

Analiza problemu decyzyjnego

Deksametazon fosforanu

(*Dexamethasone Phosphate SF[®]*,

roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml)

w premedykacji przed

stosowaniem paklitakselu

Analiza Problemu Decyzyjnego

1 SPIS TREŚCI

1	SPIS TREŚCI	2
2	INDEKS SKRÓTÓW	3
3	STRESZCZENIE	5
4	CEL ANALIZY	7
5	PROBLEM ZDROWOTNY.....	8
5.1	Definicja	8
5.2	Etiologia i patogenezę	8
5.3	Rozpoznanie.....	9
5.4	Obraz kliniczny	9
5.5	Aktualne postępowanie medyczne.....	10
5.6	Epidemiologia.....	13
5.6.1	Liczebność populacji docelowej	16
5.6.2	Zestawienie oszacowań rocznej liczebności populacji	22
5.7	Obciążenie społeczno-ekonomiczne	23
5.8	Wytyczne kliniczne	25
5.8.1	Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych	26
5.9	Wybór populacji docelowej.....	27
6	INTERWENCJA OCENIANA	29
6.1	Opis świadczenia.....	29
6.1.1	Mechanizm działania	29
6.1.2	Wskazania rejestracyjne	29
6.1.3	Wskazanie wnioskowane.....	29
6.1.4	Dawkowanie i sposób podania.....	30
6.1.5	Przeciwwskazania	30
6.1.6	Działania niepożądane	31
6.1.7	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	31
6.1.8	Informacje dotyczące rejestracji leku Dexamethasone phosphate SF®	33
6.2	Rekomendacje refundacyjne dla deksametazonu	34
6.2.1	Rekomendacje polskie (AOTMIT)	35
6.2.2	Rekomendacje zagraniczne	35
6.2.3	Decyzje refundacyjne zagraniczne dotyczące ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniami	35
7	ALTERNATYWNE ŚWIADCZENIA	37
7.1	Uzasadnienie wyboru komparatora.....	37
7.2	Aktualny stan finansowania deksametazonu p.o.....	39
8	EFEKTY ZDROWOTNE	40
9	TYP BADANIA.....	42
10	PODSUMOWANIE	43
11	WKŁAD PRACY	44
12	ZAŁĄCZNIKI	45
12.1	Poziom dowodów i stopień rekomendacji	45
13	SPIS TABEL	47
14	SPIS DIAGRAMÓW.....	48
15	REFERENCJE.....	49

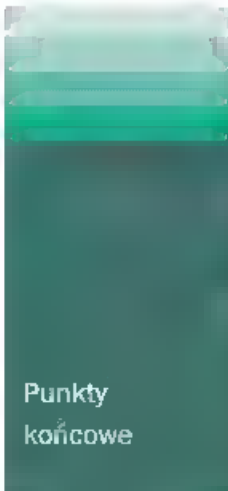
2 Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
AAAAI	<i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology</i>	
AGEP	<i>Acute generalized exanthematous pustulosis</i>	Uogólniona osutka krostkowa
AOTMIT	<i>The Agency for Health Technology Assessment and Tariff System</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD		Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>	
BCCA	<i>British Columbia Cancer Agency</i>	
b.d.	-	Brak danych
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>	
CEPO	<i>Comité de l'évolution des pratiques en oncologie</i>	
ChPL		Charakterystyka Produktów Leczniczych
cm		Centymetr
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>	
DAEN	<i>Database of Adverse Event Notifications</i>	
DEX	<i>Dexamethasonum</i>	Deksametazon fosforanu
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	Europejska Agencja Leków
FAERS	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>	
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	Agencja Żywności i Leków
GKS		Glikokortykosteroidy
GUS		Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorité de Sante</i>	
HSR	<i>Hypersensitivity reactions</i>	Reakcje nadwrażliwości
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>	Ocena Technologii Medycznych
ICON	<i>International Consensus on Drug Allergy</i>	

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
IRF	<i>Institute for Rational Farmakoterapi</i>	
i.v.	<i>Intravenous</i>	Dożylnie
kg		Kilogram
KRN		Krajowy Rejestr Nowotworów
mg		Miligram
ml		Millilitr
MZ		Ministerstwo Zdrowia
NFZ		Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>	
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>	
PAK	<i>Paclitaxel</i>	Paklitaksel
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>	
pc ₂	<i>Body surface area</i>	Powierzchnia ciała
PICOS	<i>Population, intervention, comparators, outcomes, study</i>	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne, typ badania
p.o.	<i>Per oral</i>	Doustnie
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>	
SDRIFE	<i>Symmetric drug-related intertriginous and flexural exanthema</i>	Zgłębiciowa osutka wywołana lekiem
SJS	<i>Stevens-Johnson Syndrome</i>	Zespół Stevensa-Johnsona
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>	
TEN	<i>Toxic epidermal necrolysis</i>	Toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella)
URPL		Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i>	Lata życia skorygowane o jakość
ww.		Wyżej wymienione

3 Streszczenie

<p>Cel opracowania</p>	<p>Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla leku <i>Dexamethasone phosphate SF[®]</i> (substancja czynna: deksametazon, roztwór do wstrzykiwań, 4mg/ml) podawanego dożylnie w premedykacji przed podaniem paklitakselu w celu łagodzenia (zmniejszenia ryzyka wystąpienia) reakcji nadwrażliwości, zgodnie ze schematem PICO(S) tj. zdefiniowanie populacji docelowej, interwencji będącej przedmiotem analizy, komparatorów, punktów końcowych i schematów badawczych.</p>
<p>Populacja</p>	<p>Populację docelową stanowią osoby powyżej 18 roku życia z nowotworem złośliwym, u których ma zostać podana chemioterapia z zastosowaniem paklitakselu (premedykacja przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia (zmniejszenia ryzyka wystąpienia) reakcji nadwrażliwości).</p>
<p>Interwencja</p>	<p>Ocenianą interwencją jest deksametazon (DEX <i>i.v.</i>) w postaci roztworu do wstrzykiwań (produkt leczniczy <i>Dexamethasone phosphate SF[®]</i>, 4mg/ml). Deksametazon fosforanu należy do glikokortykosteroidów o silnych właściwościach przeciwalergicznym, przeciwzapalnym oraz stabilizującym błonę, jak również wpływającym na metabolizm węglowodanów, białek i lipidów [12]. Produkt podawany jest we wstrzyknięciu lub we wlewie drogą dożylną. Podanie dożylnie zapewnia szybkie uzyskanie wysokich stężeń deksametazonu w osoczu. Deksametazon podawany jest w premedykacji z blokerami receptora H₂ oraz lekami antyhistaminowymi.</p>
<p>Komparator</p>	<p>Wybór komparatora został oparty o obowiązujące wytyczne AOTMiT [3] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [58]. Ponadto, analizę problemu decyzyjnego dostosowano do aktualnych wytycznych AOTMiT z sierpnia 2016 r. [2]. Podejmując decyzję o wyborze komparatora wzięto pod uwagę m.in. istniejącą praktykę, która może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję oraz refundowaną technologią opcjonalną. Uwzględniono również kwestie takie jak: zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego oraz opiniami ekspertów medycznych. Deksametazon w postaci doustnej uznano za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji (produkt leczniczy <i>Dexamethasone phosphate SF[®]</i>). DEX <i>p.o.</i> jest najbardziej adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji, ponieważ zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia deksametazon w postaci doustnej jest finansowany aktualnie w Polsce w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu: nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe - premedykacja (grupa limitowa: 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego). Na wykazie leków refundowanych znajdują się 2 produkty zawierające DEX <i>p.o.</i> w dawce 0,5 mg oraz 1 mg [43].</p>
<p>Obciążenie społeczno-ekonomiczne</p>	<p>Stosowanie deksametazonu w formie doustnej wiąże się z dużymi niedogodnościami dla stosujących go pacjentów. Aktualnie refundowany jest wyłącznie DEX <i>p.o.</i>, dostępny w dawce 1 lub 0,5 mg, w związku z czym pacjenci stosujący go w premedykacji przed podaniem PAK zmuszeni są do zażycia 40 lub nawet 80 tabletek, co może przekładać się na niski <i>compliance</i>. Stosowanie leku w formie doustnej zobowiązuje pacjenta do stosowania leku 12/16 godzin przed wlewem PAK, w związku z czym pojawia się konieczność wstawania w nocy i zażywania leków, a co za tym idzie pacjent staje się niespokojny jeszcze przed rozpoczęciem chemioterapii. Częstość występowania dysfagii u pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej wynosi około 10-23%, co dodatkowo niekorzystnie wpływa na premedykację przed podaniem paklitakselu [64].</p> <p>W przypadku DEX <i>p.o.</i> obciążony jest nie tylko pacjent. Mimo, iż refundowany jest tylko DEX w <i>p.o.</i>, to zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych [40] placówki decydują się na podawanie pacjentom DEX <i>i.v.</i>, co wiąże się z ponoszeniem dodatkowych kosztów. Świadczeniodawcy ponoszą również koszty związane z dodatkowymi hospitalizacjami w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości.</p>



Punkty końcowe analizy klinicznej:

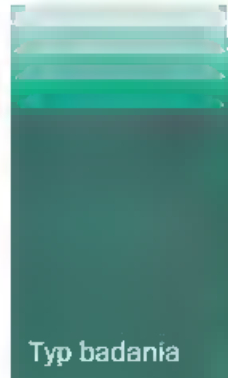
- Reakcje nadwrażliwości w zależności od stopnia nasilenia;
- Objawy reakcji nadwrażliwości na paklitaksel;
- Zdarzenia niepożądane związane z zastosowaniem deksametazonu;
- Jakość życia.

Punkty końcowe analizy ekonomicznej:

- Współczynnik użyteczności kosztów (CUR);
- Lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Punkty końcowe analizy wpływu na budżet:

- Wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ);
- Wpływ na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorcy;
- Wpływ na budżet świadczeniobiorcy (pacjenta z powodu współpłacenia za leki);
- Organizacja systemu ochrony zdrowia;
- Aspekty etyczne i społeczne.



Do analizy głównej zostaną włączone, randomizowane badania kliniczne, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zostaną uwzględniane dane z następujących źródeł: ChPL, oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL i FDA. Ponadto, zostaną przeszukane światowe bazy danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych: FDA (baza FAERS); *Database of Adverse Event Notifications (DAEN)*, *Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database*, *The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*, *VigiAccess™ (WHO Uppsala Monitoring)*.

W celu zidentyfikowania dowodów naukowych dla skuteczności praktycznej DEX zostanie przeprowadzone systematyczne wyszukiwanie pod kątem identyfikacji badań obserwacyjnych. Do analizy zostaną włączone badania >100 pacjentów w ramieniu DEX (w których interwencję ocenianą stanowi DEX i.v. w dawce 20 mg.).

4 Cel analizy

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoeconomicznych tj. wskazanie kierunku i zakresu raportu HTA, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego *Dexamethasone phosphate SF®* (deksametazon fosforanu, DEX) w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu, w celu łagodzenia (zmniejszenia ryzyka wystąpienia) reakcji nadwrażliwości.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [3], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne/punkty końcowe, które będą przedmiotem oceny w ramach raportu HTA. Ponadto, analizę problemu decyzyjnego dostosowano do aktualnych wytycznych AOTMiT z sierpnia 2016 r. [2].

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [58] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego. W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w przypadku nadwrażliwości na paklitaxel, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego. W celu identyfikacji interwencji stanowiących polską praktykę kliniczną zasięgnięto ponadto opinii polskich ekspertów klinicznych, posiadających długoletnie doświadczenie w leczeniu nowotworów złośliwych.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *SUN-FARM Sp. z o.o.*

5 Problem zdrowotny

5.1 Definicja

Zgodnie z opinią jednego z ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt [40] reakcje nadwrażliwości na paklitaksel można zakwalifikować do następujących grup wg ICD-10:

- A48.3 Zespół wstrząsu toksycznego;
- T78.2 Wstrząs anafilaktyczny, nieokreślony;
- T80.9 Nieokreślone powikłanie po wlewie, transfuzji i wstrzyknięciu;
- T88.6 Wstrząs anafilaktyczny wskutek niekorzystnego efektu leczniczego leku prawidłowo podanego;
- T88.7 Nieokreślony, niekorzystny skutek działania leków i środków leczniczych;
- Y84 Inne zabiegi medyczne jako przyczyna nieprawidłowej reakcji chorego lub późniejszych powikłań bez wzmianki o niepowodzeniu w trakcie zabiegu.

Reakcja nadwrażliwości (RNL, ang. *hypersensitivity reactions* – HSR) to niepożądana reakcja polekowa, która jest trudna do przewidzenia i występuje tylko u podatnych na nią chorych. Może mieć charakter alergii lub nadwrażliwości niealergiczej – określanej także mianem pseudo alergii lub idiosynkrazji. Zwykle manifestuje się zmianami skórnymi, takimi jak osutki plamisto-grudkowe, rumień, pokrzywki, ale może powodować szerokie spektrum objawów układowych i narządowych prowadzące do zgonu w przebiegu wstrząsu anafilaktycznego [53].

