w obu grupach, a GKS ogólnie były dobrze tolerowane. W żadnym z badań nie oceniano zadowolenia pacjenta z leczenia. Odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu wynosił w dwóch badaniach odpowiednio 15% i 36%.</p>																																																

		<p><u>Wnioski:</u></p> <p>Nie ma wystarczających dowodów, aby poprzeć lub odrzucić twierdzenie, że kortykosteroidy są skuteczne w leczeniu duszności związanej z nowotworem u dorosłych.</p>																																																
<b>Badania RCT</b>																																																		
<p><b>Currow 2021</b></p>	<p><b>Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kontrolowane placebo</b></p> <p><u>Populacja:</u> dorośli pacjenci (<math>\geq 18</math> lat) z zaawansowanym nowotworem z wyjściowym wynikiem w skali dotyczącej apetytu <math>\leq 4</math> pkt. (gdzie 0 pkt. oznacza brak apetytu, a 10 pkt. to najlepszy możliwy apetyt).</p> <p><u>Interwencja:</u> pacjenci randomizowani byli w stosunku 1:1:1 do trzech grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Octan megestrolu 480 mg;</li> <li>• Deksametazon 4 mg;</li> <li>• Placebo;</li> </ul> <p>codziennie do 4 tygodni.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali apetytu na koniec pierwszego tygodnia. Uczestników uznawano za odpowiadających na leczenie, jeśli wystąpiła u nich poprawa o 25% w stosunku do wyniku wyjściowego lub poprawa o jeden punkt, jeśli wynik wyjściowy wynosił zero.</p>	<p>Do badania włączono 190 chorych: 61 osób w grupie octanu megestrolu, 67 osób w grupie deksametazonu, 62 osoby w grupie placebo.</p> <p><u>Wyniki:</u></p> <p>Średni czas trwania leczenia był najdłuższy w grupie octanu megestrolu - 17,4 dni (SD=9,0), następnie w grupie deksametazonu - 15,7 dni (SD=9,7), zaś w placebo 11,7 dni (SD=8,9).</p> <p>W tygodniu 1 (pierwszorzędowy punkt końcowy) 79,3% uczestników w grupie megestrolu, 65,5% w grupie deksametazonu i 58,5% w grupie placebo odpowiedziało na leczenie, jednak różnice między grupami nie były istotne statystycznie (<math>p=0,067</math>).</p> <p><b>Tabela 4. Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie w skali apetytu</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Punkt końcowy</th> <th colspan="2">Octan megestrolu 480 mg</th> <th colspan="2">Deksametazon 4 mg</th> <th colspan="2">Placebo</th> </tr> <tr> <th>%</th> <th>N</th> <th>%</th> <th>N</th> <th>%</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tydzień 1</td> <td>79,3</td> <td>58</td> <td>65,5</td> <td>58</td> <td>58,8</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td>Tydzień 2*</td> <td>92,5</td> <td>40</td> <td>96,9</td> <td>32</td> <td>78,9</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>Tydzień 3*</td> <td>89,7</td> <td>29</td> <td>100,0</td> <td>28</td> <td>100,0</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Tydzień 4*</td> <td>100,0</td> <td>22</td> <td>100,0</td> <td>20</td> <td>100,0</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Follow-up</td> <td>88,5</td> <td>52</td> <td>81,8</td> <td>44</td> <td>52,4</td> <td>42</td> </tr> </tbody> </table> <p>* pacjenci odpowiadający na leczenie po 1. tygodniu i kontynuujący je w kolejnych tygodniach badania</p> <p>Prawie wszyscy uczestnicy doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (91,4% w ramieniu megestrolu, 89,1% w ramieniu deksametazonu i 91,7% w ramieniu placebo). Profil obserwowanych zdarzeń niepożądanych był podobny między grupami, a do najczęściej zgłaszanych należały: zmieniony nastrój (31,1%), bezsenność (27,9%) oraz osłabienie mięśni (27,9%) w grupie megestrolu; bezsenność (39,1%), hiperglikemia (32,8%) oraz zmieniony nastrój (31,3%) w grupie deksametazonu, zaś w grupie placebo: osłabienie mięśni (35,0%); obrzęk (30,0%); zmieniony nastrój (26,7%); i ból kości (26,7%). Hiperglikemia dowolnego stopnia występowała znacznie częściej w grupie deksametazonu (32,8%) w porównaniu do pozostałych ramion (megestrol 16,4%, placebo 11,7%), a różnica między ramieniem deksametazonu a placebo była w tym aspekcie istotna statystycznie (<math>p=0,0037</math>).</p> <p><u>Wnioski:</u></p> <p>Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi ramionami, w związku z tym jednoznaczna korzyść z zastosowania octanu megestrolu i deksametazonu w porównaniu do placebo w łagodzeniu anoreksji u osób z zaawansowanym nowotworem nie została wykazana.</p>	Punkt końcowy	Octan megestrolu 480 mg		Deksametazon 4 mg		Placebo		%	N	%	N	%	N	Tydzień 1	79,3	58	65,5	58	58,8	53	Tydzień 2*	92,5	40	96,9	32	78,9	19	Tydzień 3*	89,7	29	100,0	28	100,0	12	Tydzień 4*	100,0	22	100,0	20	100,0	10	Follow-up	88,5	52	81,8	44	52,4	42
Punkt końcowy	Octan megestrolu 480 mg			Deksametazon 4 mg		Placebo																																												
	%	N	%	N	%	N																																												
Tydzień 1	79,3	58	65,5	58	58,8	53																																												
Tydzień 2*	92,5	40	96,9	32	78,9	19																																												
Tydzień 3*	89,7	29	100,0	28	100,0	12																																												
Tydzień 4*	100,0	22	100,0	20	100,0	10																																												
Follow-up	88,5	52	81,8	44	52,4	42																																												
<p><b>van der Linden 2020</b></p>	<p><b>Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kontrolowane placebo</b></p> <p><u>Populacja:</u> dorośli pacjenci z niepowikłanymi przerzutami do kości guzów litych.</p> <p><u>Interwencja:</u></p>	<p>Do badania włączono 295 pacjentów: 100 do grupy A (4 x DEXA); 95 do grupy B (1x DEXA) oraz 100 do grupy C (placebo).</p> <p>U pacjentów otrzymujących leki przeciwbólowe, w momencie randomizacji opioidy przyjmowało 35 pacjentów (45%) w grupie A, 41 pacjentów (56%) w grupie B oraz 41 (49%) w grupie placebo.</p> <p><u>Wyniki:</u></p>																																																

