

Analiza efektywności
eksperymentalnej (klinicznej)
Dexamethasone phosphate SF[®]
(roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml)
w premedykacji przed stosowaniem
paklitakselu

Analiza Efektywności Klinicznej

Autorzy:

1. SPIS TREŚCI

1.	SPIS TREŚCI	2
2.	INDEKS SKRÓTÓW	4
3.	STRESZCZENIE	7
4.	CEL OPRACOWANIA	12
5.	METODYKA DLA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	13
5.1.	Źródła danych	13
5.2.	Etapy selekcji badań	13
5.3.	Kryteria włączenia i wykluczenia	13
6.	PRZEGLĄD OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	15
7.	METODYKA DLA BADAŃ PIERWOTNYCH	16
7.1.	Ekstrakcja danych	16
7.2.	Źródła danych	16
7.3.	Etapy selekcji badań	18
7.4.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań	18
7.5.	Ocena wiarygodności	21
7.6.	Metody analizy i syntezy danych	21
7.6.1.	Analiza statystyczna	21
7.7.	Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych	23
8.	WYNIKI PRZEGLĄDU EFEKTYWNOŚCI EKSPERYMENTALNEJ	25
8.1.	Zidentyfikowane badania dla ocenianej interwencji	25
9.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI EKSPERYMENTALNEJ DEX I.V. VS DEX P.O.	26
9.1.	Wyniki wyszukiwania	26
9.2.	Metodyka badań	28
9.3.	Populacja	35
9.4.	Interwencja	39
9.5.	Punkty końcowe	41
9.6.	Skuteczność kliniczna	44
9.6.1.	Reakcje nadwrażliwości na paklitaksel (P-HSR)	44
9.6.2.	Objawy reakcji nadwrażliwości na paklitaksel (P-HSR)	47
9.6.3.	Jakość życia	51
9.7.	Bezpieczeństwo	53
9.7.1.	Utrata pacjentów z badania	53
9.7.2.	Zdarzenia niepożądane	54
9.8.	Podsumowanie wyników	56
10.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ DEX I.V.	60
10.1.	Skuteczność praktyczna	63
11.	DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA	65
11.1.	Dane na podstawie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL)	66
11.2.	Dane na temat bezpieczeństwa FDA, EMA, URPL	70
11.2.1.	FDA	70
11.2.1.	EMA	70
11.2.2.	URPL	70
11.3.	Profil bezpieczeństwa deksametazonu na podstawie światowych baz danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych	71
11.3.1.	DAEN (Database of Adverse Event Notifications)	71

11.3.2.	VigiAccess™ (WHO Uppsala Monitoring Centre).....	73
11.3.3.	Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database.....	74
11.3.4.	Food and Drug Administration (baza FAERS).....	75
12.	OGRANICZENIA.....	76
13.	DYSKUSJA.....	77
14.	WNIOSKI KOŃCOWE.....	82
15.	WKŁAD PRACY.....	84
16.	ZAŁĄCZNIKI.....	85
16.1.	Kwestionariusz FACT-O [24].....	85
16.2.	Strategie wyszukiwania.....	87
16.3.	Strategia wyszukiwania (badania niepublikowane).....	94
16.4.	Ocena wiarygodności badań.....	95
16.4.1.	Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych w skali JADAD.....	95
16.4.2.	Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych wg kryteriów Cochrane Handbook.....	96
16.4.3.	Ocena wiarygodności dla badań innych niż randomizowane.....	97
16.4.4.	Skala oceny jakości badań wtórnych (kryteria Cook'a).....	103
16.5.	Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach.....	104
16.6.	Formularz ekstrakcji danych.....	107
17.	LISTA BADAŃ WYKLUCZONYCH.....	108
18.	SPIS TABEL.....	114
19.	SPIS DIAGRAMÓW.....	116
20.	REFERENCJE.....	117

2. Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
AMSTAR	<i>Measurement tool to assess systematic reviews and metaanalysis</i>	Skala oceny jakości przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	<i>The Agency for Health Technology Assessment and Tariff System</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD		Analiza Problemu Decyzyjnego
AUC	<i>Area Under the Curve</i>	Pole powierzchni pod krzywą
bd		Brak danych
BMI	<i>Body mass index</i>	Wskaźnik masy ciała
CEPO	<i>The Comité de l'évolution des pratiques en oncologie</i>	
ChPL		Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	<i>Confidence interval</i>	Przedział ufności
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>	
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>	Jednostka zajmująca się analizą dowodów naukowych (przeglądy systematyczne, metaanalizy danych) oraz ich rozpowszechnieniem
DAEN	<i>Database of Adverse Events Notifications</i>	
DEX	<i>Dexamethasone</i>	Deksametazon fosforanu
DCF	<i>Data Collection Form</i>	Arkusze ekstrakcji danych
dn.		Dnia
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>	Skala sprawności ECOG
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	Europejska Agencja Leków
EWB	<i>Emotional well-being</i>	Dobrostan emocjonalny
FACT	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i>	Funkcjonalna Ocena Terapii Raka
FAERS	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>	
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	Agencja ds. Żywności i Leków
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>	

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
FWB	<i>Functional wellbeing</i>	Dobrostan funkcjonalny
g		Gram
GKS		Glikokortykosteroidy (zamiennie: steroidy, kortykosteroidy)
h	<i>Hours</i>	Godzina
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>	Ocena Technologii Medycznych
ITT	<i>Intention-to-treat</i>	
iv.	<i>Intravenously</i>	Dożylnie
max.	<i>Maximum</i>	Maksymalny
mg		Milligram
msc		Miesiąc
MZ		Ministerstwo Zdrowia
NA	<i>Not applicable</i>	Nie dotyczy
NCI	<i>National Cancer Institute</i>	
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>	
NFZ		Narodowy Fundusz Zdrowia
NNT	<i>Number needed to treat</i>	
NNH	<i>Number needed to harm</i>	
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>	Skala oceny jakości badań obserwacyjnych
OCS	<i>Ovarian cancer subscales</i>	
PAK	<i>Paclitaxel</i>	Paklitaksel
P-HSR	<i>paclitaxel-associated hypersensitivity reaction</i>	Reakcja nadwrażliwości na paklitaksel
PICOS	<i>Population, intervention, comparators, outcomes, study</i>	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne, typ badania
PL		Placebo
p.o.	<i>Per oral</i>	Doustnie
pts	<i>Patients</i>	Pacjenci
PWB	<i>Physical well-being</i>	Dobrostan fizyczny

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
QoL	Quality of Life	Jakość życia
RB	Relative benefit	Korzyść względna
RR	Risk-ratio	Ryzyko względne
RCT	Randomized controlled trial	Randomizowane badanie kliniczne
RTG		Rentgenogram
RWD	Real world data	Dane pochodzące z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej
RWE	Real world evidence	Dowody skuteczności pochodzące z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej
SD	Standard deviation	Odchylenie standardowe
SWB	Social well-being	Dobrostan społeczny
TOI	Trial outcome index	
tyg.		Tygodni
URPL		Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	World Health Organization	Światowa Organizacja Zdrowia
ww.		Wyżej wymienione

3. Streszczenie

Cel analizy

Celem opracowania jest wykazanie, że zastosowanie deksametazonu fosforanu (*Dexamethasone phosphate SF[®]* roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml) w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia (zmniejszenia ryzyka wystąpienia) reakcji nadwrażliwości w populacji dorosłych pacjentów z nowotworem złośliwym wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną i lepszy profil bezpieczeństwa względem deksametazonu podawanego doustnie.

Deksametazon w postaci doustnej (DEX p.o.) uznano za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji (produkt leczniczy *Dexamethasone phosphate SF[®]*).

DEX p.o. 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) [34].

Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w bazach medycznych: *MEDLINE* (przez *PubMed*); *EMBASE*; *Cochrane Library* oraz *CRD*. Sprawdzono również doniesienia ze źródeł takich jak: rejestry badań klinicznych przez *ClinicalTrial.gov*, *clinicaltrialsregister.eu* odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych, czasopisma medyczne: *Journal of Chemotherapy*, *Onkologia Polska*, *Współczesna Onkologia*, *Alergia*, *Alergologia współczesna*, *Ginekologia Polska*, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* oraz strony organizacji: *International Consensus on Drug Allergy International ICAAL (Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology)*, *Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej*, *American Academy of Allergy Asthma & Immunology*, *National Comprehensive Cancer Network*.

Metodyka

Oceny efektywności klinicznej dokonano zgodnie z obowiązującymi wytycznymi AOTMiT, oraz również zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* [1, 18, 41]. Ponadto, analizę kliniczną dostosowano do aktualnych wytycznych AOTMiT z sierpnia 2016 r. [2].

Ocena zgodności niniejszej analizy klinicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań została przedstawiona w załączniku 16.5.

Do analizy efektywności eksperymentalnej włączono randomizowane badania kliniczne, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostały 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, przeszukano 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 zostało przeprowadzone systematyczne wyszukiwanie pod kątem identyfikacji badań obserwacyjnych. Do analizy zostały włączone badania >100 pacjentów w ramieniu DEX (w których interwencją ocenianą stanowi DEX i.v. w dawce 20 mg). Za adekwatny komparator wybrano DEX p.o..

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych umożliwiła skala JADAD. Do oceny badań innych niż randomizowane zastosowano skalę NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*) lub skalę NICE, natomiast ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w skali GRADE. Analiza statystyczna została dokonana zgodnie z zasadami EBM (*Evidence Based Medicine*). Ilościowa synteza wyników badań pierwotnych została wykonana z użyciem programu *Review Manager 5.3*.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 randomizowane próby kliniczne (Yanaranop 2016, Rosenberg 2002), w których porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo ocenianych interwencji u pacjentek z nowotworami ginekologicznymi, u których zastosowano chemioterapię opartą na paklitakselu. Populacja w badaniach jest zgodna z wnioskowanym wskazaniem dla deksametazonu: (dorośle osoby z nowotworem złośliwym, u których ma zostać podana chemioterapia z zastosowaniem paklitakselu (premedykacja przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia (zmniejszenia ryzyka wystąpienia) reakcji nadwrażliwości).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej CEPO 2014 [9] DEX w dawce 20 mg podawany jest dożylnie 30 minut przed podaniem paklitakselu. Wytyczne nie wskazują na konkretny typ nowotworu w premedykacji, tylko uogólniają na wszystkie nowotwory w których stosowany jest paklitaksel. Według ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt wyniki z obu badań (Yanaranop 2016 [48], Rosenberg 2002 [40]) można przełożyć na szerszą populację, czyli pacjentów z nowotworami złośliwymi, którzy otrzymują terapię paklitaksellem. A zatem możemy stwierdzić, że wyniki przeglądu na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych (Yanaranop 2016, Rosenberg 2002) można przełożyć oraz uogólnić na całkowitą populację wnioskowaną, tym bardziej, że nadrzędnym celem stosowania DEX jest zmniejszenie reakcji nadwrażliwości związanej z zastosowaniem paklitakselu, a nie leczenie samej choroby.

Badanie Yanaranop 2016 stanowi randomizowane badanie kliniczne typu *double-blind* przeprowadzone w schemacie grup równoległych, bezpośrednio porównujące DEX i.v. z DEX p.o. w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu u pacjentek z nowotworami ginekologicznymi u których zastosowano chemioterapię opartą na paklitakselu.

W publikacji Rosenberg 2002 opisano również randomizowane badanie kliniczne typu *bifactorial design* analizujące bezpośrednio efektywność kliniczną DEX i.v. w porównaniu z DEX p.o. u pacjentek z nowotworem jajnika po niepowodzeniu leczenia platynami u których także zastosowano chemioterapię opartą na paklitakselu.

W obu analizowanych badaniach premedykacja składała się z podania deksametazonu oraz leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptorów H₂. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych w analizowanych badaniach klinicznych schematy podawania premedykacji przed paklitaksellem są prawidłowe oraz zgodne z polską praktyką kliniczną.

Przedstawiony okres obserwacji w badaniach jest wystarczający do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanego leku. Z kolei wyniki są przedstawione dla klinicznie istotnych punktów końcowych, które zostały potwierdzone przez ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt.

Spośród zidentyfikowanych prób klinicznych oceniających efektywność DEX i.v. w populacji docelowej (Yanaranop 2016, Rosenberg 2002), badanie Yanaranop 2016 charakteryzuje się najwyższą wiarygodnością pod względem metodologicznym. W skali JADAD otrzymało 5 punktów czyli wskazuje na wysoką wiarygodność badania (opis randomizacji, zaślepienia, utrat pacjentów z badania). Z kolei badanie Rosenberg 2002 charakteryzowało się niższą wiarygodnością i otrzymało 3 punkty w skali JADAD ze względu na brak zaślepienia. Ponadto, należy podkreślić, iż głównym celem badania Rosenberg 2002 było wykazanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa paklitakselu, a ocena premedykacji deksametazonem stanowiła dodatkowy cel. W związku z powyższym możemy stwierdzić, że badanie Yanaranop 2016 jest kluczowym (głównym) badaniem włączonym do analizy klinicznej, a jego wyniki będą podstawą analizy efektywności kosztowej.

Skuteczność kliniczna

Głównym punktem końcowym analizowanym w badaniach była reakcja nadwrażliwości po podaniu paklitakselu (P-HSR), która była oceniana po 1 cyklu terapii paklitaksem (Yanaranop 2016) lub po okresie obserwacji wynoszącym: mediana 5,7 do 7 cykli terapii paklitaksem (Rosenberg 2002). Sposób definiowania reakcji nadwrażliwości w badaniu Yanaranop 2016 brał pod uwagę stopnie nasilenia reakcji, które zostały sklasyfikowane zgodnie z *National Cancer Institute (NCI), Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. Z kolei w badaniu Rosenberg 2002 również reakcje nadwrażliwości przedstawiono w zależności od ich nasilenia przy czym nie wskazano jaką klasyfikację do ich oceny zastosowano. Ponadto, w badaniu Yanaranop 2016 analizowano jakość życia po 28 dniach.

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych reakcje nadwrażliwości na paklitaksel są najważniejszym punktem końcowym z perspektywy analizowanego problemu klinicznego.

- ❖ **Reakcje nadwrażliwości na paklitaksel (P-HSR):** W badaniu Yanaranop 2016 częstość występowania reakcji nadwrażliwości ogółem po podaniu 1 cyklu chemioterapii zawierającej paklitaksel była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (DEX i.v. vs DEX p.o.) i wynosiła od 17,9% do 19,1%. Zbliżone wyniki uzyskano w badaniu Rosenberg 2002 w którym okres obserwacji był dłuższy, gdzie częstość występowania P-HSR ogółem była również porównywalna pomiędzy grupami (DEX i.v.: 24,2% vs DEX p.o.: 22,6%). W badaniu Yanaranop 2016 odnotowano wyłącznie 1 przypadek poważnej P-HSR u 62-letniej kobiety, która otrzymała DEX i.v. gdzie wszystkie objawy poważnej P-HSR ustąpiły po podaniu leków ratunkowych. Z kolei w publikacji Rosenberg 2002 obserwowano P-HSR 3 i 4 stopnia nasilenia tylko u 5% pacjentów w obu analizowanych grupach. W obu badaniach obliczone ryzyka względne nie wykazały istotności statystycznej wyników, co tym samym została spełniona hipoteza równoważności w badaniu Yanaranop 2016, czyli DEX i.v. posiada porównywalną skuteczność kliniczną w zmniejszaniu reakcji nadwrażliwości jak DEX p.o..
- ❖ **Objawy reakcji nadwrażliwości na paklitaksel:** W badaniu Yanaranop 2016 najczęściej odnotowywaną reakcją nadwrażliwości było nadciśnienie, które wystąpiło u około 14% pacjentów w obu grup terapeutycznych (DEX i.v. vs DEX p.o.). Ponadto, obserwowano ból w klatce piersiowej oraz tachykardię. Z kolei w badaniu Rosenberg 2002 najczęściej obserwowano reakcje skórne (16,0% do 18,2%). W obu badaniach w przypadku pozostałych objawów odsetki były niskie i zbliżone w obu porównywanych grupach (DEX i.v. vs DEX p.o.). Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w częstości występowania poszczególnych objawów P-HSR. Obliczone parametry ryzyka względnego (RR) nie wykazują istotności statystycznej wyników.
- ❖ **Jakość życia:** W badaniu Yanaranop 2016 nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (DEX i.v. vs DEX p.o.) dla wszystkich punktów dotyczących jakości życia (dobrostan fizyczny, dobrostan społeczny, dobrostan emocjonalny, dobrostan funkcjonalny, wskaźnik TQI, podskale specyficzne dla nowotworu jajnika (OCS), kwestionariusz FACT-O, kwestionariusz FACT-G). Natomiast wykazano, iż stosowanie zarówno DEX i.v. jak i DEX p.o. związane było z istotną statystycznie poprawą wskaźników dotyczących jakości życia po 28 dniach względem wartości wyjściowych.

Bezpieczeństwo

- ❖ **Utrata pacjentów z badania:** W badaniu Yanaranop 2016 nie odnotowano przypadków utrat pacjentek z badania. Z kolei w publikacji Rosenberg 2002 częstość utrat pacjentek z badania z powodu wystąpienia reakcji nadwrażliwości była niska i wynosiła 3% w obu analizowanych grupach terapeutycznych (DEX i.v. vs DEX p.o.). Obliczone ryzyko względne z badania Rosenberg 2002 nie wykazuje istotności statystycznej wyniku.
- ❖ **Zdarzenia niepożądane związane z zastosowaniem deksametazonu:** W badaniu Yanaranop 2016 większą liczbę zdarzeń niepożądanych (podrażnienia żołądka, zwiększony apetyt, rozstępy na skórze i bezsenność) odnotowano w grupie pacjentek, które otrzymały DEX w postaci doustnej niż DEX w postaci dożylniej. Jednak obliczone dla nich ryzyko względne nie wykazały istotności statystycznej wyników. Wyjątek stanowi trądzik, gdzie wykazano statystycznie wyższą częstość jego występowania w grupie DEX p.o. Obliczone ryzyko względne dla trądziku wynosi: 0,20 (95% CI: 0,06; 0,68) oznacza to, iż ryzyko wystąpienia trądziku w grupie pacjentów leczonych DEX i.v. stanowi 20% tego ryzyka w grupie DEX p.o. Wyniki są istotne na korzyść ocenianej interwencji.

Analiza skuteczności praktycznej DEX i.v.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 4 badania obserwacyjne analizujących skuteczność praktyczną deksametazonu podawanego w dawce 20 mg w postaci dożylniej przed wlewem paklitakselu. Odnaleziono 1 badanie z grupą kontrolną (Kwon 2002 [25]) oraz 3 badania bez grupy kontrolnej (Kosmas 2006 [23], Markman 1999 [28], Micha 1998 [29]).

Częstość występowania reakcji nadwrażliwości ogółem różniła się w badaniach obserwacyjnych i oscylowała od 2,2% do 17,3%. W większości badań obserwacyjnych obserwowano niższy odsetek HSR ogółem w porównaniu do odsetka HSR w randomizowanych badaniach klinicznych. Ciężkie HSR po zastosowaniu DEX i.v. występowały rzadko. W badaniu Kwon 2002, w których porównywano DEX i.v. vs DEX p.o. uzyskano lepsze wyniki dla DEX p.o. niż DEX i.v. Większość odnotowanych HSR była o łagodnym nasileniu (1-2 stopień), a częstość występowania ciężkich HSR wynosiła 7,3% (Kwon 2002). Należy zaznaczyć, iż badania (Kwon 2002, Markman 1999, Micha 1998) miały charakter retrospektywny i mogły nie uwzględniać wszystkich czynników zakłócających (m.in. heterogeniczność populacji, inne okresy podawania DEX). Ponadto, autorzy publikacji Kwon 2002 sami wskazują, iż odnotowane reakcje nadwrażliwości w grupie DEX i.v. były sklasyfikowane jako łagodne, które nie prowadziły do zgonu pacjenta.

Autorzy badania Kwon 2002 wskazują na potrzebę przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych. Należy podkreślić, iż zidentyfikowane RCT i przedstawione badania w analizie efektywności klinicznej potwierdziły, iż DEX i.v. jest tak samo skuteczny jak DEX p.o. w redukcji reakcji nadwrażliwości na paklitaksel.

Podsumowując, analiza skuteczności na podstawie badań obserwacyjnych wykazała, iż DEX i.v. jest skuteczny w redukcji reakcji nadwrażliwości u pacjentów bez względu na rodzaj nowotworu, u których zastosowano leczeniem paklitakselem.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Dexamethasone phosphate SF® w trakcie leczenia deksametazonem mogą wystąpić działania niepożądane, które są znacząco zależne od dawki i czasu trwania leczenia oraz dla których w związku z tym nie jest możliwe określenie częstości ich występowania. Podczas krótkotrwałego leczenia deksametazonem (tak jak w przypadku premedykacji) ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest niskie.

Podczas miejscowego podania mogą wystąpić miejscowe podrażnienie oraz objawy nietolerancji (uczucie gorąca, długotrwały ból). Należy podkreślić, iż zidentyfikowane działania niepożądane w ChPL dotyczą w większości przypadków długotrwałego stosowania DEX.

Z kolei przeprowadzona analiza bezpieczeństwa na podstawie zagranicznych baz danych zgłoszeń działań niepożądanych (DAEN, FDA, VigiAccess™, DAEN, Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database), wykazała, że najczęściej zgłaszano zaburzenia psychiczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit.

Wnioski:

Na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej dla DEX i.v. w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu dowiedziono, iż DEX i.v. wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną w zmniejszeniu ryzyka reakcji nadwrażliwości na paklitaksel niezależnie od jej stopnia nasilenia w porównaniu do DEX p.o.

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała znamiennej statystycznej różnicy wyników pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (DEX i.v. vs DEX p.o.) dla wszystkich punktów końcowych z zakresu analizy skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa. Wyjątek stanowi częstość występowania trądziku, gdzie uzyskano znamiennej statystycznej mniej przypadków w grupie DEX i.v. w porównaniu do grupy DEX p.o.

Analiza skuteczności praktycznej również potwierdziła, wysoką skuteczność DEX i.v. w redukcji reakcji nadwrażliwości na paklitaksel. Deksametazon jest skutecznym lekiem wykorzystywanym w wielu obszarach terapeutycznych. Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej [9] jest również jedynym glikokortykosteroidem stosowanym w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu.

Przewagą DEX i.v. jest jego praktyczne zastosowanie, co z kolei może przełożyć się na wysoki compliance. Schemat podawania DEX w postaci doustnej jest mniej wygodny dla pacjentów, ponieważ należy go wziąć 12 i 6 h przed podaniem paklitakselu. Ponadto, im wyższa dawka GKS tym większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

W badaniu *Yanaranop 2016* pacjenci stosujący DEX p.o. skarżyli się częściej na: podrażnienie ze strony żołądka, metaliczny smak w ustach, zwiększone łaknienie, trądzik, bezsenność i wahania nastroju. Ponadto, niestosowanie się do zaleceń lekarza (np. pominięcie 1 dawki DEX przed podaniem chemioterapii) może doprowadzić do sytuacji zagrażającej życiu [48].

W Polsce DEX w postaci doustnej dostępny jest wyłącznie w opakowaniu po 0,5 mg i 1 mg. Zgodnie z wytycznymi powinien być on podawany w dawce 20 mg 12 i 6 h przed podaniem paklitakselu, co wiąże się z zażyciem aż 40 lub 80 tabletek leku przed podaniem chemioterapii. Z kolei DEX w postaci dożylniej podawany jest w dawce 20 mg wyłącznie raz 30 min przed podaniem wlewu paklitakselu. Stosowanie tak dużej liczby tabletek może wiązać się z problemami zarówno dla pacjentów, jaki i pracowników opieki medycznej.

- 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. W tym kontekście warto zwrócić również uwagę na problemy z przelicykaniem 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% [45]. Dodatkowo, częstość rozpoznawania zaburzeń połykania jest znacząco wyższa u chorych w starszym wieku niż u młodych [44]. 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 przelicykaniem [39].
- Nieprzestrzeganie zasad – pacjenci zapominają o zażywaniu leków doustnych [16]. Podawanie DEX p.o. może wiązać się z niskim *compliance*. Personel medyczny może również niewystarczającym stopniu poinformować pacjentów o znaczeniu stosowania leków ściśle z zaleceniami [16]. Niestosowanie się do zaleceń lekarza (np. pominięcie 1 dawki DEX p.o. przed podaniem chemioterapii) może doprowadzić do sytuacji zagrażającej życiu [48]. 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 [27].
- 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 [16].
- Działania niepożądane – Całkowita dawka (40 mg deksametazonu) może wywoływać u pacjenta ryzyko działań niepożądanych, takich jak łagodna utrata pamięci, bezsenność, depresja, słabość mięśni proksymalnych [16]. Dodatkowo im wyższa dawka GKS, tym może więcej wystąpić działań niepożądanych.
- Brak elastyczności – konieczność premedykacji DEX p.o. stosowanej dużo wcześniej przed rozpoczęciem chemioterapii może powodować, że pacjent, który musi pokonać daleki dystans do klinik onkologicznych, może być zmuszony spędzić więcej dni w szpitalu [16].
- Koszty podawania DEX i.v. – mimo, iż aktualnie refundowany jest tylko DEX p.o., to zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych [32] szpitale decydują się na podawanie pacjentom DEX i.v. w związku z tym wiąże się to z ponoszeniem dodatkowych kosztów przez szpital.
- Koszty hospitalizacji związane z wystąpieniem ciężkiej reakcji nadwrażliwości – Zgodnie z opinią ekspercką [32] w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości na paklitaksel, zostaje przerwana infuzja leku, a pacjent jest hospitalizowany.

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 pacjentek może to być jedyna szansa skutecznego leczenia [26].

Refundacja dla produktu *Dexamethasone phosphate SF®* umożliwi pacjentom bezpieczne leczenie chorób nowotworowych z zastosowaniem paklitakselu.

Wnioski

4. Cel opracowania

Celem opracowania jest wykazanie, że zastosowanie deksametazonu fosforanu (*Dexamethasone phosphate SF[®] roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml*) w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia (zmniejszenia ryzyka wystąpienia) reakcji nadwrażliwości w populacji dorosłych pacjentów z nowotworem złośliwym wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną i lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do deksametazonu podawanego doustnie.

Deksametazon w postaci doustnej uznano za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji (produkt leczniczy *Dexamethasone phosphate SF[®]*). Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane procedury, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [41], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1, 2] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodne z wytycznymi klinicznymi oraz opinią ekspertów klinicznych).

Analiza została przygotowana zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego opartą na standardach *Cochrane Collaboration* [18], wytycznych AOTMiT [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem 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. [41] Ponadto, uwzględniono kluczowe zagadnienia z najnowszych wytycznych AOTMiT 2016 r. [2].

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Sun-Farm Sp. z o.o.*

5. Metodyka dla opracowań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz Rozporządzeniem MZ 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 [41] systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych.

5.1. Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w takich bazach medycznych jak:

- ❖ *MEDLINE* (przez *PubMed*);
- ❖ *EMBASE*;
- ❖ *Cochrane Library*;
- ❖ *CRD* (*Center for Reviews and Dissemination*) składającą się z: *DARE* (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*); *NHS EED* (*NHS Economic Evaluation Database*); *Health Technology Assessment* (*HTA*) *Database*.

Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 25.10.2016 r.

5.2. Etapy selekcji badań

Pierwszy etap doboru opracowań wtórnych obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór opracowań wtórnych przeprowadzony został w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. Dobór opracowań wtórnych do analizy wykonywany był niezależnie przez dwóch analityków. Niezgodność pomiędzy analitykami rozwiązywana była na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej.

5.3. Kryteria włączenia i wykluczenia

W rozdziale 6 zostaną wskazane opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji oraz analizowanej interwencji.

