



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Dexamethasonum**  
**we wskazanii:**  
**nowotwory złośliwe – premedykacja – w przypadkach**  
**innych niż określone w ChPL**

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

Nr: OT.422.1.42.2024  
(aneks do opracowania nr OT.4221.13.2021)

Data ukończenia: 18.09.2024 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**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 2022 r., poz. 902) 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.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CAR-T</b>	Terapia wykorzystująca zmodyfikowane limfocyty T ang. <i>chimeric antigen receptor T-cell therapy</i>
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CRS</b>	Burza cytokinowa, ang. <i>cytokine relase syndrome</i>
<b>EAACI</b>	ang. <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>
<b>ESMO</b>	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>
<b>IgE</b>	Immunoglobulina E
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	liczebność populacji generalnej
<b>NCCN</b>	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>P</b>	prawdopodobieństwo testowe, ang. <i>p-value, probability value</i>
<b>RCH</b>	ang. <i>Royal Cornwall Hospitals</i>
<b>RCT</b>	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne, ang. <i>randomized controlled trial</i>
<b>SACT</b>	ang. <i>Systemic Anti-Cancer Therapy</i>
<b>SBRT</b>	stereotaktycznej radioterapii klatki piersiowej, ang. <i>stereotactic body radiation therapy</i>
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 930)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146)
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
<b>3. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>7</b>
<b>4. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>11</b>
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	11
4.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	11
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	12
4.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej .....	14
<b>5. Źródła.....</b>	<b>15</b>
<b>6. Załączniki.....</b>	<b>16</b>
6.1. Wykaz leków zawierających oceniane substancje czynne finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań .....	16
6.2. Strategie wyszukiwania publikacji .....	16
6.3. Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji.....	19

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT  
i znak pisma zlecającego

06.02.2024  
PLR2.4506.13.2023.2.JW

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

dexamethasonum – nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL;

---

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r. poz. 146) realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

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

Oceniana technologia medyczna:

- Dexamethasonum
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

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 2024 r., poz. 930) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr: OT.4221.13.2021. Na podstawie ww. opracowania wydano Opinię Rady Przejrzystości nr 153/2021 (z dnia 25 października 2021 r.) w sprawie refundacji leków zawierających substancję czynną dexamethasonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

W powyższej opinii Rada Przejrzystości uznała za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną dexamethasonum we wskazaniach:

- nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające,
- nowotwory złośliwe – premedykacja.

Szczegółowy wykaz leków zawierających oceniane substancje finansowane ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w rozdziale 6.1.

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.

### 3. Rekomendacje kliniczne

W dniu 04.09.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej, opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2021 roku przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov/));
- Turning Research into Practice – TRIP ([https://www.tripdatabase.com](https://www.tripdatabase.com/));
- National Institute for Health and Care Excellence ([http://guidance.nice.org.uk/CG](http://guidance.nice.org.uk/CG/));
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polska Unia Onkologii, Congres of Neurological Surgeons, American Society of Clinical Oncology, European Association of Neuro-Oncology).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: przedoperacyjna premedykacja sterydami (*preoperative steroid premedication*), premedykacja raka (*tumor/cancer premedication*), wytyczne/rekomendacje zastosowania glikokortykoidów w leczeniu raka (*guidelines/recommendation glucocorticoid tumor management*).

W ramach powyższego wyszukiwania odnaleziono wytyczne organizacji międzynarodowych i lokalnych przedstawionych w poniższych tabelach.