- grupa A: Deksametazon p.o. w dawce 4 x 8 mg;
- grupa B: Deksametazon p.o. w dawce 1 x 8 mg oraz 3 x placebo p.o.;

Komparator: grupa C: 4 x placebo.

Punkty końcowe: wystąpienie nasilenia bólu (PF, ang. Pain Flare) definiowanego jako wzrost o 2 punkty w skali najgorszego bólu odczuwanego po radiacji w porównaniu do wartości wyjściowej bez zmniejszenia podaży analgetyków lub zwiększenie podaży analgetyków o 25% bez zmniejszenia wyniku w skali nasilenia najgorszego bólu). PF analizowane było jako wczesne jeśli zaczęło się w dniach 2-5 lub późne jeśli zaczęło się w dniach 6-14.

PF odróżniano od progresji bólu poprzez wymóg wystąpienia najgorszego nasilenia bólu i/lub przyjmowania środków przeciwbólowych w celu powrotu do poziomu wyjściowego – w przeciwnym razie ból kwalifikowany był jako progresja.

W analizie ITT, w pierwszych 14 dniach po radiacji u 103 pacjentów twierdzono PF: 38 (38%) w grupie A, 26 (27%) w grupie B oraz 39 (39%) w grupie C (p = 0.07). Odsetek pacjentów bez stwierdzonego PF i bez progresji bólu wyniósł 48% w grupie A, 50% w grupie B oraz 37% w grupie placebo.