Kryteria włączenia:

- ❖ Populacja: dorosłe osoby (≥ 18 r.ż.) 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 dożylnej w dawce 20 mg podawany 30 minut przed wlewem paklitakselu;
- ❖ Komparator: Deksametazon w postaci doustnej w dawce 20 mg podawany 12 i 6 godzin przed wlewem paklitakselu;
- ❖ Punkty końcowe: przeglądy systematyczne analizujące istotne punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej: reakcje nadwrażliwości; jakość życia; zdarzenia niepożądane związane z zastosowaniem deksametazonu.
- ❖ Przegląd należy uznać za systematyczny, jeśli spełnia 4 spośród 5 poniższych kryteriów (Cook 1997) [12]. Szczegółowy opis kryteriów znajduje się w załączniku 16.4.4

Kryteria wyłączenia:

- ❖ Opracowania uwzględniające punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki lub farmakodynamiki;
- ❖ Poglądowy charakter publikacji.

Przegląd uznany za systematyczny zostanie oceniony za pomocą skali AMSTAR [21, 42]. Skalę AMSTAR charakteryzują trzy poziomy jakości metodologicznej [2]:

- ≥ 9 punktów – przegląd systematyczny wysokiej jakości;
- ≥ 5 punktów – przegląd systematyczny średniej jakości;
- < 5 punktów – przegląd systematyczny niskiej jakości.

6. Przegląd opracowań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz Rozporządzeniem MZ 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 [41] systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w takich bazach medycznych jak *MEDLINE* (przez *PubMed*); *EMBASE*; *Cochrane Library* oraz *CRD*. W rozdziale zostaną wskazane opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i analizowanych interwencji.

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających założone kryteria włączenia.

7. Metodyka dla badań pierwotnych

Ocena efektywności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z obowiązującymi wytycznymi AOTMiT [1] oraz z Rozporządzeniem 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 [41] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* [18]. Ponadto, analizę kliniczną dostosowano do aktualnych wytycznych AOTMiT z sierpnia 2016 [2].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) została przedstawiona w osobnym dokumencie [33].

7.1. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona według opracowanego wcześniej formularza i wykonana niezależnie przez dwie osoby.

7.2. Źródła danych

Strategie wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. W strategii nie zastosowano filtrów. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji alternatywnej. W przypadku ocenianej interwencji jaką jest deksametazon w postaci dożylniej zastosowano szerszą strategię obejmującą ocenianą interwencję we wszystkich możliwych drogach podawania leku.

Na poziomie selekcji abstraktów zastosowano ograniczenie do publikacji w języku: polskim, angielskim. Strategie wyszukiwania w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 16.2.

Wyszukiwanie dla ocenianej interwencji przeprowadzono do dnia 25.10.2016 r.

W celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano następujące bazy medyczne:

- ❖ MEDLINE (przez PubMed);
- ❖ EMBASE;

❖ *Cochrane Library;*

Sprawdzono również doniesienia ze źródeł takich jak:

- ❖ Przegląd rejestrów klinicznych: www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu (wyniki zostały przedstawione w załączniku 16.3 oraz w rozdziale 7.7);
- ❖ Odniesień bibliograficznych zawartych w publikacjach dotyczących badań klinicznych;
- ❖ Czasopisma medyczne: *Journal of Chemotherapy*, *Onkologia Polska*, *Współczesna Onkologia*, *Alergia*, *Alergologia współczesna*, *Ginekologia Polska*, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*;
- ❖ Strony organizacji: *International Consensus on Drug Allergy International ICAAL (Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology)*, *Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej*, *American Academy of Allergy Asthma & Immunology*, *National Comprehensive Cancer Network*.
- ❖ Konsultacje z ekspertami medycznymi.¹ [32].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1, 2] oraz z Rozporządzeniem 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 [41] należy przedstawić pełny profil oceny bezpieczeństwa dla ocenianej technologii medycznej w tym informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne w tym celu przeszukano również strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków) [13], FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) [14] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) [46].

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

- Database of Adverse Event Notifications (DAEN)* [4];
- Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database* [6],
- VigiAccess™ (WHO)* [5];
- Food and Drug Administration (baza FAERS)* [3].

Dane odnoszące się do skuteczności praktycznej zostaną oparte na wiarygodnych i rzetelnych badaniach prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world data*, *RWD*; *real world evidence*, *RWE*). Mogą to być badania prospektywne oraz retrospektywne (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne oraz bazy danych, w tym rejestry pacjentów, bazy danych płatnika oraz innych podmiotów) [2].

7.3. Etapy selekcji badań

Pierwszy etap doboru badań obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. Dobór badań do analizy wykonywany był niezależnie przez dwóch analityków. Niezgodność pomiędzy analitykami rozwiązywana była na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej.

7.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

W tabelach poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy dotyczące analizowanej interwencji (DEX *i.v.*) zgodne ze schematem PICOS.

Tabela 1 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Parametr	Efektywność kliniczna	Komentarz
Kryteria włączenia	Populacja: ❖ 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).	Wnioskowana populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym oraz z wnioskami o refundację, dla których opracowano analizy HTA dla przedmiotowego produktu leczniczego (<i>Dexamethasone phosphate SF*</i>).
	Interwencja: ❖ Deksametazon w postaci dożylniej (DEX <i>i.v.</i>) w dawce 20 mg podawany 30 minut przed wlewem paklitakselu	Dawka ocenianej interwencji zgodna z ChPL produktów zawierających substancję czynną paklitaksel oraz wytycznymi klinicznymi.
	Komparator: ❖ Deksametazon w postaci doustnej (DEX <i>p.o.</i>) w dawce 20 mg podawany 12 i 6 godzin przed wlewem paklitakselu.	Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne, zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi), jak i został skonsultowany oraz potwierdzony opiniami ekspertów medycznych.
	Punkty końcowe: Włączone zostaną badania, w których analizowane będą	Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie

Parametr	Efektywność kliniczna	Komentarz
	<p>następujące istotne klinicznie punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ reakcje nadwrażliwości na paklitaksel; ❖ objawy reakcji nadwrażliwości; ❖ jakość życia; ❖ zdarzenia niepożądane związane z zastosowaniem deksametazonu; ❖ utraty pacjentów z badania. 	<p>celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz opinii ekspertów medycznych.</p>
	<p>Rodzaj badania:</p> <p>Analiza efektywności eksperymentalnej (klinicznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Randomizowane badania kliniczne <p>Do analizy zostaną włączone badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.</p> <p>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</p> <p>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.</p> <p>W celu identyfikacji działań/zdarzeń niepożądanych występujących rzadko i które nie zostały zaobserwowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, zostaną przeszukane światowe bazy danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FDA (baza FAERS); • Database of Adverse Event Notifications (DAEN); • Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database; • The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb; • VigAccess™ (WHO Uppsala Monitoring). <p>Analiza skuteczność praktyczna</p> <p>Analiza skuteczności praktycznej zostanie oparta na identyfikacji badań prospektywnych oraz retrospektywnych (pragmatyczne próby kliniczne randomizacją, badania obserwacyjne oraz bazy danych, w tym rejestry pacjentów, bazy danych płatnika oraz innych podmiotów). Do analizy zostaną włączone badania >100 pacjentów w ramieniu DEX (w których interwencję ocenianą stanowi DEX i.v. w dawce 20 mg).</p>	<p>Do analizy zostaną włączone badania o najwyższej dostępnej wiarygodności.</p>
	<p>Filtry: Tak</p>	<p>1) Językowe: angielski, polski, niemiecki, francuski</p>
Kryteria wykluczenia	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Populacja pacjentów niezgodna ze wskazaniem zawartym we wniosku o refundację. <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ DEX podawany w postaci doustnej; ❖ DEX podawany w innej dawce <p>Rodzaj badania (analiza efektywności eksperymentalnej):</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Badania pierwotne bez randomizacji; ❖ Badania przedkliniczne; ❖ Opis przypadku (case study); ❖ Publikacja w języku innym niż predefiniowany; 	

Parametr	Efektywność kliniczna.	Komentarz
	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Badania w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze. <p><u>Rodzaj badania (analiza skuteczności praktycznej)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Badania obserwacyjne poniżej 100 pts. w ramieniu DEX; ❖ Badania w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze. 	

7.5. Ocena wiarygodności

Wiarygodność wewnętrzna

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną przez AOTMiT [1, 2].

Ocena wiarygodności badań uwzględniała następujące narzędzia:

- ❖ dla randomizowanych badań klinicznych - skala JADAD [20] oraz wg kryteriów przedstawionych w *Cochrane Handbook* 2011 [18] przy użyciu programu *Review Manager* 5.3
- ❖ dla badań obserwacyjnych z grupą kontrolną - kwestionariusz NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*) [47];
- ❖ dla badań niekomparatywnych - skala NICE [43].

Szczegółowy opis poszczególnych narzędzi zamieszczono w załączniku 16.4

Ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) [17].

Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna czyli określenie jak wyniki z badań włączonych do analizy efektywności eksperymentalnej można odnieść do codziennej praktyki klinicznej oceniono pod kątem: reprezentatywności populacji w badaniach klinicznych w stosunku do populacji docelowej; podobieństwa ocenianej interwencji do tej stosowanej w praktyce klinicznej; zbieżności wyników obserwowanych w badaniach klinicznych z wynikami oczekiwanymi w praktyce [1, 2].

7.6. Metody analizy i syntezy danych

Wykonana została narracyjna/tabelaryczna synteza danych dotyczących metodyki, populacji (z uwzględnieniem podgrup), interwencji, wyników dotyczących skuteczności (istotne klinicznie punkty końcowe) i bezpieczeństwa z uwzględnieniem parametrów statystycznych.

7.6.1. *Analiza statystyczna*

Ilościowa synteza badań pierwotnych została wykonana w programie *Review Manager* 5.3.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz *Cochrane Collaboration* do oceny danych dychotomicznych obliczono parametry względne [1, 2, 18]:

- Ryzyko względne (ang. *relative risk* – RR) lub korzyść względną (ang. *relative benefit* - RB);

W przypadku, gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie obliczono parametry bezwzględne [18]:

- NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*)

Parametry względne oraz bezwzględne zostały przedstawione wraz z 95% przedziałem ufności (CI, ang. *confidence interval*) i/lub poziomem istotności [1, 18].

W przypadku braku zdarzenia w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metoda Peto (ang. *Peto odds ratio*) [18].

Do oceny danych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD, ang. *mean difference*) wraz z 95% przedziałem ufności. W zależności od dostępności danych obliczano różnicę średnich zmian końcowych lub/i różnicę średnich zmian względem wartości wyjściowych [18].

W analizie do obliczeń brakujących SD średnich zmian oraz różnicy średnich zmian (MD) pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi wykorzystano opracowany arkusz kalkulacyjny.

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej, wyniki prezentowano w formie opisowej (liczby i odsetki pacjentów) oraz w oparciu o obliczenia przeprowadzone przez autorów badań.

7.7. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych

Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: „*dexamethasone AND paclitaxel*”.

Rejestr clinicaltrials.gov [37]

W wyniku przeszukiwania rejestru (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono łącznie 31 badań, z czego 2 z nich dotyczyło premedykacji przed stosowaniem paklitakselu.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane na temat zidentyfikowanych badań, spełniających kryteria włączenia.

Tabela 2 Zidentyfikowane badania w rejestrze www.clinicaltrials.gov

ID badania	Tytuł	Populacja	Interwencje	Rodzaj badania	Status badania
NCT02349763	<i>Dexamethasone Regimens for Prophylaxis of Paclitaxel-associated Hypersensitivity Reaction (DEPARO)</i>	Pacjenci z nowotworami złośliwymi (prewencja - reakcje nadwrażliwości na paklitaksel)	DEX i.v. vs DEX p.o.	RCT, double-blind, III faza	Oczekiwanie na rozpoczęcie rekrutacji do badania
NCT01797991	<i>Comparison of Two Regimens of Dexamethasone in the Prevention of Hypersensitivity Reactions to Paclitaxel, a Pilot Study (DEXEL-RH)</i>	Pacjenci z nowotworami złośliwymi (prewencja - reakcje nadwrażliwości na paklitaksel)	DEX i.v. vs DEX p.o.	RCT, double-blind	Zakończone

Badanie o numerze NCT02349763 stanowi randomizowane badanie kliniczne, które już jest opublikowane i zostanie włączone do analizy efektywności klinicznej (publikacja: *Yanaranop 2016*). Z kolei wyniki z próby klinicznej NCT01797991 zostały zaprezentowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego (*Bourque 2014*) w związku z czym nie zostanie ona włączona do analizy efektywności eksperymentalnej z powodu niespełnienia kryteriów włączenia ze względu na brak pełnego tekstu. Ze względu, iż jest ono randomizowanym badaniem klinicznym, osoby tworzące raport HTA będą starały się skontaktować z autorami abstraktu w celu uzyskania dokładniejszych danych z badania. W przypadku braku uzyskania szczegółowych danych zostanie ono pokrótce opisane w dyskusji.

Rejestr clinicaltrialsregister.eu [38]

W wyniku przeszukiwania rejestru (www.clinicaltrialsregister.eu) odnaleziono łącznie 9 badań, z czego żadne z nich nie spełniało predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy efektywności eksperymentalnej.

Szczegółowe informacje dotyczące strategii wyszukiwania w rejestrach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu przedstawiono w załączniku (16.3).

8. Wyniki przeglądu efektywności eksperymentalnej

8.1. Zidentyfikowane badania dla ocenianej interwencji

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 3 883 abstraktów, wśród których 2 badania pełnotekstowe (2 publikacje) spełniające kryteria włączenia do analizy głównej. Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia zostały przedstawione na diagramie PRISMA [31], zgodnym z zaleceniami QUOROM [30]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był całkowity.

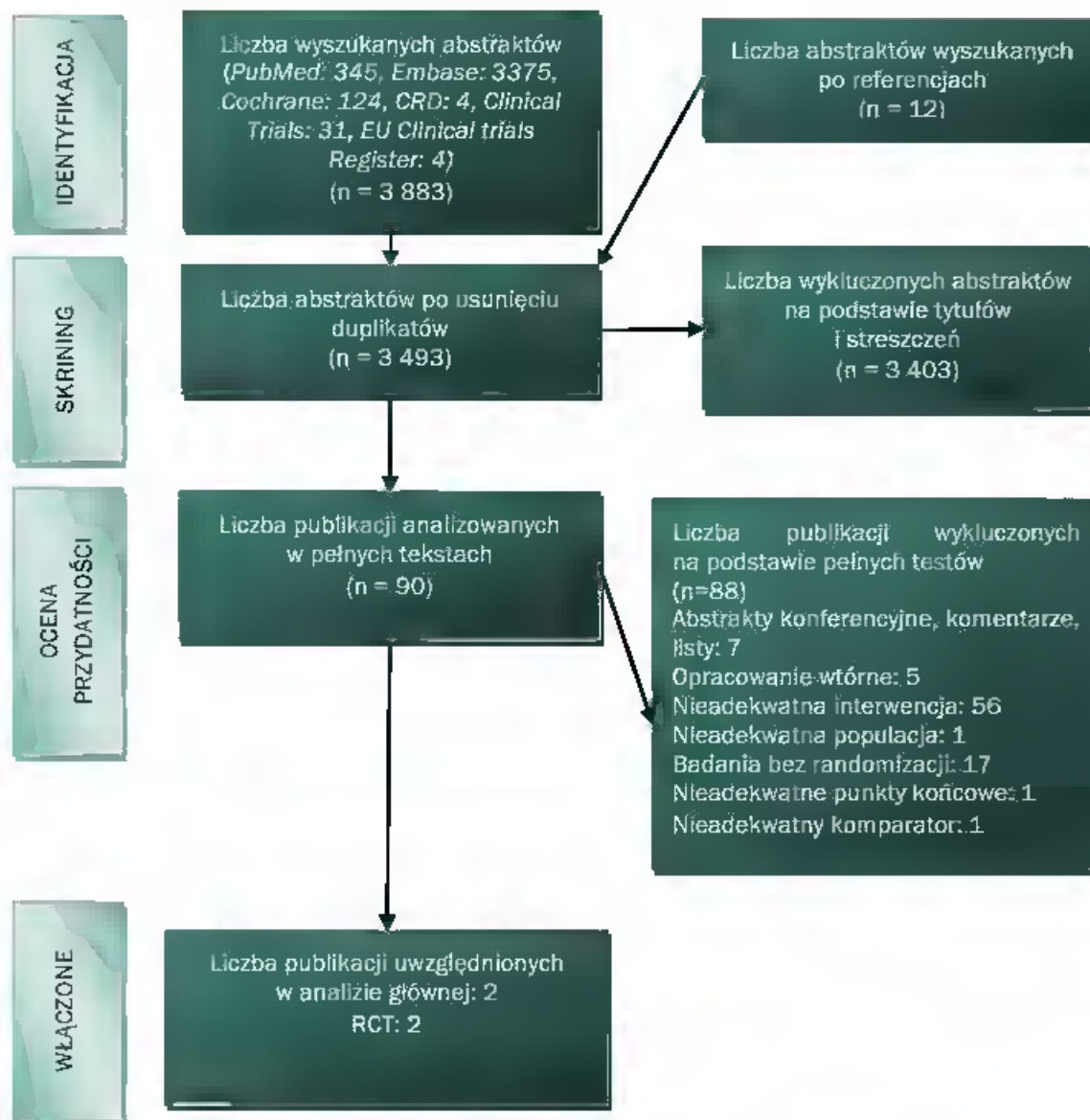


Diagram 1 Diagram opisujący proces selekcji badań zgodnie z zaleceniami PRISMA [31].

9. Analiza efektywności eksperymentalnej DEX *i.v.* vs DEX *p.o.*

9.1. Wyniki wyszukiwania

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne (*Yanaranop 2016*) [48] w schemacie grup równoległych oraz (*Rosenberg 2002*) typu *bifactorial* [40] bezpośrednio porównujące deksametazon podawany w postaci dożylniej (DEX *i.v.*) z deksametazonem podawanym doustnie (DEX *p.o.*) w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu zmniejszenia łagodzenia (ryzyka występowania) reakcji nadwrażliwości na tek u pacjentek z nowotworami złośliwymi.

Ponadto, odnaleziono 1 RCT (*Bourque 2014*) [10] oceniające bezpośrednio DEX *i.v.* vs DX *p.o.* w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w populacji pacjentów z nowotworem złośliwym. Zidentyfikowane badanie cechuje niska wiarygodność wewnętrzna ponieważ jest ono przedstawione wyłącznie w postaci abstraktu i zawiera szczątkowe wyniki (brak spełnienia predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy). Ze względu, iż stanowi ono randomizowane badanie kliniczne, osoby tworzące raport HTA próbowały skontaktować się z autorami abstraktu w celu uzyskania dokładniejszych danych z badania. W trakcie tworzenia analizy nie uzyskano szczegółowych danych, zatem badanie pokrótce opisano w dyskusji.

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym zamieszczonym w ChPL produkt *Dexamethasone Phosphate SF®* 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 (GKS) celem leczenia i (lub) łagodzenia objawów choroby podstawowej [11].

Populacja docelowa, której dotyczy wniosek refundacyjny obejmuje 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.

W ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 2 badania spełniające kryteria włączenia do analizy, w których deksametazon był oceniany w populacji pacjentek z nowotworami ginekologicznymi (jajnika, jajowodu i otrzewnej).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej CEPO 2014 [9] DEX w dawce 20 mg podawany jest dożylnie 30 minut przed podaniem paklitakselu. Wytyczne nie wskazują na konkretny typ nowotworu w premedykacji, tylko uogólniają na wszystkie nowotwory, w których stosowany jest paklitaksel. Według ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt wyniki z obu badań (*Yanaranop 2016, Rosenberg 2002*) można przełożyć na szerszą populację, czyli dorosłych pacjentów z nowotworami złośliwymi, którzy poddawani są terapii paklitakselem.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz opinie ekspertów medycznych wyniki efektywności klinicznej dla DEX i.v. na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych (*Yanaranop 2016, Rosenberg 2002*) możemy odnieść do populacji całkowitej (czyli zgodnej z wnioskiem refundacyjnym i ChPL). Tym bardziej, należy podkreślić, iż nadrzędnym celem podawania DEX jest wpływ na zmniejszenie reakcji nadwrażliwości, które związane są z zastosowaniem paklitakselu, a nie leczenie samego nowotworu.

9.2. Metodyka badań

W tabeli poniżej zaprezentowano metodykę badań (Yanaranop 2016, Rosenberg 2002) włączonych do analizy efektywności eksperymentalnej (klinicznej).

Tabela 3 Metodyka badań (Yanaranop 2016, Rosenberg 2002)

Metodyka	Opis	Yanaranop, 2016
ID badania/nazwa	Yanaranop 2016 (NCT 02349763)	
Sponsor	Rajawathi Hospital	
Status/publiczności	Yanaranop M, Chaitrongwongwarthana 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, Sep;12(3):289-99.	
Miejsce badania	Tajlandia (jednośrodkowe)	
Rodzaj i typ badania	Randomizowane badanie kliniczne w schemacie grup równoległych, podwójne zaślepienie (double-blind) Klasyfikacja AOTMIT: II A	
Okres obserwacji	28 dni (± 3 dni)	
Populacja	Populacja zgodna z zarejestrowanym wskazaniem oraz zapropionowanym wskazaniem refundacyjnym.	288 pacjentek z nowotworem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, które zostały poddane terapii paclitaksellem
Intervencja	Schemat podawania zgodny z wytycznymi klinicznymi, z CHPL dla produktów zawierających substancję paclitakseli oraz CHPL dla produktu Dexamethasone Phosphate Sp [®]	Deksametazon w dawce 20 mg podawany dożylnie 30 minut przed podaniem paclitakselu.

Metodyka	Opis	
Komparator	Wybór DEX p.o. jako komparatora spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu), jak i zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi).	Deksametazon w dawce 20 mg podawany doustnie 12 i 6 godzin przed podaniem paklitakselu
Efekty zdrowotne	Zgodne z wytycznymi CEPO oraz z zidentyfikowanymi opracowaniami analizującymi zastosowanie premedykacji w nadwrażliwości na taksanu.	<ul style="list-style-type: none"> - Reakcje nadwrażliwości ogółem (stopnia: 1, 2 i 3); - Inne działania niepożądane związane z chemioterapią; - Utrata pacjentów z badania; - Zdarzenia niepożądane związane z zastosowaniem deksametazonu. - Jakość życia.
Opis metody (randomizacji)	Tak	Randomizacja komputerowa ze stratyfikacją ze względu na: wiek (18 do 50 lat lub 51 do 71 lat) i BMI (≤ 25 lub > 25 kg/m ²).
Opis metody zaślepienia	Tak	Double-blind (podwójne zaślepienie)
Zaślepienie	Tak	Pacjenci oraz osoby oceniające wyniki nie znali kodu alokacji do grup terapeutycznych.
Testowana hipoteza	Tak	Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania hipotezy equivalence „równoważność”. W celu wykrycia 10% różnicy w częstości występowania reakcji nadwrażliwości pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi potrzebne jest włączenie 130 pacjentów do każdej grupy terapeutycznej przy mocy testu wynoszącym 0,8.
Wielkość próby	Tak	Biorąc pod uwagę 10% utratę pacjentów z badania potrzebne jest włączenie 144 pacjentów. Ostateczna wielkość próby wynosiła 288 pacjentów.
Ukrycie kodu alokacji	Tak	Pacjenci oraz osoby oceniające wyniki nie znali kodu alokacji do grup terapeutycznych.
Utrata pacjentów	Tak	Spośród 288 pacjentów którzy zostali poddani ocenie przed randomizacją 7 pacjentek nie zostało włączonych do badania. 5 z powodu niespełnienia kryteriów włączenia (1 pt.- przedizolacja doustnie, 1 pt.- ocieralność umysłowa, 3 pts. stosowało wcześniej PAK). 2 pts. nie włączono do badania z powodu braku

Metodyka	Opis
	Wyrażenia zgody na udział w badaniu. Po randomizacji do badania nie utracono żadnego pacjenta.
Populacja ITT	Tak Wyniki dla analizy skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione dla populacji ITT czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów do badania.
JADAD	5/5 Badanie cechuje się najwyższą wiarygodnością. W sposób precyzyjny w publikacji opisano metodę randomizacji, opis zaślepienia, utratę pacjentów z badania.
Rosenberg 2002	
ID badania/nazwa	Rosenberg 2002
Sponsor	Brak informacji
Stan u publicznienia	Rosenberg P. Randomized Trial of Single Agent Facitaxel Given Three Weeks and with Peroral Versus Intravenous Steroid Premedication to Patients with Ovarian Cancer Previously Treated with Platinum. <i>Acta Oncologica</i> Vol. 41, No. 5, pp. 418–424. 2002.
Miejsce badania	Szwecja (10 ośrodków)
Rodzaj i typ badania	Randomizowane badanie kliniczne (bifactorial design) Klasyfikacja AOTMIIT: II A
Okres obserwacji	27 msc. (7-47 msc.); mediana cykli podania paklitakselu: 5, 7 do 7 cykli
Populacja	Populacja zgodna z zarejestrowanym wskazaniem oraz zaproponowanym wskazaniem refundacyjnym. 208 pacjentek z nowotworem jajnika po niepowodzeniu leczenia platynami, poddane terapii paklitaksellem.
Interwencja	Schemat podawania zgodny z wytycznymi klinicznymi, z CNPL dla produktów zawierających substancję paklitaksel oraz CNPL dla produktu Dexamethasone Phosphate Sp [®] . Deksametazon w dawce 20 mg podawany dożylnie 30 minut przed podaniem paklitakselu.

Metodyka	Opis	
Komparator	Wybór DEX p.o. jako komparatora spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu), jak i zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi).	Deksametazon w dawce 20 mg podawany doustnie 12 i 6 godzin przed podaniem paklitakselu
Efekty zdrowotne	Zgodne z wytycznymi CEPO oraz z zidentyfikowanymi przeglądaniami analitycznymi zastosowanie premedykacji w nadwrażliwości na taksany.	Reakcje nadwrażliwości ogółem (stopnia: 1, 2, 3 i 4)
Opis metody randomizacji	Tak	Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na oporność na leczenie platynami (nawroty ≤ 6 msc., nawroty >6 msc.). Przy czym dotyczy to wyłącznie randomizacji do grup paklitakselu a nie do grup deksametazonu.
Opis metody zaślepienia	Brak	
Zaślepienie	Brak informacji	
Testowana hipoteza	Brak informacji	
Wielkość próby	Tak	Częstość występowania reakcji nadwrażliwości u pacjentów stosujących DEX p.o. oszacowano na 34%. W celu wykazania 30% różnicy pomiędzy grupą DEX (v a DEX p.o. potrzebne jest włączenie 350 pacjentów do badania.
Ukrycie kodu alokacji	Tak	Randomizacja wraz ze stratyfikacją została przeprowadzona przez ośrodek w Sztokholmie, co sugeruje utajenie kodu randomizacji.
Utrata pacjentów	Tak	Po 9 tygodniach leczenia łącznie utracono 52 pacjentów, 32 pts z grupy stosującej PAK (raz na tydzień) oraz 20 pts. stosującej PAK (po 3 tygodnie). Z powodu wystąpienia reakcji nadwrażliwości u 3% pts. w obu grupach (DEX (v vs DEX p.o.) zaprzestano podawania paklitakselu.

Metodyka	Opis	
Populacja ITT	Nie	Reakcje nadwrażliwości na paklitaksel zostały przedstawione jako punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa. Zgodnie z informacją zawartą w publikacji analiza bezpieczeństwa została przedstawiona dla wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę paklitakselu.
JADAD	3/5 punktów	Średnia wiarygodność badania ze względu na brak informacji o podwójnym zaślepieniu.