**Tabela 1. Przegląd wytycznych dot. zastosowania deksametazonu w premedykacji chorób nowotworowych.**

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p><b>EVIQ 2023 (Australia)</b></p>	<p><b>Metodologia:</b> przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p><b>Rekomendacje:</b></p> <p><u>Profilaktyczna premedykacja przeciw reakcjom nadwrażliwości na taksany</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paklitaksel jest lekiem z grupy taksanów, podawany jest co tydzień, co dwa lub co trzy tygodnie, sam lub z innymi lekami przeciwnowotworowymi.</li> <li>• Podane poniżej sugerowane schematy premedykacji są oparte na częstości podawania dawek paklitakselu. Zaprzeszanie premedykacji można rozważyć u pacjentów, którzy nie doświadczyli reakcji nadwrażliwości na pierwsze dwie dawki leku.</li> <li>• Dawka paklitakselu raz w tygodniu (podana dawka <b>deksametazonu</b> w premedykacji jest niższa niż rekomendowana w opisie produktu, jednakże ze względu na możliwe wystąpienie zespołu Cushinga i inne powikłania, wiele ośrodków stosuje schematy leczenia o obniżonej dawce z akceptowalnym poziomem reakcji nadwrażliwości).             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tydzień 1: <b>deksametazon</b> 8 mg, doustnie plus loratydyna 10 mg, doustnie, 60 minut przed paklitakselem.</li> <li>○ Tydzień 2: <b>deksametazon</b> 4 mg, doustnie plus loratydyna 10 mg, doustnie, 60 minut przed paklitakselem.</li> <li>○ Tydzień 3 i 4: loratydyna 10 mg, doustnie, 60 minut przed paklitakselem.</li> <li>○ Tydzień 5: bez premedykacji.</li> <li>○ Jeżeli podczas stosowania tego schematu premedykacji pacjent doświadczył reakcji nadwrażliwości w pierwszym tygodniu, dawka <b>deksametazonu</b> powinna być zwiększona następująco: 20 mg <b>deksametazonu</b> doustnie noc przed i w dzień podania paklitakselu.</li> <li>○ Jeżeli nie wystąpią kolejne reakcje nadwrażliwości można wrócić do poprzedniego schematu. Jednakże jeżeli pacjent dalej jest leczony paklitakselem pomimo łagodnej nadwrażliwości, standardowa pełna dawka leków powinna być podawana w premedykacji przed każdym wlewem.</li> </ul> </li> <li>• Dawka paklitakselu raz na dwa lub trzy tygodnie:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Deksametazon</b> 20 mg, dożylnie, 30 minut przed i loratydyna 10 mg, doustnie, 60 minut przed podaniem paklitakselu.</li> <li>○ Alternatywny schemat premedykacji: <b>deksametazon</b> 20 mg, doustnie dzień przed oraz rano w dzień podania i loratydyna 10 mg, doustnie 60 minut przed podaniem paklitakselu.</li> </ul> </li> <li>• Premedykacja przed podaniem docetakselu:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Docetaksel podawany trzy razy w tygodniu: <b>deksametazon</b> 8 mg, doustnie, dwa razy dziennie przez 3 kolejne dni, zaczynając dzień przed podaniem docetakselu.</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Docetaksel podawany raz w tygodniu: jedna dawka rano <b>deksametazonu</b> 8 mg, doustnie, w dzień podania chemioterapii.</li> <li>• Schemat polecanej premedykacji podczas leczenia kabazytaksem (poniższe schematy premedykacji powinny być podawane przed każdym cyklem leczenia): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Doustnie: <b>deksametazon</b> 8 mg, ranitydyna 150 mg i loratydyna 10 mg, 60 minut przed podaniem kabazytakselu.</li> <li>○ Dożylnie: <b>deksametazon</b> 8 mg, 30 minut przed, ranitydyna 50 mg, 30-60 minut przed i loratydyna 10 mg, doustnie, 60 minut przed podaniem kabazytakselu.</li> </ul> </li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>RCH 2023</b> <b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>Metodologia:</b> konsensus ekspertów.</p> <p><b>Rekomendacje:</b></p> <p><u>Reakcje nadwrażliwości w systemowej terapii anty-nowotworowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podanie paklitakselu wymaga premedykacji składającej się z sterydów, antagonistów receptora H2 i leków antyhistaminowych. Podanie tych leków musi odbyć się co najmniej 30 minut przed podaniem paklitakselu.</li> <li>• W ramach prewencji występowania reakcji nadwrażliwości towarzystwo poleca: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Przyjrzeć się historii medycznej, w tym przypadkom alergii oraz aktualnie występującym alergiom.</li> <li>○ Zanotować obserwacje podstawowe.</li> <li>○ Edukacja pacjenta jak wyglądają objawy oraz zgłaszanie jakichkolwiek symptomów potencjalnej reakcji.</li> <li>○ Pacjent ma dzwonek przywoławczy pod ręką.</li> <li>○ Leczenie podawane pacjentowi w fotelu lub łóżku z możliwością odchylenia.