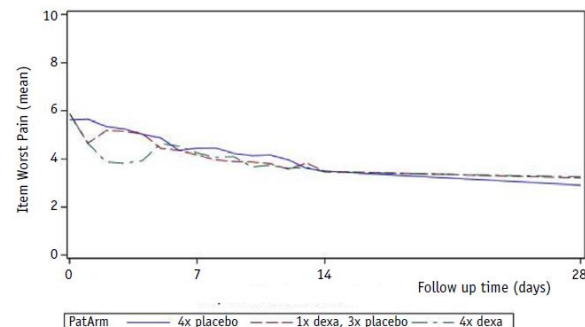
**Tabela 5. Występowanie nasilenia bólu w ciągu pierwszych dni po radioterapii**

Ocena bólu	Grupa A , N=100	Grupa B, N=95	Grupa C, N=100
<b>Analiza ITT</b>			
Nie możliwe do oceny	7 (7%)	6 (6%)	13 (13%)
Brak nasilenia/ progresji bólu	48 (48%)	47 (50%)	37 (37%)
Progresja bólu	7 (7%)	16 (17%)	11 (11%)
Nasilenie bólu (PF)	38 (38%)	26 (27%)	39 (39%)
<b>Analiza wrażliwości*</b>			
Nie możliwe do oceny	7 (7%)	6 (6%)	13 (13%)
Brak nasilenia/ progresji bólu	61 (61%)	58 (61%)	51 (51%)
Progresja bólu	7 (7%)	16 (17%)	11 (11%)
Nasilenie bólu (PF)	25 (25%)	15 (16%)	25 (25%)

\* zakładano, że pacjenci bez oceny bólu nie mieli PF

W grupie A 52% przypadków nasilenia bólu (PF) wystąpiło w dniach 2-5, w porównaniu z 73% w grupie B i 88% w grupie C (P=0,02). Średni czas trwania PF wyniósł 2,1 dnia w grupie A, 4,5 dnia w grupie B i 3,3 dnia w grupie C (P=0,0567).

Na rysunku poniżej przedstawiono wyniki pomiarów bólu po rozpoczęciu radioterapii. Stwierdzono statystycznie istotne różnice między grupami (p < 0.001). W pierwszym dniu u pacjentów w grupach A i B stwierdzono statystycznie istotnie niższe wyniki w niż w grupie C (p odpowiednio 0.0107 oraz 0.0244). W dniu 4 stwierdzono statystycznie istotnie niższe wyniki w grupie A, w porównaniu do grup B i C (p odpowiednio 0.0121 oraz 0.0217). W dniu 9 nie stwierdzono istotnych różnic między grupami.



**Rysunek 2. Przebieg bólu. Średnie najgorsze wyniki bólu w trakcie trwania badania. Przez pierwsze 14 dni pomiarów dokonywano codziennie. Ostatniego pomiaru dokonano po 28 dniach od radiacji.**

		<p>Mediana łącznej dawki równoważności doustnej morfiny wyniosła 317 mg (IQR, 125-919) w grupie A, 421 (IQR, 127-1039) w grupie B oraz 374 (IQR, 205-954) w grupie C w ciągu 14 dni po radioterapii. Różnica w ilości przyjętej dawki morfiny nie była istotna między grupami (<math>p = 0.28</math>).</p> <p>W badaniu nie odnotowano zdarzeń niepożądanych powiązanych przez badaczy z podażą deksametazonu.</p> <p><u>Wnioski:</u></p> <p>Badanie nie dostarczyło wystarczających dowodów na stwierdzenie, że deksametazon zmniejsza częstość występowania nasilenia bólu związanego z radioterapią. Niemniej jednak wykazano, że stosowanie deksametazonu opóźniło wystąpienie nasilenia bólu i prowadziło do uzyskania niższej średniej dla wyniku w skali oceny bólu we wczesnym etapie, tj. w dniach 2-5.</p>
--	--	--