Spośród zidentyfikowanych prób klinicznych oceniających efektywność DEX *i.v.* w populacji docelowej (*Yanaranop 2016*, *Rosenberg 2002*), badanie *Yanaranop 2016* charakteryzuje się najwyższą wiarygodnością pod względem metodologicznym. W skali JADAD otrzymało 5 punktów, co wskazuje na wysoką wiarygodność badania (opis randomizacji, zaślepienia, utraty pacjentów z badania). Z kolei badanie *Rosenberg 2002* charakteryzowało się niższą wiarygodnością i otrzymało 3 punkty w skali JADAD ze względu na brak zaślepienia. Ponadto, badanie *Rosenberg 2002* zostało zaprojektowane w celu wykazania efektywności klinicznej paklitakselu, natomiast ocena deksametazonu stanowiła dodatkowy cel badania.

W związku z powyższym możemy stwierdzić, że badanie *Yanaranop 2016* jest kluczowym (głównym) badaniem włączonym do analizy klinicznej, a jego wyniki będą podstawą analizy efektywności kosztowej.

W badaniu *Rosenberg 2002* pacjentów zrandomizowano podwójnie czyli do grup paklitakselu podawanego raz na tydzień lub co 3 tygodnie oraz następnie wszystkich pacjentów przydzielono losowo do grup DEX *i.v.* lub DEX *p.o.*

Wyłącznie w badaniu *Yanaranop 2016* wyniki analizowano w populacji ITT czyli dla wszystkich zrandomizowanych do badania pacjentów. Z kolei w publikacji *Rosenberg 2002* reakcje nadwrażliwości na paklitaksel zostały przedstawione jako punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa. Zgodnie z informacją zawartą w publikacji analiza bezpieczeństwa została przedstawiona dla wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę paklitakselu.

Przeprowadzona analiza wiarygodności włączonych badań na podstawie kryteriów przedstawionych w *Cochrane Handbook 2011* stwierdziła brak czynników mogących obniżyć wiarygodność ocenianego badania *Yanaranop 2016*. Za potencjalne źródło błędów w badaniu *Rosenberg 2002* uznano brak informacji na temat zastosowanej reguły alokacji pacjentów, zaślepienie personelu lub pacjenta, zaślepienie podczas oceny punktów końcowych oraz niekompletność danych.

Szczegółowe dane zawarto na poniższych diagramach.

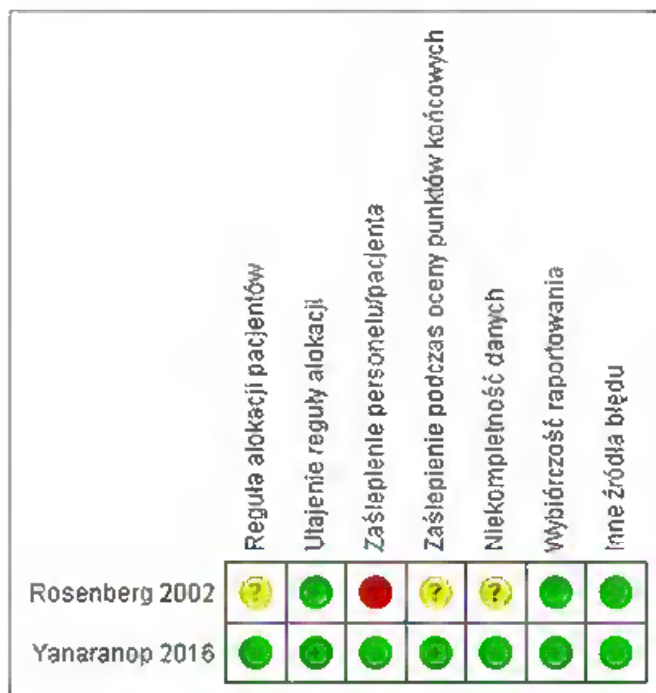


Diagram 2 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy (Yanaranop 2016, Rosenberg 2002)

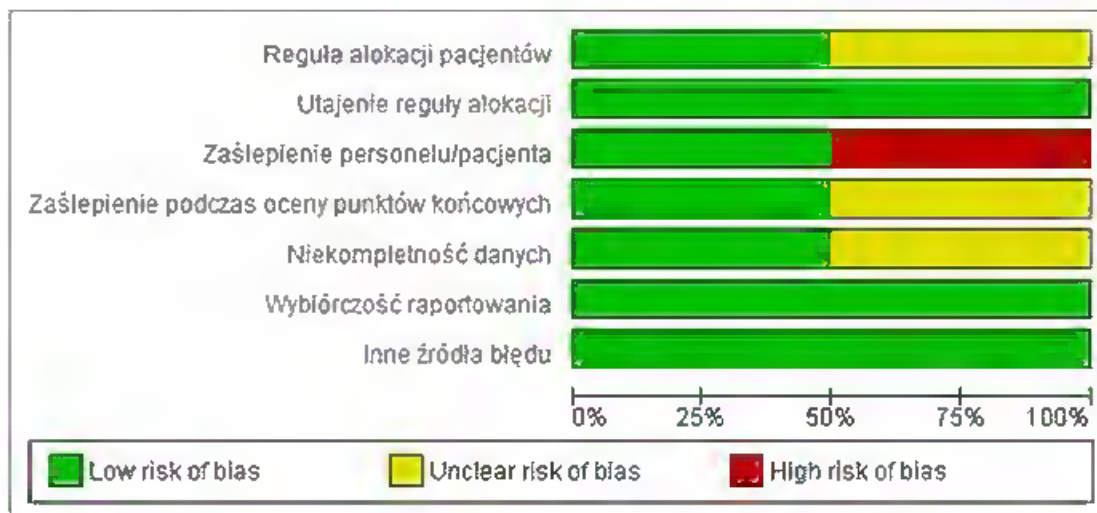


Diagram 3 Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (Yanaranop 2016, Rosenberg 2002)

9.3. Populacja

W tabeli poniżej zaprezentowano kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do analizy (Yanaranop 2016, Rosenberg 2002).

Tabela 4 Kryteria włączenia i wykluczenia z badań

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Yanaranop 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w wieku od 18 do 70 lat; • Pacjentki z pierwotnym nowotworem jajnika, jajowodu lub otrzewnej potwierdzonym badaniem histopatologicznym oraz cytologicznym; • Ocena stanu ogólnego od 0 do 2 punktów w skali ECOG oraz parametry życiowe w normie (temperatura ciała 36,5-37,5 °C, ciśnienie tętnicze 90/60-140/90 mmHg, tętno (60-100 uderzeń/min) i częstotliwość oddychania (12-20 oddechów/min); • Prawidłowa funkcja szpiku kostnego, nerek i wątroby (poziom hemoglobiny ≥ 10 g/dl, poziom leukocytów ≥ 3000/ml, bezwzględna liczba neutrofilii ≥ 1500/ml, liczba płytek krwi $\geq 100 000$/ml, stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 2,0$ mg/dl, poziom bilirubiny $\leq 1,5$, górnej granicy normy, poziom fosfatazy alkalicznej i transaminazy glutaminiano - szczawiooctanowej w surowicy ≤ 3 górnej granicy normy); • Pacjentki, które są w stanie wypełnić cały kwestionariusz dotyczący jakości życia (QoL) oraz kwestionariusz FACT-O; • Pisemna zgodna na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsza terapia paklitaksellem lub docetaksellem w historii choroby; • Alergia na taksony lub analogi platyny; • Alergia na GKS, ranitydynę oraz difenhydraminę; • Leczenie systemowe podczas ostatniego tygodnia przed włączeniem do badania; • Ciężka nietolerancja na laktozę; • Alergia na produkty zawierające olej rybcy: cyklosporyna, diazepam, teniposide, propofol.
Rosenberg 2002	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci od 18 do 75 lat; • Pacjenci z potwierdzonym histopatologicznie nabłonkowym nowotworem jajnika; • Nie więcej niż 1 leczenie platynami zakończone niepowodzeniem (progresa lub nawrót choroby) przed włączeniem do badania; • Choroba potwierdzona klinicznie i/lub radiologicznie oraz prawidłowy stan fizjologiczny i ogólny pacjenta (bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 2,0 \times 10^9$, poziom kreatyniny $\leq 1,25$ górnej granicy normy, całkowity poziom bilirubiny $\leq 1,25$ górnej granicy normy, ≥ 60 punktów w skali Karnofsky'ego, przewidywany czas przeżycia ≥ 12 tygodni). 	<ul style="list-style-type: none"> • Arytmia komorowa lub przedsionkowa lub zastoinowa niewydolność serca, medycznie kontrolowany lub udokumentowany zawał serca w ciągu 6 miesięcy lub blokada serca 2 lub 3 stopnia; • Współistniejąca motoryczna lub sensoryczna neurotoksyczność stopnia 2 zgodna z kryteriami WHO.

Tabela 5 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Yanaranop 2016)

Parametr		DEX i.v.	DEX p.o.
Liczba pacjentów, N		140	141
Średni wiek pacjentki w latach, (SD)		54,3 (9,4)	53,8 (9,0)
Średnia masa ciała w kg, (SD)		56,4 (12,9)	55,8 (11,1)
Średni wzrost w cm, (SD)		153,6 (5,6)	153,8 (6,2)
Średni wskaźnik BMI w kg/m ² , (SD)		23,9 (5,3)	23,6 (4,6)
Choroby współistniejące, n (%)	Ogółem	61 (43,6)	53 (37,6)
	Nadciśnienie	39 (27,9)	34 (24,1)
	Cukrzyca	20 (14,3)	25 (17,7)
	Choroby tarczycy	5 (3,6)	8 (5,7)
	Inne*	12 (8,6)	15 (10,6)
Nowotwór, n (%)	Jajnika	132 (94,3)	135 (95,7)
	Jajowodu	3 (2,1)	2 (1,4)
	Otrzewnej	5 (3,6)	4 (2,8)
Klasyfikacja stopnia zaawansowania według FIGO, n (%)	Wczesny (I-II)	61 (43,6)	56 (39,7)
	Zaawansowany (III-IV)	75 (53,6)	78 (55,3)
	Nawracający	4 (2,9)	7 (5,0)
Typ histologiczny, n (%)	Surowiczy	36 (25,7)	34 (24,1)
	Śluzowy	10 (7,1)	14 (9,9)
	Endometrialny	30 (21,4)	36 (25,5)
	Jasakomórkowy	29 (20,7)	29 (20,6)
	Przejściowokomórkowy	1 (0,7)	1 (0,7)
	Gruczolowy ^a	10 (7,1)	11 (7,8)
	Mieszany-gruczolowy	4 (2,9)	4 (2,8)
	Gruczolowy (wg badania cytologicznego) ^b	20 (14,3)	12 (8,5)
Klasyfikacja histologiczna, n (%)	Wysokozróżnicowany	23 (19,2)	23 (17,8)
	Średnierzóżnicowany	16 (13,3)	18 (14,0)
	Niskozróżnicowany	81 (67,5)	88 (68,2)
Stopień sprawności wg skali ECOG, n (%)	0	85 (60,7)	83 (58,9)
	1	51 (36,4)	56 (39,7)
	2	4 (2,9)	2 (1,4)
Nieprawidłowe RTG klatki piersiowej, n (%)		13 (9,3)	12 (8,5)
Wodobrzusze, n (%)		26 (18,6)	19 (13,5)
Zabiegi chirurgiczne, n (%)	Cytologia	20 (14,3)	12 (8,5)
	Biopsja tkankowa	2 (1,4)	4 (2,8)
	Suboptymalny zabieg	28 (20,0)	31 (22,0)

Parametr		DEX i.v.	DEX p.o.
	chirurgiczny		
	Optymalny zabieg chirurgiczny	90 (64,3)	94 (66,7)
Ciemioterapia, n (%)	Neoadjuwantowa	22 (15,7)	16 (11,3)
	Adjuwantowa	111 (79,3)	119 (84,4)
	Paliatywna	7 (5,0)	6 (3,5)

*dyslipidemia, choroba niedokrwienna serca, nowotwór piersi, zakażenie wirusem HIV, astma, przewlekła choroba obturacyjna płuc, schizofrenia; ^niesprecyzowany; BMI- wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); FIGO - Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów (ang. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*); ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*)

Ze względu na zastosowanie w badaniu Rosenberg 2002 podwójnej randomizacji, charakterystyki wyjściowe zostały przedstawione łącznie dla wszystkich analizowanych grup terapeutycznych.

Tabela 6 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Rosenberg 2002)

Parametr		PAK (raz na tydzień) DEX i.v./ DEX p.o. N=105	PAK (co 3 tyg.) DEX i.v./ DEX p.o. N=103
Mediana wieku w latach, (zakres)		59 (37-74)	60 (40-76)
Stan sprawności wg WHO, n	0	57	56
	1	40	33
	2	8	14
Oporność na terapię platynami (nawrót choroby po 6 msc. od pierwszej chemioterapii), n	Tak	57	51
	Nie	48	52
Wielkość guza, n	≤ 2 cm	7	11
	2-5 cm	34	26
	5-10 cm	30	26
	≥ 10 cm	33	40
	Nieznany	1	0
Stopień parestezji wg WHO, n	0	92	91
	1	13	12

W obu badaniach populację stanowiły pacjentki z nowotworem jajnika (Rosenberg 2002, Yanaranop 2016) lub nowotworem jajowodu i otrzewnej (Yanaranop 2016). Przy czym do badania Rosenberg 2002 włączono pacjentki z nowotworem jajnika po niepowodzeniu leczenia platynami.

Wiek pacjentek w obu badaniach był zbliżony i wynosił od 54 do 60 lat.

W badaniach pacjentki zakwalifikowane do obu analizowanych grup terapeutycznych (DEX *i.v.* vs DEX *p.o.*) nie różniły się między sobą pod względem cech demograficznych i klinicznych.

Populacja docelowa, której dotyczy wniosek refundacyjny obejmuje 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 wystąpienia ryzyka) reakcji nadwrażliwości.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej CEPO 2014 [9] DEX w dawce 20 mg podawany jest dożylnie 30 minut przed podaniem paklitakselu. Wytyczne nie wskazują na konkretny typ nowotworu w premedykacji, tylko uogólniają na wszystkie nowotwory w których stosowany jest paklitaksel. Według ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt wyniki z obu badań (Yanaranop 2016, Rosenberg 2002) można przełożyć na szerszą populację, czyli pacjentów z nowotworami złośliwymi leczonymi paklitakselem.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje możemy stwierdzić, iż populacja zawarta w analizowanych badaniach zawiera się w populacji wskazanej w ChPL jak i wniosku refundacyjnym.

9.4. Interwencja

Opis interwencji ocenianej we włączonych badaniach (*Yanaranop 2016*, *Rosenberg 2002*) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7 Charakterystyka interwencji (*Yanaranop 2016*, *Rosenberg 2002*)

Badanie	Opis interwencji	Okres obserwacji
<i>Yanaranop 2016</i>	Pacjentów losowo przydzielono do 2 grup terapeutycznych: <ul style="list-style-type: none"> • DEX i.v. deksametazon w dawce 20 mg podawany dożylnie 30 minut przed podaniem paklitakselu; • DEX p.o. deksametazon w dawce 20 mg podawany doustnie 12 i 6 godzin przed podaniem paklitakselu. 	28 dni
<i>Rosenberg 2002</i>	Pacjentów losowo przydzielono do 2 grup terapeutycznych: <ul style="list-style-type: none"> • DEX i.v. deksametazon w dawce 20 mg podawany dożylnie 30 minut przed podaniem paklitakselu; • DEX p.o. deksametazon w dawce 20 mg podawany doustnie 12 i 6 godzin przed podaniem paklitakselu. 	27 msc.

W badaniu *Yanaranop 2016* pacjentów zrandomizowano do 2 grup terapeutycznych: 1) deksametazon w dawce 20 mg podawany doustnie 12 i 6 godzin przed podaniem paklitakselu oraz placebo (roztwór soli fizjologicznej) w postaci dożylnej 30 minut przed podaniem paklitakselu oraz 2) placebo w postaci doustnej podawane 12 i 6 godzin przed podaniem paklitakselu oraz deksametazon w dawce 20 mg podawany dożylnie 30 minut przed podaniem paklitakselu.

Ponadto, wszyscy chorzy otrzymywali również 50 mg ranitydyny w postaci dożylnej oraz 50 mg difenhydraminy również w postaci dożylnej podawane 30 minut przed wlewem paklitakselu. Następnie pacjentki otrzymały paklitaksel w dawce 175 mg/m² i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1., a następnie karboplatynę w dawce według (AUC 5 mg/ml na minutę) we wlewie 30 minutowym.

Z kolei w badaniu *Rosenberg 2002* pacjentów, którzy losowo zostali przydzieleni do grup paklitakselu, następnie zrandomizowano do premedykacji doustnej lub dożylnej deksametazonem. Dodatkowo wszystkim pacjentom podawano klemastynę w dawce 2 mg i cymetydynę w dawce 300 mg (lub ranitydynę w dawce 50 mg) w postaci dożylnej 30 minut przed wlewem paklitakselu. Po zastosowaniu premedykacji pacjentom podawano paklitaksel w dawce 67 mg/m² raz na tydzień lub paklitaksel 200 mg/m² co 3 tygodnie.

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych oba schematy podawania premedykacji przed paklitakselem są prawidłowe.

W badaniu *Yanaranop 2016* przedstawiono również schemat postępowania w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości.

W przypadku gdy wystąpiły jakakolwiek objawy lub oznaki reakcji nadwrażliwości podczas podawania paklitakselu, infuzja była natychmiastowo zatrzymywana i oceniano ciężkość nasilenia reakcji.

- ❖ W przypadku wystąpienia łagodnych P-HSR podawano leki antyhistaminowe (dożylnie) oraz kortykosteroidy, a następnie wznawiano podawanie paklitakselu w powolnym wlewie.
- ❖ W przypadku wystąpienia poważnych P-HSR podawano leki ratunkowe (np. wazopresory, leki rozszerzające oskrzela). W razie konieczności stosowano również intubację dotchawiczą i resuscytację.
- ❖ Postępowanie po wystąpieniu poważnych P-HSR może obejmować: zmianę paklitakselu na inną chemioterapię niezawierającą taksanów, paklitaksel z albuminą lub docetaksel, odwrażliwianie lub rezygnacja z paklitakselu i kontynuacja tylko leczeniem karboplatiną.

Wyniki dla głównego punktu końcowego jakim są reakcje nadwrażliwości na paklitaksel (P-HSR) w badaniu *Yanaranop 2016* podane są po 1 cyklu paklitakselu, z kolei w publikacji *Rosenberg 2002* nie podano dokładnej informacji po jakim czasie oceniano reakcje nadwrażliwości przy czym mediana cykli wynosiła od 5,7 do 7. Zgodnie z odnalezionymi dowodami naukowymi *Boulangier 2014* reakcje nadwrażliwości pojawiają się najczęściej w ciągu kilku pierwszych minut od podania leku. U 95% przypadków reakcje występują podczas 1 lub 2 infuzji [9].

Biorąc pod uwagę powyższe informacje możemy stwierdzić, iż schemat podawania DEX i.v. jest zgodny z ChPL dla produktów zawierających substancję paklitaksel, z ChPL dla DEX, z wytycznymi klinicznymi oraz potwierdzony przez ekspertów klinicznych zaangażowanych w niniejszy projekt. Natomiast przedstawiony okres obserwacji w badaniach możemy uznać za wystarczający do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanego leku.

9.5. Punkty końcowe

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie punktów końcowych, które zostaną przedstawione w ocenie skuteczności klinicznej DEX *i.v.* vs DEX *p.o.*

Tabela 8 Charakterystyka punktów końcowych (Yanaranop 2016, Rosenberg 2002)

Badanie	Opis	Sposób przedstawienia wyników
Skuteczność kliniczna		
Reakcje nadwrażliwości ogółem oraz w zależności od stopnia nasilenia wg CTCAE		
Yanaranop 2016	<p>Liczba i odsetek pacjentów w których wystąpiły P-HSR ogółem lub w zależności od stopnia nasilenia po 1 cyklu paklitakselu.</p> <p><u>Definicje</u></p> <p>Reakcje nadwrażliwości związane z zastosowaniem paklitakselu (P-HSR) obejmowały zaczerwienienie twarzy wysypkę, świąd, pokrzywkę, ból pleców tachykardię bradykardię, nadciśnienie tętnicze niedociśnienie tętnicze oraz skurcz oskrzeli. Stopnie nasilenia reakcji nadwrażliwości zostały sklasyfikowane zgodnie z <i>National Cancer Institute (NCI), Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i>.</p> <p>Wszystkie P-HSR 1 lub 2 stopnia wg CTCAE zdefiniowane zostały jako reakcje nadwrażliwości o łagodnym nasileniu.</p> <p>Poważne P-HSR zdefiniowane jako ≥ 3 stopnia nasilenia wg CTCAE (1 lub więcej z następujących objawów: obrzęk naczynioruchowy lub niedociśnienie [ciśnienie skurczowe 80 mm/Hg] wymagające podania wazopresora skurcz oskrzeli wymagający podania leków rozszerzających oskrzela lub uogólniona pokrzywka). Powyższa definicja punktu końcowego wskazuje na duży stopień nasilenia reakcji co pozwala na zakwalifikowanie ich ciężkich P-HSR.</p>	<p>Liczba i odsetek pacjentów</p> <p>RB/RR (95% CI)</p>
Reakcje nadwrażliwości (1-4 stopnia nasilenia)		
Rosenberg 2002	<p>Liczba i odsetek reakcji nadwrażliwości związanych z zastosowaniem paklitakselu o stopniu nasilenia od 1-4.</p>	<p>Liczba i odsetek pacjentów</p> <p>RB/RR (95% CI)</p>
Objawy reakcji nadwrażliwości na paklitaksel		
Yanaranop 2016	<p>Liczba i odsetek pacjentów w których wystąpiły poszczególne objawy reakcji nadwrażliwości na paklitaksel takie jak: zaczerwienienie skóry, świąd pokrzywka, ból w klatce piersiowej, tachykardia, nadciśnienie, niedociśnienie, skurcz oskrzeli.</p>	<p>Liczba i odsetek pacjentów</p> <p>RB/RR (95% CI)</p>
Rosenberg 2002	<p>Liczba i odsetek pacjentów w których wystąpiły: reakcje skórne (1-4 ,lub 3-4 stopnia nasilenia), uogólniona pokrzywka (1-4 ,lub 3-4 stopnia nasilenia), duszności (1-4 ,lub 3-4 stopnia nasilenia), niewydolność oddechowa wymagająca leczenia (1-4 lub 3-4 stopnia nasilenia), niedociśnienie (1-4</p>	<p>Liczba i odsetek pacjentów</p> <p>RB/RR (95% CI)</p>

Badanie	Omówienie	Sposób przedstawienia wyników
	stopnia nasilenia).	
Jakość życia		
<i>Yanaranop 2016</i>	<p>Jakość życia wg kwestionariusza FACT-O składającego się z 39 pozycji w tym 27 ogólnych modułów z kwestionariusza FACT-G zawierającego domeny dotyczące dobrostanu fizycznego (PWB), dobrostanu społecznego (FWB), dobrostanu emocjonalnego (EWB) oraz dobrostanu funkcjonalnego (FWB).</p> <p>Jakość życia określona wg wskaźnika TOI wyliczono z uwzględnieniem wyników w podskalach dobrostanu fizycznego, społecznego, emocjonalnego i funkcjonalnego oraz podskal specyficznych dla nowotworu jajnika (OCS).</p> <p>Jakość życia oceniona wg podskal specyficznych dla nowotworu jajnika (OCS).</p> <p>Pacjentki poproszono o wypełnienie kwestionariusza w dniu randomizacji (czyli wartość wyjściowa) oraz po 28 dniach od momentu rozpoczęcia badania.</p> <p>Wyniki zostały przedstawione jako średnia zmiana względem wartości wyjściowych po 28 dniach oraz jako różnica średnich zmian.</p>	<p>Średnia zmiana względem wartości wyjściowych,</p> <p>Różnica średnich zmian</p> <p>Wartość statystyczna p</p>
Bezpieczeństwo		
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowaniem deksametazonem		
<i>Yanaranop 2016</i>	<p>Liczba i odsetek pacjentów u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z premedykacją deksametazonem.</p> <p>Do zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem deksametazonu zaliczono: podrażnienie żołądka, metaliczny smak w ustach, rozstępy na skórze, zwiększony apetyt, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej na twarzy, górnej części pleców i brzucha, trądzik, bezsenność, zmiany nastroju.</p> <p>Uczestniczki badania wypełniały samodzielnie dzienniczek w którym wypisywały zdarzenia niepożądane po zastosowaniu deksametazonu, które wystąpiły w ciągu pierwszych 7 dni od momentu podania leku.</p>	<p>Liczba i odsetek pacjentów</p> <p>RB/RR (95% CI)</p>
Utrata pacjentów badania		
<i>Yanaranop 2016</i>	Rezygnacje z badania ogółem.	Opisowo
<i>Rosenberg 2002</i>	Rezygnacje z leczenia z powodu wystąpienia reakcji nadwrażliwości na paklitaksel.	<p>Liczba i odsetek pacjentów</p> <p>RB/RR (95% CI)</p>

Głównym punktem końcowym analizowanym w badaniach były reakcje nadwrażliwości po podaniu paklitakselu (P-HSR), które były oceniane po 1 cyklu terapii (*Yanaranop 2016*) lub po okresie obserwacji wynoszącym: mediana 5,7-7 cykli terapii paklitakselem (*Rosenberg 2002*). Sposób

definiowania reakcji nadwrażliwości w badaniu *Yanaranop 2016* brał pod uwagę stopnie nasilenia reakcji, które zostały skasyfikowane zgodnie z *National Cancer Institute (NCI), Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. Z kolei w badaniu *Rosenberg 2002* również reakcje nadwrażliwości przedstawiono w zależności od ich nasilenia przy czym nie wskazano jaką klasyfikację do ich oceny zastosowano.

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych reakcje nadwrażliwości na paklitaksel są najważniejszym punktem końcowym z perspektywy analizowanego problemu klinicznego.

Biorąc pod uwagę powyższe, reakcje nadwrażliwości na paklitaksel są kluczowym punktem końcowym w omawianej jednostce chorobowej i będą stanowić główny punkt końcowy w analizie klinicznej oraz będzie na nim oparta analiza efektywności kosztowej.

W badaniu *Yanaranop 2016* analizowano również jakość życia po 28 dniach, która jest w szczególności istotna w kontekście omawianych jednostek chorobowych. Samo zdiagnozowanie choroby nowotworowej obniża jakość życia, a konieczność stosowania chemioterapii i możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości w znaczny sposób obniża jakość życia pacjentów, a także negatywnie wpływa na ich stan zdrowia psychicznego [49].

W analizie bezpieczeństwa w badaniu uwzględniono *Yanaranop 2016*: utraty pacjentów z badania, zdarzenia niepożądane związane z zastosowaniem deksametazonu.

W badaniu *Rosenberg 2002* nie oceniono bezpieczeństwa analizowanych leków (DEX *i.v.* vs DEX *p.o.*). Podano wyłącznie utraty pacjentów z badania z powodu wystąpienia reakcji nadwrażliwości.

Wszystkie ww. punkty końcowe zostały potwierdzone przez ekspertów medycznych jako istotne klinicznie w kontekście omawianego problemu zdrowotnego, w którym nadrzędnym celem jest zmniejszenie liczby reakcji nadwrażliwości na paklitaksel.

9.6. Skuteczność kliniczna

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne (*Yanaranop 2016*, *Rosenberg 2002*) bezpośrednio porównujące DEX *i.v.* vs DEX *p.o.* w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu zmniejszenia reakcji nadwrażliwości na ten lek.

Spośród zidentyfikowanych prób klinicznych oceniających efektywność DEX *i.v.* w populacji docelowej (*Yanaranop 2016*, *Rosenberg 2002*), badanie *Yanaranop 2016* charakteryzuje się najwyższą wiarygodnością pod względem metodologicznym. W skali JADAD otrzymało 5 punktów, co wskazuje na wysoką wiarygodność badania (opis randomizacji, zaślepienia, utrat z badania). Z kolei badanie *Rosenberg 2002* charakteryzowało się niższą wiarygodnością i otrzymało 3 punkty w skali JADAD ze względu na brak zaślepienia. Ponadto, badanie *Rosenberg 2002* zostało zaprojektowane w celu wykazania efektywności klinicznej paklitakselu, natomiast ocena deksametazonu stanowiła dodatkowy cel badania.