</li> <li>○ Sprzęt ratunkowy dostępny w klinice.</li> <li>○ Kontroluj pacjenta regularnie – wzrokowo i słownie.</li> <li>○ Upewnij się, że wszystkie leki do premedykacji zostały podane przed terapią SACT np. doustnie <b>deksametazon</b> dzień przed.</li> </ul> </li> <li>• Ponowne podanie terapii SACT po wystąpieniu nadwrażliwości: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Decyzję o ponownym wystawieniu skierowania podejmuje konsultant pacjenta lub specjalista rejestrujący po przeprowadzeniu badania kontrolnego.</li> <li>○ Zalecana jest odpowiednia premedykacja, w tym osłona sterydowa.</li> <li>○ Ponowne podanie SACT w godzinach pracy pełnej opieki medycznej.</li> </ul> </li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>NCCN 2022</b> <b>(USA)</b></p>	<p><b>Metodologia:</b> przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p><b>Rekomendacje:</b></p> <p><u>Toksyczność związana z immunoterapią w leczeniu raka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Towarzystwo zaleca rozważenie profilaktycznego podania kortykosteroidów w celu zapobiegania burzy cytokinowej (CRS ang. <i>cytokine relase syndrome</i>) podczas terapii CAR-T z zastosowaniem leku Yescarta (akсыkabtagen cyloleucel) po ocenie potencjalnego ryzyka i benefitów.</li> <li>• Profilaktyka sterydowa dla leku Yescarta jest prowadzona z wykorzystaniem <b>deksametazonu</b> doustnie, raz dziennie w dawce 10 mg przez 3 dni. Pierwsza dawka podana przed wlewem CAR-T.</li> <li>• Jednakże zastosowanie <b>deksametazonu</b> w takich warunkach może zwiększać ryzyko wystąpienia CRS 4 poziomu i występowania długotrwałych toksyczności neurologicznych.</li> <li>• Dodatkowo, podczas podawania kortykosteroidów pacjent powinien otrzymywać profilaktyczne leczenie przeciwgrzybicze.</li> </ul> <p>Wszystkie rekomendacje są poziomu 2A (oparte na dowodach niższego poziomu, eksperci NCCN jednogłośnie zgadzają się co zasadności interwencji).</p>
<p style="text-align: center;"><b>EAACI 2021</b> <b>(Europa)</b></p>	<p><b>Metodologia:</b> przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p><b>Rekomendacje:</b></p> <p><u>Reakcje nadwrażliwości na chemioterapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Premedykacja sterydami i lekami antyhistaminowymi (np. <b>deksametazon</b> 20 mg i chlorfeniramina 10 mg dożylnie na godzinę przed chemioterapią) jest efektywna w zapobieganiu umiarkowanym i ciężkim reakcjom na podanie taksanów, stąd też premedykacja jest zwykle uwzględniona w lokalnych wytycznych lub zaleceniach producenta (poziom B).</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Premedykacja sterydami i lekami antyhistaminowym jest efektywna w zapobieganiu reakcji na wlewy epipodofilotoksyny, asparaginazę i doksorubicynę, stąd też premedykacja jest zwykle uwzględniona w lokalnych wytycznych lub zaleceniach producenta (poziom D).</li> <li>• Jednakże premedykacja nie jest efektywna w przypadkach nadwrażliwości IgE-zależnej (poziom D).</li> </ul>	
	Poziom rekomendacji	Opis
	A	Przynajmniej jedna meta-analiza, przegląd systematyczny lub kontrolowane badanie randomizowane ocenione jako 1++ i bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej, lub zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych jako 1+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólnie spójne wyniki.
	B	Zbiór dowodów zawierający badania ocenione jako 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólnie spójne wyniki. Wyniki ekstrapolowane z badań ocenionych jako 1++ i 1+.
	C	Zbiór dowodów zawierający badania ocenione jako 2+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólnie spójne wyniki. Wyniki ekstrapolowane z badań ocenionych jako 2++.
	D	Poziom dowodów 3 lub 4. Wyniki ekstrapolowane z badań ocenionych jako 2+.
	Poziom dowodów	Opis
	1++	Wysokiej jakości meta-analazy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu.
	1+	Dobrze przeprowadzone meta-analazy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem błędu.
	1-	Meta-analazy, przeglądy systematyczne lub RCT z wysokim ryzykiem błędu.
	2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań <i>case-control</i> lub kohortowych.
	2+	Wysokiej jakości badania kohortowe lub <i>case-control</i> z bardzo niskim ryzykiem pomyłki lub błędu i z wysokim prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy.
	2-	Badania kohortowe i <i>case-control</i> z dużym ryzykiem pomyłki lub błędu i znaczącym ryzykiem, że opisany związek nie jest przyczynowy.
	3	Badania nieanalityczne np. opis przypadku, opisy serii.
4	Opinie ekspertów.	