Objawy nadwrażliwości na leki przeciwnowotworowe obejmują świąd, rumień, zaczerwienienie twarzy, gorączkę, tachykardię, duszność, osutki skórne, ból głowy, wymioty, uczucie pieczenia, zawroty głowy i obrzęk [53].

5.2 Etiologia i patogeneza

- Reakcje anafilaktyczne – reakcja anafilaktyczna jest zespołem powtarzalnych objawów Ig-E-zależnej alergii wywołanych powtarzalną ekspozycją na substancję, w dawce dobrze tolerowanej przez osoby zdrowe. Indukowane lekami reakcje nadwrażliwości typu I są powodowane uwolnieniem mediatorów z mastocytów lub bazofilów opłaszczonych przez alergenowo-swoiste IgE. Biorą w nich udział aminy wazoaktywne, jak histamina oraz enzymy proteolityczne (tryptaza) i mediatory prozapalne (prostaglandyny i leukotrieny). Wiązanie IgE przez antygen lekowy może prowadzić do ograniczonych reakcji skórnych (rumień, świąd, pokrzywka, obrzęk) lub

wielonarządowych reakcji systemowych (kichanie, kaszel, obturacja nosa, duszność, ból brzucha, biegunka i wymioty) z niedociśnieniem. Reakcja rozwija się zwykle w ciągu kilku minut od ekspozycji. U silnie uczulonych osób minimalna ilość leku może indukować ciężkie objawy, do uogólnionej anafilaksji i zgonu włącznie. Antygen lekowy uczula pacjenta po wielokrotnym podaniu, a powtarzana ekspozycja jest potrzebna do wytworzenia alergenowo-swoistych IgE. [53].

- Reakcje anafilaktoidalne - w odróżnieniu od reakcji anafilaktycznych, mogą być indukowane przez antygeny lekowe już po pierwszej ekspozycji, bez wcześniejszego uczulenia. Ich objawy są analogiczne do reakcji alergicznych i są efektem uwolnienia mediatorów z mastocytów w mechanizmach niezależnych od IgE. Wyniki testów skórnych są w tych przypadkach negatywne. Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne są również określane pojęciem anafilaksji alergicznej i niealergicznej. W ciągu kilku minut po pierwszej ekspozycji na taksany u pacjenta z ujemnymi wynikami testów skórnych mogą wystąpić ciężkie objawy nadwrażliwości z zapaścią sercowo-naczyniową. Mechanizmy tej reakcji, poza bezpośrednim uwalnianiem mediatorów z mastocytów, obejmują aktywację układu dopełniacza przez kremofor używany jako rozcieńczalnik leku. Objawy reakcji anafilaktoidalnych odpowiadają na leczenie adrenaliną i antyhistaminikami, co wskazuje, że są powodowane przez te same mechanizmy efektorowe co reakcje anafilaktyczne [53].

5.3 Rozpoznanie

Nie wykonuje się testów skórnych, ponieważ nie wykazano ich wartości predykcyjnej. Mimo, że powolny wlew leku i premedykacja lekami przeciwhistaminowymi oraz steroidami zmniejsza częstość reakcji nadwrażliwości, pozostaje grupa pacjentów z wrażliwymi na taksany nowotworami, u których wskazana jest desensytyzacja. Podobnie jak w przypadku platynowców reakcje „przełamania” podczas desensytyzacji obserwowano u około 10% chorych, były one łżejsze niż pierwotna reakcja nadwrażliwości i nie uniemożliwiały kontynuacji leczenia [22, 53].

5.4 Obraz kliniczny

Natychmiastowe reakcje nadwrażliwości na leki typowo obejmują pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, objawy nieżytu nosa, zapalenia spojówek, skurcz oskrzeli, objawy żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunkę) lub anafilaksję, która może prowadzić do niewydolności krążeniowo-naczyniowej (wstrząs anafilaktyczny) [19].

Natychmiastowe reakcje nadwrażliwości na leki podzielono na 3 stopnie nasilenia [52].

Tabela 1 Stopień nasilenia natychmiastowych reakcji nadwrażliwości [52]

Stopień	Nasilenie	Opis
1	Łagodne	Objawy ograniczone do skóry lub obejmujące jeden narząd/układ i są łagodne (np. łagodny ból pleców).
2	Umiarkowane	Objawy obejmujące co najmniej dwa narządy/układy, ale nie ma to wpływu na znaczny spadek ciśnienia krwi lub nasycenia tlenem.
3	Poważne	Obejmujące co najmniej dwa narządy/układy i występuje znaczny spadek ciśnienia tętniczego (skurczowe ≤ 90 mmHg i/lub omdlenia) i/lub nasycenia tlenem ($\leq 92\%$).

Nienatychmiastowe reakcje nadwrażliwości na leki to często różnorodne objawy skórne takie jak późno pojawiająca się pokrzywka lub pokrzywka opóźniona, osutka plamisto-grudkowa, rumień trwały, zapalenie naczyń, choroby pęcherzowe (takie jak TEN (ang. *toxic epidermal necrolysis*, toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella)), SJS (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*, Zespół Stevensa-Johnsona) oraz postać uogólniona, pęcherzowa rumienia trwałego), ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) oraz symetryczna, wyprzeniowa i zgięciowa osutka wywołana lekiem (SDRIFE). Objawy narządowe mogą występować razem z objawami skórnymi lub samodzielnie i obejmują zapalenie wątroby, niewydolność nerek, chorobę śródmiąższową płuc, niedokrwistość, neutropenię i małopłytkowość [19].

Obserwowane objawy nadwrażliwości po paklitakselu obejmują rumień, uczucie gorąca, świąd, pokrzywkę, ból w klatce piersiowej i duszności z zaburzeniami saturacji, zaburzenia hemodynamiczne (hypo- i -hipertensję), stany przedomdleniowe, bóle kostno-mięśniowe, niecharakterystyczne objawy żołądkowo-jelitowe [53].

W przypadku paklitakselu, reakcja nadwrażliwości występuje częściej u pacjentów z atopią w wywiadzie. Przebyte łagodne reakcje skórne podczas wcześniejszych zabiegów, obecność zaburzeń dróg oddechowych, nadwaga lub otyłość, a także menopauza lub okres po menopauzie należy traktować, jako czynniki ryzyka paklitakselu [10, 59].

5.5 Aktualne postępowanie medyczne

Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na leki onkologiczne obejmuje:

- a) Prewencję – w prewencji stosuje się leki przeciwhistaminowe oraz steroid, a także zwalnia się szybkość podania leku [53]. Premedykacja lekami przeciwhistaminowymi, blokerów leukotrienów oraz glikokortykosteroidów może uchronić pacjentów przed nadwrażliwością. [22] Odnalezione protokoły opublikowane przez BCCA (*British Columbia Cancer Agency*),

opisują schematy postępowania w chemioterapii wskazując na konieczność podania DEX *i.v.* przed podaniem paklitakselu [8].

- b) Desensytyzację – polega na indukcji czasowej tolerancji na antygeny lekowe poprzez wprowadzanie ich w stopniowo wzrastających dawkach. Pozwala to na zmniejszenie lub całkowite zniwelowanie działań niepożądanych podczas podnoszenia dawki do dawki terapeutycznej. Dawka początkowa jest od 10 do 10 000 razy niższa od dawki docelowej. Na 20 minut przed rozpoczęciem desensytyzacji zaleca się podanie hydroksyzyny, famotydyny lub ranitydyny oraz lorazepamu w razie lęku zgłaszanego przez pacjenta [22].

Poniżej zaprezentowano schemat postępowania w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na paklitaksel na podstawie kanadyjskich wytycznych CEPO [10].

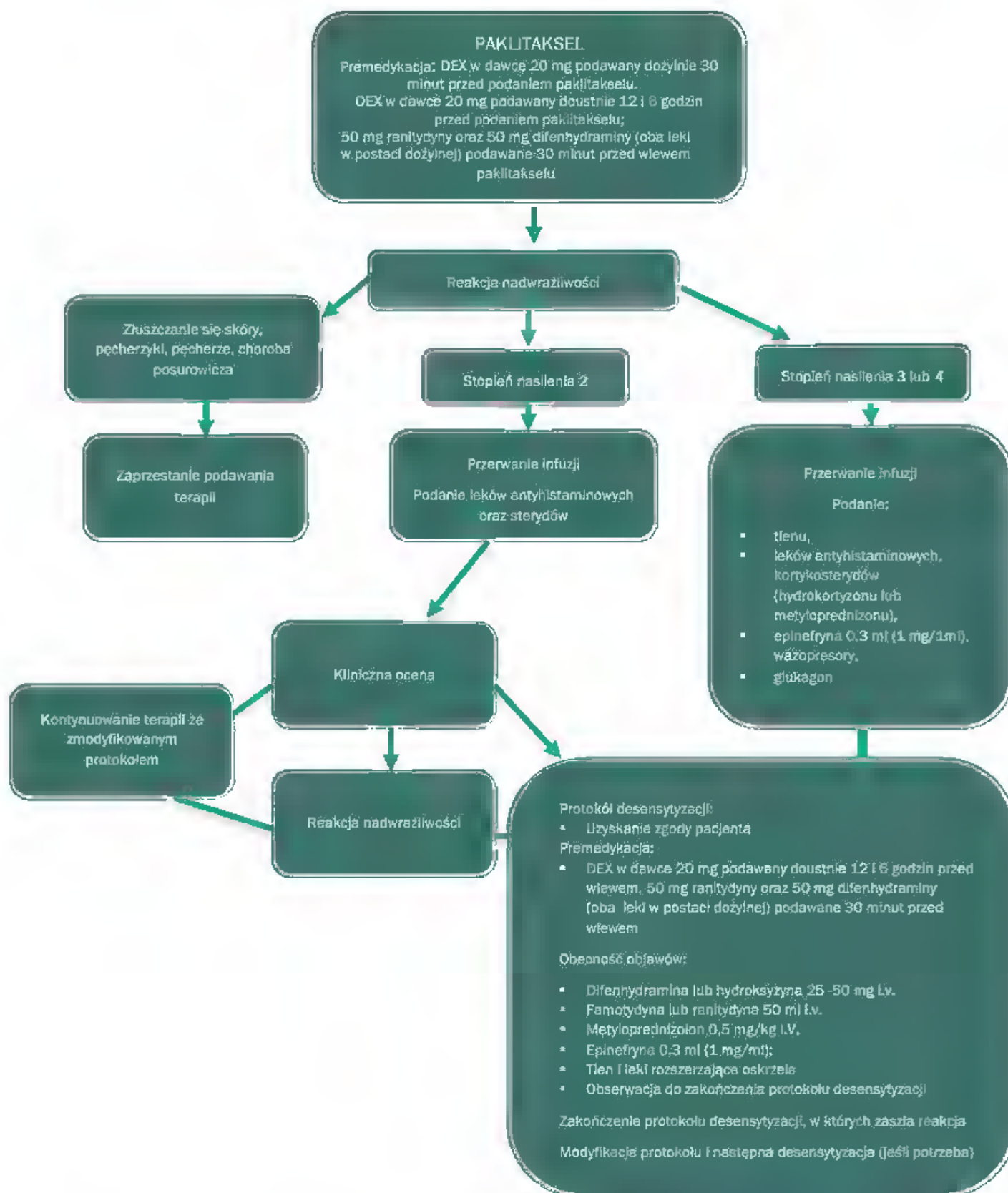


Diagram 1. Schemat postępowania w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na paklitaksel [10]

5.6 Epidemiologia

Zgodnie z ChPL produkt *Dexamethasone phosphate SF®* jest objęty następującymi wskazaniami rejestracyjnymi [12]:

- ostre stany zagrożenia życia wymagające podania glikokortykosteroidów (m.in. wstrząs, obrzęk mózgu, stan astmatyczny);
- sytuacje kliniczne wymagające zastosowania glikokortykosteroidów celem leczenia i (lub) łagodzenia objawów choroby podstawowej.