W związku z tym możemy stwierdzić, iż badanie *Yanaranop 2016* jest kluczowym (głównym) badaniem włączonym do analizy klinicznej, a jego wyniki będą podstawą analizy efektywności kosztowej.

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych ocenianych w publikacjach *Yanaranop 2016*, *Rosenberg 2002*.

- Reakcje nadwrażliwości na paklitaksel ogółem (P-HSR);
- Reakcje nadwrażliwości w zależności od stopnia nasilenia (1-4);
- Objawy reakcji nadwrażliwości na paklitaksel;
- Jakość życia wg kwestionariusza FACT-O, FACT-G, wskaźnika TOI oraz podskal specyficznych dla nowotworu jajnika (OCS).

Według autorów badania *Yanaranop 2016* wyniki zostały przedstawione dla wszystkich pacjentek, które przyjęły przynajmniej jeden raz analizowane leki po randomizacji do badania. Przy czym jak wskazują dane z publikacji wyniki zostały przedstawione dla populacji ITT, czyli dla wszystkich pacjentek włączonych do badania.

9.6.1. Reakcje nadwrażliwości na paklitaksel (P-HSR)

W badaniach (*Yanaranop 2016*, *Rosenberg 2002*) oceniono reakcje nadwrażliwości na paklitaksel ogółem oraz w zależności od stopnia nasilenia. Szczegółowe definicje analizowanych punktów końcowych zamieszczono w rozdziale 9.5.

Tabela 9 Wyniki skuteczności klinicznej (P-HSR ogółem oraz w zależności od stopnia nasilenia) DEX *i.v.* vs DEX *p.o.* w premedykacji przed zastosowaniem paklitakselu (*Yanaranop 2016, Rosenberg 2002*)

Badanie	P-HSR	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	RR (95%)*	GRADE
<i>Yanaranop 2016</i>	Ogółem	1 cykl	DEX <i>i.v.</i>	140	25 (17,9)	0,93 (0,57; 1,52)	Wysoka
			DEX <i>p.o.</i>	141	27 (19,1)		
	P-HSR 1 stopnia wg wg CTCAE		DEX <i>i.v.</i>	140	16 (11,4)	0,85 (0,46; 1,58)	Wysoka
			DEX <i>p.o.</i>	141	19 (13,5)		
	P-HSR 2 stopnia wg CTCAE [^]		DEX <i>i.v.</i>	140	8 (5,7)	1,01 (0,39; 2,61)	Wysoka
			DEX <i>p.o.</i>	141	8 (5,7)		
	P-HSR 3 stopnia wg CTCAE ^{^^}		DEX <i>i.v.</i>	140	1 (0,7)	7,44 (0,15; 375,06)**	Wysoka
			DEX <i>p.o.</i>	141	0 (0,0)		
	Poważne P-HSR (≥3 stopnia) [¥]		DEX <i>i.v.</i>	140	1 (0,7)	7,44 (0,15; 375,06)**	Wysoka
			DEX <i>p.o.</i>	141	0 (0,0)		
<i>Rosenberg 2002</i>	Ogółem (1-4 stopnia)	27 msc. (mediana liczby cykli: 5,7-7)	DEX <i>i.v.</i>	99	24 (24,2)*	1,07 (0,65; 1,76)	Średnia [^]
			DEX <i>p.o.</i>	106	24 (22,6)*		
	P-HSR (3-4 stopnia)		DEX <i>i.v.</i>	99	5 (5,1)	1,07 (0,32; 3,59)	Średnia [^]
			DEX <i>p.o.</i>	106	5 (4,7)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; **OR obliczony metodą Peto; GRADE: ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego; [^] definicja punktu końcowego (rozdział: 9.5) wskazuje, że wyniki dla P-HSR 3 stopnia wg CTCAE dotyczą tego samego pacjenta u którego wystąpiły poważne P-HSR (≥ 3 stopnia); [¥] Definicja punktu końcowego wskazuje na duży stopień nasilenia reakcji, co pozwala na zakwalifikowanie ich do ciężkich P-HSR; [^] niezachowana analiza ITT, wyniki przedstawione dla wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę PAK

Częstość występowania reakcji nadwrażliwości ogółem po podaniu 1 cyklu chemioterapii zawierającej paklitaksel była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (DEX *i.v.* vs DEX *p.o.*) i wynosiła od 17,9% do 19,1% (*Yanaranop 2016*). Podobne wyniki uzyskano w badaniu *Rosenberg 2002* w którym okres obserwacji był dłuższy (mediana; 5-7 cykli podania paklitakselu), gdzie częstość występowania p-HSR ogółem była porównywalna pomiędzy grupami (DEX *i.v.*: 24,2% vs DEX *p.o.*: 22,6%). Jak

zaznaczono w publikacji *Yanaranop 2016* u wszystkich pacjentek z łagodnymi P - HSR (1-2 stopnia) z powodzeniem ponownie podano paklitaksel we wlewie.

Należy podkreślić, iż częstość występowania poważnych reakcji nadwrażliwości (≥ 3 stopnia) w badaniu *Yanaranop 2016* oraz P-HSR (3-4 stopnia) w badaniu *Rosenberg 2002* była niewielka. Odnotowano wyłącznie 1 przypadek poważnej P-HSR u 62 letniej kobiety, która otrzymała DEX *i.v.* Głównymi objawami było zaczerwienienie twarzy, ból w klatce piersiowej i skurcz oskrzeli. Pacjentka otrzymała chlorfeniraminę i deksametazon (oba leki podane dożylnie) oraz wziewne leki rozszerzające oskrzela. Po podaniu leków wszystkie objawy ustąpiły, przy czym zmieniono chorej chemioterapię i zamiast paklitakselu otrzymała gemcytabinę w skojarzeniu z karboplatyną. Z kolei z badania *Rosenberg 2002* odnotowano po 5 przypadków reakcji nadwrażliwości 3-4 stopnia nasilenia w każdej z analizowanych grup.

Obliczone ryzyka względne dla ww. punktów końcowych nie wykazały znamienności statystycznej wyników. W badaniu *Yanaranop 2016* dla głównego punktu końcowego: P-HSR ogółem została spełniona hipoteza równoważności „equivalent” (nie została przekroczona 10% różnica pomiędzy analizowanymi grupami (DEX *i.v.* vs DEX *p.o.*) dla ww. punktu końcowego).

9.6.2. Objawy reakcji nadwrażliwości na paklitaksel (P-HSR)

W badaniach Yanaranop 2016, Rosenberg 2002 analizowano poszczególne objawy reakcji nadwrażliwości na paklitaksel. Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 10 Wyniki skuteczności klinicznej (objawy reakcji nadwrażliwości na paklitaksel) DEX i.v. vs DEX p.o. w premedykacji przed zastosowaniem paklitakselu (Yanaranop 2016, Rosenberg 2002)

Badania	P-HSR (objawy)	Okres obserwacji	Interwencja		N	r (%)	RR (95%)*	GRADE	
			DEX i.v.	DEX p.o.					
Yanaranop, 2016	Zaczerwienienie skóry		DEX i.v.	DEX p.o.	140	5 (3,6)	1,01 (0,30; 3,40)	Wysoka	
			DEX p.o.	DEX i.v.	141	5 (3,5)			
			DEX i.v.	DEX i.v.	140	1 (0,7)			
			DEX p.o.	DEX p.o.	141	2 (1,4)			
	Świąd			DEX i.v.	DEX p.o.	140	9 (6,4)	1,13 (0,45; 2,85)	Wysoka
				DEX p.o.	DEX i.v.	141	8 (5,7)		
				DEX i.v.	DEX i.v.	140	5 (3,6)		
				DEX p.o.	DEX p.o.	141	7 (5,0)		
	Ból w klatce piersiowej		1 cykl	DEX i.v.	DEX p.o.	140	20 (14,3)	0,72 (0,23; 2,21)	Wysoka
				DEX p.o.	DEX i.v.	141	20 (14,2)		
				DEX i.v.	DEX i.v.	140	1,01 (0,57; 1,79)		
				DEX p.o.	DEX p.o.	141			
Tachykardia			DEX i.v.	DEX p.o.	140		1,01 (0,57; 1,79)	Wysoka	
			DEX p.o.	DEX i.v.	141				
Nadciśnienie			DEX i.v.	DEX p.o.	140		1,01 (0,57; 1,79)	Wysoka	
			DEX p.o.	DEX i.v.	141				

Badania	P-HSR (objawy)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	RR (95%)*	GRADE
Rosenberg 2002	Pokrzywka	27 msc. (mediana liczby cykli: 5, 7-7)	DEX i.v.	140	1 (0,7)	0,50 (0,05; 5,49)	Wysoka
			DEX p.o.	141	2 (1,4)		
			DEX i.v.	140	1 (0,7)		
	Skurcz oskrzeli		DEX p.o.	141	1 (0,7)	1,01 (0,06; 15,94)	Wysoka
			DEX i.v.	140	2 (0,7)		
			DEX p.o.	141	0 (0,0)		
	Niedociśnienie	1-4 stopnia	DEX i.v.	99	18 (18,2)	7,44 (0,15; 375,06)**	Wysoka
			DEX p.o.	106	17 (16,0)		
			DEX i.v.	99	4 (4,0)		
			DEX p.o.	106	3 (2,8)		
			DEX i.v.	99	0 (0,0)		
			DEX p.o.	106	1 (0,9)		
Reakcje skórne	1-4 stopnia	DEX i.v.	99	0 (0,0)	0,14 (0,00; 7,30)**	Średnia [^]	
		DEX p.o.	106	1 (0,9)			
		DEX i.v.	99	0 (0,0)			
	3-4 stopnia	DEX p.o.	106	1 (0,9)			
		DEX i.v.	99	4 (4,0)			
		DEX p.o.	106	4 (3,8)			
Duszności	1-4 stopnia	DEX i.v.	99	1 (1,0)	7,93 (0,16; 400,58)**	Średnia [^]	
		DEX p.o.	106	4 (3,8)			
	3-4 stopnia	DEX i.v.	99	1 (1,0)			

 ANALIZA EFEKTYWNOŚCI EKSPERYMENTALNEJ (KLINICZNEJ) -DEKSAMETAZON FOSFORANU (DEXAMETHASONE PHOSPHATE SF₆, ROZTWÓR DO WSTRZYKIWAŃ, 4 MG/ML)

W PREMEDIKACJI PRZED STOSOWANIEM PAKLITAKSELU

Badania	P-HSR (objawy)	Klasa obserwacji	Interwencja	N	r (%)	RR (95%)*	GRADE
	Niewydolność oddechowa wymagająca leczenia		DEX p.o.	106	0 (0,0)	1,07 (0,07, 16,89)	Średnia [^]
			DEX i.v.	99	1 (1,0)		
			DEX p.o.	106	1 (0,9)		
	Niedociśnienie		DEX i.v.	99	0 (0,0)	0,14 (0,00, 730)**	Średnia [^]
			DEX p.o.	106	1 (0,9)		
			DEX i.v.	99	1 (1,0)		
			DEX p.o.	106	1 (0,9)	1,07 (0,07; 16,89)	Średnia [^]

**OR obliczony metodą Peto; GRADE: 1Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; 2 Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; 3 Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; 4 Wykazanie zależności efektu od dawki; 5Niezgodność definicji punktu końcowego; 6niezachowana analiza ITT, wyniki przedstawione dla wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę PAK.

W badaniu *Yanaranop 2016* najczęściej odnotowywaną reakcją nadwrażliwości było nadciśnienie, które wystąpiło u około 14% pacjentów z obu grup terapeutycznych. Nadciśnienie zazwyczaj było przejściowe i występowało w ciągu pierwszych 15 minut od po wlewie paklitakselu i trwało od 15 do 30 minut. Ponadto, obserwowano ból w klatce piersiowej oraz tachykardię. Z kolei w badaniu *Rosenberg 2002* najczęściej obserwowano reakcje skórne (16,0% do 18,2%). W obu badaniach w przypadku pozostałych objawów odsetki były niskie i zbliżone w obu porównywanych grupach (DEX *i.v.* vs DEX *p.o.*).

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w częstości występowania poszczególnych objawów P-HSR. Obliczone ryzyka względne (RR) nie wykazują istotności statystycznej wyników.

9.6.3. Jakość życia

W badaniu Yanaranop 2016 analizowano jakość życia pacjentów za pomocą kwestionariusza FACT-O, według podskali specyficznych dla nowotworu jajnika (OCS) oraz wskaźnika TOI. Ocenę przeprowadzano przed rozpoczęciem badania (wartość wyjściowa) oraz po 28 dniach okresu obserwacji.

Szczegółowy opis punktów końcowych i kwestionariuszy zamieszczono w rozdziale 9.5 i 16.1.

Tabela 11 Wyniki skuteczności klinicznej (jakość życia) DEX i.v. vs DEX p.o. w premedykacji przed zastosowaniem paklitakselu (Yanaranop 2016)

Badanie	Ocena jakości życia	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia wartość parametru na początku badania, (SD)	Średnia wartość parametru po 28 dniach, (SD)	Średnia różnica względem wartości wyjściowych (95% CI)	Różnica średnich (95% CI)*	GRADE
Yanaranop 2016	Dobrostan fizyczny (PWB)	28 dni	DEX i.v.	140	23,7 (3,1)	20,5 (4,2)	-3,20 (-4,06, -2,34)	-0,30 (-1,2, 0,6)	Wysoka
			DEX p.o.	141	24,1 (3,2)	20,6 (4,7)	-3,50 (-4,44, -2,56)		
	Dobrostan społeczny (SWB)	DEX i.v.	140	20,2 (3,3)	19,6 (3,2)	0,60 (-0,16, 1,36)	-0,30 (-1,0; 0,4)		
		DEX p.o.	141	21,0 (3,0)	20,1 (3,5)	-0,90 (-1,66, -0,14)			
	Dobrostan emocjonalny (EWB)	DEX i.v.	140	19,8 (3,3)	18,9 (3,5)	0,90 (-1,70, -0,10)	0,00 (-0,7; 0,7)		
		DEX p.o.	141	20,4 (3,0)	19,5 (3,4)	-0,90 (-1,65, -0,15)			
	Dobrostan funkcjonalny (FWB)	DEX i.v.	140	17,1 (3,6)	15,5 (3,8)	-1,60 (-2,47, -0,73)	-0,20 (-1,1; 0,7)		
		DEX p.o.	141	17,6 (3,4)	15,8 (4,3)	-1,80 (-2,70, -0,90)			
	Podskala specyficzna dla chorób jajnika (OCS)	DEX i.v.	140	32,0 (4,2)	29,1 (4,7)	-2,90 (-3,94, -1,86)	0,50 (-0,4; 1,4)		
		DEX p.o.	141	32,3 (3,8)	29,9 (4,0)	-2,40 (-3,31, -1,49)			
Wskaźnik TOI			DEX i.v.	140	72,8 (9,1)	65,1 (10,8)	-7,70	0,10	

Badanie	Ocena jakości życia	Okres obserwacji	Interwencja		N	Średnia wartość parametru na początku badania, (SD)	Średnia wartość parametru po 28 dniach, (SD)	Średnia różnica względem wartości wyjściowych (95% CI)	Różnica średnich zmian (95% CI)*	GRADE		
			DEX p.o.	DEX i.v.								
	Kwestionariusz FACT-G		DEX p.o.	DEX i.v.	141	73,9 (7,8)	66,3 (10,1)	-7,60 (-9,71, -5,49)	(-2,0; 2,2)			
			DEX i.v.	DEX p.o.	140	80,8 (10,2)	74,6 (11,6)	-6,20 (-8,76, -3,64)				
	Kwestionariusz FACT-O		DEX p.o.	DEX i.v.	141	83,1 (8,6)	76,1 (11,4)	-7,00 (-9,36, -4,64)	(-3,2, 1,6)			
			DEX i.v.	DEX p.o.	140	112,8 (13,5)	103,7 (15,3)	-9,10 (-12,48, -5,72)				
				DEX p.o.	DEX i.v.	141	115,4 (11,3)	106,0 (14,1)	-9,40 (-12,38, -6,42)		(-3,3, 2,7)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; PWB, physical well-being; SWB, social well-being; EWB, emotional well-being; FWB, functional well-being; OCS, ovarian cancer subscales; TOI, trial outcome Index; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-O, Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovary; GRADE: 1Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; 2 Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; 3 Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; 4 Wykazanie zależności efektu od dawki; 5Niezgodność definicji punktu końcowego

Dane przedstawione w tabeli powyżej wskazują, iż nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (DEX *i.v.* vs DEX *p.o.*) dla wszystkich punktów dotyczących jakości życia. Natomiast wykazano, iż stosowanie zarówno DEX *i.v.* jak i DEX *p.o.* związane było z istotną statystycznie poprawą wskaźników dotyczących jakości życia po 28 dniach względem wartości wyjściowych.

9.7. Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa (*Yanaranop 2016, Rosenberg 2002*) została oparta na ocenie następujących punktów końcowych: utraty pacjentów z badania, zdarzenia niepożądane związane z zastosowaniem deksametazonu.

Według autorów badania *Yanaranop 2016* wyniki zostały przedstawione dla wszystkich pacjentek, które przyjęły przynajmniej jeden z analizowanych leków po randomizacji do badania. Przy czym jak wskazują dane z publikacji wyniki zostały przedstawione dla populacji ITT, czyli dla wszystkich pacjentek włączonych do badania.

9.7.1. Utrata pacjentów z badania

W badaniu *Rosenberg 2002* analizowano utratę pacjentów z badania z powodu wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Ponadto, w badaniu *Rosenberg 2002* analizowano utraty pacjentek z badania z grup paklitakselu. Ponieważ przedmiotem analizy nie jest ocena paklitakselu nie przeprowadzono analizy statystycznej dla powyższego punktu końcowego. Szczegółowe informacje odnośnie utrat z badania zamieszczono w rozdziale.

Tabela 12 Wyniki bezpieczeństwa (utrata pacjentów z badania) DEX *i.v.* vs DEX *p.o.* w premedykacji przed paklitakselem (*Rosenberg 2002*)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n* (%)	RR (95% CI)*	GRADE
Rosenberg 2002	Utrata pacjentów z badania	27 msc. (mediana liczby cykli: 5,7-7)	DEX <i>i.v.</i>	99	3 (3,0)	0,80 (0,18; 3,50)	Średnia [^]
			DEX <i>p.o.</i>	106	4 (3,0)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; GRADE: ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵ Niezgodność definicji punktu końcowego; [^]niezachowana analiza ITT, wyniki przedstawione dla wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę PAK

W obu grupach zaobserwowano niski odsetek utrat pacjentek z badania z powodu wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Obliczone ryzyko względne

wynosi 0,80 (95% CI: 0,18; 3,50) i nie wykazuje istotności statystycznej wyniku.

Należy podkreślić, iż w badaniu *Yanaranop 2016* nie odnotowano utrat pacjentek po randomizacji do poszczególnych grup terapeutycznych.

9.7.2. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Yanaranop 2016* oceniono częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem deksametazonu podczas 7 dniowego okresu obserwacji. Z kolei w publikacji *Rosenberg 2002* analizowano profil bezpieczeństwa, ale tylko pod kątem stosowania paklitakselu, który nie jest przedmiotem oceny niniejszej analizy. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 13 Wyniki bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z zastosowaniem deksametazonu) DEX *i.v.* vs DEX *p.o.* w premedykacji przed zastosowaniem paklitakselu (*Yanaranop 2016*)

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	RR (95% CI)*	GRADE
Yanaranop 2016	Podrażnienie żołądka	DEX <i>i.v.</i>	140	29 (20,7)	0,81 (0,53; 1,25)	Wysoka
		DEX <i>p.o.</i>	141	36 (25,5)		
	Metaliczny smak w ustach	DEX <i>i.v.</i>	140	24 (17,1)	0,86 (0,53; 1,41)	Wysoka
		DEX <i>p.o.</i>	141	28 (19,9)		
	Zwiększony apetyt	DEX <i>i.v.</i>	140	15 (10,7)	0,60 (0,33; 1,10)	Wysoka
		DEX <i>p.o.</i>	141	25 (17,7)		
	Trądzik	DEX <i>i.v.</i>	140	3 (2,1)	0,20 (0,06; 0,68) [^]	Wysoka
		DEX <i>p.o.</i>	141	15 (10,6)		
	Rozstępy na skórze	DEX <i>i.v.</i>	140	31 (22,1)	0,71 (0,48; 1,05)	Wysoka
		DEX <i>p.o.</i>	141	44 (31,2)		
	Zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej na twarzy, górnej części pleców i brzucha	DEX <i>i.v.</i>	140	14 (10,0)	0,78 (0,41; 1,51)	Wysoka
		DEX <i>p.o.</i>	141	18 (12,8)		
	Bezsennaść	DEX <i>i.v.</i>	140	69 (49,3)	0,88	Wysoka

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	RR (95% CI)*	GRADE
	Zmiany nastroju	DEX p.o.	141	79 (56,0)	(0,70; 1,10)	Wysoka
		DEX i.v.	140	52 (37,1)	0,90 (0,67; 1,21)	
		DEX p.o.	141	58 (41,1)		

*NNT: 13=(95% CI: 8; 34);*Obliczono na podstawie dostępnych danych; GRADE: ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

Zaobserwowano tendencję do większej liczby zdarzeń niepożądanych, w tym podrażnienia żołądka, zwiększonego apetytu, rozstępów na skórze i bezsenności w grupie pacjentek, które otrzymały DEX p.o. niż w grupie DEX i.v. Obliczone dla nich ryzyka względne nie wykazały istotności statystycznej wyników. Wyjątek stanowi trądzik gdzie wykazano istotną statystycznie większą częstość jego występowania w grupie DEX p.o..

Obliczone ryzyko względne dla trądziku wynosi: 0,20 (95% CI: 0,06; 0,68) oznacza to, iż ryzyko wystąpienia trądziku w grupie pacjentów leczonych DEX i.v. stanowi 20% tego ryzyka w grupie DEX p.o. Wynik jest istotny na korzyść ocenianej interwencji.

Obliczony parametr NNT wynosi: 13 (95% CI: 8; 34). Zatem lecząc 13 pacjentów DEX i.v. zamiast DEX p.o. uniknie się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia trądziku.

Pomimo braku wykazania znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (DEX i.v. vs DEX p.o.) dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa (wyjątek stanowi mniejsza częstość występowania trądziku w grupie DEX i.v.) możemy stwierdzić, iż deksametazon podawany jako dożylnie charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa niż deksametazon podawany w postaci doustnej.

9.8. Podsumowanie wyników

Spośród zidentyfikowanych prób klinicznych oceniających efektywność DEX *i.v.* w populacji docelowej (*Yanaranop 2016*, *Rosenberg 2002*), badanie *Yanaranop 2016* charakteryzuje się najwyższą wiarygodnością pod względem metodologicznym. W skali JADAD otrzymało 5 punktów, co wskazuje na wysoką wiarygodność badania (opis randomizacji, zaślepienia, utrat z badania). Z kolei badanie *Rosenberg 2002* charakteryzowało się niższą wiarygodnością i otrzymało 3 punkty w skali JADAD ze względu na brak zaślepienia. Ponadto, badanie *Rosenberg 2002* zostało zaprojektowane w celu wykazania efektywności klinicznej paklitakselu, natomiast ocena deksametazonu stanowiła dodatkowy cel badania.

W związku z powyższym możemy stwierdzić, że badanie *Yanaranop 2016* jest kluczowym (głównym) badaniem włączonym do analizy klinicznej, a jego wyniki będą podstawą analizy efektywności kosztowej.

Deksametazon w postaci doustnej uznano za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji (produkt leczniczy *Dexamethasone phosphate SF®*). Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane procedury, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [2], jak i zalecenia wytycznych AOTMIT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodne z wytycznymi klinicznymi oraz opinią ekspertów klinicznych).

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym zamieszczonym w ChPL produkt *Dexamethasone Phosphate SF®* 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 (GKS) celem leczenia i (lub) łagodzenia objawów choroby podstawowej [11].

Populacja docelowa, której dotyczy wniosek refundacyjny obejmuje osoby powyżej 18 roku życia z nowotworem złośliwym, u których ma zostać podana chemioterapia z zastosowaniem paklitakselu (premedykacja przed stosowaniem paklitakselu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości).

W ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 2 badania spełniające kryteria włączenia do analizy, w których deksametazon był oceniany w populacji pacjentek z nowotworami ginekologicznymi (jajnika, jajowodu i otrzewnej).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej CEPO 2014 [9] DEX w dawce 20 mg podawany jest dożylnie 30 minut przed podaniem paklitakselu. Wytyczne nie wskazują na konkretny typ nowotworu w premedykacji, tylko uogólniają na

wszystkie nowotwory w których stosowany jest paklitaksel. Według ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt wyniki z obu badań (*Yanaranop 2016, Rosenberg 2002*) można przenieść na szerszą populację, czyli pacjentów z nowotworami złośliwymi leczonymi paklitakselem.

Biorąc pod uwagę powyższe, populacje pacjentów w zidentyfikowanych opracowaniach zawierają się w populacji zawartej we wniosku refundacyjnym jak również są zgodne z populacją wskazaną w ChPL.

Poniżej przedstawiono wyniki dla głównych punktów końcowych dla skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.

Skuteczność kliniczna - wyniki

Reakcje nadwrażliwości na paklitaksel (P-HSR)

- ❖ W badaniu *Yanaranop 2016* częstość występowania reakcji nadwrażliwości ogółem po podaniu 1 cyklu chemioterapii zawierającej paklitaksel była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (DEX i.v. vs DEX p.o.) i wynosiła od 17,9% do 19,1%.
- ❖ Zbliżone wyniki uzyskano w badaniu *Rosenberg 2002* w którym okres obserwacji był dłuższy, gdzie częstość występowania P-HSR ogółem była również porównywalna pomiędzy grupami (DEX i.v.: 24,2% vs DEX p.o.: 22,6%).
- ❖ W badaniu *Yanaranop 2016* odnotowano wyłącznie 1 przypadek poważnej P-HSR u 62-letniej kobiety, która otrzymała DEX i.v. gdzie wszystkie objawy reakcji nadwrażliwości ustąpiły po podaniu leków ratunkowych. Z kolei w publikacji *Rosenberg 2002* obserwowano P-HSR 3 i 4 stopnia nasilenia tylko u 5% pacjentów w obu analizowanych grupach.
- ❖ W obu badaniach obliczone ryzyka względne nie wykazały istotności statystycznej wyników, co tym samym została spełniona hipoteza równoważności w badaniu *Yanaranop 2016* czyli DEX i.v. posiada porównywalną skuteczność kliniczną w zmniejszaniu reakcji nadwrażliwości na DEX.

Objawy reakcji nadwrażliwości na paklitaksel

- ❖ W badaniu *Yanaranop 2016* najczęściej odnotowywaną reakcją nadwrażliwości było nadciśnienie, które wystąpiło u około 14% pacjentów z obu grup terapeutycznych (DEX i.v. vs DEX p.o.). Ponadto, obserwowano bóle w klatce piersiowej oraz tachykardię.
- ❖ Z kolei w badaniu *Rosenberg 2002* najczęściej obserwowano reakcje skórne (16,0% do 18,2%). W obu badaniach w przypadku pozostałych objawów odsetki były niskie i zbliżone w obu porównywanych grupach (DEX i.v. vs DEX p.o.).
- ❖ Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w częstości występowania poszczególnych objawów P-HSR. Obliczone ryzyka względne nie wykazują istotności statystycznej wyników.