Odnalezione wytyczne (EVIQ 2023, RCH 2023, NCCN 2022 oraz EAACI 2021) odnoszą się do reakcji nadwrażliwości na podawaną chemio lub immunoterapię u pacjentów z nowotworami. W wytycznych EVIQ 2023 zaleca się stosowanie doustnego **deksametazonu** w połączeniu z lekami przeciwhistaminowymi w profilaktyce nadwrażliwości na leki z grupy taksanów. Również wytyczne RCH 2023 i EAACI 2021 wskazują na zastosowanie takiego połączenia w zapobieganiu wystąpienia reakcji nadwrażliwości, jednak zaznaczają, że premedykacja nie będzie skuteczna w przypadku reakcji alergicznej IgE-zależnej (EAACI 2021). Podawanie terapii CAR-T wiąże się z częstym występowaniem burzy cytokinowej, dlatego zaleca się rozważenie zastosowania premedykacji kortykosteroidami (NCCN 2021).

W odnalezionych wytycznych więcej uwagi poświęcono leczeniu już zaistniałych reakcji nadwrażliwości jak wstrząs anafilaktyczny czy burza cytokinowa, niż ich zapobieganiu ze względu na mnogość leków przeciwnowotworowych uwzględnionych w opracowaniu oraz mechanizmów stojących za ich działaniami niepożądanymi (EAACI 2021) czy różnym manifestacjom reakcji nadwrażliwości (NCCN 2022, EAACI 2021)

Ponieważ w poprzednich raportach analitycznych dotyczących zastosowania **deksametazonu** oprócz premedykacji było również zastosowanie w leczeniu wspomagającym w nowotworach złośliwych, większość rekomendacji dotyczyła właśnie leczenia wspomagającego jak leczenie nudności, bólów neuropatycznych w przebiegu choroby nowotworowej czy zmęczeniu. Jednakże wszystkie te stany leczy się objawowo, a więc dopiero po wystąpieniu, co powoduje, że nie jest to kwalifikowane jako premedykacja. Dodatkowo niektóre schematy premedykacji, jak profilaktyka leczenia wymiotów pooperacyjnych czy po podaniu cytostatyków lub obrzęk mózgu wywołany guzem mózgu są już wpisane w zarejestrowanych wskazaniach do stosowania. W raporcie OT.4321.15.2018 są opisane wytyczne ESMO z 2017 r., w których znajduje się „profilaktyka reakcji

na wlew” z zastosowaniem **deksametazonu** przed podaniem leczenia przeciwnowotworowego, co jest zgodne z opisanymi wytycznymi w naszym raporcie.

Z odnalezionych wytycznych wynika, że może być korzystne zastosowanie premedykacji z **deksametazonolu** w celu zredukowania ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości na niektóre terapie przeciwnowotworowe.

## 4. Wskazanie dowodów naukowych

### 4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających deksametazon w analizowanym wskazaniu.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.09.2024 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz the Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto rok 2021, tj. wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4221.13.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszej analizy:

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci onkologiczni	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	Dexamethasonum	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono	Nie określono
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
<b>Typ badań</b>	Przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (z metaanalizą lub bez), randomizowane badania kliniczne, jednoramienne badania obserwacyjne, opisy przypadków	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania.
<b>Inne</b>	Publikacje w języku angielskim lub polskim	Publikacje w języku innym niż polski lub angielski

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 6.2 do niniejszego opracowania.

#### 4.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego raportu włączono 2 badania pierwotne, odnoszące się do zastosowania deksametazonu w ramach premedykacji u pacjentów chorych na nowotwór złośliwy:

- 1 wieloośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne Tabuchi 2021, identyfikujące czynniki ryzyka reakcji infuzyjnych (w tym braku premedykacji) u pacjentek HER2-dodatnim rakiem piersi, leczonych transtuzumabem;
- 1 wieloośrodkowe badanie obserwacyjne Alite 2022, mające na celu ocenę wpływu premedykacji deksametazonem na rozwój ostrej toksyczności płuc u pacjentów poddanych stereotaktycznej radioterapii klatki piersiowej (SBRT, ang. *stereotactic body radiation therapy*).