Powyższe wskazania mają duży stopień ogólności. Ulotka FDA dla deksametazonu fosforanu w postaci roztworu do wstrzykiwań została dokładniej sprecyzowana z podziałem na obszary terapeutyczne, w których lek jest stosowany. [65]

Ponadto, jak podkreślono w ulotce FDA, deksametazon podawany w postaci roztworu do wstrzykiwań może być stosowany w przypadku, gdy terapia DEX w postaci doustnej jest niemożliwa. Szczegółowe informacje zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 2 Obszary terapeutyczne, w których wskazane jest stosowanie deksametazonu fosforanu [65]

Wskazanie do stosowania DEX podawanego i.v.	
Zaburzenia endokrynologiczne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pierwotna lub wtórna niedoczynność kory nadnerczy; ostra niedoczynność kory nadnerczy (w określonych okolicznościach w skojarzeniu z mineralokortykosteroidami); ▪ Przed zabiegami chirurgicznymi, w przypadku ciężkiej choroby lub poważnego urazu, u pacjentów z rozpoznaną niewydolnością nadnerczy lub gdy rezerwa nadnerczy jest wątpliwa; ▪ Wstrząs, gdy brak odpowiedzi na konwencjonalne leczenie lub wstrząs wywołany niewydolnością kory nadnerczy; ▪ Wrodzony przerost nadnerczy; nieropne zapalenie tarczycy; ▪ Hiperkalcemia związana z nowotworem.
Choroby reumatologiczne	<p>Do krótkotrwałego stosowania, jako terapia wspomagająca (w epizodach zaostrzenia lub pogorszenia stanu):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourazowa choroba zwyrodnieniowa stawów, zapalenie błony maziowej w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów; ▪ Reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów; ▪ Ostre i podostre zapalenie kaletki maziowej, zapalenie nadkłykcia; ▪ Zapalenie pochewki ścięgna (niespecyficzne); ▪ Ostre dny zapalenia stawów, luszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.
Choroby tkanki łącznej	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Podczas zaostrzenia lub w leczeniu podtrzymującym w wybranych przypadkach: (toczeń rumieniowaty, ostre reumatyczne zapalenie serca).
Choroby dermatologiczne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pęcherzyca, ciężka postać rumienia wielopostaciowego (zespół <i>Stevensa-Johnsona</i>), złuszczone zapalenie skóry, opryszczkowe zapalenie skóry, ciężka postać łojotokowego zapalenia skóry, ciężka postać łuszczycy, ziarniniak grzybiasty).
Stany alergiczne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kontrola ciężkich i obezwładniających stanów alergicznych, astma oskrzelowa, kontaktowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, sezonowy lub całoroczny katar sienny, reakcje nadwrażliwości na lek, reakcje pokrzywkowe, ostry stan obrzęku krtani (niezakaźny).
Choroby oczu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciężkie, ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne takie jak: półpasiec oczny, zapalenie tęczówki, zapalenie naczyńki i siatkówki, zapalenie nerwu wzrokowego, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie rogówki.

Wskazanie do stosowania DEX podawanego i.v.	
Choroby układu pokarmowego	<ul style="list-style-type: none"> Ostre stany chorób takich jak: wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Crohna (terapia systemowa).
Choroby układu oddechowego	<ul style="list-style-type: none"> Objawowa sarkoidoza, beryloza, zespół Loefflera; Piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc przy równoczesnym stosowaniu chemioterapii przeciwgruźliczej.
Zaburzenia hematologiczne	<ul style="list-style-type: none"> Nabyta (autoimmunologiczna) niedokrwistość hemolityczna, idiopatyczna płamica u dorosłych (tylko i.v.) wtórna matopłytkowość u dorosłych; Erytroblastopenia.
Choroby nowotworowe	<ul style="list-style-type: none"> W leczeniu paliatywnym: białaczki i chłoniaki u dorosłych, ostra białaczka w dzieciństwie.
Stany obrzękowe i obrzęki	<ul style="list-style-type: none"> Indukcja dlurezy lub w remisji proteinurii w zespole nerczycowym (bez mocznicy, typu idiopatycznego) lub nie z powodu tocznia rumieniowatego układowego; Obrzęk mózgu związany z pierwotnym lub przerzutowym nowotworem mózgu; Kraniotomia lub urazu głowy.
Wskazanie do stosowania DEX podawanego dostawowo lub do tkanek miękkich	
Zaburzenia reumatologiczne	<p>Jako leczenie wspomagające do krótkotrwałego stosowania (w ostrych epizodach zaostrzeń m.in. takich chorób jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zapalenie błony maziowej w chorobie zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, ostre i podostre zapalenie kaletki, pourazowa choroba zwyrodnieniowa stawów.

Dodatkowo DEX może być podawany, jako iniekcje doogniskowe w takich stanach jak bliznowce, liszaj płaski, łuszczykowe zapalenie blaszek, liszaj rumieniowaty, gangliony (zmiany torbielowate).

A zatem oceniana interwencja ma zastosowanie w szeregu chorób, które mogą wystąpić w całej populacji. Można, zatem stwierdzić, że liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia ma zastosowanie dotyczy całej populacji Polski.

Tabela 3 Liczebność populacji Polski

Parametr	2016	2017	2018	Źródła danych
Liczba osób w Polsce	38 369 390	38 315 463	38 259 532	GUS [21]

W celu wyznaczenia liczebności populacji docelowej zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym (premedykacja przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia (zmniejszenia ryzyka wystąpienia) reakcji nadwrażliwości w populacji pacjentów z nowotworem złośliwym) wyznaczono prognozowaną liczbę chorych na nowotwory złośliwe w Polsce. W tym celu posłużono się danymi Krajowego Rejestru Nowotworów na temat liczby zachorowań na nowotwory złośliwe ogółem w latach 2008-2013 [31].

Tabela 4 Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe ogółem w Polsce w latach 2008-2013 [31]

Rok	Kobiety	Mężczyźni	Łącznie	Źródła danych
2008	65 590	65 483	131 073	Krajowy Rejestr Nowotworów [31]
2009	69 178	68 854	138 032	
2010	70 540	70 024	140 564	
2011	72 550	71 786	144 336	
2012	76 493	76 362	152 855	
2013	78 251	78 236	156 487	

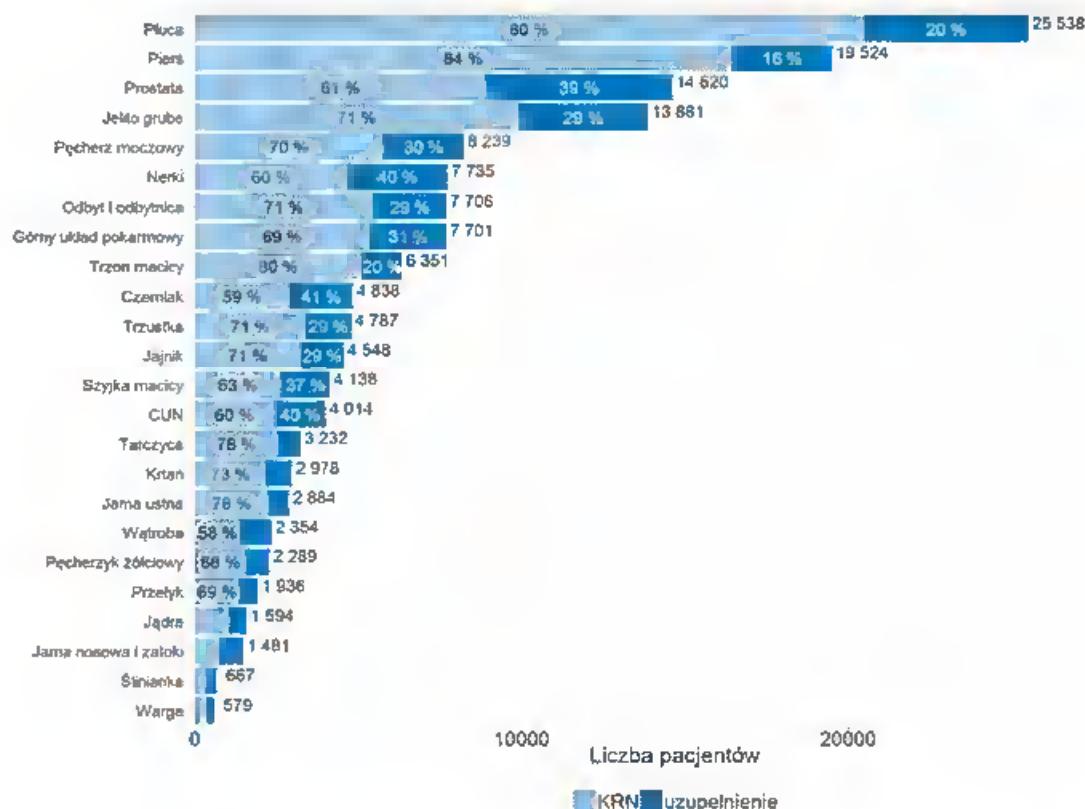
Na podstawie powyższych danych skalkulowano średnie roczne tempo wzrostu (3,61%) oraz prognozowaną liczbę zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce w kolejnych latach.

Tabela 5 Prognozowana liczba zachorowań na nowotwory złośliwe ogółem w Polsce w kolejnych latach

Rok	Prognoza	Źródła danych
2014	162 133	szczegóły kalkulacji zamieszczono w kalkulatorze dołączonym do analizy (arkusz „Populacja”)
2015	167 983	
2016	174 043	
2017	180 323	
2018	186 829	

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ paklitaksel jest finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii nowotworów w 220 jednostkach chorobowych [43] (lek mający szerokie zastosowanie). A zatem dokładne oszacowanie liczebności populacji docelowej w przypadku premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości w populacji pacjentów z nowotworem złośliwym na podstawie danych populacyjnych nie jest możliwe, przede wszystkim ze względu na trudności związane z określeniem odsetka chorych z poszczególnymi typami nowotworu złośliwego leczonych paklitakselem w Polsce (wybór chemioterapii zależy od stanu chorego oraz decyzji lekarza prowadzącego). Według opinii jednego z ekspertów medycznych można przyjąć, że około 15% populacji pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego jest leczonych paklitakselem w Polsce [40]. Biorąc pod uwagę prognozy liczby zachorowań na nowotwory złośliwe na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (Tabela 5) oraz podany odsetek liczba chorych z rozpoznaniem nowotworu leczonych paklitakselem wyniosłaby odpowiednio 26 106, 27 048 i 28 024 w latach 2016-2018. Na podstawie publikacji Ministerstwa Zdrowia: „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski” [41] należy podkreślić, że dane raportowane

w KRN są znacznie zaniżone. Poniżej przedstawiono wykres prezentujący łączną zachorowalność na nowotwory złośliwe, opracowany na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów i z NFZ, z którego wynika jednoznacznie, że w KRN brakuje nawet do 40% przypadków.



Wykres 1 Łączna zachorowalność na nowotwory złośliwe w Polsce wg typu nowotworu określona na podstawie danych KRN uzupełnionych o sprawozdawczość NFZ (2012) [41]

Biorąc pod uwagę powyższe, kalkulacja populacji na podstawie danych z KRN będzie zaniżona. Należy również podkreślić, iż paklitaksel ma również zastosowanie we wskazaniach pozarejestacyjnych, z tego względu określenie liczby osób leczonych paklitaksellem, u których ma zostać podana premedykacja w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości na podstawie wyłącznie danych epidemiologicznych jest niemożliwa.

Ze względu na trudności w oszacowaniu populacji kwalifikującej się do leczenia deksametazonem (*Dexamethasone Phosphate SF®*, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml) na podstawie danych epidemiologicznych powyższe oszacowanie ma jedynie charakter orientacyjny.

5.6.1 Liczebność populacji docelowej

Podstawą wiarygodnej analizy wpływu na budżet jest oszacowanie liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w sytuacji jej finansowania w sposób jak najbardziej niepodważalny i przejrzysty. Dlatego też populacja

docelowa, której dotyczy wniosek refundacyjny została oszacowana w oparciu o rzeczywistą liczbę zużytych dawek paklitakselu na podstawie danych sprzedażowych Narodowego Funduszu Zdrowia.

Należy podkreślić, że zgodnie z praktyką kliniczną deksametazon jest podawany wszystkim pacjentom, u których ma zostać zastosowana chemioterapia paklitakselem. A zatem można stwierdzić, że oszacowania bazujące na liczbie sprzedanych średnich dawek paklitakselu odzwierciedlają rzeczywistą liczbę pacjentów korzystających z deksametazonu fosforanu.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę sprzedanych opakowań preparatów zawierających paklitaxel znajdujących się na wykazie leków refundowanych na podstawie danych NFZ [25, 26, 27, 28].

Tabela 6 Liczba sprzedanych opakowań preparatów zawierających paklitaxel [25, 26, 27, 28]

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Liczba mg/na opakowanie	Liczba sprzedanych opakowań			
			2013	2014	2015	01-07. 2016
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	5909990874347	30	4 749	1 007	498	4
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 16,7 ml	5909990874361	100	9 893	7 309	2 932	1 302
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml	5909990874385	150	3 503	902	377	133
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	5909990874408	300	5 992	8 157	8 960	3 886
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	5909990874446	600	250	478	361	1 827
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol.po 5 ml	5909990018383	30	167	2 216	2 290	1 290
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.po 16,7 ml	5909990018390	100	688	5 882	15 266	5 267
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol.po 25 ml	5909990018406	150	0	1 869	1 919	742
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol.po 50 ml	5909990018420	300	194	928	6 141	8 750
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	5909990840267	30	611	530	2 528	2 390

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Liczba mg na opakowanie	Liczba sprzedanych opakowań			
			2013	2014	2015	01-07.2016
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 16,7 ml	5909990840274	100	1 710	5 994	9 516	7 695
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml	5909990840281	300	922	3 332	9 510	6 250
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml	5909991037086	150	0	0	522	710
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml	5909991037093	600	0	53	812	1 003
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml	5909990668878	300	17 631	17 726	12 318	4 573
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml	5909990976010	30	5 251	4 751	3 187	989
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 16,67 ml	5909990976027	100	22 771	17 937	10 076	3 243
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 43,33 ml	5909990976034	260	1 751	3 407	3 808	1 717
Łącznie preparaty zawierające paklitaksel			76 083	82 480	91 520	51 773

Na podstawie powyższych danych skalkulowano liczbę sprzedanych mg paklitakselu.