Jakość życia

- ❖ W badaniu *Yanaranop 2016* nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (DEX i.v. vs DEX p.o.) dla wszystkich punktów dotyczących jakości życia (dobrostan fizyczny, dobrostan społeczny, dobrostan emocjonalny, dobrostan funkcjonalny, wskaźnik TOI, podskale specyficzne dla nowotworu jajnika (OCS), kwestionariusz FACT-O, kwestionariusz FACT-G).
- ❖ Natomiast wykazano, iż stosowanie zarówno DEX i.v. jak i DEX p.o. związane było z istotną statystycznie poprawą wskaźników dotyczących jakości życia po 28 dniach względem wartości wyjściowych.

Bezpieczeństwo kliniczne - wyniki

Utrata pacjentów z badania

- ❖ W badaniu *Yanaranop 2016* nie odnotowano przypadków utrat pacjentek z badania.
- ❖ Z kolei w badaniu *Rosenberg 2002* częstość utrat pacjentek z badania z powodu wystąpienia reakcji nadwrażliwości była niska i wynosiła 3% w obu analizowanych grupach terapeutycznych (DEX i.v. vs DEX p.o.). Obliczone ryzyko względne z badania *Rosenberg 2002* nie wykazuje istotności statystycznej wyniku.

Zdarzenia niepożądane związane z zastosowaniem deksametazonu

- ❖ W badaniu *Yanaranop 2016* większą liczbę zdarzeń niepożądanych (podrażnienia żołądka, zwiększony apetyt, rozstępny na skórze i bezsenność) odnotowano w grupie pacjentek, które otrzymały DEX w postaci doustnej niż DEX w postaci dożylniej. Jednak obliczone dla nich ryzyka względne nie wykazały istotności statystycznej wyników.
- ❖ Wyjątek stanowi trądzik gdzie wykazano istotną statystycznie większą częstość jego występowania w grupie DEX p.o. Obliczone ryzyko względne dla trądziku wynosił: 0,20 (95% CI: 0,06; 0,68) oznacza to, iż ryzyko wystąpienia trądziku w grupie pacjentów leczonych DEX i.v. stanowi 20% tego ryzyka w grupie DEX p.o. Wyniki są istotne na korzyść ocenianej interwencji.

10. Analiza skuteczności praktycznej DEX *i.v.*

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 4 badania obserwacyjne analizujące skuteczność praktyczną deksametazonu podawanego w dawce 20 mg w postaci dożylniej przed wlewem paklitakselu. Zidentyfikowano 1 badanie z grupą kontrolną (Kwon 2002, [25]) oraz 3 badania bez grupy kontrolnej (Kosmas 2006 [23], Markman 1999 [28], Micha 1998 [29]) spełniające założone kryteria włączenia.

Wiarygodność zidentyfikowanych badań została oceniona za pomocą skali NICE lub NOS. Szczegółowe dane zamieszczono w załączniku 16.4.3.

Tabela 14 Metodyka badań (Markman 1999, Kosmas 2006, Micha 1998, Kwon 2002)

Badanie	Rodzaj badania	Długość terapii	Populacja	Intwencja
Markman, 1999	Klasyfikacja AOTMIT: Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne)	Przynajmniej 1 cykl chemioterapii opartej na paklitakselu	<ul style="list-style-type: none"> Powyżej 200 pacjentek z nowotworami ginekologicznymi, które otrzymały przynajmniej 1 cykl chemioterapii opartej na paklitakselu 	<ul style="list-style-type: none"> Ponadto wszyscy chorzy otrzymywali również 50 mg difenhydraminy w postaci doustnej oraz 20 mg famotydyny w postaci doustnej podawane 30 minut przed wlewem paklitakselu.
	IV C			
	Skala NICE: 3/8			
Kosmas 2006	Klasyfikacja AOTMIT: Obserwacyjne z bez grupy kontrolnej (prospektywne)	Mediana cykli PAK: 6 (zakres: 2 do 9 cykli)	<ul style="list-style-type: none"> Pacjentów zakwalifikowano do leczenia schematami chemioterapii opartymi na paklitakselu- Żaden z pacjentów nie był wcześniej poddany leczeniu taksanami. Kryteria włączenia do badania obejmowały: Brak reakcji alergicznych w historii choroby, stan sprawności wg WHO od 0 do 2; brak aktywnej choroby serca w ciągu ostatnich 6 msc. przed włączeniem do badania, prawidłowe parametry hematologiczne, prawidłowe parametry funkcjonowania nerek i wątroby, brak aktywnej choroby serca lub w ciągu ostatnich 6 miesięcy, histopatologicznie udokumentowany nowotwór Mediana wieku 58 lat (zakres: 20 do 74 lat): 58% pts. z nowotworem płuc, 40% pts. z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, 18% pts. z drobnokomórkowym rakiem płuca, 16% pts. z nowotworami głowy i szyi, 14% pts. z nowotworem jajnika oraz 12% pts. z nowotworem piersi 	<ul style="list-style-type: none"> Ponadto wszyscy chorzy otrzymywali również 4 mg dimetindenu w postaci doustnej oraz 50 mg difenhydraminy w również w postaci doustnej podawane 30 -40 minut przed wlewem paklitakselu.
	Skala NICE: 6/8			
Micha 1998	Klasyfikacja AOTMIT	Średnio 5,5 cykli PAK na pacjenta	Do badania włączono pacjentów, którzy zostali poddani chemioterapii opartej na paklitakselu. Do badania włączono o 183 pts. (w tym 151 pts. z nowotworem jajnika,	<ul style="list-style-type: none"> Deksametazon w dawce 20 mg w postaci doustnej podawany przed wlewem paklitakselu.

Badanie	Rodzaj badania	Długość terapii	Populacja	Interwencja
	<p>Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne)</p> <p>IV C</p>		<p>20 pts. z rakiem endometrium, pozostali pts. z rakiem szyjki macicy, pochwy i jajowodu).</p>	<p>Ponadto wszyscy chorzy otrzymywali również 300 mg cymetydyny 50 mg benadrylu (oba leki podawane w postaci dożylniej) podawane przed wlewem paklitakselu.</p>
	Skala NICE: 3/8			
Badanie	Rodzaj badania	Długość terapii	Populacja	Interwencja
<p>Kwon 2002</p>	<p>Klasyfikacja AOTMT</p> <p>Obserwacyjne z grupa kontrolna (retrospektywne)</p> <p>IV C</p>	<p>Po 1 cyklu podania PAK</p>	<p>Pacjentki, które otrzymały paklitaksel w ramach leczenia nowotworu jajnika lub pierwotnego nowotworu otrzewnej.</p> <p>Pacjenci zostali wykluczeni jeśli stosowali kortykosteroidy w innych schorzeniach lub wystąpiły u nich reakcje podczas lub po infuzji leczenia platynami.</p>	<p>Deksametazon w dawce 20 mg w postaci dożylniej podawany 30 minut przed wlewem PAK.</p> <p>Deksametazon w postaci doustnej w dawce 20 mg podawany 6 i 12 h przed wlewem PAK.</p> <p>Wszyscy chorzy otrzymywali również 50 mg ranitydyny w postaci dożylniej oraz 10 mg diklenhydraminy również w postaci dożylniej podawane 30 minut przed wlewem paklitakselu.</p>
	Skala NOS: Ocena przedstawiona w załączniku [16.4.3]			

10.1. Skuteczność praktyczna

Częstość występowania reakcji nadwrażliwości ogółem analizowano we wszystkich zidentyfikowanych badaniach. Ponadto, reakcje nadwrażliwości w zależności od stopnia nasilenia oceniono w publikacjach (Kosmas 2006, Kwon 2002).

Tabela 15 Wyniki skuteczności praktycznej dla deksametazonu *i.v.* w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu—HSR ogółem oraz HSR w zależności od stopnia nasilenia (Kosmas 2006, Kwon 2002, Micha 1998, Markman 1999)

ID badania	HSR	DEX <i>i.v.</i>			DEX <i>p.o.</i>		
		N	n	%	N	n	%
Kosmas 2006	HSR ogółem	100	7	7,0	-	-	-
	HSR 1 stopnia	100	4	4,0	-	-	-
	HSR 2 stopnia	100	3	3,0	-	-	-
Micha 1998	HSR ogółem	183	4	2,2	-	-	-
Markman 1999	HSR ogółem	>200	18	9,0	-	-	-
Kwon 2002	HSR ogółem	110	19	17,3	107	8	7,5
	Łagodne HSR	110	11	10	107	7	6,5
	Ciężkie HSR	110	8	7,3	107	1	0,9

Częstość występowania reakcji nadwrażliwości ogółem różniła się w badaniach obserwacyjnych i oscylowała od 2,2% do 17,3%. W większości badań obserwacyjnych obserwowano niższy odsetek HSR ogółem w porównaniu do odsetka HSR w randomizowanych badaniach klinicznych. Należy podkreślić, iż ciężkie HSR po zastosowaniu DEX *i.v.* występowały rzadko.

W badaniu Kwon 2002 w których porównywano DEX *i.v.* vs DEX *p.o.* uzyskano lepsze wyniki dla DEX *p.o.* niż DEX *i.v.* Większość odnotowanych HSR była o łagodnym nasileniu (1-2 stopień), a częstość występowania ciężkich HSR wynosiła 7,3% (Kwon 2002).

W badaniu Kwon 2002 spośród 8 pacjentów w grupie DEX *i.v.*, u których obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości, u 2 z nich wystąpiły HSR 4 stopnia nasilenia (zagrożające życiu). U 1 pacjenta wystąpiły drgawki po 8 minutach od podania paklitakselu, gdzie następnie powtórzono podanie DEX *i.v.* i wznowiono podawanie paklitakselu tylko że przy niższej dawce.

Podczas ponownego leczenia u pacjenta odnotowano wyłącznie łagodny rumień na twarzy. Podczas podania kolejnych 5 cykli paklitakselu wraz z premedykacją DEX *i.v.* nie odnotowano żadnych reakcji nadwrażliwości u tej pacjentki. U drugiej pacjentki nastąpiło zatrzymanie krążenia i oddychania trwającego 1 minutę na początku podania 4 cyklu leczenia paklitakselem. U tej pacjentki przerwano natychmiastowo leczenie paklitakselem. U pozostałych 6 pacjentów z poważnymi HSR obserwowano: zaczerwienienie twarzy, niedociśnienie, ból w klatce piersiowej, duszności i parestezję. Reakcje te, miały miejsce w ciągu pierwszych 5 minut od rozpoczęcia pierwszego cyklu leczenia paklitakselem. Podczas ponownego wznowienia leczenia wraz z premedykacją DEX *i.v.* nie odnotowano żadnych reakcji nadwrażliwości u tych pacjentek. 11 pacjentów otrzymujących DEX *i.v.* cierpiało na łagodne reakcje nadwrażliwości. U jednego pacjenta kontynuowało dalej leczenie z kolei u 10 innych wznowiono podawanie paklitakselu wraz z premedykacją DEX *i.v.* tego samego dnia lub następnego. W tej grupie pacjentek zaobserwowano wyłącznie 1 przypadek łagodnej reakcji nadwrażliwości w kolejnych cyklach leczenia paklitakselem. W grupie otrzymującej premedykację DEX *p.o.* odnotowano tylko 1 przypadek ciężkiego HSR. U tej pacjentki wystąpiła hipotensja, duszności, zaczerwienienie twarzy oraz łagodne zaburzenia widzenia. Jednak po kolejnej dawce DEX *i.v.* wznowiono leczenie paklitakselem i żadne reakcje nadwrażliwości w późniejszym czasie nie wystąpiły.

Należy zaznaczyć, iż badanie miało charakter retrospektywny i mogło nie uwzględniać wszystkich czynników zakłócających (m.in. heterogeniczność populacji, różne okresy podawania DEX). Ponadto, autorzy publikacji *Kwon 2002* sami wskazują, iż odnotowane reakcje nadwrażliwości w grupie DEX *i.v.* były sklasyfikowane jako łagodne, które nie prowadziły do zgonu pacjenta.

Zidentyfikowane RCT przedstawione w analizie efektywności klinicznej (eksperymentalnej) potwierdziły, iż DEX *i.v.* jest tak samo skuteczny jak DEX *p.o.* w redukcji reakcji nadwrażliwości na paklitaksel.

11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] dodatkowa ocena bezpieczeństwa powinna być poszerzona o działania niepożądane ujawniające się w długim okresie obserwacji oraz takie, które generują wysokie koszty.

Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie pełnego profilu bezpieczeństwa deksametazonu w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu.

W celu uzupełnienia bezpieczeństwa przeszukano strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak:

- EMA - *European Medicines Agency* [<http://www.ema.europa.eu>];
- URPL - *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* [<http://www.urpl.gov.pl>];
- FDA - *Food and Drug Administration* [<http://www.fda.gov>].

Wszystkie zarejestrowane działania niepożądane w badaniach klinicznych zostały zweryfikowane z profilem bezpieczeństwa zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [11].

W celu zidentyfikowania działań niepożądanych występujących rzadko i które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, przeszukano światowe bazy danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych:

- *Database of Adverse Event Notifications (DAEN)* [4];
- *Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database* [6],
- *VigiAccess™ (WHO)* [5];
- *Food and Drug Administration (baza FAERS)* [3].

11.1. Dane na podstawie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL)

Działania niepożądane dla deksametazonu w postaci roztworu do wstrzykiwań (*Dexamethasone phosphate SF®*) uporządkowane zostały według klasyfikacji układów narządowych MedDRA. W trakcie leczenia deksametazonem mogą wystąpić następujące działania niepożądane, które są znacząco zależne od dawki i czasu trwania leczenia oraz dla których w związku z tym nie jest możliwe określenie częstości ich występowania.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 16 Działania niepożądane zgodne z CHPL [11]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Maskowanie zakażeń, wystąpienie lub pogorszenie zakażeń wirusowych, grzybiczych, bakteryjnych, pasożytniczych oraz zakażeń patogenami oportunistycznymi, pobudzenie strongyloidozy.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Umiarkowana leukocytoza, limfopenia, eozynopenia, policytomia
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka polekowa), ciężkie reakcje anafilaktyczne, takie jak zaburzenia rytmu serca (arytmie), skurcz oskrzeli, obniżenie lub podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi, zapaść krążeniowa, zatrzymanie akcji serca, osłabienie układu odpornościowego.
Zaburzenia endokrynologiczne	Zahamowanie czynności nadnerczy i wywołanie zespołu Cushinga (typowe objawy: twarz księżycowata, otyłość tułowia i nadmiar płynów ustrojowych)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zatrzymanie sodu, któremu towarzyszy powstawanie obrzęków, zwiększenie wydalania potasu (należy zwrócić uwagę na ryzyko arytmii), zwiększenie masy ciała, obniżenie tolerancji glukozy, cukrzyca, hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia, zwiększenie apetytu.
Zaburzenia psychiczne	Depresja, drażliwość, euforia, zwiększenie napędu, psychoza, mania, omamy, zmiany nastroju, lęk, zaburzenia snu, myśli samobójcze.
Zaburzenia układu nerwowego	Rzeczony guz mózgu, pojawienie się objawów ukrytej padaczki, zwiększenie skłonności do drgawek w padaczce z objawami.
Zaburzenia oka	Zaćma (szczególnie zaćma tylna podtorebkowa), jaskra, pogorszenie objawów wrzodu rogówki, nasilenie wirusowych, grzybiczych i bakteryjnych zapaleń oka, pogorszenie bakteryjnego zapalenia ogówki, opadanie powiek, rozszerzenie źrenicy (mydriaza), obrzęk spojówek, jatrogenna perforacja twardówki, w rzadkich przypadkach odwracalny wytrzeszcz.
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze; zwiększone ryzyko miażdżycy i zakrzepicy, zapalenie naczyń (także jako zespół odstawienia po długotrwałym leczeniu), zwiększona łamliwość naczyń włosowatych.
Zaburzenia żołądka i jelit	Wrzody żołądka i jelit, krwawienie z żołądka lub jelit, zapalenie trzustki, dolegliwość w nadbrzuszu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rozstępy, zanik, teleangiektazja, wybroczyny, wylewy krwi, nadmierne owłosienie, trądzik steroidowy, zapalenie skóry podobne do trądziku różowatego (wokół ust), zmiany pigmentacji skóry.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Miopatia, zanik i osłabienie mięśni, osteoporoza (zależne od dawki, możliwe także podczas krótkotrwałego stosowania), jalone martwice kości, zaburzenia w obrębie ścięgien, zapalenie ścięgna, zerwanie ścięgna, tłuszczakowatość nadtwardówkowa, zahamowanie wzrostu u dzieci.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia wydzielania hormonów płciowych (skutkujące pojawieniem się nieregularnych krwawień miesięczkowych, w tym brakiem krwawień miesięczkowych, hirsutyzmem, impotencją).
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Opóźnienie gojenia się ran.

Podczas miejscowego podania mogą wystąpić miejscowe podrażnienie oraz objawy nietolerancji (uczucie gorąca, długotrwały ból). Ponadto, nie można wykluczyć wystąpienia zaniku skóry i tkanki podskórnej w miejscu wstrzyknięcia, jeśli kortykosteroidy nie są wstrzyknięte dokładnie do jamy stawu.

Podczas krótkotrwałego leczenia deksametazonem ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest niskie.

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 należy 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.

Przedawkowanie

Nie jest znany żaden przypadek ostrego zatrucia deksametazonem. W przypadkach przewlekłego przedawkowania można spodziewać się zwiększenia częstości i nasilenia działań niepożądanych opisanych powyżej, szczególnie dotyczących układu endokrynologicznego, metabolizmu i równowagi elektrolitowej.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

W tabeli poniżej zaprezentowano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące produktu *Dexamethasone phosphate SF®*.

Tabela 17 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności stosowania produktu *Dexamethasone phosphate SF®*

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	Omówienie
Ciężkie psychiatryczne działania niepożądane	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 zaraz po odstawieniu deksametazonu, mimo iż takie reakcje opisywane są niezbyt często.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	Omówienie
Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami afektywnymi występującymi obecnie lub w przeszłości u tych pacjentów lub ich krewnych pierwszego stopnia	Należy rozważyć stosowanie GKS w tej grupie pacjentów. Należy uwzględnić choroby depresyjne, maniakalno-depresyjne i wcześniejsze psychozy posteroidowe.
Minimalizacja działań niepożądanych	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 poranna dawkę co drugi dzień. Aby dobrać odpowiednią dawkę konieczne jest częste monitorowanie stanu klinicznego pacjenta.
Ciężkie reakcje anafilaktyczne	Po pozajelitowym podaniu glikokortykosteroidów mogą wystąpić ciężkie reakcje anafilaktoidalne, takie jak obrzęk głośni, pokrzywka i skurcz oskrzeli, szczególnie u pacjentów z alergią w wywiadzie. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktoidalnych, 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), dożylne podanie aminofiliny i sztuczne oddychanie, jeśli konieczne.
Urazy głowy lub udar	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.
Wcześnieaki	Dostępne dane wskazują na występowanie długotrwałych zdarzeń niepożądanych wpływających na rozwój neurologiczny wcześniaków z przewlekłą chorobą płuc po rozpoczęciu wczesnego leczenia (<96 godzin) w dawce początkowej 0, 25mg/kg masy ciała dwa razy na dobę.
Odstawienie deksametazonu	<p>W trakcie długotrwałego stosowania GKS rozwija się niewydolność kory nadnerczy, która może utrzymywać się przez dłuższy czas po zakończeniu leczenia. Po długotrwałym leczeniu.</p> <p>Odstawienie GKS zawsze musi przebiegać stopniowo, aby uniknąć ostrej niewydolności kory nadnerczy. Dawkę należy zmniejszać stopniowo w ciągu kilku tygodni lub miesięcy, zależnie od stosowanej dawki i okresu leczenia. Pacjent, który otrzymywał dawkę większą niż fizjologiczna (około 1 mg deksametazonu) w okresie dłuższym niż 3 tygodnie, nie powinien nagle odstawić leku. W trakcie odstawienia konieczna jest kliniczna ocena stanu pacjenta.</p> <p>Jeśli prawdopodobieństwo nawrotu choroby jest małe, ale istnieją wątpliwości dotyczące supresji osi podwzgórze-przysadka nadnercza. W przypadku niżej wymienionych grup pacjentów należy rozważyć stopniowe odstawienie GKS nawet jeśli deksametazon stosowano krócej niż 3 tyg.</p> <p>Pacjenci, którzy wcześniej stosowali GKS, szczególnie w okresie dłuższym niż 3 tyg.:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pacjenci, którym przepisano krótkotrwałe leczenie w ciągu roku od zakończenia długotrwałego leczenia (miesiące lub lata). -Pacjenci, u których występują czynniki ryzyka niewydolności kory nadnerczy, inne niż terapia GKS. -Pacjenci otrzymujący deksametazon w dawce większej niż 6 mg na dobę. -Pacjenci wielokrotnie przyjmujący dawki produktu leczniczego wieczorem.
Działanie przeciwzapalne/immunosupresyjne, infekcje	<p>Zahamowanie odpowiedzi przeciwzapalnej i czynności układu odpornościowego zwiększa podatność na infekcje i ich nasilenie. Kortykosteroidy mogą maskować pewne objawy zapalenia lub infekcji, często objawy mogą być nietypowe, a ciężkie zakażenia, jak posocznica i gruźlica, mogą osiągnąć poważny stopień zaawansowania zanim zostaną zdiagnozowane.</p> <p>Odpowiednie leczenie przeciwzakaźniowe powinno towarzyszyć terapii GKS, jeśli to konieczne, np. w gruźlicy, wirusowym i grzybiczym zakażeniu oczu. Pacjenci leczeni lekami immunosupresyjnymi są bardziej podatni na infekcje niż osoby zdrowe. Ospa wietrzna i odra mogą mieć znacznie poważniejszy przebieg, a nawet doprowadzić do zgonu u pacjentów z upośledzoną odpornością, leczonych GKS.</p> <p>Unikać narażenia powinni szczególnie pacjenci, którzy nie przeżyli tych chorób wcześniej. Ryzyko rozwoju zakażenia uogólnionego różni się u poszczególnych osób i może być związane z dawką, drogą i czasem podawania GKS oraz chorobą podstawową. Pacjentom stosującym GKS w chwili narażenia lub narażeniu, którzy stosowali je w czasie ostatnich 3 miesięcy, w ciągu 10 dni po narażeniu na ospę wietrzną, należy profilaktycznie podać immunoglobulinę varicella zoster.</p>

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	Omówienie
	<p>(VZIG).¹⁶ W przypadku rozwoju ospy wietrznej, pacjent wymaga odpowiedniego leczenia specjalistycznego. Nie należy przerywać leczenia GKS, ale może zaistnieć konieczność zwiększenia stosowanej dotychczas dawki.</p> <p>Po narażeniu na odrę, wskazane jest profilaktyczne podawanie immunoglobuliny (IG).</p> <p>Nie należy stosować żywych szczepionek u osób z osłabioną odpowiedzią immunologiczną. Odpowiedź przeciwciał na inne szczepionki może być zmniejszona.</p> <p>Podczas stosowania miejscowego należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych i interakcji jak w przypadku podania ogólnego.</p> <p>Podanie dostawowe GKS zwiększa ryzyko zakażeń stawów. Przedłużone i powtarzane stosowanie GKS w obrębie obciążonych stawów może prowadzić do pogorszenia zmian degeneracyjnych stawów. Jedną z możliwych przyczyn jest przeciążenie objętego chorobą stawu po ustąpieniu bólu lub innych objawów.</p>
Specjalne środki ostrożności	<p>Szczególną ostrożność należy zachować rozważając zastosowanie GKS u pacjentów, u których występują następujące schorzenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Osteoporoza (szczególnie 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 GKS 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 GKS; - Zespół Cushinga.
Stosowanie u dzieci	<p>GKS wywołują zależne od dawki zahamowanie wzrostu u niemowląt, dzieci i młodzieży. Wpływ ten może być nieodwracalny.</p> <p>Deksametazon zastosowano poza wskazaniami w leczeniu i zapobieganiu przewlekłej choroby płuc u wcześniaków. Badania kliniczne wykazały krótkoterminową korzyść, polegającą na skróceniu czasu podłączenia do respiratora, ale brak długoterminowych korzyści, takich jak skrócenie czasu pobytu w szpitalu, zmniejszenie częstości występowania przewlekłej choroby płuc lub śmiertelności. Najnowsze badania sugerują związek pomiędzy stosowaniem deksametazonu u wcześniaków i rozwojem porażenia mózgowego. W związku z tymi potencjalnymi zagrożeniami dla bezpieczeństwa, ocenę stosunku ryzyka do korzyści należy przeprowadzić indywidualnie dla każdego pacjenta.</p>
Stosowanie u osób w podeszłym wieku	<p>Działania niepożądane występujące po zastosowaniu glikokortykosteroidów mogą mieć cięższy przebieg u osób w podeszłym wieku, szczególnie dotyczy to osteoporozy, nadciśnienia tętniczego, hipokaliemii, cukrzycy, podatności na infekcje i ścieńczenia skóry. Aby uniknąć reakcji zagrażających życiu, należy otoczyć takich pacjentów szczególną opieką.</p>

11.2. Dane na temat bezpieczeństwa FDA, EMA, URPL

11.2.1. FDA

Na stronach FDA zidentyfikowano 1 komunikat bezpieczeństwa stosowania deksametazonu podawanego zewnątrzoponowo. Zidentyfikowany alert dotyczył dopisania do ChPL w rozdziale o ostrzeżeniach informacji o ryzyku wystąpienia poważnych neurologicznych działań niepożądanych. [19]

11.2.1. EMA

W wyniku przeszukiwania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) nie znaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących zastosowania deksametazonu podawanego jako roztworu do wstrzykiwań.

11.2.2. URPL

W wyniku przeszukiwania strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących deksametazonu podawanego, jako roztworu do wstrzykiwań. Zidentyfikowano natomiast dokument podsumowujący dane o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego *Dexamethasone phosphate SF®*. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 18 Streszczenie danych dotyczących bezpieczeństwa dla produktu *Dexamethasone phosphate SF®* [11]

Istotne zidentyfikowane ryzyko
Nadwrażliwość, reakcje anafilaktoidalne
Oslabienie układu immunologicznego, maskowanie zakażeń, pojawienie się i zaostrzenie zakażeń wirusowych, pasożytniczych, oportunistycznych oraz grzybiczych.
Zahamowanie czynności kory nadnerczy
Zahamowanie wzrostu
Zaburzenia psychiczne
Zerwanie ścięgna

Wszystkie powyższe zidentyfikowane ryzyka są uwzględnione w ChPL dla produktu *Dexamethasone phosphate SF®*.

11.3. Profil bezpieczeństwa deksametazonu na podstawie światowych baz danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych

11.3.1. DAEN (Database of Adverse Event Notifications)

Database of Adverse Event Notifications (DAEN) [4] jest bazą zawierającą raporty odnośnie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych dotyczących danego leku lub szczepionki na terenie Australii.

W tabeli poniżej zestawiono liczbę odnotowanych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu deksametazonu – produkty: Decadron®, Decasone®, Dexmethsone® (niezależnie od dawki, rodzaju podania i wieku pacjenta) za okres: 01.01.1971 r. - 15.06.2016 r. (tj. cały okres dostępny w bazie).