MD – różnica średnich; GKS – glikokortykosteroidy; PF – nasilenie bólu (ang. pain flare); DEXA – deksametazon;

### 3.2. Podsumowanie

W przeglądzie systematycznym Haywood 2018 oceniającym nasilenie duszności związanej z nowotworem wykazano, że po tygodniu w grupie stosujących deksametazon raportowano mniejsze nasilenie duszności w porównaniu z grupą kontrolną (placebo) – brak istotnych statystycznie różnic. Z kolei w badaniu van der Linden 2020 oceniającym nasilenie bólu po radioterapii wykazano, że stosowanie deksametazonu opóźniło wystąpienie nasilenia bólu i prowadziło do uzyskania niższej średniej dla wyniku w skali oceny bólu we wczesnym etapie leczenia, tj. w dniach 2-5 względem placebo. Natomiast w badaniu Currow 2021 u ponad połowy pacjentów z zaawansowanym nowotworem stosujących deksametazon odnotowano poprawę apetytu po jednym tygodniu terapii, jednak nie uzyskano różnic istotnych statystycznie względem placebo. Według autorów powyższych publikacji uzyskane dowody nie były wystarczające, by jednoznacznie stwierdzić o skuteczności deksametazonu w powyższym zakresie.

W poprzednim opracowaniu Agencji nr OT.4321.15.2018 przedstawiono wyniki 2 przeglądów systematycznych (Vayne 2017, Phillips 2016), oceniających skuteczność dodania deksametazonu do antagonistów 5-HT<sub>3</sub> w prewencji i leczeniu nudności i wymiotów u pacjentów z nowotworem. Wnioski z obu przeglądów były zbieżne, tj. dodatnie deksametazonu do antagonistów 5-HT<sub>3</sub> (ondansetron, granisetron, tropisetron) wpływało na zwiększenie skuteczności terapii jako zapobieganie/kontrola nudnościom i wymiotów.

## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Currow 2021** Currow D. et al. A randomised, double blind, placebo-controlled trial of megestrol acetate or dexamethasone in treating symptomatic anorexia in people with advanced cancer. *Sci Rep.*2021 Jan 28;11(1):2421.
- Haywood 2018** Haywood A, Duc J, Good P, Khan S, Rickett K, Vayne-Bossert P, Hardy JR. Systemic corticosteroids for the management of cancer-related breathlessness (dyspnoea) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 2. Art. No.: CD012704. DOI: 10.1002/14651858.CD012704.pub2. [data dostępu: 12.10.2021].
- Van der Linden 2020** van der Linden et al. Dexamethasone for the Prevention of a Pain Flare After Palliative Radiation Therapy for Painful Bone Metastases: The Multicenter Double-Blind Placebo-Controlled 3-Armed Randomized Dutch DEXA Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* .2020 Nov 1;108(3):546-553.

### Rekomendacje kliniczne

- ESMO 2021** Arends J. et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. <https://www.esmo.org/guidelines/supportive-and-palliative-care> (dostęp: 12.10.2021)
- Crawford G.B. et al. Care of the adult cancer patient at the end of life: ESMO Clinical Practice Guidelines. <https://www.esmo.org/guidelines/supportive-and-palliative-care> (dostęp: 12.10.2021)
- Coleman R. et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2020 Dec;31(12):1650-1663.
- Hui D. et al. Management of breathlessness in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO Open* 2020;5:e001038.
- ESMO 2020** Jordan B. et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO–EONS–EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol* . 2020 Oct;31(10):1306-1319.
- Santini D. et al. Management of orphan symptoms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. *ESMO Open* 2020;5:e000933.
- Lacouture M. E. et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.*2021 Feb;32(2):157-170.
- Fabi A. et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. *Ann Oncol.*2020 Jun;31(6):713-723.
- PTOK 2019** Kawecki A., Krzakowski M. Nudności i wymioty związane z chemioterapią i radioterapią. (Aktualizacja na dzień 14.02.2019) <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> (dostęp: 12.10.2021)
- Leppert W, Wordliczek J et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory z bólem (Aktualizacja na dzień 14.02.2019) <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> (dostęp: 12.10.2021)
- MASCC 2021** Davis M.et al. MASCC antiemetics in advanced cancer updated guideline. *Support Care Cancer.*2021 Aug 16.
- Davis M.et al. Medical management of malignant bowel obstruction in patients with advanced cancer: 2021 MASCC guideline update. *Support Care Cancer.*2021 Aug 14.

### Pozostałe publikacje

- Opracowanie AOTMiT z 2018 r.** Opracowanie AOTMiT nr OT,4321.15.2018: Dexamethasonum we wskazaniach: nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające, nowotwory złośliwe – premedykacja, innych niż określone w ChPL. Aneks do raportu nr: AOTMiT-OT-434-47/2015
- CADTH 2021** Strings attached: CADTH database search filters [Internet]. Ottawa: CADTH; 2021. <https://www.cadth.ca/strings-attached-cadths-database-search-filters> [data dostępu: 11.10.2021]
- ChPL Pabi-Dexamethason** Charakterystyka Produktu Leczniczego Pabi-Dexamethason
- ChPL Dexamethason Krka** Charakterystyka Produktu Leczniczego Dexamethason Krka
- ChPL Demezón** Charakterystyka Produktu Leczniczego Demezón

## 5. Załączniki

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

Tabela 6. Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną deksametazon. 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	WDS [zł]
<b>81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego</b>								
Demezón, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	23,22	24,38	30,86	29,99	ryczałt	4,07
Demezón, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	46,44	48,76	58,57	58,57	ryczałt	5,69
Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397524	234,36	246,08	265,21	265,21	ryczałt	28,44
Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397258	241,92	254,02	273,15	273,15	ryczałt	28,44
Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	252,72	265,36	284,49	284,49	ryczałt	28,44
Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991393984	46,98	49,33	59,14	59,14	ryczałt	5,69
Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991397319	48,38	50,80	60,61	59,97	ryczałt	6,33
Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	50,54	53,07	62,88	59,97	ryczałt	8,60
Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	502,20	527,31	553,08	553,08	ryczałt	56,89
Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	101,09	106,14	119,95	119,95	ryczałt	11,38
Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904374007854	16,96	17,81	21,96	14,99	ryczałt	10,17
Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904374007861	8,48	8,90	11,39	7,50	ryczałt	7,09

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

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.

## 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 11.10.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Dexamethasone"[Mesh]	53,210
2	Dexamethason*[tiab]	60,611
3	Methylfluorprednisolon*[tiab]	3
4	Decaject[tiab]	2
5	Decameth[tiab]	2
6	Decaspray[tiab]	2
7	Dexasone[tiab]	17
8	Dexpak[tiab]	2
9	Hexadecadrol[tiab]	38
10	Hexadrol[tiab]	9
11	Maxidex[tiab]	29
12	Millicorten[tiab]	7
13	Oradexon[tiab]	10
14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	75,656
15	"Premedication"[Mesh]	27,291
16	premedication*[tiab]	9,067
17	premedicant*[tiab]	426
18	#15 or #16 or #17	34,770
19	"Adjuvants, Pharmaceutical"[Mesh]	1,702
20	adjuvant*[tiab]	163,091
21	#19 or #20	163,795
22	"Palliative Care"[Mesh]	58,042
23	palliat*[tiab]	84,690
24	#22 or #23	104,710
25	"Hospice Care"[Mesh]	7,077
26	hospice[tiab]	13,120
27	#25 or #26	15,538
28	"Neoplasms"[Mesh]	3,547,782
29	Neoplas*[tiab]	420,953
30	Tumor*[tiab]	1,578,823
31	Cancer*[tiab]	1,986,327
32	Malignan*[tiab]	620,508
33	#28 or #29 or #30 or #31 or #32	4,541,401
34	#18 or #21 or #24 or #27	307,570
35	#14 and #33 and #34	763
36	"systematic"[filter] OR "meta-analysis"[pt] OR "meta-analysis as topic"[mh] OR meta analy*[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR met analy*[tw] OR integrative research[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR research integration*[tiab] OR research overview*[tiab] OR collaborative review*[tiab] OR collaborative overview*[tiab] OR "systematic review"[pt] OR "systematic reviews as topic"[mh] OR systematic review*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR technology appraisal*[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR comparative efficacy[tiab] OR comparative effectiveness[tiab] OR outcomes research[tiab] OR indirect comparison*[tiab] OR Bayesian comparison[tiab] OR ((indirect treatment[tiab] OR mixed-	522,444



Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	treatment[tiab] AND comparison*[tiab] OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR systematic overview*[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR pooled analy*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR hand search*[tiab] OR meta-regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR data extraction[tiab] OR data abstraction*[tiab] OR mantel haenszel[tiab] OR peto[tiab] OR der-simonian[tiab] OR dersimonian[tiab] OR fixed effect*[tiab] OR multiple treatment comparison[tiab] OR mixed treatment meta-analys*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR ((multiple paramet*[tiab]) AND (evidence synthesis[tiab])) OR ((multi-paramet*[tiab]) AND (evidence synthesis[tiab])) OR ((multiparameter*[tiab]) AND (evidence synthesis[tiab])) OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]	
37	"randomized controlled trial"[pt] OR "randomized controlled trials as topic"[mh] OR "random allocation"[mh] OR "double-blind method"[mh] OR "single-blind method"[mh] OR random*[tw] OR "Placebos"[Mesh] OR placebo[tiab] OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw] OR dumm*[tw]))	1,617,080
38	#35 and #36	22
39	#35 and #37	127
40	#35 and #36 from 2018 - 2021	7
41	#35 and #37 from 2018 - 2021	23
-	<b>Suma</b>	<b>30</b>

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 11.10.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp dexamethasone/	162393
2	Dexamethason*.ti,ab.	83449
3	Methylfluorprednisolon*.ti,ab.	1
4	Decaject.ti,ab.	0
5	Decameth.ti,ab.	0
6	Decaspray.ti,ab.	1
7	Dexasone.ti,ab.	13
8	Dexpak.ti,ab.	0
9	Hexadecadrol.ti,ab.	10
10	Hexadrol.ti,ab.	7
11	Maxidex.ti,ab.	38
12	Millicorten.ti,ab.	3
13	Oradexon.ti,ab.	10
14	or/1-13	174007
15	exp premedication/	96699
16	premedication*.ti,ab.	11702
17	premedicant*.ti,ab.	464
18	or/15-17	102120
19	exp adjuvant/	74352
20	adjuvant*.ti,ab.	238426
21	or/19-20	255204
22	exp palliative therapy/	121289
23	palliat*.ti,ab.	127808

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
24	or/22-23	169486
25	exp hospice care/	11352
26	hospice.ti,ab.	20666
27	or/25-26	24900
28	exp neoplasm/	4820937
29	Neoplas*.ti,ab.	366596
30	Tumor*.ti,ab.	2086790
31	Cancer*.ti,ab.	2740815
32	Malignan*.ti,ab.	863830
33	or/28-32	5813110
34	18 or 21 or 24 or 27	529188
35	14 and 33 and 34	4672
36	(systematic review or meta-analysis).pt.	0
37	meta-analysis/ or systematic review/ or systematic reviews as topic/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ or network meta-analysis/	490169
38	((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw.	300271
39	((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw.	15103
40	((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf,kw.	45404
41	(data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw.	39824
42	(handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.	12276
43	(mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf,kw.	39954
44	(met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf,kw.	17070
45	(meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw.	13949
46	(meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or biomedical technology assessment*).mp,hw.	588250
47	(medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.	353988
48	(cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.	28663
49	(comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw.	22200
50	(outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw.	14705
51	((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf,kw.	6405
52	(meta-analysis or systematic review).mp.	553442
53	(multi* adj3 treatment adj3 comparison*).ti,ab,kf,kw.	381
54	(mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*)).ti,ab,kf,kw.	253
55	umbrella review*.ti,ab,kf,kw.	790
56	(multi* adj2 paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kw,kf.	26
57	(multiparamet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kw,kf.	18
58	(multi-paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kw,kf.	21
59	or/36-58	808095
60	(Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial or Pragmatic Clinical Trial or Equivalence Trial or Clinical Trial, Phase III).pt.	0
61	Randomized Controlled Trial/	678610