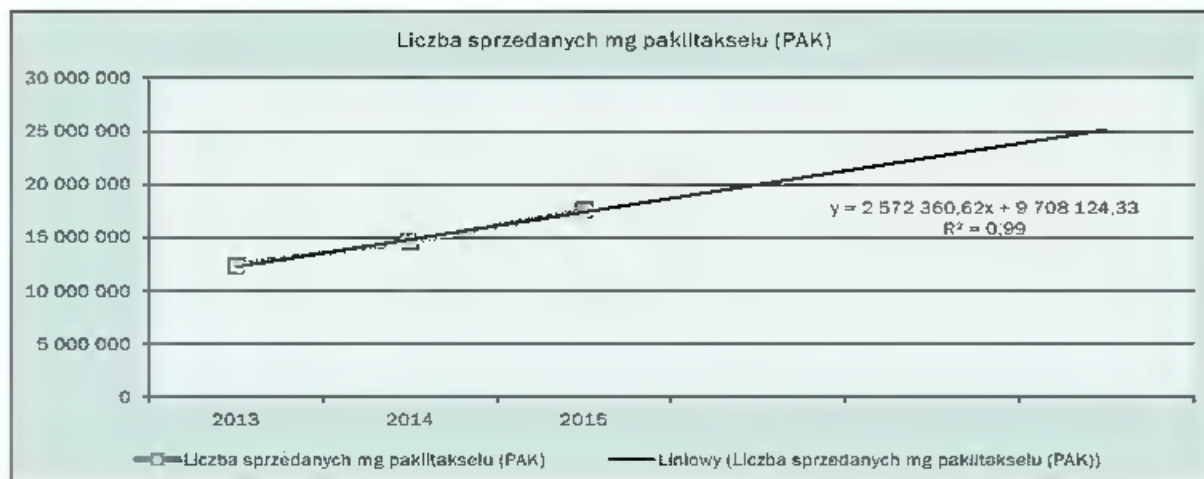
Tabela 7 Liczba sprzedanych mg paklitakselu [25, 26, 27, 28]

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Liczba sprzedanych mg paklitakselu			
	2013	2014	2015	01-07.2016
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	142 481	30 207	14 945	132
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 16,7 ml	991 260	732 323	293 800	130 475
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml	525 427	135 299	56 595	20 023
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	1 797 486	2 447 159	2 688 018	1 165 837
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	149 868	286 802	516 414	1 096 161
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol.po 5 ml	5 021	66 483	68 686	38 709

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Liczba sprzedanych mg paklitakselu			
	2013	2014	2015	01-07-2016
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.po 16,7 ml	68 796	588 233	1 526 620	526 734
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol.po 25 ml	0	280 416	287 874	111 322
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol.po 50 ml	58 192	278 392	1 842 217	2 625 008
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	18 330	15 905	75 843	71 685
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 16,7 ml	171 377	600 609	953 507	771 071
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	276 621	999 539	2 852 939	1 874 956
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml	0	0	78 274	106 529
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml	0	31 702	487 083	601 939
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml	5 289 259	5 317 940	3 695 281	1 371 925
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml	157 521	142 533	95 609	29 657
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 16,67 ml	2 281 648	1 797 331	1 009 650	324 963
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 43,33 ml	455 265	885 840	989 916	446 376
Łącznie preparaty zawierające paklitaksel	12 388 551	14 636 713	17 533 273	11 313 502

Następnie przeprowadzono prognozę liczby sprzedanych mg paklitakselu na kolejne lata (2016-2018) na podstawie odpowiedniej linii trendu. Odrzucono mało realne prognozy zakładające znaczący wzrost lub spadek liczby sprzedanych jednostek. Jako krzywą prognostyczną wybrano liniową linię trendu, która zapewnia zachowanie stabilności liczby sprzedanych mg w sytuacji cechującej niepewności odnośnie długofalowych szacowań (współczynnik $R^2=0,99$).

Szczegóły kalkulacji przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *NUEVO_BIA_Dexamethasone_phosphate_SF.xlsm*, arkusz dodatkowy „Pomocniczo”).



Wykres 2 Liczba sprzedanych mg paklitakselu w kolejnych latach

Historyczne dane NFZ wskazują na wzrost liczby sprzedanych mg paklitakselu w latach 2013-2015, a tym samym wzrost liczby osób z nowotworami złośliwymi leczonych paklitakselem w kolejnych latach. Z tego wynika wzrost liczby sprzedanych mg paklitakselu w latach 2016-2018.

Tabela 8 Prognozowana liczba sprzedanych mg paklitakselu w Polsce [25, 26, 27, 28]

Parametr	Historyczne dane NFZ [25, 26, 27, 28]			Prognoza liczby sprzedanych mg na kolejne lata		
	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Liczba sprzedanych mg paklitakselu	12 388 551	14 636 713	17 533 273	19 997 567	22 569 927	25 142 288

W kolejnym etapie kalkulacji populacji docelowej na podstawie charakterystyk refundowanych produktów leczniczych zawierających paklitaksel oraz zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [55] ustalono, jakie są w Polsce najczęściej stosowane schematy chemioterapii z zastosowaniem paklitakselu. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych paklitaksel jest najczęściej stosowanym lekiem w nowotworach jajnika, piersi oraz płuc [40]. Biorąc pod uwagę powyższe oraz zarejestrowane wskazania dla produktów stosowanych w Polsce i dawkowanie deksametazonu w premedykacji, schematy dawkowania przedstawiono dla trzech najważniejszych jednostek chorobowych, w których jest podawany paklitaksel.

Tabela 9 Schematy dawkowania paklitakselu stosowane w Polsce

Wskazanie	Dawkowanie PAK	Źródła danych
Rak jajnika	175 mg/m ² pc. lub 135 mg/m ² pc. lub 80 mg/m ² pc.	[13, 14, 15, 16, 55]
Rak piersi	175 mg/m ² pc. lub 220 mg/m ² pc. lub 80 mg/m ² pc.	

Wskazanie	Dawkowanie PAK	Źródła danych
Rak płuc	175 mg/m ² pc. lub 200 mg/m ² pc.	

PAK – paklitaxel, pc. powierzchnia ciała

Na podstawie powyższych schematów dawkowania skalkulowano średnią dawkę paklitakselu przypadającą na jedno podanie wynoszącą 162 mg/m² pc. (średnia z wartości 80, 135, 175, 200, 220).

Dawkowanie paklitakselu jest uzależnione od powierzchni ciała (pc.) pacjentów. Z uwagi na brak informacji dotyczących pc. w głównym badaniu włączonym do analizy efektywności klinicznej *Yanaranop 2016* [69] powierzchnię ciała pacjentów obliczono według wzoru *Dubois&Dubois* dla populacji osób dorosłych w zależności od wzrostu i masy ciała:

$$0,007184 \times (\text{waga w kg}^{0,425}) \times (\text{wzrost w cm}^{0,725}) \quad (1)$$

Informacje dotyczące średniego wzrostu oraz średniej masy ciała zaczerpnięto z raportu „*Waga i nadwaga Polaków*” [67] dla populacji osób dorosłych. Dane te w sposób najbardziej wiarygodny będą określały polskich pacjentów. Na tej podstawie oszacowano średnią powierzchnię ciała chorych w analizowanym wskazaniu.

Tabela 10 Kalkulacja średniej powierzchni ciała

Wskazanie	Wartość	Źródła danych
Średnia masa ciała [kg]	72,51	[67]
Średni wzrost [cm]	169,89	
Średnia powierzchnia ciała [m ²]	1,84 $0,007184 \times (72,51)^{0,425} \times (169,89)^{0,725}$	kalkulacja na podstawie wzoru (1) <i>Dubois&Dubois</i> [24]

Na podstawie powyższych danych skalkulowano liczbę sprzedanych dawek paklitakselu w kolejnych latach horyzontu czasowego. Biorąc pod uwagę praktykę kliniczną (premedykacja z zastosowaniem deksametazonu jest standardem u chorych, u których ma zostać podana chemioterapia z zastosowaniem paklitakselu) wartość ta w sposób najbardziej wiarygodny będzie określała populację docelową we wnioskowanym wskazaniu (tj. liczbę podań deksametazonu, pacjento-podania DEX).

Tabela 11. Kalkulacja populacji docelowej (pacjento-podania DEX)

Parametr	2016	2017	2018	Źródła danych	
Liczba sprzedanych mg paklitakselu	19 997 567	22 569 927	25 142 288	kalkulacja [^]	
Dawkowanie średnie PAK	średnia wartość: 162 mg/m ² pc. (zakres: 80-220 mg/m ² pc.)			[13, 14, 15, 16, 43], kalkulacja [^]	
Powierzchnia ciała	1,84 m ²			[67], kalkulacja na podstawie wzoru (1) Dubois&Dubois [24]	
Dawka jednorazowa PAK	297 mg (=162 mg/m ² x 1,84 m ²)			kalkulacja [^]	
Populacja docelowa – liczba sprzedanych dawek paklitakselu, określająca liczbę podań deksametazonu (pacjento-podania DEX)	średnia	67 229	75 877	84 525	kalkulacja [^]
	min	49 505	55 873	62 241	
	max	136 138	153 650	171 162	

[^] szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO_BIA_Dexamethasone_phosphate_SF.xlsm*, arkusz „Populacja”)

5.6.2 Zestawienie oszacowań rocznej liczebności populacji

W tabeli poniżej zamieszczono zestawienie oszacowań liczebności populacji docelowej.

Szczegółowe informacje o sposobie oszacowania populacji docelowej znajdują się w analizie wpływu na budżet [39].

Tabela 12. Liczebność populacji docelowej

Parametr	2016	2017	2018	Źródła danych
Liczebność populacji docelowej, w których wnioskowana technologia może być stosowana	38 369 390	38 315 463	38 259 532	GUS [21]
Wariant podstawowy				
Liczebność populacji docelowej wskazanej w wniosku	2016	2017	2018	
	67 229	75 877	84 525	
Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	2016	2017	2018	
	50 422	56 907	63 393	
Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	2017	2018		
	75 497	84 102		

5.7 Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Deksametazon (*i.v.*, *p.o.*) jest skutecznym lekiem stosowanym w premedykacji przed zastosowaniem paklitakselu (profilaktyka reakcji nadwrażliwości na lek). Aktualnie w Polsce refundowany jest wyłącznie DEX *p.o.*, którego stosowanie może wiązać się z problemami zarówno dla pacjentów, jaki i pracowników opieki medycznej.

Perspektywa pacjenta:

Z perspektywy pacjenta można spotkać się z takimi niedogodnościami, problemami jak:

- a) Liczba tabletek – aktualnie refundowany jest wyłącznie DEX *p.o.* w dawce 1 lub 0,5 mg. W związku z powyższym pacjenci zmuszeni są do zażycia 40 lub nawet 80 tabletek przed pierwszym podaniem PAK w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Warto zwrócić również uwagę na problemy z przełykaniem z jakimi można się spotkać u osób ze zdiagnozowanym nowotworem. Przyczyny zaburzeń połykania są bardzo liczne, przy czym w przypadku rozpoznania choroby nowotworowej najczęściej wiążą się z miejscowym rozwojem guza. Częstość występowania dysfagii u pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej wynosi około 10-23% [64]. Dodatkowo, częstość rozpoznawania zaburzeń połykania jest znacząco wyższa u chorych w starszym wieku niż u młodych [62]. Problemy te mogą znacząco utrudniać premedykację deksametazonem *p.o.* (konieczność zażycia 40 lub 80 tabletek) przed podaniem paklitakselu. Na problemy z podawaniem DEX *p.o.* wskazuje również HAS, który w swojej rekomendacji zaleca stosowanie DEX *i.v.* u pacjentów u których występują problemy z przełykaniem [56].
- b) Nieprzestrzeganie zasad – pacjenci zapominają o zażywaniu leków doustnych. [20] Podawanie DEX *p.o.* może wiązać się z niskim *compliance*. Personel medyczny może również w niewystarczającym stopniu poinformować pacjentów o znaczeniu stosowania leków ściśle z zaleceniami [20]. Niestosowanie się do zaleceń lekarza (np. pominięcie 1 dawki DEX *p.o.* przed podaniem chemioterapii) może doprowadzić do sytuacji zagrażającej życiu. Ponadto, jeżeli pacjent pominie zażycie DEX *p.o.* (jednej lub obu dawek DEX *p.o.* przed leczeniem), istnieje obawa, że dana osoba nie otrzyma chemioterapii w zaplanowanym czasie [34].
- c) Niedogodności w stosowaniu leku – stosując premedykację 12 i 6 godzin przed wlewem paklitakselu wymaga się od pacjenta stosowania leku również w nocy, co może powodować dyskomfort. Pacjent staje się niespokojny jeszcze przed rozpoczęciem chemioterapii [20].
- d) Działania niepożądane – Całkowita dawka (40 mg deksametazonu) może wywoływać u pacjenta ryzyko działań niepożądanych, takich jak łagodna utrata pamięci, bezsenność, depresja, słabość mięśni proksymalnych [20].

Dodatkowo im wyższa dawka GKS, tym może więcej wystąpić działań niepożądanych.

- e) Brak elastyczności – konieczność premedykacji DEX p.o. stosowanej dużo wcześniej przed rozpoczęciem chemioterapii może powodować, że pacjent, który musi pokonać daleki dystans do kliniki onkologicznej, może być zmuszony spędzić więcej dni w szpitalu [20].