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 2. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Skuteczność
<p><b>Tabuchi 2023</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  <i>Brak informacji.</i>  <u>Konflikt interesów:</u>  <i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i></p>	<p><b>Cel badania:</b>            Identyfikacja czynników ryzyka reakcji infuzyjnych (w tym braku premedykacji) u pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi, leczonych transtuzumabem.</p> <p><b>Typ badania:</b>            Wieloośrodkowe (2), retrospektywne badanie obserwacyjne.</p> <p><b>Populacja:</b>            Pacjentki z HER2-dodatnim rakiem piersi, które rozpoczęły chemioterapię transtuzumabem w okresie od marca 2013 do lipca 2022 r. (N=227). Mediana wieku wyniosła 60 (33-83) lat.</p> <p><b>Interwencja:</b>            Przyjmowanie jednoczesnej terapii przeciwnowotworowej w trakcie chemioterapii transtuzumabem. 55,1% (n/N=125/277) pacjentek przyjmowała premedykację deksametazonem.</p>	<p><b>Wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U 30,6% kobiet (n/N=19/62) przyjmujących premedykację deksametazonem wystąpiły reakcje infuzyjne, podczas gdy u kobiet, które nie otrzymywały tej premedykacji, reakcje infuzyjne wystąpiły ponad dwukrotnie częściej – 64,2% (n/N=106/ 165) (p&lt;0,001).</li> <li>• Stwierdzono, że podanie deksometazonu w ramach premedykacji wpływa istotnie statystycznie na zmniejszenie szansy wystąpienia reakcji infuzyjnych w porównaniu do jego nieprzyjmowania – OR=0,277 [95%CI: (0,142; 0,542)].</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów:</b> Ryzyko wystąpienia reakcji infuzyjnych jest istotnie wyższe u pacjentów, które nie zostały poddane premedykacji deksometazonem w trakcie terapii transtuzumabem.</p>
<p><b>Alite 2022</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  <i>Nie otrzymano wsparcia finansowego.</i>  <u>Konflikt interesów:</u>  <i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i></p>	<p><b>Cel badania:</b>            Ocena wpływu premedykacji kortykosteroidami na rozwój ostrej toksyczności płuc u pacjentów poddanych stereotaktycznej radioterapii klatki piersiowej (SBRT, ang. <i>stereotactic body radiation therapy</i>).</p> <p><b>Typ badania:</b>            Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne, w której dokonano analizę w oparciu o zebrane prospektywnie dane instytucjonalne.</p> <p><b>Populacja:</b>            Pacjenci onkologiczni ze zdiagnozowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc we wczesnym stadium (I-II), leczeni w latach 2014-2017, którzy mieli zostać poddani SBRT (N=86). Mediana czasu obserwacji dla włączonej kohorty wyniosła 18,6 miesiąca.</p> <p><b>Interwencja:</b>            Wszyscy pacjenci zostali poddani SBRT klatki piersiowej w dawce 54-60 Gy w 3 do 8 frakcji. Grupę interwencyjną stanowiło 45 (52%) pacjentów, którzy otrzymali 4 mg deksometazonu w premedykacji 30 min przed każdą frakcją</p>	<p><b>Wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U 5/45 (11%) pacjentów z grupy interwencyjnej przyjmującej premedykację deksametazonem rozwinęła się toksyczność płucna w stopniu 2 lub wyższym (w tym konieczność hospitalizacji), podczas gdy w grupie kontrolnej bez premedykacji toksyczność płucna rozwinęła się u 2/41 (5%) pacjentów. Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (p = 0,4370).</li> <li>• W modelu wieloczynnikowym nie stwierdzono różnic w braku ostrej toksyczności płucnej w przypadku grupy otrzymującej premedykację w porównaniu do grupy bez premedykacji – HR=0,305 [95%CI: (0,033; 2,792)].</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Skuteczność
	<p>SBRT, podczas gdy pozostali pacjenci (grupa kontrolna; n=41) nie otrzymali tej premedykacji.</p>	<p style="text-align: center;"><b>Dexamethasone Prophylaxis vs. No Dexamethasone</b></p> <p>Rycina. Czas do wystąpienia ostrej toksyczności płucnej po premedykacji deksametazonem w porównaniu do braku premedykacji.</p> <p><b>Wnioski autorów:</b>                  Autorzy publikacji wskazują, że premedykacja deksametazonem wiąże się z podobnym profilem skuteczności i nie przynosi dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu z leczeniem bez premedykacji.</p>

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

W ramach aktualnie przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 2 badania odnoszące się do oceny skuteczności premedykacji z wykorzystaniem deksametazonu u pacjentów onkologicznych.