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
62	exp Randomized Controlled Trials as Topic/	212377
63	"Randomized Controlled Trial (topic)"/	212290
64	Controlled Clinical Trial/	464128
65	exp Controlled Clinical Trials as Topic/	220620
66	"Controlled Clinical Trial (topic)"/	11908
67	Randomization/	91906
68	Random Allocation/	88083
69	Double-Blind Method/	163998
70	Double Blind Procedure/	188415
71	Double-Blind Studies/	147347
72	Single-Blind Method/	41929
73	Single Blind Procedure/	43941
74	Single-Blind Studies/	43941
75	Placebos/	316041
76	Placebo/	371948
77	Control Groups/	109735
78	Control Group/	109735
79	(random* or sham or placebo*).ti,ab,hw,kf,kw.	2247581
80	((singl* or doubl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf,kw.	328062
81	((tripl* or trebl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf,kw.	1645
82	(control* adj3 (study or studies or trial* or group*)).ti,ab,kf,kw.	1510843
83	(Nonrandom* or non random* or non-random* or quasi-random* or quasirandom*).ti,ab,hw,kf,kw.	61158
84	allocated.ti,ab,hw.	94699
85	((open label or open-label) adj5 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf,kw.	72874
86	((equivalence or superiority or non-inferiority or noninferiority) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf,kw.	14540
87	(pragmatic study or pragmatic studies).ti,ab,hw,kf,kw.	725
88	((pragmatic or practical) adj3 trial*).ti,ab,hw,kf,kw.	6659
89	((quasiexperimental or quasi-experimental) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf,kw.	15344
90	(phase adj3 (III or "3") adj3 (study or studies or trial*)).ti,hw,kf,kw.	105825
91	or/60-90	3339678
92	35 and 59	248
93	35 and 91	1100
94	limit 92 to yr="2018 - 2021"	51
95	limit 93 to yr="2018 - 2021"	165
-	<b>Suma</b>	<b>216</b>

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 11.10.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees	4840
2	Dexamethason*.ti,ab	11554
3	Methylfluorprednisolon*.ti,ab	0
4	Decaject.ti,ab	0

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
5	Decameth:ti,ab	0
6	Decaspray:ti,ab	0
7	Dexasone:ti,ab	1
8	Dexpak:ti,ab	0
9	Hexadecadrol:ti,ab	5
10	Hexadrol:ti,ab	3
11	Maxidex:ti,ab	30
12	Millicorten:ti,ab	0
13	Oradexon:ti,ab	10
14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	12325
15	MeSH descriptor: [Premedication] explode all trees	4326
16	premedication*:ti,ab	5186
17	premedicant*:ti,ab	309
18	#15 or #16 or #17	9037
19	MeSH descriptor: [Adjuvants, Pharmaceutical] explode all trees	103
20	adjuvant*:ti,ab	30466
21	#19 or #20	30498
22	MeSH descriptor: [Palliative Care] explode all trees	1700
23	palliat*:ti,ab	6993
24	#22 or #23	7600
25	MeSH descriptor: [Hospice Care] explode all trees	109
26	hospice:ti,ab	746
27	#25 or #26	774
28	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	84044
29	Neoplas*:ti,ab	10516
30	Tumor*:ti,ab	55761
31	Cancer*:ti,ab	153553
32	Malignan*:ti,ab	25544
33	#28 or #29 or #30 or #31 or #32	215742
34	#18 or #21 or #24 or #27	46989
<b>35</b>	<b>#14 and #33 and #34</b>	<b>236</b>