Wyżej wymienione problemy stanowią obciążenie dla pacjentów, którzy muszą uporać się z niedogodnościami jakimi niewątpliwie jest konieczność zażywania ogromnej liczby tabletek (aktualnie refundowany jest deksametazon 1 lub 0,5 mg, w związku z czym pacjent musi przyjąć 40 lub nawet 80 tabletek!). Dostępne dane literaturowe wskazują, również że z tego powodu zdarza się konieczność stawienia się dzień wcześniej w szpitalu.

Perspektywa świadczeniodawcy:

- a) Koszty podawania DEX *i.v.* – mimo, iż aktualnie refundowany jest tylko DEX *p.o.*, to zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych [40] szpitale decydują się na podawanie pacjentom DEX *i.v.* w związku z tym wiąże się to z ponoszeniem dodatkowych kosztów przez szpital.
- b) Koszty hospitalizacji związane z wystąpieniem ciężkiej reakcji nadwrażliwości - Zgodnie z opinią eksperta medycznego [40] w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości na paklitaksel, zostaje przerwana infuzja leku, a pacjent jest hospitalizowany.

Należy jednak pamiętać, że obciążony jest nie tylko pacjent. Dodatkowe koszty ponosi też szpital/świadczeniodawca, który zdaniem ekspertów [40] podaje nierefundowany DEX *i.v.*, (zgodnie z opinią ekspertów medycznych u ok. 70- 80% pacjentów stosuje się deksametazon w postaci dożylniej w ramach premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości, a koszty leku zawierają się w kosztach związanych z hospitalizacją chorych) finansując leczenie z budżetu szpitala.

Pomimo, że reakcje nadwrażliwości zdarzają się stosunkowo rzadko, to ich burzliwy przebieg może spowodować rezygnację z dalszego leczenia. Dla lekarza ważne jest, by wiedzieć czy w przypadku nadwrażliwości można powtórzyć premedykację i próbować ponownie bezpiecznie podać lek. Dla niektórych pacjentów może to być jedyna szansa skutecznego leczenia [32].

Chociaż – jak wcześniej wspomniano – liczba zgłaszanych reakcji nadwrażliwości na leki przeciwnowotworowe jest niewielka, to leki alternatywne są zwykle mniej skuteczne lub kosztowniejsze. Obawa przed wystąpieniem ciężkiej reakcji nadwrażliwości podczas reekspozycji na podejrzany lek ogranicza jego zastosowanie u danego chorego [53].

5.8 Wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących premedykacji w celu zmniejszenia wystąpienia reakcji nadwrażliwości na taksany (paklitaxel) przeprowadzono wyszukiwanie literatury.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej, z uwzględnieniem poziomu dowodów oraz stopnia rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 13 Wytyczne kliniczne (premedykacja przed stosowaniem taksanów – paklitaxel)

Organizacja/Kraj	Poziom dowodów i stopień rekomendacji	Omówienie
CEPO/Kanada 2014 [10]	Poziom rekomendacji A*/B^	<ul style="list-style-type: none"> • Premedykacja glikokortykosteroidami oraz lekami antyhistaminowymi powinna być rutynowo podawana w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości^. • DEX w dawce 20 mg podawany dożylnie 30 minut przed podaniem paklitaxelu oraz DEX w dawce 20 mg podawany doustnie 12 i 6 godzin przed podaniem paklitaxelu. Dodatkowo pacjenci powinni otrzymać 50 mg ranitydyny oraz 50 mg difenhydraminy (oba leki w postaci dożyłnej) podawane 30 minut przed wlewem paklitaxelu. • Testy skórne nie są zalecane do identyfikacji reakcji nadwrażliwości na taksany^.
ICON/Międzynarodowy 2013 [19]	Brak	<ul style="list-style-type: none"> • Środki zapobiegawcze w postaci premedykacji (np. powolne wstrzyknięcie i podanie prewencyjne glikokortykosteroidów i leków przeciwhistaminowych blokujących receptory H₁) są pomocne głównie w przypadku niealergiczych reakcji nadwrażliwości na leki.
AAAAI/Stany Zjednoczone 2010 [61]	Brak	<ul style="list-style-type: none"> • Paklitaxel i docetaxel powodują wystąpienie reakcji nadwrażliwości już po 1 podaniu leku. Zastosowanie glikokortykosteroidów i leków przeciwhistaminowych zapobiega reakcji nadwrażliwości u ponad 90% pacjentów.
Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej/Polska 2013 [35]	Brak	<ul style="list-style-type: none"> • Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące nabłonkowych nowotworów jajnika: raka jajnika oraz guzów o granicznej złośliwości wskazują, iż stosowanie paklitaxelu wymaga premedykacji za pomocą sterydów, blokerów receptora H₂ oraz leków antyhistaminowych.
Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej/Polska 2015 [57]	Brak	<p>Stosowanie paklitaxelu wymaga premedykacji za pomocą sterydów, blokerów receptora H₂ oraz leków antyhistaminowych.</p>
London Cancer/Wielka Brytania 2015 [33]	Brak	<ul style="list-style-type: none"> • Premedykacja przed chemioterapią (taksanami) wymaga podania sterydów w celu zmniejszenia ryzyka reakcji nadwrażliwości.
Japan Society of Gynecologic Oncology 2015 [30]	A	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie paklitaxelu powoduje wystąpienie reakcji nadwrażliwości, dlatego też zalecane jest stosowanie premedykacji.

Organizacja/Kraj	Poziom dowodów I stopień rekomendacji	Omówienie
NCCN 2016/Międzynarodowy [68]	Brak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Premedykacja przed chemioterapią taksanami obejmuje: kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe blokujące receptory H₁, blokery receptora H₂.

5.8.1 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Odnaleziono 8 opracowań, które poruszały tematykę premedykacji w onkologii. Wyłącznie rekomendacje Kanadyjskiego Komitetu ds. Onkologii wskazywały bezpośrednio na stosowanie DEX w dawce 20 mg podawanego dożylnie 30 minut przed podaniem paklitakselu oraz DEX w dawce 20 mg podawanego doustnie 12 i 6 godzin przed podaniem paklitakselu. Dodatkowo pacjenci powinni otrzymać 50 mg ranitydyny oraz 50 mg difenhydraminy (oba leki w postaci dożylniej) podawane 30 minut przed wlewem paklitakselu. We wszystkich pozostałych wytycznych praktyki klinicznej wskazywano na stosowanie sterydów w premedykacji przed taksanami.

Dodatkowo odnaleziono protokoły stosowania chemioterapii opublikowane przez BCCA (ang. *British Columbia Cancer Agency*), w których wskazuje się na stosowanie deksametazonu *i.v.* przed podaniem paklitakselu [8]. PAK stosowany jest w chemioterapii nowotworów: piersi, płuc, ginekologicznych, ale też układu moczowo-płciowego oraz przelyku i żołądka. Odnaleziono także protokół postępowania w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości, gdzie również uwzględniono deksametazon *i.v.* [8].

W trakcie wyszukiwania literatury zidentyfikowano protokoły desensytyzacji w przypadku podawania taksanów, w których bezpośrednio wskazywano deksametazon, jako steryd stosowany w premedykacji przed taksanami w leczeniu pacjentek z nowotworem jajnika. W protokole zamieszczono informacje o premedykacji DEX w postaci doustnej lub dożylniej wraz z podaniem ranitydyny oraz difenhydraminy [18].

Należy podkreślić, iż zgodnie z opinią eksperta medycznego [40] deksametazon jest jedynym lekiem powszechnie stosowanym w zapobieganiu wystąpieniom reakcji nadwrażliwości na taksany.

Podsumowując, wytyczne praktyki klinicznej wskazują na stosowanie deksametazonu w postaci doustnej lub dożyłnej w premedykacji przed podaniem paklitakselu. Odnalezione polskie rekomendacje dotyczyły zastosowania premedykacji kortykosteroidami przed paklitakselem w populacji pacjentek z nowotworem jajnika. Schematy premedykacji w onkologii zaprezentowane w wytycznych klinicznych w opinii ekspertów medycznych są zgodne z praktyką kliniczną w Polsce.

5.9 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego *Dexamethasone phosphate SF®* (roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml), dla którego zostaną opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany w ramach wykazu leków wydawanych w aptece na receptę oraz stosowanych w chemioterapii (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory).

Wybór populacji docelowej był determinowany wskazaniami rejestracyjnymi dla deksametazonu [12] oraz paklitakselu [13, 14, 15, 16], a także opiniami ekspertów medycznych [40].

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zamieszczonymi w ChPL produkt *Dexamethasone phosphate SF®* przeznaczony jest do leczenia ostrych stanów zagrożenia życia wymagających podania glikokortykosteroidów (m.in. wstrząs, obrzęk mózgu, stan astmatyczny), a także w sytuacjach klinicznych wymagających zastosowania glikokortykosteroidów celem leczenia i (lub) łagodzenia objawów choroby podstawowej [12]. A zatem populacja docelowa zawiera się ww. wskazaniu.

Wnioskowane wskazanie dotyczy premedykacji deksametazonem *i.v.* przed podaniem paklitakselu w celu łagodzenia (zmniejszenia ryzyka występowania) reakcji nadwrażliwości na PAK, które jest zgodne z CHPL dla produktów zawierających paklitaksel.

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych paklitakselu [13, 14, 15, 16], podawanie PAK dzieciom w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Na liście leków stosowanych w chemioterapii paklitaksel obejmuje szereg nowotworów objętych refundacją (szczegółowa lista znajduje się w załączniku do Obwieszczenia: C.47. Paclitaxelum – Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym [70]). Leczenie substancją czynną PAK obejmuje ponad 200 wskazań. Ponadto, paklitaksel znajduje się w 2 programach lekowych [43] :

- Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10: C 56, C57, C48) Karboplatyna z paklitakselem: 1) karboplatyna (AUC 5-6) – dzień 1; 2) paklitaksel 175 mg/m² –dzień 1: rytm: co trzy tygodnie. 6 cykli.
- Leczenie raka piersi (ICD-10: C 50): Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem: w podtrzymującej, w monoterapii i leczeniu skojarzonym z paklitakselem, docetakselem lub inhibitorem aromatazy.

W związku z powyższym populacja docelowa będzie obejmować pacjentów powyżej 18 roku życia, poddawanych chemioterapii z wykorzystaniem paklitakselu.

Należy zauważyć, iż nadrzędnym celem stosowania DEX jest zmniejszenie reakcji nadwrażliwości, która powstaje po zastosowaniu PAK, a nie leczenie samej choroby.

Oszacowanie populacji docelowej znajduje się w rozdziale 5.6.

6 Interwencja oceniana

6.1 Opis świadczenia

6.1.1 Mechanizm działania

Deksametazon fosforanu jest monofluorowanym glikokortykosteroidem o silnych właściwościach przeciwalergicznym, przeciwzapalnym oraz stabilizującym błonę, jak również wpływającym na metabolizm węglowodanów, białek i lipidów. Deksametazon jest 7,5-krotnie silniejszym glikokortykosteroidem od prednizolonu i prednizonu. W porównaniu z hydrokortyzonem jego działanie jest 30-krotnie silniejsze. Praktycznie nie wykazuje działania mineralokortykoidowego.

Glikokortykosteroidy, takie jak deksametazon, wywierają biologiczne działanie przez aktywację transkrypcji genów zależnych od kortykosteroidów. Działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i antyproliferacyjne są spowodowane przez różne czynniki, w tym zmniejszone powstawanie, uwalnianie i aktywność mediatorów zapalnych oraz przez hamowanie czynności i migracji specyficznych komórek zapalnych. Dodatkowo, wpływ uczulających limfocytów T i makrofażów na komórki docelowe jest prawdopodobnie hamowany przez glikokortykosteroidy [12].

6.1.2 Wskazania rejestracyjne

Dexamethasone phosphate SF® (substancja czynna: deksametazon fosforanu) jest wskazany w leczeniu ostrych stanów zagrożenia życia wymagających podania glikokortykosteroidów (m.in. wstrząs, obrzęk mózgu, stan astmatyczny) oraz w sytuacjach klinicznych wymagających zastosowania glikokortykosteroidów celem leczenia i (lub) łagodzenia objawów choroby podstawowej [12].

6.1.3 Wskazanie wnioskowane

Wnioskowane wskazanie dotyczy premedykacji deksametazonem *i.v.* przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia (zmniejszenia ryzyka występowania) reakcji nadwrażliwości wśród dorosłych pacjentów z nowotworami złośliwymi.

6.1.4 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Dawki ustala się indywidualnie zależnie od stanu klinicznego pacjenta, nasilenia choroby i reakcji pacjenta na leczenie. W szczególnych przypadkach może wystąpić konieczność podania większej dawki deksametazonu. Jeżeli w ciągu kilku dni nie wystąpi pozytywna reakcja na leczenie, należy przerwać stosowanie glikokortykosteroidów [12].