Wyniki odnalezionego badania Tabuchi 2023 wskazały, że ryzyko wystąpienia reakcji infuzyjnych w trakcie przyjmowania terapii przeciwnowotworowej jest istotnie wyższe u pacjentów, którzy nie zostali poddani premedykacji deksametazonem. Szansa wystąpienia reakcji infuzyjnych u pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi była istotnie statystycznie mniejsza w przypadku zastosowania premedykacji deksametazonem w trakcie chemioterapii transtuzumabem od szansy wystąpienia tych reakcji w grupie pacjentek nieprzyjmujących ww. premedykacji – OR=0,277 [95%CI: (0,142; 0,542)].

Z kolei w innym badaniu Alite 2022 stwierdzono, że premedykacja deksametazonem nie przynosi dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu z leczeniem onkologicznym bez premedykacji, ponieważ nie wykazano istotnych statystycznie różnic w występowaniu ostrej toksyczności płucnej w grupie pacjentów przyjmujących premedykację deksametazonem przed stereotaktyczną radioterapią (SBRT) klatki piersiowej w porównaniu do pacjentów, którzy nie otrzymali tej premedykacji przed żadną z frakcji SBRT – HR=0,305 [95%CI: (0,033; 2,792)].

Należy zaznaczyć, że wyniki i wnioski z odnalezionych badań są rozbieżne.

## 5. Źródła

<b>Badania pierwotne</b>	
Alite 2022	Alite F., Shaikh P.M., Mahadevan A. (2022). Influence of Dexamethasone Premedication on Acute Lung Toxicity in Lung SBRT. <i>Front. Oncol.</i> 12: 837577
Tabuchi 2023	Tabuchi Y., Tsujimoto M., Yamamoto K. et al. (2023). Risk Factors for Infusion Reactions in Patients with Breast Cancer Administered Trastuzumab Therapy. <i>Biol. Pharm. Bull.</i> 46(7): 964-968
<b>Rekomendacje</b>	
EAACI 2021	Pagani M., Bavbek S., Alvarez-Cuesta E. et al (2022). Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. <i>Allergy.</i> 77: 388-403
EVIQ 2023	Cancer Institute NSW (2023). Premedication for prophylaxis of taxane hypersensitivity reactions (infusion related reactions and anaphylaxis). Pozyskano z: <a href="https://www.eviq.org.au/clinical-resources/side-effect-and-toxicity-management/immunological/3264-premedication-for-prophylaxis-of-taxane-hyper#references">https://www.eviq.org.au/clinical-resources/side-effect-and-toxicity-management/immunological/3264-premedication-for-prophylaxis-of-taxane-hyper#references</a> , dostęp z 06.09.2024
NCCN 2022	Thompson J.A., Schneider B.J., Brahmer J. et al. (2022). Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. <i>J. Natl. Compr. Canc. Netw.</i> 20(4): 387-405
RCH 2023	Royal Cornwall Hospitals (2023). Systemic Anti-Cancer Therapy (SACT) Related Hypersensitivity Reactions In Adults Clinical Guideline. Pozyskano z: <a href="https://doclibrary-rcht.cornwall.nhs.uk/DocumentsLibrary/RoyalCornwallHospitalsTrust/Clinical/CancerServices/SACTRelatedHypersensitivityReactionsInAdultsClinicalGuideline.pdf#:~:text=These%20guidelines%20have%20been%20produced%20to%20help%20healthcare%20professionals%20effectively,">https://doclibrary-rcht.cornwall.nhs.uk/DocumentsLibrary/RoyalCornwallHospitalsTrust/Clinical/CancerServices/SACTRelatedHypersensitivityReactionsInAdultsClinicalGuideline.pdf#:~:text=These%20guidelines%20have%20been%20produced%20to%20help%20healthcare%20professionals%20effectively,</a> dostęp z 06.09.2024
<b>Pozostałe publikacje</b>	
OT.4221.13.2021	Deksametazon we wskazaniach: nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające, nowotwory złośliwe – premedykacja
OT.4321.15.2018	Dexamethasonum we wskazaniach: nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające, nowotwory złośliwe – premedykacja, innych niż określone w ChPL
ORP 153/2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 153/2021 z dnia 25 października 2021 roku w sprawie refundacji leków zawierających substancję czynną dexamethasonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