Tabela 19 Zdarzenia niepożądane zgłoszone do bazy DAEN dla deksametazonu (01.01.1971 r.-15.06.2016 r.) [4]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane	Liczba zgłoszeń*	Liczba zgłoszeń prawdopodobnie związanych z zastosowanym lekiem
Zaburzenia psychiczne	Pobudzenie	4	1
	Stan spiętanía	4	3
	Zaburzenia psychiczne	2	1
	Zaburzenia psychiczne indukowane przez substancję	1	1
	Bezsenność	1	1
	Dezorientacja	1	0
	Stan euforyczny	1	0
	Halucynacje	1	1
	Halucynacje wizualne	1	0
	Niepokój	1	0
	Agresja	1	0
	Ogółem	18	8
	Zaburzenia układu nerwowego	Dystonia	4
Drżenie		2	0
Senność		1	0
Omdlenie		1	1
Drżenie w chorobie Parkinsona		1	0
Nasilenie choroby Parkinsona		1	0
Złośliwy zespół neuroleptyczny		1	0
Hypertonia		1	0
Zawroty głowy		1	1
Zaburzenia autonomicznego układu nerwowego		1	0
Incydenty naczyniowo-mózgowe		1	0
Ogółem		15	2
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierna potliwość	4	0
	Świąd	2	0
	Pokrzywka	2	0
	Wysypka	2	0
	Wysypka o charakterze rumienia	2	0

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane	Liczba zgłoszeń*	Liczba zgłoszeń prawdopodobnie związanych z zastosowanym lekiem
	Wysypka grudkowo-plamista	2	0
	Plamica	1	0
	Rumień dłoni	1	0
	Rumień	1	0
	Ogółem	17	0
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie	4	1
	Bładość	2	0
	Nadciśnienie	1	0
	Zaczerwienienie	1	0
	Ogółem	8	2
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	3	0
	Ból gardła	1	0
	Podrażnienie gardła	1	0
	Świszczący oddech	1	0
	Zator	1	0
	Hiperwentylacja	1	0
	Kaszel	1	0
	Czkawka	1	1
	Skurcz oskrzeli	1	0
Ogółem	11	1	
Zaburzenia oka	Rotacja gałek ocznych	2	0
	Zaburzenia widzenia	1	1
	Świąd oczu	1	0
	Obrzęk okołoczołowy	1	0
	Zmniejszenie łzawienia	1	0
	Ogółem	6	1
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaburzenia jamy ustnej	1	1
	Odynofagia	1	1
	Ostre zapalenie trzustki	1	0
	Ból odbytu	1	1
	Krew w kale	1	0
	Zaparcia	1	1
	Biegunka	1	0
	Nudności	1	0
Ogółem	8	4	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Zamierzone nadużywanie leku	1	0
	Ogółem	1	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu padania	Obrzęki obwodowe	1	1
	Gorączka	1	0
	Obrzęk obwodowy	1	1
	Ból	1	1
	Wysoka gorączka	1	0
	Zaburzenia chodu	1	1
	Dyskomfort w klatce piersiowej	1	0
	Dreszcze	1	0
Ogółem	8	4	
Badania diagnostyczne	Pozytywny wynik na obecność przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych	1	0
	Wzrost kinazy kreatynowej we	1	0

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane	Liczba zgłoszeń*	Liczba zgłoszeń prawdopodobnie związanych z zastosowanym lekiem
	Krwie		
	Wzrost ciśnienia krwi	1	0
	Ogółem	3	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Obrzęk narządów rozrodczych	1	1
	Ogółem	1	1
Zaburzenia serca	Palpitacje	1	0
	Arytmia	1	0
	Bradykardia	1	1
	Ogółem	3	1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Anemia	1	0
	Agranulocytoza	1	0
	Leukocytoza	1	0
	Pancytopenia	1	0
Ogółem	4	0	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie gardła	1	0
	Kandydoza przewodu pokarmowego	1	0
	Ogółem	1	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Sztywność mięśni	1	0
	Ból pleców	1	0
	Ogółem	2	0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Żółtaczka	1	0
	Zapalenie wątroby	1	0
	Cholestatyczne zapalenie wątroby	1	0
	Ogółem	3	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Cukromocz	1	1
	Ogółem	1	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia	1	1
	Ogółem	1	1
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	1	0
	Ogółem	1	0

*liczba zgłoszeń dla każdego odnotowanego rodzaju AEs ; ^1 przypadek zgonu

W czasie objętym okres analizowanej bazy DAEN całkowita liczba zgłoszeń zdarzeń niepożądanych wynosiła 46. Natomiast liczba zgłoszeń zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym lekiem wynosiła 12. W okresie sprawozdawczym odnotowano wyłącznie 1 przypadek zgonu po zastosowaniu deksametazonu. Najczęściej zgłaszano zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami psychicznymi, zaburzeniami układu nerwowego, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia naczyniowe.

11.3.2. *VigiAccess™ (WHO Uppsala Monitoring Centre)*

VigiAccess™ [5] jest bazą, która zawiera informacje na temat podejrzanych działań niepożądanych leków (ADR - *adverse drug reactions*) z bazy *Vigibase®* należącej do *World Health Organization (WHO)*. Poniżej zaprezentowano liczbę zgłoszeń zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu deksametazonu.

Tabela 20 Podejrzane działania niepożądane po zastosowaniu (ADR) deksametazonu wg klasyfikacji MedDRA [5]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Liczba działań niepożądanych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	4641
Zaburzenia serca	2709
Zaburzenia ucha i błędnika	267
Zaburzenia endokrynologiczne	498
Zaburzenia oka	1528
Zaburzenia żołądka i jelit	6785
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	9059
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	832
Zaburzenia układu immunologicznego	1023
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	7171
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2204
Badania diagnostyczne	4721
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3806
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2665
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2530
Zaburzenia układu nerwowego	6009
Ciąża	161
Zaburzenia psychiczne	3106
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1857
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	348
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5506
Zaburzenia skóry	4794
Zaburzenia naczyniowe	3666
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	151
Uwarunkowania społeczne	157
Procedury medyczne i chirurgiczne	347
Kwestie związane z lekiem	203
Łączna liczba zgłoszeń ADR	36629

W czasie objętym okres analizowanej bazy łączna liczba zgłoszeń ADR wynosiła 36629. Najczęściej zgłaszano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzenia układu nerwowego.

11.3.3. Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database

Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database [6] jest bazą zawierającą informacje na temat podejrzanych zdarzeń niepożądanych dla produktów leczniczych zarejestrowanych na terenie Kanady. Raporty są przekazywane przez pacjentów, pracowników służby zdrowia oraz przez producentów leków.

Poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia deksametazonem podawanym jako roztwór do wstrzyknięcia. Okres sprawozdawczy objęty wyszukiwaniem: 01.01.1965 r. – 31.03.2016 r.

Za okres od 01.01.1965 r. do 31.03.2016 r. łącznie odnotowano 7 zgłoszeń zdarzeń niepożądanych. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu DEX we wstrzyknięciu, zaliczono świąd odbytu, świąd narządów płciowych (u 1 pacjenta), rumień, nadwrażliwość, nadciśnienie, obrzęk, wysypka, zaburzenia oddechowe (u 1 pacjenta), bradykardia, błądność, dreszcze (u 1 pacjenta). 4 pozostałe zgłoszenia zdarzeń niepożądanych dotyczyły podawania deksametazonu wraz z innymi lekami.

11.3.4. Food and Drug Administration (baza FAERS)

FAERS [3] jest jednostką Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, do której zgłaszane są przez pacjentów, dostawców i firmy farmaceutyczne informacje o działaniach niepożądanych leków.

Poniżej zaprezentowano liczbę zgłoszeń zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu deksametazonu (słowo kluczowe uwzględnione: „Dexamethasone Sodium Phosphate”). Z uwagi na brak możliwości określenia zarówno dawki leku, jak i zakresu wskazania, wartości mogą być zawyżone.

Tabela 21 Zdarzenia niepożądane >1% zgłaszane do bazy FAERS dla deksametazonu (stan na: 05.10.2016 r.)

Zdarzenia niepożądane	Liczba zgłoszeń	%
Gorączka	133	1,29
Anemia	118	1,15
Duszność	107	1,04
Zmniejszenie liczby płytek	106	1,03
Nudności	121	1,17

Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane to: gorączka, nudności i anemia.

12. Ograniczenia

- ❖ Badanie *Rosenberg 2002* uzyskało 3 punkty w skali JADAD. Obniżona punktacja wynikała z braku zastosowania podwójnego zaślepienia w badaniu.
- ❖ Wyniki dla głównego punktu końcowego jakim są reakcje nadwrażliwości na paklitaksel (P-HSR) w badaniu *Yanaranop 2016* podane są po 1 cyklu paklitakselu, z kolei w publikacji *Rosenberg 2002* nie podano dokładnej informacji po jakim czasie oceniano reakcje nadwrażliwości przy czym mediana cykli wynosiła od 5,7 do 7. Zgodnie z odnalezionymi dowodami naukowymi *Boulanger 2014* reakcje nadwrażliwości pojawiają się najczęściej w ciągu kilku pierwszych minut od podania leku. U 95% przypadków reakcje występują podczas 1 lub 2 infuzji. Zatem przedstawiony okres obserwacji w badaniach możemy uznać za wystarczający do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanego leku.
- ❖ W badaniu *Rosenberg 2002* charakterystyki wyjściowe zostały przedstawione łącznie dla wszystkich analizowanych grup terapeutycznych (PAK (raz na tydzień) DEX i.v./ DEX p.o. vs PAK (co 3 tyg.) DEX i.v./DEX p.o.).
- ❖ Profil bezpieczeństwa w badaniu *Rosenberg 2002* odnosił się tylko do przedstawienia utraty pacjentów z badania z powodu wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Analiza bezpieczeństwa została wyłącznie przedstawiona dla paklitakselu, gdzie jego ocena była głównym celem badania.
- ❖ W badaniu *Rosenberg 2002* reakcje nadwrażliwości przedstawiono w zależności od ich nasilenia przy czym nie wskazano jaką klasyfikację do ich oceny zastosowano.
- ❖ W badaniu *Rosenberg 2002* nie przedstawiono hipotezy badawczej. Jednak jak wskazują autorzy publikacji nie wykazano znamienności statystycznej wyników pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w częstości występowania reakcji nadwrażliwości. Zatem możemy stwierdzić iż oba leki wykazują porównywalną skuteczność kliniczną.
- ❖ Z kolei przeprowadzona analiza wiarygodności dla badania *Rosenberg 2002* na podstawie kryteriów przedstawionych w *Cochrane Handbook 2011* za potencjalne źródło błędu w badaniu uznano: brak informacji na temat zastosowanej reguły alokacji pacjentów, zaślepienie personelu lub pacjenta, zaślepienie podczas oceny punktów końcowych oraz niekompletność danych.

13. Dyskusja

Celem opracowania jest wykazanie, że zastosowanie deksametazonu fosforanu (*Dexamethasone phosphate SF[®] roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml*) w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia (zmniejszenia ryzyka) wystąpienia reakcji nadwrażliwości w populacji pacjentów z nowotworem złośliwym wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną i lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do deksametazonu podawanego doustnie.

W ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 2 badania (*Yanaranop 2016, Rosenberg 2002*) spełniające kryteria włączenia do analizy, w których DEX *l.v.* był oceniany w populacji pacjentek z nowotworami ginekologicznymi. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej CEPO 2014 [9] DEX w dawce 20 mg podawany jest dożylnie 30 minut przed podaniem paklitakselu. Wytyczne nie wskazują na konkretny typ nowotworu w premedykacji, tylko uogólniają na wszystkie nowotwory w których stosowany jest paklitaksel. Według ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt wyniki z obu badań (*Yanaranop 2016, Rosenberg 2002*) można przełożyć na szerszą populację, czyli pacjentów z nowotworami złośliwymi leczonych paklitakselem. A zatem należy spodziewać się, że podobną efektywność kliniczną po zastosowaniu premedykacji deksametazonem uzyskamy w przypadku całkowitej populacji docelowej objętej wnioskiem refundacyjnym. Na tej podstawie możemy stwierdzić, że wyniki przeglądu można przełożyć oraz uogólnić na całkowitą populację wnioskowaną, tym bardziej, należy zaznaczyć, iż nadrzędnym celem podawania DEX jest wpływ na zmniejszenie reakcji nadwrażliwości związanej z zastosowaniem paklitakselu, a nie leczenie samego nowotworu.

Wybrana populacja jest zgodna z wnioskiem refundacyjnym dla preparatu *Dexamethasone phosphate SF[®]*. Lek ten miałby być finansowany w ramach wykazu leków wydawanych w aptece na receptę oraz w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory).

Deksametazon w postaci doustnej uznano za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji (produkt leczniczy *Dexamethasone phosphate SF[®]*). DEX *p.o.* 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 p.o. w dawce 0,5 mg oraz 1 mg [34].

Analiza została przygotowana zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego opartą na standardach *Cochrane Collaboration* [18], obowiązujących wytycznych AOTMiT [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem MZ 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 [41]. Ponadto, analizę kliniczną dostosowano do aktualnych wytycznych AOTMiT z sierpnia 2016 r [2].

Do analizy efektywności eksperymentalnej włączono badania RCT, które według klasyfikacji doniesień naukowych zgodnej z AOTMiT charakteryzują się najwyższym poziomem wiarygodności (typ II A, czyli poprawnie zaprojektowana próba kliniczna z randomizacją).

W celu poszerzenia oceny bezpieczeństwa uwzględniano dane z następujących źródeł: ChPL, oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL i FDA. W celu zidentyfikowania działań niepożądanych występujących rzadko i które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, przeszukano światowe bazy danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych: FDA (baza FAERS); *Database of Adverse Event Notifications (DAEN)*, *Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database, ViggiAccess™ (WHO Uppsala Monitoring Centre)*.

W celu zidentyfikowania dowodów naukowych dla skuteczności praktycznej uwzględniano badania prospektywne oraz retrospektywne (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne oraz bazy danych, w tym rejestry pacjentów, bazy danych płatnika oraz innych podmiotów).

Spośród zidentyfikowanych prób klinicznych oceniających efektywność DEX i.v. w populacji docelowej badanie *Yanaranop 2016* charakteryzuje się najwyższą wiarygodnością pod względem metodologicznym. W skali JADAD otrzymało 5 punktów, co wskazuje na wysoką wiarygodność badania (opis randomizacji, zaślepienia, utrat z badania). Z kolei badanie *Rosenberg 2002* charakteryzowało się niższą wiarygodnością i otrzymało 3 punkty w skali JADAD ze względu na brak zaślepienia. Ponadto, badanie *Rosenberg 2002* zostało zaprojektowane w celu wykazania efektywności klinicznej paklitakselu, natomiast ocena deksametazonu stanowiła dodatkowy cel badania.

W związku z powyższym uznano, że badanie *Yanaranop 2016* jest kluczowym (głównym) badaniem włączonym do analizy klinicznej, a jego wyniki będą podstawą analizy efektywności kosztowej.

Przedmiot analizy powyższych badań stanowiła ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania deksametazonu podawanego w postaci dożylniej w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu zmniejszenia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworami złośliwymi.

Należy podkreślić, iż oba badania cechowały się wysoką wiarygodnością wewnętrzną jak i zewnętrzną (stosunkowo wysoka liczba pacjentów, okres obserwacji i dawkowanie zgodne z ChPL), a ich wyniki można odnieść do codziennej praktyki klinicznej.

Schemat podawania DEX *i.v.* w badaniach *Yanaranop 2016*, *Rosenberg 2002* jest zgodny z zapisem w ChPL dla produktów zawierających substancję paklitaksel, z ChPL dla produktu *Dexamethasone phosphate SF®*, z wytycznymi klinicznymi oraz został potwierdzony przez ekspertów klinicznych zaangażowanych w niniejszy projekt.

W obu badaniach DEX *i.v.* był oceniany w populacji pacjentek z nowotworami ginekologicznymi. Według ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt wyniki z obu badań (*Yanaranop 2016*, *Rosenberg 2002*) można przełożyć na szerszą populację, czyli pacjentów z nowotworami złośliwymi leczonych paklitakselem. Zatem możemy stwierdzić, iż wyniki z odnalezionych dowodów naukowych w pełni odnoszą się do całej populacji zgodnej z ChPL oraz wnioskiem refundacyjnym.

Wyniki dla głównego punktu końcowego, jakim są reakcje nadwrażliwości na paklitaksel (P-HSR) w badaniu *Yanaranop 2016* podane są po 1 cyklu paklitakselu, z kolei w publikacji *Rosenberg 2002* nie podano dokładnej informacji po jakim czasie oceniano reakcje nadwrażliwości przy czym mediana cykli wynosiła od 5,7 do 7. Zgodnie z odnalezionymi dowodami naukowymi *Boulangier 2014* [9] reakcje nadwrażliwości pojawiają się najczęściej w ciągu kilku pierwszych minut od podania leku. U 95% przypadków reakcje występują podczas 1 lub 2 infuzji. [9] Przedstawiony okres obserwacji w badaniach możemy uznać za wystarczający do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanego leku.

Do wyboru odpowiednich punktów końcowych posłużono się opiniami ekspertów klinicznych, opracowaniami dotyczącymi postępowania w przypadku nadwrażliwości na paklitaksel, a także wynikami badań, które zostały włączone do analizy. Wyniki w analizowanych badaniach przedstawione zostały dla klinicznie istotnych punktów końcowych: reakcje nadwrażliwości, objawy reakcji nadwrażliwości, jakość życia, zdarzenia niepożądane związane z zastosowaniem deksametazonu, utraty pacjentów z badania.

Na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej dla DEX *i.v.* w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu dowiedziono, iż DEX *i.v.* wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną w zmniejszeniu ryzyka reakcji

nadwrażliwości na paklitaksel niezależnie od jej stopnia nasilenia w porównaniu do DEX *p.o.*.

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała znamienności statystycznej wyników pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (DEX *i.v.* vs DEX *p.o.*) dla wszystkich punktów końcowych z zakresu analizy skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa. Wyjątek stanowi częstość występowania trądziku, gdzie uzyskano znamienne statystycznie mniej przypadków w grupie DEX *i.v.* w porównaniu do grupy DEX *p.o.*.

Analiza skuteczności praktycznej również potwierdziła, wysoką skuteczność DEX *i.v.* w redukcji reakcji nadwrażliwości na paklitaksel. Przy czym w badaniu obserwacyjnym o charakterze retrospektywnym (Kwon 2002) [25] więcej przypadków reakcji nadwrażliwości obserwowano w grupie DEX *i.v.* niż w grupie DEX *p.o.* Autorzy powyższego badania wskazują na potrzebę przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych. Należy podkreślić, iż zidentyfikowane RCT i przedstawione badania w analizie efektywności klinicznej potwierdziły, iż DEX *i.v.* jest tak samo skuteczny jak DEX *p.o.* w redukcji reakcji nadwrażliwości na paklitaksel.

Potwierdzeniem porównywalnej skuteczności klinicznej pomiędzy DEX *i.v.* vs DEX *p.o.* są również wyniki randomizowanego badania klinicznego (*double-blind, double-dummy*) (Bourque 2014) przeprowadzonego w Kanadzie [10], które nie zostało włączone do analizy efektywności klinicznej ze względu na brak pełnego tekstu (wyniki wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego). Wykazano brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (DEX *i.v.* vs DEX *p.o.*) dla punktów końcowych dotyczących jakości życia oraz zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem deksametazonu. Ostrą (ciężką) nadwrażliwość zaobserwowano u 2 pts. z grupy DEX *p.o.* z kolei u pacjentów stosujących DEX *i.v.* nie odnotowano żadnego przypadku. Ponadto, u żadnego pacjenta nie podano leków ratunkowych.

W innych pracach (Gilbar 2002 [16], Bookman 1997 [7, 9], Gennari 1996 [15], Köppler 2001 [22]) również wykazano wysoką skuteczność DEX *i.v.* w redukcji reakcji nadwrażliwości na paklitaksel. W badaniach Gilbar 2002, Köppler 2001 po zastosowaniu DEX *i.v.* 30 minut przed wlewem paklitakselu nie odnotowano żadnej reakcji nadwrażliwości z kolei w badaniu Bookman 1997, Gennari 1996 częstość wystąpienia reakcji nadwrażliwości ogółem była niska i wynosiła od 4,6% do 6,4%.

Schemat podawania DEX w postaci doustnej jest mniej wygodny dla pacjentów, ponieważ należy go wziąć 12 i 6 h przed podaniem paklitakselu. Ponadto, jak wskazano w badaniu Yanaranop 2016 pacjenci stosujący DEX *p.o.* skarżyli się częściej na: podrażnienie ze strony żołądka, metaliczny smak w ustach, zwiększone łaknienie, trądzik, bezsenność i wahania nastroju.

Niestosowanie się do zaleceń lekarza (np. pominięcie 1 dawki DEX przed podaniem chemioterapii) może doprowadzić do sytuacji zagrożającej życiu [48].

W Polsce DEX w postaci doustnej dostępny jest wyłącznie w opakowaniu po 0,5 mg oraz 1 mg [34]. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi CEPO powinien być on podawany w dawce 20 mg 12 i 6 h przed podaniem paklitakselu, co wiąże się z zażyciem, aż 40 tabletek leku przed podaniem chemioterapii. [9] Z kolei DEX w postaci dożylniej podawany jest w dawce 20 mg wyłącznie raz 30 min przed podaniem wlewu paklitakselu.

Podsumowując, deksametazon jest jedynym skutecznym lekiem, który jest wskazany w premedykacji nadwrażliwości na paklitaksel. Według wytycznych klinicznych i eksperta medycznego może być on podawany w dwóch postaciach doustnie i dożylnie. Przy czym wg eksperta medycznego najtańszą interwencją stosowaną w tym wskazaniu jest DEX podawany w postaci doustnej i znajduje się on na liście leków refundowanych. Przewagą DEX *i.v.* jest jego praktyczne zastosowanie oraz mniej działań niepożądanych. Ponadto, jeżeli pacjent "zapomni" zażyć DEX (jednej lub obu dawek DEX w postaci doustnej przed leczeniem), istnieje obawa, że dana osoba nie otrzyma chemioterapii w zaplanowanym czasie.

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 [26].

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 [36].

Refundacja dla produktu *Dexamethasone phosphate SF*® umożliwi pacjentom bezpieczne leczenie chorób nowotworowych z zastosowaniem paklitakselu.

Mając powyższe na uwadze wysoka wiarygodność zebranych danych w sposób jednoznaczny pozwala wnioskować o efektywności klinicznej DEX *i.v.* w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworami złośliwymi.

14. Wnioski końcowe

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

- ❖ Na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej dla DEX *i.v.* w premedykacji przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworami złośliwymi dowiedziono, iż DEX *i.v.* jest równie skuteczny klinicznie w redukcji reakcji nadwrażliwości w porównaniu do DEX *p.o.* (Yanaranop 2016). Obliczone ryzyka względne z obu badań (Yanaranop 2016, Rosenberg 2002) dla reakcji nadwrażliwości ogółem i w zależności od stopnia nasilenia nie wykazały znamienności statystycznej wyników pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.
- ❖ Częstość występowania reakcji nadwrażliwości o ciężkim nasileniu po podaniu deksametazonu zarówno w postaci dożylniej jak i doustnej były niewielkie (Yanaranop 2016, Rosenberg 2002).
- ❖ W badaniu Yanaranop 2016 najczęściej odnotowywaną reakcją nadwrażliwości było nadciśnienie, które wystąpiło u około 14% pacjentów z obu grup terapeutycznych. Nadciśnienie zazwyczaj było przejściowe i występowało w ciągu pierwszych 15 minut po wlewie paklitakselu i trwało od 15 do 30 minut. Z kolei w badaniu Rosenberg 2002 najczęściej obserwowano reakcje skórne.
- ❖ Zastosowanie DEX *i.v.* wiązało się również istotną statystycznie poprawą jakości życia już po 28 dniach obserwacji względem wartości wyjściowych (Yanaranop 2016).

Podsumowując, DEX *i.v.* wykazuje porównywalną skuteczność względem DEX *p.o.* w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu.

Przewagą DEX *i.v.* jest jego praktyczne zastosowanie, co może przełożyć się na *compliance*. Schemat podawania DEX w postaci doustnej jest mniej wygodny dla pacjentów, ponieważ należy go przyjąć 12 i 6 h przed podaniem paklitakselu. Ponadto, w Polsce DEX w postaci doustnej dostępny jest wyłącznie w opakowaniu po 0,5 mg lub 1 mg. Zgodnie z wytycznymi powinien być on podawany w dawce 20 mg 12 i 6 h przed podaniem paklitakselu co wiąże się z zażyciem aż 40 lub 80 tabletek leku przed podaniem chemioterapii. Niestosowanie się do zaleceń lekarza (np. pominięcie 1 dawki DEX przed podaniem chemioterapii) może doprowadzić do sytuacji zagrażającej życiu.

BEZPIECZEŃSTWO

- ❖ Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla DEX *i.v.*, wykazała porównywalny profil bezpieczeństwa w odniesieniu do DEX *p.o.* w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu (wyniki nieistotne statystycznie).
- ❖ Wyjątek stanowi trądzik gdzie wykazano istotną statystycznie większą częstość jego występowania w grupie DEX *p.o.*

Na podstawie włączonego do analizy głównej badania Yanaranop 2016 możemy stwierdzić, iż DEX *i.v.* wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa. Należy podkreślić że im wyższa dawka GKS tym więcej działań niepożądanych. W badaniu Yanaranop 2016 pacjenci stosujący DEX *p.o.* skarżyli się częściej na: podrażnienie ze strony żołądka, metaliczny smak w ustach, zwiększone łaknienie, trądzik, bezsenność i wahania nastroju.

DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

- ❖ Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL *Dexamethasone phosphate SF[®]* w trakcie leczenia deksametazonem mogą wystąpić działania niepożądane, które są znacząco zależne od dawki i czasu trwania leczenia oraz dla których w związku z tym nie jest możliwe określenie częstości. Podczas krótkotrwałego leczenia deksametazonem (tak jak w przypadku premedykacji) ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest małe.
- ❖ Podczas miejscowego podania mogą wystąpić miejscowe podrażnienie oraz objawy nietolerancji (uczucie gorąca, długotrwały ból). Należy podkreślić, iż zidentyfikowane działania niepożądane w ChPL dotyczą w większości przypadków długotrwałego stosowania DEX.
- ❖ Z kolei przeprowadzona analiza bezpieczeństwa na podstawie zagranicznych baz danych zgłoszeń działań niepożądanych (*DAEN, FDA, VigiAccess, DAEN, Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database*), wykazała, że najczęściej zgłaszano zaburzenia psychiczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit.

SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA

- ❖ Częstość występowania reakcji nadwrażliwości ogółem różniła się w badaniach obserwacyjnych i oscylowała od 2,2% do 17,3%. W większości badań obserwacyjnych odnotowano niższy odsetek HSR ogółem w porównaniu do odsetka HSR w randomizowanych badaniach klinicznych. Należy podkreślić, iż ciężkie HSR po zastosowaniu DEX i.v. występowały rzadko.
- ❖ W badaniu *Kwon 2002* w których porównywano DEX i.v. vs DEX p.o. uzyskano lepsze wyniki dla DEX p.o. niż DEX i.v. Większość odnotowanych HSR była o łagodnym nasileniu (1-2 stopień), a częstość występowania ciężkich HSR wynosiła 7,3% (*Kwon 2002*).
- ❖ Należy zaznaczyć, iż oba badania miały charakter retrospektywny i mogły nie uwzględniać wszystkich czynników zakłócających (m.in. heterogeniczność populacji, różne okresy podawania DEX). Ponadto, autorzy publikacji *Kwon 2002* sami wskazują, iż odnotowane reakcje nadwrażliwości w grupie DEX i.v. były sklasyfikowane jako łagodne, które nie prowadziły do zgonu pacjenta. Autorzy powyższego badania wskazują na potrzebę przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych. Należy podkreślić, iż zidentyfikowane RCT i przedstawione w analizie efektywności klinicznej potwierdziły, iż DEX i.v. jest tak samo skuteczny jak DEX p.o. w redukcji reakcji nadwrażliwości na paklitaksel.
Analiza skuteczności na podstawie badań obserwacyjnych wykazała, iż DEX i.v. jest skuteczny w redukcji reakcji nadwrażliwości na paklitaksel w populacji pacjentów z nowotworami złośliwymi.

15. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania	
[REDACTED]	Strategia wyszukiwania; przeszukiwanie baz; selekcja badań do analizy; cel analizy i metodyka; charakterystyka badań; ocena wiarygodności; ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa; ograniczenia i dyskusja, wnioski; podsumowanie.
[REDACTED]	Strategia wyszukiwania; przeszukiwanie baz; selekcja badań do analizy; cel analizy i metodyka; charakterystyka badań; ocena wiarygodności; ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa; ograniczenia i dyskusja, wnioski; podsumowanie.
[REDACTED]	Wewnętrzna kontrola obejmująca kontrolę merytoryczną, obliczeniową oraz korektę językową.
[REDACTED]	Konsultacje merytoryczne dotyczące premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia (zmniejszenia ryzyka wystąpienia) reakcji nadwrażliwości w populacji pacjentów z nowotworem złośliwym.
[REDACTED]	

Data zakończenia analizy: 18.11.2016 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 nieodnotowano.

16. Załączniki

16.1. Kwestionariusz FACT-O [24]

Poniżej znajduje się lista stwierdzeń. Proszę zakreślić liczbę, aby wskazać swoją odpowiedź

	<u>Dobrostan fizyczny</u>	Nie	Trochę	Średnio	Sporo- często	Bardzo
GP1	Odczuwam brak energii	0	1	2	3	4
GP2	Mam mdłości	0	1	2	3	4
GP3	Ze względu na moją kondycję fizyczną mam trudności ze spełnieniem potrzeb mojej rodziny	0	1	2	3	4
GP4	Odczuwam ból	0	1	2	3	4
GP5	Przeszkadzają mi skutki uboczne leczenia	0	1	2	3	4
GP6	Czuje się chora	0	1	2	3	4
GP7	Jestem zmuszona do spędzenia czasu w łóżku	0	1	2	3	4
	<u>Dobrostan społeczny</u>	Nie	Trochę	Średnio	Sporo- często	Bardzo
GS1	Jestem blisko moich przyjaciół	0	1	2	3	4
GS2	Mogę uzyskać wsparcie emocjonalne od mojej rodziny	0	1	2	3	4
GS3	Mogę uzyskać wsparcie od moich przyjaciół	0	1	2	3	4
GS4	Moja rodzina zaakceptowała moją chorobę	0	1	2	3	4
GS5	Jestem zadowolona z komunikacji w rodzinie (na temat mojej choroby)	0	1	2	3	4
GS6	Jestem blisko mojego partnera (lub osoby, która jest mi najbliższa)	0	1	2	3	4

Q1	Niezależnie od aktualnego poziomu aktywności seksualnej, proszę odpowiedzieć na następujące pytanie. Jeśli nie chcesz na nie odpowiedzieć, należy zaznaczyć to					
	Jestem zadowolona ze swojego życia seksualnego	0	1	2	3	4

Proszę zakreślić liczbę, aby wskazać swoją odpowiedź

	<u>Dobrostan emocjonalny</u>	Nie	Trochę	Średnio	Sporo- często	Bardzo
GE1	Czuje się smutny	0	1	2	3	4
GE2	Jestem zadowolona z tego, jak radzę sobie z chorobą	0	1	2	3	4
GE3	Tracę nadzieje w walce z chorobą	0	1	2	3	4
GE4	Czuje się nerwowo	0	1	2	3	4
GE5	Obawiam się śmierci	0	1	2	3	4
GE6	Obawiam się, że mój stan się pogorszy.....	0	1	2	3	4

Proszę zakreślić liczbę, aby wskazać swoją odpowiedź

	<u>Dobrostan funkcjonalny</u>	Nie	Trochę	Średnio	Sporo- często	Bardzo
GF1	Jestem w stanie pracować (w tym praca w domu)	0	1	2	3	4
GF2	Moja praca (w tym praca w domu) daje mi spełnienie	0	1	2	3	4
GF3	Jestem w stanie cieszyć się życiem	0	1	2	3	4
GF4	Zaakceptowałam moją chorobę	0	1	2	3	4
GF5	Śpię dobrze	0	1	2	3	4
GF6	Cieszę się z rzeczy, które do tej pory sprawiały mi przyjemność	0	1	2	3	4

GF7	Jestem zadowolona z jakości mojego życia	0	1	2	3	4
-----	--	---	---	---	---	---

Proszę zakreślić liczbę, aby wskazać swoją odpowiedź

	<u>Dodatkowe problemy</u>	Nie	Trochę	Średnio	Sporo- często	Bardzo
O1	Mam obrzęk w okolicy żołądka	0	1	2	3	4
C2	Tracę na wadze	0	1	2	3	4
C3	Kontroluje prace jelit	0	1	2	3	4
O2	Wymiotuje	0	1	2	3	4
B5	Przeszkadza mi wypadanie włosów	0	1	2	3	4
C6	Mam apetyt	0	1	2	3	4
C7	Akceptuje wygląd mojego ciała	0	1	2	3	4
BMT5	Jestem w stanie samodzielnie się poruszać	0	1	2	3	4
B9	Jestem w stanie poczuć się jak kobieta	0	1	2	3	4
O3	Mam skurcze w okolicy żołądka	0	1	2	3	4
BL4	Jestem zainteresowana seksem	0	1	2	3	4
BMT7	Mam obawy o moje zdolności do posiadania dzieci	0	1	2	3	4

16.2. Strategie wyszukiwania

Tabela 22 PUBMED (data ostatniego wyszukiwania 24.10.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Dexamethasone	63186
#2	Dexamethasone*[Mesh]	46658
#3	Dexamethasone 21-phosphate	427
#4	Dexamethasone 21-phosphate [Supplementary Concept]	392

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#5	Dexamethasone sodium phosphate	679
#6	Dexamethasone disodium phosphate	64
#7	Dexamethasone phosphate disodium salt	431
#8	Solu- Decadron	427
#9	Decadron phosphate	428
#10	Dexamethasone 21 mono sodium phosphate	0
#11	Dexamethasone 21 phosphate	427
#12	Dexamethasone 21 phosphate disodium	20
#13	Dexamethasone 21 phosphate sodium	145
#14	Dexamethasone phosphate	2104
#15	Dexamethasone phosphate sodium	561
#16	Dexamethazone phosphate	8
#17	Hexadrol phosphate	2104
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	63188
#19	Paclitaxel	29520
#20	Paclitaxel*[Mesh]	21859
#21	Anzatax	29520
#22	NSC-125973	29520
#23	NSC 125973	29520
#24	NSC125973	29520
#25	Taxol	31433
#26	Taxol A	29531
#27	Bris Taxol	29520
#28	Taxol, Bris	29520

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#29	Paclitaxel, (4 alpha)-Isomer	0
#30	Paxene	29520
#31	Praxel	29521
#32	7-epi-Taxol	29520
#33	7 epi Taxol	29520
#34	Onxol	29521
#35	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	29524
#36	#18 AND #35	345

Tabela 23 EMBASE (data ostatniego wyszukiwania 24.10.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	dexamethasone	137652
#2	dexamethasone/exp	125321
#3	dexamethasone sodium phosphate'/exp	2281
#4	dexamethasone AND '21 phosphate'	131
#5	dexamethasone AND sodium AND phosphate	3266
#6	dexamethasone AND disodium AND phosphate	169
#7	dexamethasone AND phosphate AND disodium AND salt	19
#8	solu- AND decadron	106
#9	decadron AND phosphate	392
#10	dexamethasone AND 21 AND mono AND sodium AND phosphate	2
#11	dexamethasone AND 21 AND phosphate	1806
#12	dexamethasone AND 21 AND phosphate AND disodium	69
#13	dexamethasone AND 21 AND phosphate AND sodium	1073
#14	dexamethasone AND phosphate	5738

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#15	dexamethasone AND phosphate AND sodium	3266
#16	dexamethazone AND phosphate	17
#17	hexadrol AND phosphate	20
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	137657
#19	paclitaxel	84015
#20	'paclitaxel'/exp	81023
#21	anzatax	40
#22	'nsc.125973'	44
#23	nsc AND 125973	44
#24	nsc125973	0
#25	taxol	12989
#26	taxol AND a	12986
#27	bris AND taxol	0
#28	taxol, AND bris	0
#29	paxene	41
#30	praxel	3
#31	'7 epi taxol'	18
#32	7 AND epi AND taxol	50
#33	onxol	9
#34	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	85139
#35	#18 AND #34	3375

Tabela 24 COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 25.10.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	MeSH descriptor: [Dexamethasone]	2665
#2	Dexamethasone	6425
#3	Dexamethasone sodium phosphate	171
#4	Dexamethasone 21-phosphate	6
#5	Dexamethasone disodium phosphate	13
#6	Dexamethasone phosphate disodium salt	3
#7	Solu- Decadron	5
#8	Decadron phosphate	5
#9	Dexamethasone 21 mono sodium phosphate	3
#10	Dexamethasone 21 phosphate disodium	8
#11	Dexamethasone 21 phosphate sodium	58
#12	Dexamethasone phosphate	252
#13	Dexamethasone phosphate sodium	171
#14	Dexamethazone phosphate	1
#15	Hexadrol phosphate	2
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	6433
#17	Paclitaxel	4790
#18	MeSH descriptor: [Paclitaxel]	1747
#19	Anzatax	5
#20	NSC-125973	4
#21	NSC 125973	4
#22	NSC125973	1
#23	Taxol	353

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#24	Taxol A	302
#25	Bris Taxol	0
#26	Taxol, Bris	0
#27	Paclitaxel, (4 alpha) -isomer	0
#28	Paxene	6
#29	Praxel	3
#30	7-epi-Taxol	3
#31	7, epi Taxol	8
#32	Onxol	3
#33	#19 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	4905
#34	#16 AND #33	124

Tabela 25 CRD (data 24.10.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	(Dexamethasone)	272
#2	MeSH DESCRIPTOR Dexamethasone EXPLODE ALL TREES	117
#3	(dexamethasone 21-phosphate)	0
#4	(dexamethasone sodium phosphate)	1
#5	(dexamethasone disodium phosphate)	0
#6	(dexamethasone phosphate disodium salt)	0
#7	(Solu- Decadron)	0
#8	(Decadron phosphate)	0
#9	(dexamethasone 21 mono sodium phosphate)	0
#10	(dexamethasone 21 phosphate)	0
#11	(dexamethasone 21 phosphate disodium)	0

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#12	(dexamethasone 21 phosphate sodium)	0
#13	(dexamethasone phosphate)	0
#14	(dexamethasone phosphate sodium)	0
#15	(dexamethasonium sodium phosphate)	0
#16	(hexadrol phosphate)	0
#17	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	272
#18	(Paclitaxel)	459
#19	MeSH DESCRIPTOR Paclitaxel EXPLODE ALL TREES	240
#20	(Anzatax)	0
#21	(NSC-125973)	0
#22	(NSC 125973)	0
#23	(NSC125973)	0
#24	(Taxol)	14
#25	(Taxol A)	0
#26	(Bris Taxol)	0
#27	(Taxol, Bris)	0
#28	(Paxene)	0
#29	(Praxel)	0
#30	(7-epi-Taxol)	0
#31	(7 epi Taxol)	0
#32	(Onxol)	0
#33	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	462
#34	#17 AND #33	4

16.3. Strategia wyszukiwania (badania niepublikowane)

Tabela 26 CLINICAL TRIALS (data ostatniego wyszukiwania 25.10.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Dexamethasone AND paclitaxel	31

Tabela 27 EU Clinical trials Register (data ostatniego wyszukiwania 25.10.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Dexamethasone AND paclitaxel	9

16.4. Ocena wiarygodności badań

16.4.1. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych w skali JADAD

Tabela 28 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD [20]

Kryteria	Badanie
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
Suma max	5

Tabela 29 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD (Yanaranop 2016, Rosenberg 2002)

Kryteria	Yanaranop 2016	Rosenberg 2002
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	1	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1	1
Suma	5	3

16.4.2. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych wg kryteriów Cochrane Handbook

Tabela 30 Ocena wiarygodności badań wg Cochrane Handbook [18]

Rodzaje błędów	Źródło błędów	Pytanie
Błąd selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	Reguła alokacji pacjentów (ang. <i>sequence generation</i>)	Czy metoda ustalenia kolejności alokacji była prawidłowa i została opisana precyzyjnie?
	Ukrycie reguły alokacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Czy reguła alokacji pacjentów została w odpowiedni sposób ukryta?
Błąd wykonania (ang. <i>performance bias</i>)	Zaślepienie pacjentów oraz personelu oceniającego wyniki	Czy dokładnie opisano wszystkie metody zaślepienia personelu oraz uczestników badania?
Błąd detekcji (ang. <i>detection bias</i>)	Zaślepienie podczas oceny punktów końcowych	Czy dokładnie opisano wszystkie wykorzystane miary do zaślepienia osób oceniających punkty końcowe tak, by nie wiedzieli, jaką interwencję otrzymał pacjent w trakcie badania?
Błąd utraty (ang. <i>attrition bias</i>)	Niekompletne dane końcowe	Czy opisane są wszystkie dane? Czy dokładnie opisano utraty pacjentów z badania wraz z przyczynami?
Błąd raportowania (ang. <i>reporting bias</i>)	Selektywne raportowanie wyników	Czy treść publikacji może wskazywać na brak wybiórczego raportowania wyników?
Inne źródła błędów (ang. <i>other sources of bias</i>)		Czy istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia innych błędów nie uwzględnionych w tabeli?
Interpretacja:		
<ul style="list-style-type: none"> • stwierdzenie „Tak” oznacza niskie ryzyko wypaczeń • stwierdzenie „Nie” oznacza wysokie ryzyko wystąpienia błędów systematycznego. • stwierdzenie „Niejasne” oznacza nieprecyzyjne lub niewystarczające dane na temat omawianego kryterium 		

16.4.3. Ocena wiarygodności dla badań innych niż randomizowane

16.4.3.1. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kliniczno-kontrolnych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części. Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające.

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)
- b. tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)⁶ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- c. brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
- b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona

3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej

- a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
- b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- c. brak opisu

4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- a. brak choroby w wywiadzie
- b. brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)
- b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)

- b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy
- c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- e. brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- a. tak
- b. nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- c. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach
- d. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- e. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

*łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

16.4.3.2. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części

Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające.

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji
- b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji
- c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarzy, ochotnicy
- d. brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji
- b. dobrani w inny sposób
- c. brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)
- b. ustrukturyzowany wywiad
- c. spontaniczne raportowanie
- d. brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- a. tak
- b. nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)
- b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
- c. Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby
- b. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)
- c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- d. brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)
- b. nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- a. tak
- b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania
- c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- d. nie podano

16.4.3.3. Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej. Każde pytanie jest punktowane, 1 oznacza odpowiedź twierdzącą (TAK), natomiast 0 oznacza odpowiedź przeczącą (NIE). Im większa uzyskana liczba punktów tym badanie charakteryzuje się wyższą wiarygodnością. [43]

Tabela 31 Ocena wiarygodności badań wg NICE (badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej)

Kryteria	Liczba punktów (1/0)
1. Czy badanie zostało opisane jako wieloośrodkowe?	
2. Czy cel (hipoteza badawcza) został jasno i precyzyjnie określony?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania zostały precyzyjnie sformułowane?	
4. Czy punkty końcowe w badaniu zostały jasno opisane?	
5. Czy badanie zostało zaprojektowane jako prospektywne?	

Kryteria	Liczba punktów (1/0)
6. Czy pacjenci włączani do badania byli rekrutowani konsekwentnie (kolejno)?	
7. Czy jasno zostały opisane wyniki z badania	
8. Czy wyniki zostały przedstawione w podgrupach pacjentów (np. ze względu na stopień zaawansowania choroby)?	
Suma	

Tabela 32 Ocena wiarygodności badań wg NICE (Markman 1999, Micha 1998, Kosmas 2006)

Kryteria	Markman 1999	Micha 1998	Kosmas 2006
1. Czy badanie zostało opisane jako wieloośrodkowe?	0	0	0
2. Czy cel (hipoteza badawcza) został jasno i precyzyjnie określony?	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania zostały precyzyjnie sformułowane?	1	1	1
4. Czy punkty końcowe w badaniu zostały jasno opisane?	0	0	1
5. Czy badanie zostało zaprojektowane jako prospektywne?	0	0	1
6. Czy pacjenci włączani do badania byli rekrutowani konsekwentnie (kolejno)?	0	0	1
7. Czy jasno zostały opisane wyniki z badania?	1	1	1
8. Czy wyniki zostały przedstawione w podgrupach pacjentów (np. ze względu na stopień zaawansowania choroby)?	0	0	0
Suma	3/8	3/8	6/8

Tabela 33 Ocena badania (Kwon 2002) za pomocą skali NOS

Dobór pacjentów	Pytania	Kwon 2002
Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?	a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej) b. tak, np. łączenie rekordów (ang. record linkage) lub sposób bazujący na zgłoszeniach sportażniczych przez pacjentów c. brak opisu	*
Reprezentatywność grupy klinicznej	a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona	*
Dobór pacjentów do grupy kontrolnej	a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej c. brak opisu	*
Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?	a. brak choroby w wywiadzie b. brak opisu	*pis stosujący DEX w postaci p.o
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem (wybierz najważniejszy czynnik) b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników	Rodzaj nowotworu
Wyniki	Czy wyniki na dany czynnik podano w sposób obiektywny? a. wstępna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)	*

		Pytanie	
	b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy		
	c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia		
	d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna		
	e. brak opisu		
	Czy zastosowano tę samą metodę oceny wyników w grupie klinicznej i kontrolnej?		
	a. tak		
	b. nie		
	Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy		
	a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach		
	b. brak opisu		
	c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu		

16.4.4. Skala oceny jakości badań wtórnych (kryteria Cook'a)

Tabela 34 Kryteria Cook'a [12]

Kryteria Cook'a	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

16.5. Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 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 [41].

Tabela 35 Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [41]

Parametr		Komentarz
1. Opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej: <ul style="list-style-type: none"> wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji. 	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 5: 5.6, 5.9
2. Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział: 7
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu, o którym mowa w pkt 3, w zakresie:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział: 7.4
a. charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.3
b. charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.4
c. parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.5
d. metodyki badań	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a i b.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 6
Przegląd, o którym mowa w pkt 3, zawiera:		
1. zgodność kryterium, o którym mowa w pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku;	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 5: 5.9 AKL Rozdział 9.3, 13

Parametr		Komentarz
2. zgodność kryterium, o którym mowa w pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 6 AKL Rozdział 9.4
Przegląd, o którym mowa w pkt 3, zawiera:		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 7 AKL Rozdział 9, 13
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.1, 9.1
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 16.2, 16.3
4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.1; 17
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2
a. opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2
➤ wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną;	<input type="checkbox"/>	Nie dotyczy
➤ wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9*
➤ wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	<input type="checkbox"/>	Nie dotyczy
b. kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.3
c. opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.4
α. charakterystyki grupy osób badanych,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.3
e. charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.4
f. wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.5
g. informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2, 9.7.1
h. wskazania źródeł finansowania badania.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2

Parametr		Komentarz
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (<i>European Medicines Agency</i>) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (<i>Food and Drug Administration</i>).	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 11
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	<input type="checkbox"/>	Nie dotyczy
informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	<input checked="" type="checkbox"/>	
Analiza o której mowa musi zawierać:		
➤ dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 17, 20
➤ wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 17; 20

* dotyczy hipotezy badawczej z badania Yanaranop 2016.

16.6. Formularz ekstrakcji danych

Tabela 36 Formularz ekstrakcji danych; *Data Collection Form (DCF)*

Metodyka			
Populacja	<u>Kryteria włączenia:</u>		
	<u>Kryteria wykluczenia:</u>		
	Parametr	Interwencja	Komparator
Interwencja			
Komparator			
Punkty końcowe			
Rezygnacje z badania			
Sponsorzy			
Stan upublicznienia			

Tabela 37 Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych

Porównanie	Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Kontrola		
				N	n	%	N	n	%

Tabela 38 Formularz ekstrakcji danych ciągłych

Porównanie	Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Kontrola		
				N	średnia	SD	N	średnia	SD

17. Lista badań wykluczonych

Referencje	Powód wykluczenia
Yahata H., Kobayashi H., Sonoda K., Shimokawa M., Ohgami T., Saito T., Ogawa S., Sakai K., Ichinoe A., Ueoka Y., Hasuo Y., Nishida M., Masuda S., Kato K. Efficacy of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with a moderately emetogenic chemotherapy regimen: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel and carboplatin. <i>International Journal of Clinical Oncology</i> (2016) 21:3 (491-497).	Nieadekwatny komparator
Nokihara H., Yamamoto N., Ohe Y., Hiraoka M., Tamura T. Pharmacokinetics of Weekly Paclitaxel and Feasibility of Dexamethasone Taper in Japanese Patients with Advanced, Non-small Cell Lung Cancer. <i>Clinical Therapeutics</i> (2016) 38:2 (338-347).	Nieadekwatna interwencja
Yeniimez A, Hood AP, Nguyen LH, Merl MY. Paclitaxel pre-medication: A comparison of two steroid pre-medication protocols. <i>J Oncol Pharm Pract.</i> 2016 Aug 16.	Nieadekwatna interwencja
Sánchez-Muñoz A, Jiménez B, García-Tapiador A, Romero-García G, Medina L, Navarro V, González-Sánchez LA, Alba E. Cross-sensitivity between taxanes in patients with breast cancer. <i>Clin Transl Oncol.</i> 2011 Dec;13(12):904-6.	Nieadekwatna interwencja
Ota Shunichiro, Toru Sugiyama, Kan Komai, Nobuyuki Hirai, Seisuke Kumagai, Kimio Ushijima, Takashi Nishida and Toshiharu Kamura+ Weekly 1 Hour Paclitaxel Infusion in Patients with Recurrent Gynecological Tumors: a Pilot Study. <i>pn. J. Clin. Oncol.</i> (2001) 31 (8): 395-398.	Nieadekwatna interwencja
Hainsworth JD, Greco FA. Paclitaxel administered by 1-hour infusion. Preliminary results of a phase I/II trial comparing two schedules. <i>Cancer.</i> 1994 Aug 15;74(4):1377-82.	Nieadekwatna interwencja
Uziely B, Jeffers S, Muggia F. Low doses of dexamethasone protect against paclitaxel (Taxol)-related hypersensitivity reactions following cycle 1. <i>Ann Oncol.</i> 1994 May;5(5):474.	Nieadekwatna interwencja
Thigpen JT, Blessing JA, Bali H, Hummel SJ, Barrett RJ. Phase II trial of paclitaxel in patients with progressive ovarian carcinoma after platinum-based chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. <i>J Clin Oncol.</i> 1994 Sep;12(9):1748-53.	Nieadekwatna interwencja
Tamura T, Sasaki Y, Eguchi K, Shinkai T, Ohe Y, Nishio M, Kunikane H, Arioka H, Karato A, Omatsu H, et al. Phase I and pharmacokinetic study of paclitaxel by 24-hour intravenous infusion. <i>Jpn J Cancer Res.</i> 1994 Oct;85(10):1057-62.	Nieadekwatna interwencja
Piovano E, Pivetta E, Modaffari P, Martra F, Baima Poma C, Perotto S, Tripodi E, Zanfagnin V, Zola P, Ferrero A. A search for predictive factors for hypersensitivity reactions to paclitaxel and platinum salts in chemotherapy for gynecologic pelvic neoplasms. <i>Gynecol Obstet Invest</i> 2012;74:21-27.	Nieadekwatna interwencja
Lai LS, Gerber DL, Lau J, Dana W. Retrospective evaluation of weekly paclitaxel hypersensitivity reactions reported utilizing an electronic medical record system at a tertiary cancer center. <i>Support Care Cancer.</i> 2009 Oct;17(10):1311-5.	Nieadekwatna interwencja
Nishio S, Ota S, Sugiyama T, Matsuo G, Kawagoe H, Kumagai S, Ushijima K, Nishida T, Kamura T. Weekly 1-h paclitaxel infusion in patients with recurrent endometrial cancer: a preliminary study. <i>Int J Clin Oncol.</i> 2003 Feb;8(1):45-8.	Nieadekwatna interwencja
Greco FA, Hainsworth JD. Paclitaxel (Taxol): phase I/II trial comparing 1-hour infusion schedules. <i>Semin Oncol.</i> 1994 Oct;21(5 Suppl 8):3-8.	Nieadekwatna interwencja
Moon C, Verschraegen CF, Bevers M, Freedman R, Kudelka AP, Kavanagh JJ. Use of docetaxel (Taxotere) in patients with paclitaxel (Taxol) hypersensitivity. <i>Anticancer Drugs.</i> 2000 Aug;11(7):565-8.	Nieadekwatna interwencja

Referencje	Powód wykluczenia
Del Priore G, Smith P, Warshai DP, Dubeshter B, Angel C. Paclitaxel-associated hypersensitivity reaction despite high-dose steroids and prolonged infusions. <i>Gynecol Oncol.</i> 1995 Feb;56(2):316-8.	Nieadekwatna interwencja
Quock J, Dea G, Tanaka M, Gandara D, Lara P, Lau D. Premedication strategy for weekly paclitaxel. <i>Cancer Invest.</i> 2002;20(5-6):666-72.	Nieadekwatna interwencja
Tsavaris NB, Kosmas C. Risk of severe acute hypersensitivity reactions after rapid paclitaxel infusion of less than 1-h duration. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 1998;42(6):509-11.	Nieadekwatna interwencja
Bookman MA, Kloth DD, Kover PE, Smolinski S, Ozols RF. Intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. <i>Semin Oncol.</i> 1997 Dec;24(6 Suppl 19):S19-13-S19-15.	Nieadekwatna interwencja
Bookman MA, Kloth DD, Kover PE, Smolinski S, Ozols RF. Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. <i>Ann Oncol.</i> 1997 Jun;8(6):611-4.	Nieadekwatna interwencja
Löffler TM, Freund W, Lipke J, Hausamen TU. Schedule- and dose-intensified paclitaxel as weekly 1-hour infusion in pretreated solid tumors: results of a phase I/II trial. <i>Semin Oncol.</i> 1996 Dec;23(6 Suppl 16):32-4.	Nieadekwatna interwencja
Boehm DK, Maksymiuk AW. Paclitaxel premedication regimens. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 1996 Apr 3;88(7):463-5.	Nieadekwatna interwencja
Hainsworth JD, Thompson DS, Greco FA. Paclitaxel by 1-hour infusion: an active drug in metastatic non-small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 1995 Jul;13(7):1609-14.	Nieadekwatna interwencja
O'Ceirbhail R, Zhou Q, Iasonos A, Hensley M, L. Tew W, P. Aghajanian C, Spriggs O, R. Lichtman S, M. Sabbatini P, J. The prophylactic conversion to an extended infusion schedule and use of premedication to prevent hypersensitivity reactions in ovarian cancer patients during carboplatin retreatment. <i>Gynecologic Oncology</i> (2010) 116:3 (326-331).	Nieadekwatna interwencja
Groen HJ, Fokkema E, Biesma B, Kwa B, van Putten JW, Postmus PE, Smit EF. Paclitaxel and carboplatin in the treatment of small-cell lung cancer patients resistant to cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide: a non-cross-resistant schedule. <i>J Clin Oncol.</i> 1999 Mar;17(3):927-32.	Nieadekwatna interwencja
Zhou J, N. Huang X, E. Ye Z, Li C, Zhang Q, Lin Y, Jiang W, Sunh W, L. Shi M, Q. Shu Y, Q. Weekly paclitaxel/ docetaxel combined with a platinum in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a study on efficacy, safety and pre-medication.. <i>Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP</i> (2009) 10:6 (1147-1150).	Nieadekwatna interwencja
Whitehead RP, Jacobson J, Brown TD, Taylor SA, Weiss GR, Macdonald JS. Phase II trial of paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with pancreatic carcinoma: a Southwest Oncology Group study. <i>J Clin Oncol.</i> 1997 Jun;15(6):2414-9	Nieadekwatna interwencja
Vogt HG, Kolotas C, Martin T, Schneider LV, Goes-Schmieder R, Mitrou PS, Diergarten K, Kober B, Zamboglou N. Paclitaxel and simultaneous radiation in locally advanced stage IIIA/B non-small cell lung cancer: a clinical phase I study. <i>Semin Oncol.</i> 1996 Dec;23(6 Suppl 16):120-3.	Nieadekwatna interwencja
Younes A, Sarris A, Melnyk A, Romaguera J, McLaughlin P, Swan F, Rodriguez MA, Hagemeister F, Moore D, North L, et al. Three-hour paclitaxel infusion in patients with refractory and relapsed non-Hodgkin's lymphoma. <i>J Clin Oncol.</i> 1995 Mar;13(3):583-7.	Nieadekwatna interwencja
Schiller JH, Storer B, Tutsch K, Arzoomanian R, Alberti D, Feierabend C, Spriggs O. A phase I trial of 3-hour infusions of paclitaxel (Taxol) with or without granulocyte colony-stimulating factor. <i>Semin Oncol.</i> 1994 Oct;21(5 Suppl 8):9-14.	Nieadekwatna interwencja
Hainsworth D., M.D., and F. Anthony Greco, M.D. Paclitaxel Administered by 1 - Hour Infusion Preliminary Results of a Phase I/II Trial Comparing Two Schedules. <i>Cancer</i> 1994; 74-1377-82.	Nieadekwatna interwencja
Thigpen JT, Blessing JA, Bali H, Hummel SJ, Barrett RJ. Phase II trial of paclitaxel in patients with progressive ovarian carcinoma after platinum-based chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. <i>J Clin Oncol.</i> 1994 Sep;12(9):1748-53.	Nieadekwatna interwencja
Sarris AH, Younes A, McLaughlin P, Moore D, Hagemeister F, Swan F, Rodriguez MA, Romaguera J, North L, Mansfield P, Callendar D, Mesina O, Cabanillas F.	Nieadekwatna interwencja

Referencje	Powód wykluczenia
Cyclosporin A Does Not Reverse Clinical Resistance to Paclitaxel in Patients With Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma. <i>J Clin Oncol.</i> 1996 Jan;14(1):233-9.	
Chang A.Y, Garrow G.C, Hortobagyi G.N, Hohnaker. Pilot study of vinorelbine (Navelbine) and paclitaxel (Taxol) in patients with refractory breast cancer and lung cancer. <i>Seminars in Oncology</i> (1995) 22:SUPPL. 5 (66-71).	Nieadekwatna interwencja
Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, Pazdur R, Lynch PM, Kelsen DP. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 1994 Jul 20;86(14):1086-91.	Nieadekwatna interwencja
Press OW, LeBlanc M, O'Rourke TJ, Gagnet S, Chapman RA, Balcerzak SP, Fisher RL. Phase II trial of paclitaxel by 24-hour continuous infusion for relapsed non-Hodgkin's lymphomas: Southwest Oncology Group trial 9246. <i>J Clin Oncol.</i> 1998 Feb;16(2):574-8.	Nieadekwatna interwencja
Sendo T, Sakai N, Itoh Y, Ikesue H, Kobayashi H, Hirakawa T, Nakano H, Oishi R. Incidence and risk factors for paclitaxel hypersensitivity during ovarian cancer chemotherapy. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> (2005) 56:1 (91-96)	Nieadekwatna interwencja
Shepherd FA, Latreille J, Paul K, Eisenhauer E. Phase I dose-escalation trial of paclitaxel and ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Semin Oncol.</i> 1996 Dec;23(6 Suppl 16):84-90.	Nieadekwatna interwencja
Emi Y, Yamamoto M, Takahashi I, Orita H, Kakeji Y, Kohno S, Maehara Y. Phase II study of weekly paclitaxel by one-hour infusion for advanced gastric cancer. <i>Surgery Today</i> (2008) 38:11 (1013-1020). Date of Publication: November 2008	Nieadekwatna interwencja
Oya M, Akiyama Y, Okuyama T, Ishikawa H. Weekly 1 hour paclitaxel infusion in patients with recurrent gynecological tumors: A pilot study <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> (2001) 31:8 (395-398).	Nieadekwatna interwencja
Robinson J.B, Singh D, Bodurka-Bevers D.C, Wharton J, Taylor Gershenson D.M, Wolf J.K. Hypersensitivity reactions and the utility of oral and intravenous desensitization in patients with gynecologic malignancies. <i>Gynecologic Oncology</i> (2001) 82:3 (550-558).	Nieadekwatna interwencja
Fishman A, Gold T, Goldberg A, Confino-Cohen R, Beyth Y, Menczer J, Altaras M. Effective desensitization protocol to paclitaxel following hypersensitivity reaction. <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> (1999) 9:2 (156-159).	Nieadekwatna interwencja
Tsavaris N, Polyzos A, Kosmas C, Giannikos L, Gogas J. A feasibility study of 1-h paclitaxel infusion in patients with solid tumors. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> (1997) 40:4 (353-357).	Nieadekwatna interwencja
Shepherd FA, Latreille J, Crump M, Stewart D, Tomiak E, Eisenhauer E, Fisher B. Phase I study of paclitaxel (Taxol) and ifosfamide in previously untreated patients with advanced non-small-cell lung cancer. A study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. <i>Ann Oncol.</i> 1996 Mar;7(3):311-3.	Nieadekwatna interwencja
Young P.C, Montemarano A.D, Lee N, Sau P, Weiss R.B, James W.D. Hypersensitivity to paclitaxel manifested as a bullous fixed drug eruption. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> (1996) 34:2 I (313-314).	Nieadekwatna interwencja
Shin DM, Glisson BS, Khuri FR, Ginsberg L, Papadimitrakopoulou V, Lee JJ, Lawhorn K, Gillenwater AM, Ang KK, Clayman GL, Callender DL, Hong WK, Lippman SM. Phase II trial of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin in patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma. <i>J Clin Oncol.</i> 1998 Apr;16(4):1325-30.	Nieadekwatna interwencja
Hudes GR, Nathan FE, Khater C, Greenberg R, Gomella L, Stern C, McAleer C. Paclitaxel plus estramustine in metastatic hormone-refractory prostate cancer. <i>Semin Oncol.</i> 1995 Oct;22(5 Suppl 12):41-5.	Nieadekwatna interwencja
Eisenhauer E.A, Ten Bokkel Huinink W.W, Swenerton K.D, Gianni L, Myles J, Van Der Burg M.E.L, Kerr I, Vermorken J.B, Buser K, Colombo N, Bacon M, Santabárbara P, Onetto N, Winograd B, Canetta R. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: High-dose versus low-dose and long versus short infusion. <i>Journal of Clinical Oncology</i> (1994) 12:12 (2654-2666).	Nieadekwatna interwencja
Ten Bokkel Huinink W.W, Eisenhauer E, Swenerton K. Preliminary evaluation of a multicenter, randomized comparative study of TAXOL (paclitaxel) dose and infusion length in platinum-treated ovarian Cancer <i>Cancer Treatment Reviews</i> (1993) 19:SUPPL. C (79-86).	Nieadekwatna interwencja

Referencje	Powód wykluczenia
Berger. Stopping paclitaxel premedication after two doses in patients not experiencing a previous infusion hypersensitivity reaction. Support Care Cancer. 2015 July ; 23(7): 2019-2024	Nieadekwatna interwencja
Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, O'Dwyer PJ, McAleer CA, Bonjo CA, Engstrom PF, Litwin S, Ozols RF. Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a phase II toxicity, response, and survival analysis. J Clin Oncol. 1995 Aug;13(8):1660-70.	Nieadekwatna interwencja
Wiernik P.H. Schwartz E.L. Einzig A. Strauman J.J. Lipton R.B. Dutcher J.P. Phase I trial of taxol given as a 24-hour infusion every 21 days: Responses observed in metastatic melanoma. Journal of Clinical Oncology (1987) 5:8 (1232-1239).	Nieadekwatna interwencja
Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, Ohnuma T, Gralla RJ, Trump DL, Baker JR Jr, Van Echo DA, Von Hoff DD, Leyland-Jones B. Hypersensitivity Reactions From Taxol. J Clin Oncol. 1990 Jul;8(7):1263-8.	Nieadekwatna interwencja
Olson JK, Sood AK, Sorosky JI, Anderson B, Buller RE. Taxol Hypersensitivity: Rapid Retreatment Is Safe and Cost Effective. Gynecol Oncol. 1998 Jan;68(1):25-8.	Nieadekwatna interwencja
Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. J Clin Oncol. 2000 Jan;18(1):102-5.	Nieadekwatna interwencja
Hainsworth JD, Raefsky EL, Greco FA. Paclitaxel administered by a 1-hour infusion: A phase I-II trial comparing two schedules. Cancer J Sci Am. 1995 Nov-Dec;1(4):281-7.	Nieadekwatna interwencja
Kloover JS, den Bakker MA, Geiderblom H, van Meerbeeck JP. Fatal outcome of a hypersensitivity reaction to paclitaxel: a critical review of premedication regimens. Br J Cancer. 2004 Jan 26;90(2):304-5.	Nieadekwatna interwencja
A fatal anaphylactic reaction to paclitaxel is described, which was preceded by a possible delayed reaction to the initial infusion. Allergy Asthma Proc. 2011 Jan-Feb;32(1):79.	Nieadekwatna interwencja
Justin Liauw, Christopher Darus, Diane Allen, Amanda Snow and Alexander Kappelman. Incidence of hypersensitivity reactions (HSR) in patients receiving reduced doses of dexamethasone as prophylaxis for carboplatin and paclitaxel in gynecologic malignancies. Journal of Clinical Oncology, 2014 ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 32, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2014:	Abstrakt konferencyjny
Ratanajarusiri T. Sriuranpong V. Tanasanvimon S. Severe hypersensitivity reactions with original and generic taxanes: A prospective study at a medical oncology unit in Thailand. European Journal of Cancer (2014) 50 SUPPL. 4 (e61).	Abstrakt konferencyjny
Hong M, Alexander M, Mileschkin L. Retrospective review of hypersensitivity reactions to paclitaxel with oral versus intravenous dexamethasone, antihistamine and H2-antagonist premedication. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology (2013) 9 SUPPL. 3 (110).	Abstrakt konferencyjny
De Angelis C, Giotis A, Folkins C, Chandrakumaran K, Jamal N, Pasetka M. Incidence and management of infusion-related hypersensitivity reactions. Supportive Care in Cancer (2013) 21 SUPPL. 1 (S162).	Abstrakt konferencyjny
Ramanathan R.K. Belani C.P. Reddy V.V. Transient pulmonary infiltrates: A hypersensitivity reaction to paclitaxel. Annals of Internal Medicine (1996) 124:2 (278). Date of Publication: 1996	Komentarz
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.	Komentarz
Parikh B, Khanolkar S, Advani S.H, Dhabhar B, Chandra M. Safety profile of single-dose dexamethasone premedication for paclitaxel. Journal of Clinical Oncology (1996) 14:7 (2189-2190).	Komentarz
Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M. A simplified premedication schedule for 1-hour paclitaxel administration. Journal of Supportive Oncology (2005) 3:1 (77-81).	Badanie bez randomizacji
Berger MJ, Dunlea LJ, Rettig AE, Lustberg MB, Phillips GS, Shapiro CL. Feasibility of stopping paclitaxel premedication after two doses in patients not experiencing a previous infusion hypersensitivity reaction. Support Care Cancer. 2012 Sep;20(9):1991-7.	Badanie bez randomizacji

Referencje	Powód wykluczenia
Köppler H, Heymanns J, Weide R. Dose reduction of steroid premedication for paclitaxel: no increase of hypersensitivity reactions. <i>Onkologie</i> . 2001 Jun;24(3):283-5.	Badanie bez randomizacji
Cormio G, Di Vagno G, Meilli GA, Cazzola A, Di Gesù G, Carriero C, Cramarossa D, Loverro G, Selvaggi L. Hypersensitivity reactions in ovarian cancer patients receiving paclitaxel. <i>J Chemother</i> . 1999 Oct;11(5):407-9.	Badanie bez randomizacji
Yahata H, Saito M, Sendo T, Itoh Y, Uchida M, Hirakawa T, Nakano H, Oishi R. Prophylactic effect of pemirolast, an antiallergic agent, against hypersensitivity reactions to paclitaxel in patients with ovarian cancer. <i>International Journal of Cancer</i> (2006) 118:10 (2636-2638).	Badanie bez randomizacji
Kwon JS, Elit L, Finn M, Hirte H, Mazurka J, Moens F, Trim K. A comparison of two prophylactic regimens for hypersensitivity reactions to paclitaxel. <i>Gynecol Oncol</i> . 2002 Mar;84(3):420-5.	Badanie bez randomizacji
Markman M, Kennedy A, Webster K, Peterson G, Kulp B, Belinson J. An effective and more convenient drug regimen for prophylaxis against paclitaxel-associated hypersensitivity reactions. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> . 1999 Jul;125(7):427-9.	Badanie bez randomizacji
Watanabe Y, Nakai H, Ueda H, Nozaki K, Hoshiai H. Carboplatin hypersensitivity induced by low-dose paclitaxel/carboplatin in multiple platinum-treated patients with recurrent ovarian cancer. <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> (2005) 15:2 (224-227).	Badanie bez randomizacji
O'Cathail SM, Shaboodien R, Mahmoud S, Carty K, O'Sullivan P, Blagden S, Gabra H, Whear S, Kwon JS, Agarwal R. Intravenous versus oral dexamethasone premedication in preventing paclitaxel infusion hypersensitivity reactions in gynecological malignancies. <i>Int J Gynecol Cancer</i> . 2013 Sep;23(7):1318-25	Badanie bez randomizacji
Gilbar P, Ridge A. Dexamethasone prophylaxis for paclitaxel hypersensitivity <i>Journal of Oncology Pharmacy Practice</i> (2002) 8:2-3 (81-87).	Badanie bez randomizacji
Fleming GF, Kugler JW, Hoffman PC, Ansari R, Bitran JD, Klepsch A, Malone D, Fasanmade AA, Ratain MJ, Vokes EE. Phase II trial of paclitaxel and topotecan with granulocyte colony-stimulating factor support in stage IV breast cancer. <i>J Clin Oncol</i> . 1998 Jun;16(6):2032-7.	Badanie bez randomizacji
Conte PF, Gennari A, Donati S, Salvadori B, Baldini E, Bengala C, Pazzagli I, Orlandini C, Danesi R, Fogli S, Del Tacca M. Gemcitabine plus epirubicin plus taxol (GET) in advanced breast cancer: a phase II study. <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2001 Jul;68(2):171-9.	Badanie bez randomizacji
Micha JP, Rettenmaier MA, Dillman R, Fraser P, Birk C, Brown JV. Single-dose dexamethasone paclitaxel premedication. <i>Gynecol Oncol</i> . 1998 May;69(2):122-4.	Badanie bez randomizacji
Gennari A, Salvadori B, Tognoni A, Conte PF. Rapid intravenous premedication with dexamethasone prevents hypersensitivity reactions to paclitaxel. <i>Ann Oncol</i> . 1996 Nov;7(9):978-9.	Badanie bez randomizacji
Kosmas C, Tsavaris N. A simplified premedication protocol for one-hour paclitaxel infusion in various combinations. <i>Med Sci Monit</i> . 2006 Nov;12(11):CR462-6.	Badanie bez randomizacji
Sasada S, Hirashima T, Nakamura Y, Takimoto T, Furukawa M, Kobayashi M, Nitta T, Matsui K, Kawase I. Preliminary experience with a modified premedication protocol that included intravenous diphenhydramine and calcium bromide for the prophylaxis of paclitaxel-related hypersensitivity reactions. <i>Int J Clin Oncol</i> . 2007 Aug;12(4):274-8. Epub 2007 Aug 20.	Badanie bez randomizacji
Yamada Y, Shirao K, Ohtsu A, Boku N, Hyodo I, Saitoh H, Miyata Y, Taguchi T. Phase II trial of paclitaxel by three-hour infusion for advanced gastric cancer with short premedication for prophylaxis against paclitaxel-associated hypersensitivity reactions. <i>Ann Oncol</i> . 2001 Aug;12(8):1133-7.	Badanie bez randomizacji
Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> . 2009 Mar;102(3):179-87; quiz 187-9, 222.	Opracowanie wtórne
Lenz H-J. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. <i>Oncologist</i> (2007) 12:5 (601-609). Date of Publication: 2007	Opracowanie wtórne
Markman M. The administration of paclitaxel without prophylaxis for the prevention of hypersensitivity reactions: Is this a rationale and safe therapeutic strategy? <i>Journal of Cancer Research and Clinical Oncology</i> (1997) 123:10 (531-532).	Opracowanie wtórne

Referencje	Powód wykluczenia
Picard M., Matulonis U.A., Castells M. Chemotherapy hypersensitivity reactions in ovarian cancer. <i>Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN</i> 2014 12:3 (389-402)	Opracowanie wtórne
Tham E, Cheng YK, Tay MH, Alcasabas AP, Shek LP. Evaluation and management of hypersensitivity reactions to chemotherapy agents. <i>Postgrad Med J.</i> 2015 Mar;91(1073):145-50.	Opracowanie wtórne
Braverman AS, Rao S, Salvatti ME, Adamson B, McManus M, Pierre S. Tapering and discontinuation of glucocorticoid prophylaxis during prolonged weekly to biweekly paclitaxel administration. <i>Chemotherapy.</i> 2005 May;51(2-3):116-9. Epub 2005 May 9.	Nieadekwatne punkty końcowe
Isonishi S, Suzuki M, Hiramata M, Matsumoto R, Ochiai K, Tanaka T. Use of docetaxel after paclitaxel hypersensitivity reaction in epithelial ovarian and endometrial cancer. <i>Clinical Ovarian Cancer</i> (2009) 2:1 (44-47).	Nieadekwatna populacja

18. Spis tabel

Tabela 1 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.....	18
Tabela 2 Zidentyfikowane badania w rejestrze www.clinicaltrials.gov	23
Tabela 3 Metodyka badań (<i>Yanaranop 2016, Rosenberg 2002</i>).....	28
Tabela 4 Kryteria włączenia i wykluczenia z badań.....	35
Tabela 5 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (<i>Yanaranop 2016</i>).....	36
Tabela 6 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (<i>Rosenberg 2002</i>).....	37
Tabela 7 Charakterystyka interwencji (<i>Yanaranop 2016, Rosenberg 2002</i>).....	39
Tabela 8 Charakterystyka punktów końcowych (<i>Yanaranop 2016, Rosenberg 2002</i>)	41
Tabela 9 Wyniki skuteczności klinicznej (P-HSR ogółem oraz w zależności od stopnia nasilenia) DEX <i>i.v.</i> vs DEX <i>p.o.</i> w premedykacji przed zastosowaniem paklitakselu (<i>Yanaranop 2016, Rosenberg 2002</i>).....	45
Tabela 10 Wyniki skuteczności klinicznej (objawy reakcji nadwrażliwości na paklitaksel) DEX <i>i.v.</i> vs DEX <i>p.o.</i> w premedykacji przed zastosowaniem paklitakselu (<i>Yanaranop 2016, Rosenberg 2002</i>).....	47
Tabela 11 Wyniki skuteczności klinicznej (jakość życia) DEX <i>i.v.</i> vs DEX <i>p.o.</i> w premedykacji przed zastosowaniem paklitakselu (<i>Yanaranop 2016</i>)	51
Tabela 12 Wyniki bezpieczeństwa (utrata pacjentów z badania) DEX <i>i.v.</i> vs DEX <i>p.o.</i> w premedykacji przed paklitaksem (<i>Rosenberg 2002</i>).....	53
Tabela 13 Wyniki bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z zastosowaniem deksametazonu) DEX <i>i.v.</i> vs DEX <i>p.o.</i> w premedykacji przed zastosowaniem paklitakselu (<i>Yanaranop 2016</i>)	54
Tabela 14 Metodyka badań (<i>Markman 1999, Kosmas 2006, Micha 1998, Kwon 2002</i>)	61
Tabela 15 Wyniki skuteczności praktycznej dla deksametazonu <i>i.v.</i> w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu—HSR ogółem oraz HSR w zależności od stopnia nasilenia (<i>Kosmas 2006, Kwon 2002, Micha 1998, Markman 1999</i>).....	63
Tabela 16 Działania niepożądane zgodne z CHPL [11]	66
Tabela 17 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności stosowania produktu <i>Dexamethasone phosphate SF®</i>	67
Tabela 18 Streszczenie danych dotyczących bezpieczeństwa dla produktu <i>Dexamethasone phosphate SF®</i> [11]	70
Tabela 19 Zdarzenia niepożądane zgłoszone do bazy DAEN dla deksametazonu (01.01.1971 r.-15.06.2016 r.) [4].....	71
Tabela 20 Podejrzane działania niepożądane po zastosowaniu (ADR) deksametazonu wg klasyfikacji MedDRA [5]	74
Tabela 21 Zdarzenia niepożądane >1% zgłaszane do bazy FAERS dla deksametazonu (stan na: 05.10.2016 r.).....	75
Tabela 22 PUBMED (data ostatniego wyszukiwania 24.10.2016 r.).....	87
Tabela 23 EMBASE (data ostatniego wyszukiwania 24.10.2016 r.).....	89
Tabela 24 COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 25.10.2016 r.).....	91
Tabela 25 CRD (data 24.10.2015 r.).....	92
Tabela 26 CLINICAL TRIALS (data ostatniego wyszukiwania 25.10.2016 r.).....	94
Tabela 27 EU Clinical trials Register (data ostatniego wyszukiwania 25.10.2016 r.)	94
Tabela 28 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD [20].....	95
Tabela 29 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD (<i>Yanaranop 2016, Rosenberg 2002</i>).....	95
Tabela 30 Ocena wiarygodności badań wg <i>Cochrane Handbook</i> [18]	96
Tabela 31 Ocena wiarygodności badań wg NICE (badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej).....	99

Tabela 32 Ocena wiarygodności badań wg NICE (<i>Markman 1999, Micha 1998, Kosmas 2006</i>).....	100
Tabela 33 Ocena badania (<i>Kwon 2002</i>) za pomocą skali NOS	101
Tabela 34 Kryteria Cook'a [12].....	103
Tabela 35 Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [41].....	104
Tabela 36 Formularz ekstrakcji danych; <i>Data Collection Form (DCF)</i>	107
Tabela 37 Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych	107
Tabela 38 Formularz ekstrakcji danych ciągłych.....	107

19. Spis diagramów

Diagram 1 Diagram opisujący proces selekcji badań zgodnie z zaleceniami PRISMA [31].....	25
Diagram 2 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy (<i>Yanaranop 2016, Rosenberg 2002</i>).....	34
Diagram 3 Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (<i>Yanaranop 2016, Rosenberg 2002</i>)	34

20. Referencje

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
3. Baza zgłoszeń działań niepożądanych Stany Zjednoczone. baza FAERS. <https://www.druginformer.com/search/workbench/?tab=overview>.
4. Baza zgłoszeń działań niepożądanych. Australia. Database of Adverse Event Notifications (DAEN), <https://www.tga.gov.au/database-adverse-event-notifications-daen>.
5. Baza zgłoszeń działań niepożądanych. WHO. ViglAccess™ (WHO Uppsala Monitoring Centre). <http://www.vigilaccess.org/>
6. Baza zgłoszeń zdarzeń niepożądanych. Kanada. Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database; <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/index-eng.php>
7. Bookman MA, Kloth DD, Kover PE, Smolinski S, Ozols RF. Intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. *Semin Oncol.* 1997 Dec;24(6 Suppl 19):S19-13-S19-15.
8. Bookman MA, Kloth DD, Kover PE, Smolinski S, Ozols RF. Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. *Ann Oncol.* 1997 Jun;8(6):611-4.
9. 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.
10. Bourque, S. DEXEL-RH pilot study: Oral versus intravenous Dexamethasone in the prevention of hypersensitivity reactions to paclitaxel. <https://afpc.info/system/files/public/Poster%20Presentations%20-%202014%20Conference.pdf>.
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Dexamethasone phosphate SF® (deksametazon fosforanu i.v.).
12. Cook DJ, Greengold NL, Elrod AG, Weingarten SR. The relation between systematic reviews and practice guidelines. *Ann Intern Med.* 1997 Aug 1;127(3):210-6.
13. EMA - European Medicines Agency [<http://www.ema.europa.eu>].
14. FDA - Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>].
15. Gennari A, Salvadori B, Tognoni A, Conte PF. Rapid intravenous premedication with dexamethasone prevents hypersensitivity reactions to paclitaxel. *Ann Oncol.* 1996 Nov;7(9):978-9.
16. Gilbar P, Ridge A. Dexamethasone prophylaxis for paclitaxel hypersensitivity *Journal of Oncology Pharmacy Practice* (2002) 8:2-3 (81-87).
17. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
18. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.1 (updated March 2011). <http://handbook.cochrane.org/>.
19. Home Safety MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program Safety Information. July 2014 r. www.fda.gov/Safety/MedWatch/
20. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
21. Jaraczewska D., Ryś P., Piśko R., Blicharz M. Wieża statystyki. *Menadżer Zdrowia* 8/2007.

22. Köppier H, Heymanns J, Weide R. Dose reduction of steroid premedication for paclitaxel: no increase of hypersensitivity reactions. *Onkologie*. 2001 Jun;24(3):283-5.
23. Kosmas C, Tsavaris N.A simplified premedication protocol for one-hour paclitaxel infusion in various combinations. *Med Sci Monit*. 2006 Nov;12(11):CR462-6.
24. Kwestionariusz FACT-O. <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>
25. Kwon JS, Elit L, Finn M, Hirte H, Mazurka J, Moens F, Trim K. A comparison of two prophylactic regimens for hypersensitivity reactions to paclitaxel. *Gynecol Oncol*. 2002 Mar;84(3):420-5.
26. Litwiniuk M. i wsp., Częstość występowania i profilaktyka reakcji nadwrażliwości na taksany, *Współczesna Onkologia*. 2002, vol. 6:9, s. 602-606
27. 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.
28. Markman M, Kennedy A, Webster K, Peterson G, Kulp B, Belinson J. An effective and more convenient drug regimen for prophylaxis against paclitaxel-associated hypersensitivity reactions. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1999 Jul;125(7):427-9.
29. Micha JP, Rettenmaier MA, Dillman R, Fraser P, Birk C, Brown JV. Single-dose dexamethasone paclitaxel premedication. *Gynecol Oncol*. 1998 May;69 (2):122-4.
30. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Metaanalyses*. *Lancet*. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896-900.
31. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1006-12.
32. NUEVO HTA. Konsultacje z ekspertami medycznymi dotyczące premedykacji przed zastosowaniem paklitakselu. Kraków 2016 r.
33. NUEVOHTA. Analiza Problemu Decyzyjnego -Deksametazon fosforanu (Dexamethasone phosphate SF[®], roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml) w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu ██████████ Kraków 2016.
34. 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. 2016, poz. 79): <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
35. Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Dexamethasone phosphate SF. pozwolenia.urpl.gov.pl/files/RMP_Dexamethasone_phosphate_SF.pdf
36. Porębski G., Woron J., Krzemieniecki K., Reakcje nadwrażliwości i desensytyzacji na tekli w onkologii, *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2009; 5, 6: 244-249.
37. Rejestr badań nieopublikowanych. www.clinicaltrials.gov
38. Rejestr badań nieopublikowanych. www.clinicaltrialsregister.eu
39. Rekomendacja refundacyjna HAS, 2006
40. Rosenberg P, Andersson H, Boman K, Ridderheim M, Sorbe B, Puistofoa U, Parö G. Randomized trial of single agent paclitaxel given weekly versus every three weeks and with peroral versus intravenous steroid premedication to patients with ovarian cancer previously treated with platinum. *Acta Oncol*. 2002;41(5):418-24.
41. 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.

42. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009; 62: 1013-1020.
43. Skala NICE. Quality assessment for Case series. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>
44. Stręk P., Patofizjologia zaburzeń połykania 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.
45. Terlikiewicz J., Makarewicz R., Zaburzenia połykania, *Polska Medycyna Paliatywa* 2003, 2, 1, 31-38.
46. URPL-Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl>].
47. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.
48. 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 Sep;12(3):289-99.
49. Zielińska-Więczkowska H., Bettakowski J., Jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową poddanych chemioterapii, *Współczesna Onkologia* (2010) vol. 14; 3; s. 276-280.