Ogólne wytyczne dawkowania

Od 4 do 16 mg na dobę, a wyjątkowo do 32 mg na dobę. Zwykle jednorazowa dawka wynosi od 4 do 8 mg. Dawkę tę można powtórzyć w razie potrzeby w odpowiednich odstępach, kilka razy w ciągu doby. Jednakże w nagłych sytuacjach zagrażających życiu (np. wstrząs anafilaktyczny, ostry atak astmy) mogą być potrzebne znacznie większe dawki. Gdy choroba znajduje się pod kontrolą, należy zmniejszać stopniowo dawkowanie do najmniejszej skutecznej dawki, stale monitorując i obserwując pacjenta [12].

Sposób i czas trwania podawania

Produkt podawany jest we wstrzyknięciu lub we wlewie drogą dożylną. Podanie dożylne zapewnia szybkie uzyskanie wysokich stężeń deksametazonu w osoczu. W przypadku braku możliwości podania dożylnego, produkt może być podawany domięśniowo. Podanie domięśniowe powinno być głębokie, do dużej masy mięśni.

Szybkie dożylne wstrzyknięcie dużych dawek glikokortykosteroidów może czasami spowodować zapaść sercowo-naczyniową, dlatego wstrzyknięcie powinno być wykonywane powoli przez kilka minut.

W przypadku niedoczynności tarczycy lub marskości wątroby, względnie małe dawki mogą być wystarczające lub może być wymagane zmniejszenie dawki.

Czas trwania leczenia zależy od wskazań.

Produkt może być również podawany nasiękowo lub dostawowo.

6.1.5 Przeciwwskazania

W ostrych, groźnych dla życia stanach nie ma żadnych przeciwwskazań, zwłaszcza jeżeli przewiduje się stosowanie produktu leczniczego przez krótki czas (24 - 36 godzin) [12].

Przeciwwskazaniem do stosowania deksametazonu są również: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czy układowe zakażenia, o ile nie jest stosowane leczenie przeciwwskazaeniowe [12].

Domięśniowo nie należy stosować u pacjentów z samoistną płamicą małopłytkową.

Wstrzyknięcie dostawowe jest przeciwwskazane w następujących przypadkach:

- zakażenia w obrębie lub w bezpośrednim sąsiedztwie stawu, wymagające leczenia,
- bakteryjne zapalenie stawów,
- niestabilność stawów wymagająca leczenia,
- skaza krwotoczna (samoistna lub spowodowana przez leki przeciwzakrzepowe),
- zwapnienia okołostawowe,
- pozanaczyniowa martwica kości,
- zerwanie ścięgna,
- staw Charcota.

Podanie nasiękowe bez dodatkowego leczenia przyczynowego jest przeciwwskazane w przypadku występowania zakażeń w miejscu podania [12].

6.1.6 Działania niepożądane

Podczas krótkotrwałego leczenia deksametazonem ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest małe. Jedyny wyjątek stanowi pozajelitowe leczenie dużymi dawkami, które wymaga kontroli zmian elektrolitowych, powstawania obrzęku, możliwego zwiększenia ciśnienia krwi, niewydolności serca, zaburzeń rytmu pracy serca (arytmii) lub drgawek oraz na leży spodziewać się wystąpienia objawów klinicznych infekcji nawet podczas krótkotrwałego stosowania. Wymagane jest również monitorowanie w kierunku zmniejszenia tolerancji glukozy jak również wystąpienia wrzodów żołądka i dwunastnicy (często związanych ze stresem), które w wyniku leczenia kortykosteroidami mogą objawiać się w mniejszym stopniu [12].

6.1.7 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy uprzedzić o możliwości wystąpienia ciężkich psychiatrycznych działań niepożądanych. Objawy występują zwykle w ciągu kilku dni lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Ryzyko może być większe po dużych dawkach oraz ogólnoustrojowej ekspozycji, jednak wielkość dawki nie pozwala przewidzieć rozpoczęcia, ciężkości i długości trwania reakcji. Większość objawów ustępuje po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu deksametazonu, jednak może być konieczne zastosowanie specyficznego leczenia. Należy zachęcić pacjentów i (lub) opiekunów do korzystania z porady

lekarskiej, gdy wystąpią objawy psychologiczne, szczególnie w przypadku obniżenia nastroju lub myśli samobójczych. Pacjentów i (lub) opiekunów należy także poinformować o możliwości wystąpienia zaburzeń psychicznych w trakcie lub zaraz po odstawieniu deksametazonu, mimo iż takie reakcje opisywane są niezbyt często.

Należy wziąć pod uwagę szczególne środki ostrożności, rozważając zastosowanie glikokortykosteroidów u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami afektywnymi występującymi obecnie lub w przeszłości u tych pacjentów lub ich krewnych pierwszego stopnia. Należy uwzględnić choroby depresyjne, maniakalno-depresyjne i wcześniejsze psychozy posteroïdowe.

Działania niepożądane można zminimalizować poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy okres i przez stosowanie wymaganej dawki dobowej jako pojedynczej dawki podawanej rano lub jeśli to możliwe jako poranną dawkę co drugi dzień. Aby dobrać odpowiednią dawkę konieczne jest częste monitorowanie stanu klinicznego pacjenta.

Po pozajelitowym podaniu glikokortykosteroidów mogą wystąpić ciężkie reakcje anafilaktoïdalne, takie jak obrzęk głośni, pokrzywka i skurcz oskrzeli, szczególnie u pacjentów z alergią w wywiadzie. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktoïdalnych, zaleca się następujące postępowanie: natychmiastowa powolna iniekcja dożylna 0,1 -0,5 ml adrenaliny (roztwór 1:1000: 0,1 -0,5 mg adrenaliny zależnie od masy ciała), dożylnie podanie aminofiliny i sztuczne oddychanie, jeśli konieczne.

Kortykosteroidy nie powinny być stosowane u pacjentów z urazem głowy lub udarem, ponieważ odniesienie z tego korzyści jest mało prawdopodobne, a nawet może być to szkodliwe.

Specjalne środki ostrożności

Szczególną ostrożność należy zachować rozważając zastosowanie glikokortykosteroidów u pacjentów, u których występują następujące schorzenia: osteoporoza (szczególne ryzyko u kobiet w okresie pomenopauzalnym), nadciśnienie tętnicze lub zastoinowa niewydolność serca, ciężkie choroby psychiczne (szczególnie posteroïdowe) obecnie lub w wywiadzie, cukrzyca (lub występowanie cukrzycy w rodzinie), gruźlica w wywiadzie, ponieważ glikokortykosteroidy mogą powodować nawrót choroby, jaskra (lub występowanie jaskry w rodzinie), miopatia wywołana przez kortykosteroidy w wywiadzie, niewydolność wątroby, niewydolność nerek, padaczka, owrzodzenia żołądka i jelit, migrena, niektóre choroby pasożytnicze, szczególnie ameboza, zahamowanie wzrostu, spowodowane przyspieszonym zamknięciem nasady, wynikającym z długotrwałego przyjmowania glikokortykosteroidów, zespół *Cushinga*.

6.1.8 Informacje dotyczące rejestracji leku *Dexamethasone phosphate SF®*

Ocenianą interwencją stanowi deksametazon fosforanu (*Dexamethasone phosphate SF®*) należący do glikokortykosteroidów o silnych właściwościach przeciwalergicznym, przeciwzapalnym oraz stabilizującym błonę, jak również wpływającym na metabolizm węglowodanów, białek i lipidów [12]. Szczegółowe informacje zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 14 Oceniana interwencja *Dexamethasone phosphate SF®* [12]

Informacje	Dane na temat produktu <i>Dexamethasone phosphate SF®</i>
Nazwa handlowa	<i>Dexamethasone phosphate SF®</i> , roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml.
Substancja czynna	Deksametazon fosforanu.
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań. Przezroczysty, bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór.
Droga podania	Produkt podawany jest we wstrzyknięciu lub we wlewie drogą dożylną. Podanie dożylne zapewnia szybkie uzyskanie wysokich stężeń deksametazonu w osoczu. W przypadku braku możliwości podania dożylnego, produkt może być podawany domięśniowo. Podanie domięśniowe powinno być głębokie, do dużej masy mięśni. Produkt może być również podawany nasiękowo lub dostawowo.
Zawartość opakowania	Ampułki z bezbarwnego szkła typu I zawierające 1 ml lub 2 ml roztworu do wstrzykiwań w tekturowym pudełku. Wielkości opakowań produktu: 1, 5 lub 10 ampulek po 1 ml roztworu; 1 lub 10 ampulek po 2 ml roztworu.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 22931
Grupa farmakoterapeutyczna	Grupa farmakoterapeutyczna: Kortykosteroidy stosowane ogólnie, glikokortykosteroidy.
Kod ATC	H02AB02
Data dopuszczenia do obrotu	08.01.2016 r.
Dawkowanie	<p>Dawki ustala się indywidualnie zależnie od stanu klinicznego pacjenta, nasilenia choroby i reakcji pacjenta na leczenie. W szczególnych przypadkach może wystąpić konieczność podania większej dawki deksametazonu. Jeżeli w ciągu kilku dni nie wystąpi pozytywna reakcja na leczenie, należy przerwać stosowanie glikokortykosteroidów.</p> <p><u>Ogólne wytyczne dawkowania:</u></p> <p>Od 4 do 16 mg na dobę, a wyjątkowo do 32 mg na dobę. Zwykle jednorazowa dawka wynosi od 4 do 8 mg. Dawkę tę można powtórzyć w razie potrzeby w odpowiednich odstępach, kilka razy w ciągu doby.</p> <p>Jednakże w nagłych sytuacjach zagrażających życiu (np. wstrząs anafilaktyczny, ostry atak astmy) mogą być potrzebne znacznie większe dawki.</p> <p>Gdy choroba znajduje się pod kontrolą, należy zmniejszać stopniowo dawkowanie do najmniejszej skutecznej dawki, stale monitorując i obserwując pacjenta.</p> <p>Leczenie polegające na miejscowym wstrzyknięciu i podaniu nasiękowym</p>

Informacje	Dane na temat produktu <i>Dexamethasone phosphate SF</i> [®]
	Zazwyczaj wymaga podania dawki od 4 do 8 mg. Dawka 2 mg jest wystarczająca w przypadku wstrzyknięcia do małych stawów. <u>Sugerowane dawki dla dzieci:</u> Wymagania dotyczące dawkowania są zmienne i mogą być zmieniane w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta. Zazwyczaj od 0,2 do 0,4 mg/kg masy ciała na dobę.
Wskazania rejestracyjne	Leczenie ostrych stanów zagrożenia życia wymagających podania glikokortykosteroidów (m.in. wstrząs, obrzęk mózgu, stan astmatyczny). W sytuacjach klinicznych wymagających zastosowania glikokortykosteroidów celem leczenia i (lub) łagodzenia objawów choroby podstawowej.
Lek sierocy	Nie
Sposób finansowania	Aktualny brak finansowania w ramach wykazu leków refundowanych w Polsce.
Podmiot odpowiedzialny za dopuszczenie do obrotu	SUN-FARM Sp. z o.o ul. Dolna 21 05-092 Łomianki.
Warunki refundacji	Dostępna w aptece przepisywana przez lekarza specjalistę, w opiece specjalistycznej, w lecznictwie zamkniętym.
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Ordynowanie leku możliwe jest zarówno w warunkach szpitalnych (przez lekarzy specjalistów z dziedziny onkologii) jak i otwartej refundacji aptecznej (przez lekarzy specjalistów m.in. ginekologów np. w przypadku chorych z nowotworem jajnika).
Monitorowanie stosowania technologii oraz niezbędne informacje	W związku z podaniem leku przez profesjonalistów medycznych, proces monitorowania odbywa się w szpitalu. Do obowiązku personelu zgłaszanie działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.
Czas trwania ocenianej technologii medycznej	Oceniana technologia medyczna jest stosowana każdorazowo przed podaniem chemioterapii z zastosowaniem paklitakselu. A zatem czas trwania jest uzależniony od liczby cykli (liczba cykli chemioterapii może być różna i jest ustalana indywidualnie u każdego pacjenta).

6.2 Rekomendacje refundacyjne dla deksametazonu

Przegląd rekomendacji refundacyjnych (europejskich i światowych) przeprowadzono na stronach agencji: AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [1], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [11], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [38], SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [60], PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [47], PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [54], IRF (*Institute for Rational Farmakoterapi*) [29], AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [5], HAS (*Haute Autorite de Sante*) [23].

6.2.1 Rekomendacje polskie (AOTMIT)

Jedynie deksametazon w formie doustnej był przedmiotem oceny Rady Przejrzystości. W 2016 roku została opublikowana Opinia Rady Przejrzystości nr 23/2016 uznająca za zasadne refundacje produktów leczniczych zawierających substancję czynną *dexamethasonum* we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające oraz nowotwory złośliwe – premedykacja. Wskazano na częste stosowanie deksametazonu w chorobach nowotworowych, jako leku łagodzącego objawy niepożądane powodowane przez chemioterapeutyki [45].

6.2.2 Rekomendacje zagraniczne

Zestawienie zidentyfikowanych zagranicznych rekomendacji przedstawiono w tabeli.

Tabela 15 Rekomendacje zagraniczne dla deksametazonu

Organizacja/Kraj	Rekomendacja	Wskazanie
NICE/Anglia	b.d	Nie odnaleziono rekomendacji
AWMSG/Walia	b.d	Nie odnaleziono rekomendacji
SMC/Szkocja	b.d	Nie odnaleziono rekomendacji
HAS/Francja [56]	Pozytywna	Pacjenci, którzy nie mogą stosować doustnych kortykosteroidów (wymioty, zaburzenia świadomości). DEX i.v. refundacja 65%, wskazanie: zastosowanie ogólnoustrojowe, pacjenci u których konieczne jest podanie pozajelitowe, ze względu na problemy z przełykaniem.
PBAĆ/Australia	b.d	Nie odnaleziono rekomendacji
PTAC/Nowa Zelandia	b.d	Nie odnaleziono rekomendacji
IRF/Dania	b.d	Nie odnaleziono rekomendacji

Odnaleziono jedynie rekomendację opublikowaną przez *Haute Autorite de Sante*. Deksametazon podawany dożylnie rekomendowany jest przez HAS jako lek stosowany wśród pacjentów, u których podanie pozajelitowe jest konieczne ze względu na występujące problemy z przełykaniem.

6.2.3 Decyzje refundacyjne zagraniczne dotyczące ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu

Decyzje refundacyjne dla deksametazonu *i.v.* były poszukiwane również w oparciu o informacje związane z:

- Biuletynem Informacji o Lekach/Zespół Gospodarki Lekami (Polska) [9];
- PHARMAC (Nowa Zelandia) [49];
- PBS (Australia) [51];
- Danish Medicines Agency (Dania) [17];
- Medical Product Database (Kela, Finlandia) [36];
- Open Drug Database (niemieckojęzyczna część Szwajcarii) [44];
- Agenzia Italiana del Farmac (Włochy) [4];
- Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad (Hiszpania) [37].

Tabela 16 Decyzje refundacyjne dla deksametazonu/deksametazonu *i.v.*

Organizacja/Kraj	Refundacja
Nowa Zelandia (PHARMAC) [50]	Tak, lek refundowany w dawce 4mg/ml
Australia (PBS)	Tak, lek refundowany w dawce 4mg/ml
Dania (Danish Medicines Agency)	Brak informacji
Finlandia (Kela)	Brak informacji
Niemieckojęzyczna część Szwajcarii (Open Drug Database)	Lek refundowany jak roztwór do wstrzykiwań w dawce 5 mg/ml.
Włochy (Agenzia Italiana del Farmac)	Brak informacji
Hiszpania (Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad)	Brak informacji

Deksametazon *i.v.* refundowany jest w trzech analizowanych krajach. Wśród nich znalazły się: Nowa Zelandia, Australia i Szwajcarii (niemieckojęzyczna część). Jednak w przypadku ostatniego wymienionego kraju refundowany deksametazon dostępny jest w dawce 5 mg/ml.

W Polsce deksametazon *p.o.* jest refundowany w formie tabletek 0,5 lub 1 mg we wskazaniu: nowotwory złośliwe – premedykacja [45].

7 Alternatywne świadczenia

7.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Przy wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim [2, 3].

Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [58], jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Zgodnie z ChPL produkt *Dexamethasone phosphate SF®* jest objęty następującymi wskazaniami rejestracyjnymi [12]:

- ostre stany zagrożenia życia wymagające podania glikokortykosteroidów (m.in. wstrząs, obrzęk mózgu, stan astmatyczny);
- sytuacje kliniczne wymagające zastosowania glikokortykosteroidów celem leczenia i (lub) łagodzenia objawów choroby podstawowej.

Zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych zawierających paklitaksel [13, 14, 15, 16] przed podaniem PAK u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację kortykosteroidami, lekami przeciwhistaminowymi i antagonistami receptora H₂: DEX w dawce 20 mg doustnie lub dożylnie. DEX podawany przed zastosowaniem paklitakselu: podanie doustne: około 12 i 6 godz. lub podanie dożylnie: 30 do 60 min.

Wytyczne polskiej praktyki klinicznej wskazują również na stosowanie kortykosteroidów w premedykacji przed podaniem paklitakselu w szczególności u pacjentek z rakiem jajnika.

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych [40] zaangażowanych w niniejszy projekt, deksametazon jest jedynym sterydem stosowanym w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu. Ponadto, zgodnie z informacjami zawartymi w Opinii Rady Przejrzystości nr 364/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aprepitantum, dexamethasonum w zakresie wskazań do

stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (wskazanie dla deksametazonu: premedykacja przed stosowaniem paklitakselu) oraz w ramach chemioterapii nowotworów złośliwych oraz przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w związku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi) [46] eksperci zgodnie stwierdzili, że dla deksametazonu nie ma alternatywy terapeutycznej.

W tabeli poniżej zaprezentowano stanowisko eksperckie dotyczące interwencji stosowanych we wskazaniu premedykacja przed stosowaniem paklitakselu [40].

Tabela 17 Stanowisko eksperckie dotyczące interwencji stosowanych w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu [40]

Premedykacja przed stosowaniem paklitakselu	Odpowiedź
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	DEX w postaci doustnej i dożyłnej
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	DEX w postaci doustnej
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	DEX w postaci doustnej
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą we wnioskowanym wskazaniu	DEX w postaci doustnej i dożyłnej
Technologia medyczna zalecana do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	DEX w postaci doustnej i dożyłnej

Biorąc pod uwagę powyższe informacje w chwili obecnej w Polsce we wnioskowanym wskazaniu według ekspertów medycznych stosowany jest aktualnie zarówno DEX *i.v.*, jak i DEX *p.o.*, zatem za interwencję alternatywną można uznać również DEX *i.v.* Przy czym nie możemy go traktować w analizie efektywności klinicznej jako komparator, gdyż jest to ta sama technologia. W związku z tym, iż DEX *i.v.* stanowi aktualną praktykę w Polsce zostanie on uwzględniony w analizie wpływu na budżet oraz w analizie wrażliwości (analiza ekonomiczna).

W związku z powyższym, za adekwatny komparator dla wnioskowanej interwencji możemy uznać deksametazon w postaci doustnej.

7.2 Aktualny stan finansowania deksametazonu p.o.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 1 listopada 2016 r. [43] deksametazon w postaci doustnej jest finansowany aktualnie w Polsce w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu: nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe - premedykacja.

Tabela 18 Aktualny stan finansowania deksametazonu p.o. [43]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, opakowanie	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	WDŚ [PLN]
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg, 20 szt	8,53	12,15	11,50	Ryczałt	3,85
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg, 20 szt	17,06	22,99	22,99	Ryczałt	3,20

8 Efekty zdrowotne

Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2, 3] ocenianymi efektami zdrowotnymi w analizie klinicznej powinny być istotne klinicznie punkty końcowe.

Ponadto punkty końcowe raportowane w analizach powinny:

- Być zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego;
- Dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu;
- Odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi technologiami;
- Mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych.

Celem premedykacji deksametazonem przed podaniem paklitakselu jest zmniejszenie nadwrażliwości na paklitaksel. Do wyboru odpowiednich punktów końcowych posłużono się opiniami ekspertów klinicznych, opracowaniami dotyczącymi leczenia nadwrażliwości na taksany, a także wynikami badań, które zostały włączone do analizy.

Skuteczność paklitakselu została wykazana w leczeniu licznych nowotworów, w tym raka jajników, raka piersi i nie drobnokomórkowego raka płuc. Toksyczności, wywołane przez paklitaksel obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego, neurotoksyczność, kardiotoxycyzość, nudności i wymioty, łysienie, bóle mięśni i stawów, zapalenie błon śluzowych i reakcje nadwrażliwości (HSR) [20].

Kliniczne objawy HSR obejmują duszność, skurcz oskrzeli, pokrzywkę, zaczerwienienie, wysypkę, niedociśnienie i obrzęk naczynioruchowy. Zaleca się, aby wszyscy pacjenci przyjmujący paklitaksel otrzymywali również terapię profilaktyczną z kortykosteroidów i leków przeciwhistaminowych. Aktualne wytyczne zalecają podanie deksametazonu oraz antagonistów receptorów H₁ i H₂. Taka profilaktyka redukuje częstość i ciężkość HSR [20].

Ocena nasilenia wystąpienia natychmiastowej reakcji nadwrażliwości należy do kluczowych, głównych czynników ocenianych w badaniach klinicznych. Do jej oceny można posłużyć się 3-stopniową skalą, która dzieli natychmiastowe HSR na: łagodne – 1 stopnia, umiarkowane – 2 stopnia oraz poważne – 3 stopnia [52].

Przeprowadzone badania nad jakością życia w trakcie chemioterapii dowiodły, że choroba nowotworowa i związane z nią leczenie chemiczne pogarszają jakość życia we wszystkich jej wymiarach. Uzyskane wyniki wskazują, że

leczenie cytostatykami obniża jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową. Już sam fakt postawienia diagnozy znacznie zaniża parametry jakości życia. Ustalenie rozpoznania najczęściej wiąże się z fazą szoku, co znajduje odzwierciedlenie w jakości życia. Diagnoza budzi u chorego przerażenie, wywołuje niepokój i nasilony lęk oraz wywołuje poczucie bezsilności [71]. Mając na uwadze powyższe jakość życia uznaje się za kluczowy efekt zdrowotny brany pod uwagę w analizie klinicznej.

W odnalezionych próbach klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- Reakcje nadwrażliwości w zależności od stopnia nasilenia;
- Objawy reakcji nadwrażliwości na paklitaksel;
- Zdarzenia niepożądane związane z zastosowaniem deksametazonu;
- Jakość życia

Wybór punktów końcowych został potwierdzony przez ekspertów medycznych [40] jako istotne klinicznie w kontekście omawianej jednostki chorobowej.

9 Typ badania

Do analizy głównej zostaną włączone, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2, 3], badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodne z klasyfikacją doniesień naukowych. Włączone będą randomizowane badania kliniczne, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostaną włączone dane z ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL i FDA.

W celu identyfikacji działań niepożądanych występujących rzadko i które nie zostały zaobserwowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, zostaną przeszukane światowe bazy danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych:

- FDA (baza FAERS);
- *Database of Adverse Event Notifications (DAEN)*;
- *Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database*;
- *The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*;
- *VigiAccess™ (WHO Uppsala Monitoring)*.

W celu zidentyfikowania dowodów naukowych dla skuteczności praktycznej DEX zostanie przeprowadzone systematyczne wyszukiwanie pod kątem identyfikacji badań obserwacyjnych. Do analizy zostaną włączone badania >100 pacjentów, w ramieniu DEX (w których interwencję ocenianą stanowi DEX i.v. w dawce 20 mg.).

10 Podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie schematu PICO(S).

Tabela 19 Podsumowanie w schemacie PICO(S)

PICO(S)	
Populacja	Populację docelową stanowią osoby powyżej 18 roku życia z nowotworem złośliwym, u których ma zostać podana chemioterapia z zastosowaniem paklitakselu (premedykacja przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia (zmniejszenia ryzyka wystąpienia) reakcji nadwrażliwości).
Interwencja	Deksametazon w postaci dożylniej w dawce 20 mg podawany 30 minut przed wlewem paklitakselu.
Komparator	Deksametazon w postaci doustnej podawany w dawce 20 mg; podawany 12 i 6 godzin przed wlewem paklitakselu.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe analizy klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reakcje nadwrażliwości w zależności od stopnia nasilenia; ▪ Objawy reakcji nadwrażliwości na paklitaksel; ▪ Zdarzenia niepożądane związane z zastosowaniem deksametazonu; ▪ Jakość życia <p>Punkty końcowe analizy ekonomicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Współczynnik użyteczności kosztów (CUR); ▪ Lata życia skorygowane o jakość (QALY). <p>Punkty końcowe analizy wpływu na budżet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ); ▪ Wpływ na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorcy; ▪ Wpływ na budżet świadczeniobiorcy (pacjenta z powodu współpłacenia za leki); ▪ Organizacja systemu ochrony zdrowia; ▪ Aspekty etyczne i społeczne
Typ badania	<p>Do analizy głównej zostaną włączone, randomizowane badania kliniczne, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.</p> <p>W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zostaną uwzględniane dane z następujących źródeł: ChPL, oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL i FDA. Ponadto, zostaną przeszukane światowe bazy danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych: FDA (baza FAERS); <i>Database of Adverse Event Notifications (DAEN)</i>., <i>Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database</i>, <i>The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>, <i>VigiAccess™ (WHO Uppsala Monitoring)</i>.</p> <p>W celu zidentyfikowania dowodów naukowych dla skuteczności praktycznej DEX zostanie przeprowadzone systematyczne wyszukiwanie pod kątem identyfikacji badań obserwacyjnych. Do analizy zostaną włączone badania >100 pacjentów w których interwencję ocenianą stanowi DEX i.v. w dawce 20 mg.</p>

11 Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania	
[REDACTED]	Analiza problemu decyzyjnego
[REDACTED]	Analiza problemu decyzyjnego
[REDACTED]	Wewnętrzna kontrola jakości, obejmująca kontrolę merytoryczną oraz korektę językową.
[REDACTED]	Konsultacje merytoryczne dotyczące premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości w populacji pacjentów z nowotworem złośliwym.
[REDACTED]	Konsultacje merytoryczne dotyczące premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości w populacji pacjentów z nowotworem złośliwym.

Data zakończenia analizy: 18 listopad 2016 r.

Zgodnie z procedurami firmy NUEVO HTA raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, obejmującej kontrolę merytoryczną, kontrolę obliczeń oraz korektę językową.

Konflikt interesów:

Raport HTA został sfinansowany przez firmę SUN-FARM Sp. z o.o.. Innych konfliktów interesów nie odnotowano.

12 Załączniki

12.1 Poziom dowodów i stopień rekomendacji

Tabela 20 Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji wg wytycznych CEPO [10]

Poziom dowodów	Definicja
I	Dowody pochodzą z metaanaliz, dobrze zaprojektowanych badań RCT lub z dużych randomizowanych badań z wynikami jednoznacznymi (niewiele wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych).
II	Dowody pochodzą z małych randomizowanych badań z niepewnymi wynikami (wiele fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych).
III	Dowody uzyskane z innych niż randomizowane jednoczesne porównania.
IV	Dowody pochodzą z nie randomizowanych historycznych porównań kohortowych.
V	Dowody pochodzą z serii przypadków, bez kontroli.
Stopień rekomendacji	Definicja
A	I klasa lub wielokrotność II, III, IV poziomu prób przedstawienia zgodnych obserwacji.
B	II, III, IV poziom, generalnie na ogół zgodnych obserwacji.
C	Dowody II, III lub IV klasy.
D	Niewielkie lub brak dowodów naukowych.

Tabela 21 Poziom rekomendacji wg wytycznych Japan Society of Gynecologic Oncology 2015 [30]

Poziom	Definicja
A	Proponowane leczenie jest mocno rekomendowane. Co najmniej 1 źródło I klasy wykazujące skuteczność leczenia.
B	Proponowane leczenie jest rekomendowane. Co najmniej 1 źródło II klasy wykazujące skuteczność leczenia.
C1	Proponowane leczenie może być stosowane, jednakże nie ma wystarczających dowodów naukowych (lub leczenie może być skuteczne, chociaż wystarczające dowody naukowe nie zostały uzyskane).
C2	Nie ma wystarczających dowodów naukowych, a leczenie nie jest zalecane w rutynowej praktyce klinicznej.
D	Leczenie nie jest zalecane (przydatność lub skuteczność nie zostały pokazane, leczenie może być szkodliwe).

Klasa	Definicja
Klasa I	Dowody z metaanaliz badań randomizowanych.
Klasa II	Dowody z randomizowanych badań kontrolnych lub dobrze zaprojektowanych badań bez randomizacji.
Klasa III	Dowody z dobrze zaprojektowanych badań quasi-eksperymentalnych lub dowody z dobrze zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacji i badania kliniczno-kontrolnych.
Klasa IV	Dowody pochodzące z komisji i opinii ekspertów lub klinicznych doświadczeń szanowanych autorytetów.

13 Spis tabel

Tabela 1	Stopień nasilenia natychmiastowych reakcji nadwrażliwości [52].....	10
Tabela 2	Obszary terapeutyczne, w których wskazane jest stosowanie deksametazonu fosforanu [65].....	13
Tabela 3	Liczebność populacji Polski.....	14
Tabela 4	Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe ogółem w Polsce w latach 2008-2013 [31].....	15
Tabela 5	Prognozowana liczba zachorowań na nowotwory złośliwe ogółem w Polsce w kolejnych latach.....	15
Tabela 6	Liczba sprzedanych opakowań preparatów zawierających paklitaksel [25, 26, 27, 28].....	17
Tabela 7	Liczba sprzedanych mg paklitakselu [25, 26, 27, 28]	18
Tabela 8	Prognozowana liczba sprzedanych mg paklitakselu w Polsce [25, 26, 27, 28].....	20
Tabela 9	Schematy dawkowania paklitakselu stosowane w Polsce	20
Tabela 10	Kalkulacja średniej powierzchni ciała	21
Tabela 11	Kalkulacja populacji docelowej (pacjento-podania DEX).....	22
Tabela 12	Liczebność populacji docelowej.....	22
Tabela 13	Wytyczne kliniczne (premedykacja przed stosowaniem taksanów – paklitaksel)	25
Tabela 14	Oceniana interwencja Dexamethasone phosphate SF® [12].....	33
Tabela 15	Rekomendacje zagraniczne dla deksametazonu	35
Tabela 16	Decyzje refundacyjne dla deksametazonu/deksametazonu i.v.....	36
Tabela 17	Stanowisko eksperckie dotyczące interwencji stosowanych w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu [40].....	38
Tabela 18	Aktualny stan finansowania deksametazonu p.o. [43]	39
Tabela 19	Podsumowanie w schemacie PICO(S)	43
Tabela 20	Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji wg wytycznych CEPO [10].....	45
Tabela 21	Poziom rekomendacji wg wytycznych Japan Society of Gynecologic Oncology 2015 [30].....	45

14 Spis diagramów

Diagram 1. Schemat postępowania w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na paklitaksel [10]	12
--	----

15 Referencje

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) www.aotm.gov.pl
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)): http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf.
4. Agenzia Italiana del Farmaco (Włochy): <http://www.agenziafarmaco.it/> [data dostępu: 25.10.2016 r.]
5. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group). <http://www.awmsg.org/> [data dostępu 25.10.2016 r.]
6. Baza zgłoszeń działań niepożądanych Stany Zjednoczone. baza FAERS. <https://www.druginformer.com/search/workbench/?tab=overview>.
7. Baza zgłoszeń działań niepożądanych. Australia. Database of Adverse Event Notifications (DAEN). <https://www.tga.gov.au/database-adverse-event-notifications-daen>.
8. BCCA, Chemotherapy Protocol; <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/professional-resources/chemotherapy-protocols>.
9. Biuletyn Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska), <http://www.bil.aptek.pl/> [data dostępu 23.09.2016].
10. Boulanger J. i wsp., Management of hypersensitivity to Platinum- and taxane-based chemotherapy: CEPO review and clinical recommendations, *Current Oncology*, 2014, 21;4: 630-641.
11. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) <http://www.cadth.ca/>
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Dexamethasone Phosphate SF®
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel Kabi® (paklitaksel).
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel-Ebewe® (paklitaksel).
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxelum Accord® (paklitaksel).
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sindaxel® (paklitaksel).
17. Danish Medicines Agency (Dania): <http://www.dkma.dk/> [data dostępu 25.10.2016 r.]
18. Department of Medical Oncology. Chemotherapy Protocols. 3rd Edition. <http://www.midwesterncancercentre.ie/protocols/GynaecologicalCancerChemoProtocols.pdf>.
19. ICON. Domoly P. i wsp., Międzynarodowy Konsensus Dotyczący Alergii na Leki, Alergy 2013.
20. Gilbar P., Dexamethasone prophylaxis for paclitaxel hypersensitivity, *J Oncol Pharm Practice* (2002) 8: 81-87
21. Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2014-2050 (opracowana 2014 r.) <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-1,5.html> (ostatni dostęp 26.10.2016 r.).
22. Guitart C., Rapid Drug Desensitization for Hypersensitivity Reactions to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies in the 21st Century, *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 2014, 1:24(2); 72-79.
23. HAS (Haute Autorite de Sante) <http://www.has-sante.fr/>
24. internetowa strona Medycyny Praktycznej. Powierzchnia ciała (stan na 30.08.2016 r.): <http://www.mp.pl/oit/wprakyce/56015.powierzchnia-ciala>
25. internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Komunikaty DGL, Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-grudzień 2013): <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosc/aktualnosc-centrali/komunikat-dgl,6218.html>
26. internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Komunikaty DGL, Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-grudzień 2014): <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosc/aktualnosc-centrali/komunikat-dgl,6698.html>
27. internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Komunikaty DGL, Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-listopad 2015): <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosc/aktualnosc-centrali/komunikat-dgl,6825.html>

28. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Komunikaty DGL, Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-maj 2016): <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6909.html>
29. IRF (Institute for Rational Farmakoterapi) <http://www.irf.dk/en/>
30. Komiyama S. i wsp., Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2015 for the treatment of ovarian cancer including primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer, *Int J Clin Oncol* (2016) 21:435-446
31. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii: <http://onkologia.org.pl/>. [ostatni dostęp dnia: 25.10.2016 r].
32. Litwiński M. i wsp., Częstość występowania i profilaktyka reakcji nadwrażliwości na taksany, *Współczesna Onkologia*, 2002, vol. 6:9, s. 602-606
33. London Cancer North and East. Guidelines for Management of Intravenous Systemic Anti-Cancer Therapy Related Hypersensitivity Reactions including Anaphylaxis. Review Date January 2015.
34. Markman M, Kennedy A, Webster K, Peterson G, Kulp B, Belinson J. Simplified regimen for the prevention of paclitaxel-associated hypersensitivity reactions. *J Clin Oncol*. 1997 Dec;15(12):3517.
35. Markowska J. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące nabłonkowych nowotworów jajnika: raka jajnika oraz guzów o granicznej złośliwości. 2013. Wersja 1.2015.
36. Medical Product Database (Kela, Finlandia): <http://asiointi.kela.fi/> [data dostępu: 25.10.2016]
37. Ministerio de Sanidad y Política Social (Hiszpania): <http://www.msps.es/> [data dostępu: 25.10.2016]
38. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) <https://www.nice.org.uk/>
39. NUEVOHTA. Analiza wpływu na budżet. Deksymetazon fosforanu (*Dexamethasone phosphate SF®*) w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu, Kraków 2016 (praca niepublikowana).
40. NUEVO HTA. Konsultacje z ekspertami medycznymi dotyczące premedykacji przed zastosowaniem paklitakselu. Kraków 2016 r.
41. Ministerstwo Zdrowia. Mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii: <http://www.mapypotrzebzdrowotnych.mz.gov.pl/mapy-potrzeb-zdrowotnych/>
42. Niemieckojęzyczna część Szwajcarii, refundacja deksametazonu; dostęp: data: 25.10.2016 http://ch.oddb.org/de/goc/search/zone/drugs/search_query/dexamethason/search_type/st_oddb#best_result
43. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 1 listopada 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66).
44. Open Drug Database (niemieckojęzyczna część Szwajcarii): <http://ch.oddb.org/> [data dostępu: 25.10.2016]
45. Opinia Rady Przejrzystości nr 23/2016 z dnia 25 stycznia 2016r w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną dexamethasonum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
46. Opinia Rady Przejrzystości nr 364/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aprepitantum, dexamethasonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
47. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac>
48. PBS, refundacja deksametazonu: <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/1291Y-2509C-3472R> dostęp: 3.10.2016
49. PHARMAC (Nowa Zelandia): <http://www.pharmac.govt.nz/> [data dostępu: 25.10.2016]
50. PHARMAC, Proposal for glycopyrronium bromide, dexamethasone phosphate and neostigmine methylsulfate with glycopyrronium bromide, 2015; <https://www.pharmac.govt.nz/assets/consultation-2015-11-23-glycopyrronium-bromide.pdf> dostęp: 28.09.2016
51. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) <http://www.pbs.gov.au/> [data dostępu: 25.10.2016]
52. Picard M., Castells M.C, Re-visiting Hypersensitivity Reactions to Taxanes: A comprehensive Review, *Clinic Rev Allerg Immunol* (2015) 49: 177-191.
53. Porębski G., Woron J., Krzemieniecki K., Reakcje nadwrażliwości i desensytyzacji na leki w onkologii. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2009; 5, 6: 244-249.
54. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) <http://www.pharmac.health.nz/about/committees/ptac>

55. PTOK, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
56. Rekomendacja refundacyjna dla produktu HAS, 2006.
57. Rekomendacje polskiego towarzystwa ginekologii onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. 2015.
58. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
59. Sendo T. Incidence and risk factors for paclitaxel hypersensitivity during ovarian cancer chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* (2005) 56: 91–96.
60. SMC (Scottish Medicines Consortium) <https://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
61. Solensky R. Drug Allergy: An Updated Practice Parameter. *Annals of allergy, asthma & immunology*. Volume 105, October, 2010.
62. Stręć P., Patofizjologia zaburzeń polykania u chorych w podeszłym wieku po operacjach częściowego usunięcia krtani z powodu raka o lokalizacji nagłośniowej, *Gerontologia Polska* 2005, tom 13, nr 2, 88-93
63. Strona Ministerstwa Zdrowia <http://www.mz.gov.pl/leki/produkty-lecznicze>
64. Terlikiewicz J., Makarewicz R., Zaburzenia polykania, *Polska Medycyna Paliatywa* 2003, 2, 1, 31-38
65. Ulotka ze strony FDA dla DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE INJECTION.
66. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.
67. Wyniki badań ankietowych na temat: waga i nadwaga Polaków. Ankieta z udziałem ankierów wywiady bezpośrednie. Wrzesień 2006. http://estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf
68. Wytyczne NCCN, 2016; dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf 2.10.2016.
69. Yanaranop M, Chaithongwongwatthana S. Intravenous versus oral dexamethasone for prophylaxis of paclitaxel-associated hypersensitivity reaction in patients with primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer: A double-blind randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2016 Apr 21.
70. Załącznik C.47. Paclitaxelum – Lek stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.
71. Zielińska-Więczkowska H., Bełtakowski J., Jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową poddanych chemioterapii, *Współczesna Onkologia* (2010) vol. 14; 3; s. 276-280.