## 6. Załączniki

### 6.1. Wykaz leków zawierających oceniane substancje czynne finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań

Tabela 3. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]
Dexamethasonum	Demezón, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	23,22	24,61	31,98	31,98	ryczałt	3,20
Dexamethasonum	Demezón, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	46,44	49,23	59,94	59,94	ryczałt	5,69
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991484729	250,34	265,37	285,68	285,68	ryczałt	28,44
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	252,63	267,80	288,11	288,11	ryczałt	28,44
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	50,52	53,56	64,27	64,27	ryczałt	5,69
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	502,16	532,29	559,97	559,97	ryczałt	56,89
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991472603	100,33	106,35	121,06	121,06	ryczałt	11,38
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	101,06	107,11	121,82	121,82	ryczałt	11,38
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904374007854	16,85	17,86	22,56	16,07	ryczałt	8,72
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg	20 szt.	05900411007351	252,66	267,82	288,13	288,13	ryczałt	25,60
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 4 mg	20 szt.	05900411007276	50,53	53,57	64,28	64,27	ryczałt	5,13
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904374007861	8,42	8,96	11,65	8,03	ryczałt	6,14
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 8 mg	20 szt.	05900411007313	101,07	107,13	121,84	121,84	ryczałt	10,24

### 6.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 04.09.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#16	Search: #3 AND #10 AND #14 Filters: from 2021/10/11	11
#15	Search: #3 AND #10 AND #14	280
#14	Search: #11 OR #12 OR #13	36 781
#13	Search: premedicant*[Title/Abstract]	436
#12	Search: Premedication*[Title/Abstract]	9 803
#11	Search: premedication[MeSH Terms]	28 685
#10	Search: #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	4 806 232
#9	Search: carcinoma*[Title/Abstract]	817 709
#8	Search: tumour*[Title/Abstract]	320 558
#7	Search: tumor*[Title/Abstract]	1 871 878



Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	Search: cancer*[Title/Abstract]	2 435 285
#5	Search: neoplas*[Title/Abstract]	469 748
#4	Search: neoplasm[MeSH Terms]	4 012 840
#3	Search: #1 OR #2	83 712
#2	Search: Dexamethason*[Title/Abstract]	68 370
#1	Search: dexamethasone[MeSH Terms]	56 898

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 04.09.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp dexamethasone/	182 477
#2	"dexamethason*".ab,kw,ti.	89 991
#3	1 or 2	193 785
#4	exp neoplasm/	5 374 659
#5	"neoplas*".ab,kw,ti.	412 622
#6	"cancer*".ab,kw,ti.	3 285 051
#7	"tumor*".ab,kw,ti.	2 373 426
#8	"tumour*".ab,kw,ti.	415 752
#9	"carcinoma*".ab,kw,ti.	987 644
#10	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	6 466 634
#11	exp premedication/	106 760
#12	"Premedication*".ab,kw,ti.	11 161
#13	"premedicant*".ab,kw,ti.	306
#14	11 or 12 or 13	111 790
#15	3 and 10 and 14	1 533
#16	limit 15 to yr="2021 -Current"	288

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 04.09.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees	6 334
#2	(dexamethason*):ti,ab,kw	16 468
#3	#1 OR #2	16 494
#4	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	126 379
#5	(neoplas*):ti,ab,kw	126 192
#6	(cancer*):ti,ab,kw	214 636

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	(tumor*):ti,ab,kw	87 327
#8	(tumour*):ti,ab,kw	154 03
#9	(carcinoma*):ti,ab,kw	53 448
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	289 517
#11	MeSH descriptor: [Premedication] explode all trees	5 163
#12	(premedication*):ti,ab,kw	9 584
#13	(premedicant*):ti,ab,kw	342
#14	#11 OR #12 OR #13	11 472
#15	#3 AND #10 AND #14	131
#16	#3 AND #10 AND #14 with Cochrane Library publication date Between Oct 2021 and Oct 2024	26

### 6.3. Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji

