



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
produktu leczniczego
Dexamethasone phosphate SF
(dexamethasoni phosphas)**

we wskazaniu:

premedykacja przed podaniem paklitakselu w celu
zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości
u pacjentów z nowotworem złośliwym.

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.2.2017

Data ukończenia: 03 marca 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy SUN-FARM Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem SUN-FARM Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: SUN-FARM Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja AOTMiT	/ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AK	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ACOS	Asian Clinical Oncology Society
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
bd.	brak danych
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CEPO	Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CT	chemioterapia
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DEX	deksametazon
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FACIT-O	kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla pacjentek z rakiem jajnika(ang. Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovary)
FACIT-G	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy-General)
HSR	reakcja nadwrażliwości polekowej (ang. hypersensitivity reactions)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICON	International Consensus on (ICON) Drug Allergy;
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention to treat)
i.v.	Podanie dożylnie (ang. intravenous)
JSGO	Japan Society of Gynecologic Oncology
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LCNE	London Cancer North and East
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)

LY	lata życia (life years)
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MD	różnica średnich (mean difference)
MEM	model efektów mieszanych (mixed effect model)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCCWECCN	North Central London and Wets Essex Cancer Commissioning Network
NCI	National Cancer Institute
NCIC-CTG	National Cancer Institute of Canada–Clinical Trials Group
nd	nie dotyczy
NECN	North of England Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (odds ratio)
PAK	paklitaksel
P-HSR	reakcje nadwrażliwości na paklitaksel (ang. paclitaxel-associated hypersensitivity reactions)
PKB	produkt krajowy brutto
p.o.	podany doustnie (łac. per oss)
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie MZ z dnia 18.12.2013 r. ws sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie MZ z dnia 02.04.2012 r. ws minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)

WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Wersja 3.0. Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	23
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	24
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	24
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	26
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	26
4.3. Komentarz Agencji	31

5. Ocena analizy ekonomicznej	34
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	34
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	34
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	39
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	40
5.2.2. Wyniki analizy progowej	41
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	41
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	44
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	44
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	44
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	45
5.4. Komentarz Agencji	47
6. Ocena analizy wpływu na budżet	50
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	50
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	51
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	55
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	56
6.4. Komentarz Agencji	57
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	59
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	60
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	61
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	62
11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	63
11.1. Opinie ekspertów klinicznych	63
11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	63
12. Kluczowe informacje i wnioski	64
13. Źródła	69
14. Załączniki	71

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znaki pism z Ministerstwa Zdrowia przekazujących kopię wniosków wraz z analizami 05.01.2017 r.
PLA.4600.1994.2016.JM
PLA.4600.2068.2016.JM

Przedmiot wniosku (art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją leku Dexamethasone phosphate SF (dexamethasoni phosphas)
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Dexamethasone phosphate SF (dexamethasoni phosphas) roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 ampulek po 1 ml, kod EAN: 5907464420700
 - Wnioskowane wskazanie:
Premedykacja przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym.
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach chemioterapii,
 - Lek dostępny w aptece na receptę.
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Dexamethasone phosphate SF (dexamethasoni phosphas) roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 ampulek po 1 ml, kod EAN: 5907464420700: w ramach chemioterapii – [redacted]
 - Dexamethasone phosphate SF (dexamethasoni phosphas) roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 ampulek po 1 ml, kod EAN: 5907464420700: wydawany w aptece – [redacted]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

SUN-FARM Sp. z o.o., ul. Dolna 21, 05-092 Łomianki

Wnioskodawca

SUN-FARM Sp. z o.o.
ul. Dolna 21
05-092 Łomianki

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 4 stycznia 2017 r., znak: PLA.4600.1994.2016.JM, PLA.4600.2068.2016.JM (data wpływu do AOTMiT 05.01.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Dexamethasone phosphate SF (dexamethasoni phosphas) roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 ampulek po 1 ml, kod EAN: 5907464420700.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, o czym wnioskodawca, do wiadomości Ministra Zdrowia, został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 03.02.2017 r., znak OT.4350.2.2017.PW.2. Dnia 14.02.2017 r., otrzymano uzupełnienia względem wymagań minimalnych.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego, Deksametazon fosforanu (Dexamethasone Phosphate SF, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml) w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu, [REDACTED]
- Analiza efektywności eksperymentalnej (klinicznej), Dexamethasone phosphate SF (roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml) w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu, [REDACTED]
- Analiza ekonomiczna, Deksametazon fosforanu (Dexamethasone Phosphate SF, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml) w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu, [REDACTED]
- Analiza wpływu na budżet, Deksametazon fosforanu (Dexamethasone Phosphate SF, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml) w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu, [REDACTED]
- Analiza racjonalizacyjna, Deksametazon fosforanu (Dexamethasone Phosphate SF, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml) w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu [REDACTED]

Uzupełnienie wymagań minimalnych do raportu HTA:

- Deksametazon fosforanu (Dexamethasone Phosphate SF, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml) w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu – odpowiedź na pismo AOTMiT OT.4350.2.2017.PW.2, [REDACTED]

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Dexamethasone phosphate SF (dexamethasoni phosphas) roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 ampułek po 1 ml, kod EAN: 5907464420700
Kod ATC	H02AB02
Substancja czynna	deksametazon fosforanu
Wnioskowane wskazanie	Premedykacja przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym.
Dawkowanie	<p><u>Ogólne wytyczne dawkowania (ChPL Dexamethasone phosphate):</u> Od 4 do 16 mg na dobę, a wyjątkowo do 32 mg na dobę. Zwykle jednorazowa dawka wynosi od 4 do 8 mg. Dawkę tę można powtórzyć w razie potrzeby w odpowiednich odstępach, kilka razy w ciągu doby. Jednakże w nagłych sytuacjach zagrażających życiu (np. wstrząs anafilaktyczny, ostry atak astmy) mogą być potrzebne znacznie większe dawki. Gdy choroba znajduje się pod kontrolą, należy zmniejszać stopniowo dawkowanie do najmniejszej skutecznej dawki, stale monitorując i obserwując pacjenta.</p> <p><u>Dawkowanie w premedykacji przed podaniem paklitakselu (ChPL Paklitaxel):</u> Deksametazon 20 mg podawany doustnie lub dożylnie. Podanie doustne: około 12 i 6 godzin przed wlewem paklitakselu, w przypadku podawania dożylnego: 30-60 minut przed wlewem paklitakselu.</p>
Droga podania	Dożylna , domięśniowa, dostawowa, podanie nasiękowe
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Deksametazon jest monofluorowanym glikokortykosteroidem o silnych właściwościach przeciwalergicznym, przeciwzapalnym oraz stabilizującym błonę, jak również wpływającym na metabolizm węglowodanów, białek i lipidów.</p> <p>Glikokortykosteroidy, takie jak deksametazon, wywierają biologiczne działanie przez aktywację transkrypcji genów zależnych od kortykosteroidów. Działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i antyproliferacyjne są spowodowane przez różne czynniki, w tym zmniejszone powstawanie, uwalnianie i aktywność mediatorów zapalnych oraz przez hamowanie czynności i migracji specyficznych komórek zapalnych. Dodatkowo, wpływ uczulających limfocytów T i makrofagów na komórki docelowe jest prawdopodobnie hamowany przez glikokortykosteroidy</p>

Źródło: ChPL Deksametazon, ChPL Paklitaxel

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	08 stycznia 2016
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Leczenie ostrych stanów zagrożenia życia wymagających podania glikokortykosteroidów (m.in. wstrząs, obrzęk mózgu, stan astmatyczny).</p> <p>W sytuacjach klinicznych wymagających zastosowania glikokortykosteroidów celem leczenia i (lub) łagodzenia objawów choroby podstawowej.</p>
Status leku sierociego	NIE
Symbol czarnego trójkąta	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	brak

Źródło: ChPL Deksametazon

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Dexamethasone phosphate SF (dexamethasoni phosphas) nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji. Wcześniejsze oceny Agencji dotyczyły jedynie doustnej postaci deksametazonu.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Dexamethasone phosphate SF (dexamethasoni phosphas) roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 ampulek po 1 ml, kod EAN: 5907464420700 – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	<ul style="list-style-type: none"> w ramach chemioterapii dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Utworzenie odrębnej, nowej grupy limitowej
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Premedykacja przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analizy wnioskodawcy są zgodne z wnioskowanym wskazaniem. Analitycy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od wskazania rejestracyjnego leku.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Reakcje nadwrażliwości polekowej (HSR, ang. *hypersensitivity reaction*) definiuje się jako niepożądaną reakcję polekową, która jest trudna do przewidzenia i występuje tylko u podatnych na nią chorych. Może mieć charakter alergii lub nadwrażliwości niealergiczej — określanej także mianem pseudoalergii lub idiosynkrazji. Zwykle manifestuje się zmianami skórnymi, takimi jak osutki plamisto-grudkowe, rumienie, pokrzywki, ale może powodować szerokie spektrum objawów układowych i narządowych, do zgonu w przebiegu wstrząsu anafilaktycznego włącznie. [Porębski 2009]

Zostały wyodrębnione dwie metody klasyfikacji reakcji nadwrażliwości:

- Klasyfikacja reakcji nadwrażliwości polekowej ze względu na czas wystąpienia:
 - Natychmiastowe reakcje nadwrażliwości na leki (ang. *immediate HSRs*) rozwijają się w ciągu 1-6 godzin od podania ostatniej dawki leku (typowo w ciągu pierwszej godziny po pierwszym podaniu leku). Typowe objawy reakcji natychmiastowej to pokrzywka, obrzęk

naczynioruchowy, zapalenie spojówek, nieżyt nosa, skurcz oskrzeli, objawy żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha), anafilaksja lub wstrząs anafilaktyczny. Reakcje natychmiastowe prawdopodobnie wywołane są przez mechanizm IgE zależny.

- Nie-natychmiastowe reakcje nadwrażliwości na leki (ang. non-immediate HSRs) pojawiają się po ponad 1 godzinie po początkowym podaniu leku. Najczęstsze objawy to wysypki plamistogrudkowe i opóźniona pokrzywka. Często reakcje te to zależne od limfocytów T reakcje alergiczne typu opóźnionego.

W przypadku powyższej klasyfikacji należy uwzględnić drogę podania, metabolity leku, występowanie kofaktorów oraz inne leki przyjmowane przez pacjenta w momencie wystąpienia reakcji.

2. Klasyfikacja reakcji nadwrażliwości polekowej ze względu na mechanizm.

Tabela 5. Klasyfikacja HSR ze względu na mechanizm:

Typ	Typ odpowiedzi immunologicznej	Patofizjologia	Objawy kliniczne	Typowa chronologia reakcji
I	IgE	Limfocyty T (IL-8/CXCL8)	Wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, skurcz oskrzeli	W ciągu 1-6 godzin od podania ostatniej dawki leku
II	IgG i dopełniacz	Cytotoksyczność zależna od IgG i dopełniacza	Cytopenia	5-15 dni po wdrożeniu leczenia
III	IgM lub IgG i dopełniacz lub FcR	Odkładanie kompleksów immunologicznych	Choroba posurowicza, pokrzywka, zapalenie naczyń	7-8 dni dla choroby posurowicznej/pokrzywki 7-21 dni wdrożeniu leczenia dla zapalenia naczyń
IVa	Th1 (IFN γ)	Zapalenie monocytowe	Wyprysk kontaktowy	1-21 dni po wdrożeniu leczenia
IVb	Th2 (IL-4 and IL-5)	Zapalenie eozynofilowe	Wysypka plamistogrudkowa, DRESS*	Od 1 do kilkunastu dni po wdrożeniu leczenia dla wysypki plamisto-grudkowej 2-6 tygodni dni po wdrożeniu leczenia dla DRESS
IVc	Limfocyty T cytotoksyczne (perforyna, granzymy B, FasL)	Śmierć keratynocytów mediowana przez limfocyty CD4+ lub CD8+	Wysypka plamistogrudkowa, SJS** / TEN***, wysypka krostkowa	1-2 dni po wdrożeniu leczenia dla wysypki plamistogrudkowej 4-28 dni po wdrożeniu leczenia dla SJS / TEN
IVd	Limfocyty T (IL-8/CXCL8)	Zapalenie neutrofilowe	Ostra uogólniona osutka krostkowa	Typowo 1-2 dni po wdrożeniu leczenia (lub czasem po dłuższym czasie)

*DRESS- Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi; **SJS- Zespół Stevensa-Johnsona; ***TEN-Toksyczna nekroliza naskórka. [ICON 2013]

Epidemiologia

W odniesieniu do epidemiologii przedstawione poniżej dane dotyczące zachorowalności na nowotwory złośliwe, w przypadku, których możliwe jest stosowanie paklitakselu. Brak jest danych dotyczących reakcji nadwrażliwości związanych z podaniem paklitakselu.

W 2014 roku KRN otrzymał informacje dotyczące 79 229 nowych zachorowań w przypadku mężczyzn i 79 979 u kobiet. Standardowy współczynnik zachorowalności ogółem w 2014 roku wyniósł 232 * 10⁵. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ paklitaksel jest finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii nowotworów w 220 jednostkach chorobowych (lek mający szerokie zastosowanie). Biorąc pod uwagę powyższe odnalezienie danych epidemiologicznych jest utrudnione. Według danych KRN można jedynie orientacyjnie oszacować populację pacjentów, u których może być zastosowane leczenie paklitakselem. [Raport KRN 2014]

Etiologia i patogenez

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

Reakcja rozwija się zwykle w ciągu kilku minut od ekspozycji. U silnie uczulonych osób minimalna ilość leku może indukować ciężkie objawy, do uogólnionej anafilaksji i zgonu włącznie. Antygen lekowy uczula pacjenta po wielokrotnym podaniu, a powtarzana ekspozycja jest potrzebna do wytworzenia alergeno-swoistych IgE.

Reakcje anafilaktoidalne – mogą być indukowane przez antygeny lekowe już po pierwszej ekspozycji, bez wcześniejszego uczulenia. Ich objawy są analogiczne do reakcji alergicznych i są efektem uwolnienia mediatorów z mastocytów w mechanizmach niezależnych od IgE. Wyniki testów skórnych są w tych przypadkach negatywne.

Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne są również określane pojęciem anafilaksji alergicznej i niealergicznej. W ciągu kilku minut po pierwszej ekspozycji na taksany u pacjenta z ujemnymi wynikami testów skórnych mogą wystąpić ciężkie objawy nadwrażliwości z zapaścią sercowo-naczyniową. Mechanizmy tej reakcji, poza bezpośrednim uwalnianiem mediatorów z mastocytów, obejmują aktywację układu dopełniacza przez kremofor używany jako rozcieńczalnik leku. Objawy reakcji anafilaktoidalnych odpowiadają na leczenie adrenaliną i antyhistaminikami, co wskazuje, że są powodowane przez te same mechanizmy efektorowe co reakcje anafilaktyczne [ICON 2013]

W przypadku paklitakselu reakcje nadwrażliwości często pojawiają się już podczas pierwszej lub drugiej ekspozycji na lek w ciągu kilkudziesięciu sekund lub kilku minut od początku wlewu. Wskazuje to na brak konieczności wcześniejszej swoistej odpowiedzi układu immunologicznego. Jako możliwe przyczyny reakcji nadwrażliwości wymienia się bezpośrednią degranulację mastocytów przez składniki leku oraz aktywację układu dopełniacza jednak dotychczas nie poznano dokładnych mechanizmów. [Porębski 2009]

Obraz kliniczny nadwrażliwości – paklitaxel

Obserwowane objawy nadwrażliwości po paklitakselu obejmują rumień, uczucie gorąca, świąd, pokrzywkę, ból w klatce piersiowej i duszności z zaburzeniami saturacji, zaburzenia hemodynamiczne (hypo- i hipertensję), stany przedomdleniowe, bóle kostno-mięśniowe, niecharakterystyczne objawy żołądkowo-jelitowe. [Porębski 2009]

Leczenie

Zasady ogólne:

- Anafilaksja musi być leczona natychmiastowo i odpowiednio. Należy natychmiast przerwać podawanie wszelkich leków podejrzanych o wywołanie reakcji.
- W przypadku reakcji nie-anafilaktycznych podawanie podejrzanego leku powinno być przerwane, jeśli ryzyko kontynuacji leczenia przeważa nad zyskiem, oraz zawsze, jeśli obecne są objawy zagrożenia/ciężkości reakcji

Środki zapobiegawcze:

- Premedykacja (np. powolne wstrzyknięcie i podanie prewencyjne glikokortykosteroidów i leków przeciwhistaminowych blokujących receptor H1) są pomocne głównie w przypadku niealergicznych reakcji nadwrażliwości na leki. Glikokortykosteroidy i leki przeciwhistaminowe mogą niewystarczająco zapobiegać IgE-zależnej anafilaksji.
- Desensytyzacja na lek, czyli indukcja czasowa tolerancji na antygeny lekowe poprzez wprowadzanie ich w stopniowo wzrastających dawkach. Pozwala ona na podanie pacjentom preparatu, po którym wystąpiły u nich wcześniej reakcje nadwrażliwości. [Porębski 2009; ICON 2013]

Przebieg naturalny

Chociaż odpowiedź IgE-zależna może się zmieniać z upływem czasu, sensytyzacja IgE może przetrwać wiele lat. Pamięć limfocytów T wydaje się nawet silniejsza w przypadku reakcji nienatychmiastowych. Dlatego unikanie leku i leków wykazujących reaktywność krzyżową jest zalecane przez całe życie pacjenta, jeżeli pojawiła się reakcja alergiczna na lek. [ICON 2013]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 6. Liczebność populacji docelowej na podstawie danych NFZ oraz opinii ekspertów klinicznych

Dane NFZ	
Liczba pacjentów stosujących substancję czynną paklitaksel, populacja ogólna / poniżej 18 roku życia: 2013 – 11 495 / -; 2014 – 13 198 / 4; 2015 – 15 095 / 3; 2016 - 16 991 / 6.	Liczebność we wskazaniu – premedykacja przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym populacja ogólna / poniżej 18 roku życia: <ul style="list-style-type: none"> Liczba osób w Polsce: 5000 / 100; Liczba nowych przypadków w ciągu roku: 2500 / 100; Liczba/odsetek osób u których technologia wnioskowana byłaby stosowana po objęciu refundacją: 100% / 100%.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 20.02.2017 r Agencja przeprowadziła niesystematyczne wyszukiwanie polsko- i anglojęzycznych rekomendacji klinicznych dotyczących premedykacji przed stosowaniem paklitakselu u pacjentów z nowotworem złośliwym. W tym celu wykorzystano przeglądarki google i google scholar, przeszukano bazę Medline oraz:

- strony internetowe/bazy danych następujących organizacji zajmujących się tematyką ochrony zdrowia:
 - Guidelines International Network (GIN),
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
 - National Health and Medical Research Council (NHMRC),
 - Prescrire International,
 - Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
 - National Guideline Clearinghouse (NGC),
 - New Zealand Guidelines Group (NZGG),
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
 - Trip DataBase,
 - UpToDate,
 - DynaMed,
 - Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),
- strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:
 - American Society of Clinical Oncology (ASCO),
 - European Society for Medical Oncology (ESMO),
 - Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)
 - Asian Clinical Oncology Society (ACOS),
 - Association of Cancer Physicians (ACP),
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej,
 - Polskie Towarzystwo Onkologiczne.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, zidentyfikowano łącznie 12 wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do premedykacji przed stosowaniem paklitakselu u pacjentów z nowotworem złośliwym, z czego 3 opracowania odnosiły się do zapobiegania nudności i wymiotów: MASCC/ESMO 2016, ASCO 2016, NCLWECCN 2012. W przypadku odnalezienia więcej niż jednej rekomendacji o tej samej tematyce z danego źródła uwzględniano jedynie dokument najbardziej aktualny.

Wytyczne nie wskazują na przewagę którejkolwiek drogi podania DEX.

Wytyczne NCCN 2016 klasyfikują i wymieniają reakcje nadwrażliwości w następujący sposób:

- Łagodne: uderzenia gorąca, wysypka, świąd, ból w klatce piersiowej / brzuchu / biodrach / plecach.

- Ciężkie: krótki oddech, zmiany w ciśnieniu krwi wymagające leczenia, duszność, objawy ze strony układu pokarmowego (wymioty, nudności), ból w klatce piersiowej / brzuchu / biodrach / plecach, poczucie nadchodzącej śmierci, niepokój.
- Zagrożające życiu: jak wyżej o ostrym przebiegu, anafilaksja, uogólniona pokrzywka, ciężkie niedociśnienie, zatrzymanie oddychania.

Chociaż wymioty i nudności wymieniane są wśród reakcji nadwrażliwości na paklitaksel, to premedykacja przeciwwymiotna u pacjentów przed chemioterapią opiera się na ocenie ryzyka wymiotów (spośród leków stosowanych w chemioterapii paklitaksel ma niski potencjał ematogeny [ASCO 2016], a wysokie ryzyko HSR [LCNE 2015]) i odmiennym postępowaniu klinicznym niż w przypadku reakcji nadwrażliwości (m.in. inny schemat dawkowania DEX). Z tego względu przeciwdziałanie wymiotom i nudnościom u pacjentów przed chemioterapią uznano za odrębną ścieżkę postępowania klinicznego, a opracowania MASCC/ESMO 2016, ASCO 2016 i NCLWECCN 2012 nie zostały uwzględnione w podsumowaniu dla rekomendacji dotyczących zapobiegania reakcji nadwrażliwości przed podaniem paklitakselu.

Spośród taksanów, paklitaksel i docetaksel indukują reakcje anafilaktyczne u 42% pacjentów przy pierwszym podaniu [AAAAI 2010]. Łagodnie reakcje nadwrażliwości na paklitaksel są powszechne, a ciężkie reakcje występują bardzo rzadko. Reakcje pojawiają się u mniej niż 1% pacjentów, którzy otrzymali premedykację [NECN 2014].

Wytyczne polskie (PTGO 2015, 2013), brytyjskie (LCNE 2015, NECN 2014), kanadyjskie (CEPO 2014), japońskie (JSGO 2015), międzynarodowe (ICON 2013) oraz amerykańskie (AAAAI 2010) rekomendują rutynowe podawanie glikokortykosteroidów oraz leków antyhistaminowych przed chemioterapią paklitaksellem w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Wątpliwości budzi opracowanie NCCN 2016, z którego jednoznacznie nie wynika, czy przed pierwszym podaniem taksanów zalecana jest premedykacja kortykosteroidami. Autorzy tego dokumentu w opisie przygotowań do możliwej reakcji na lek nie odnoszą się do premedykacji przed pierwszym podaniem taksanów. Przedstawiony w wytycznych algorytm postępowania przy wystąpieniu łagodnej reakcji nadwrażliwości zaleca przerwanie infuzji i podanie blokerów receptora H1. Lek można podać ponownie za zgodą personelu przy stabilnych oznakach życia, ale w wolniejszym tempie infuzji i po zastosowaniu premedykacji lekami przeciwhistaminowymi H1, blokerami receptora H2 oraz kortykosteroidami (metyloprednizolon, hydrokortyzon, DEX). W świetle powyższych informacji z rekomendacji NCCN nie wynika jednoznacznie czy premedykacja zalecana jest tylko przy ponownym podaniu taksanów po uprzedniej reakcji nadwrażliwości na lek, czy może również profilaktycznie przed pierwszym podaniem. Niezależnie od publikacji NCCN 2015 rekomendacje ogólnie sugerują rutynową premedykację kortykosteroidami, w tym DEX doustnie / dożylnie przed podaniem paklitakselu, co jest zgodne z zapisami ChPL dla leków zawierających paklitaksel.

Przegląd rekomendacji dla wnioskowanej interwencji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
MASCC/ESMO 2016	Wytyczne odnoszą się do zapobiegania nudności i wymiotów indukowanych przez chemioterapię i radioterapię u pacjentów z chorobą nowotworową <ul style="list-style-type: none"> • Paklitaksel podawany dożylnie w ramach chemioterapii (monoterapii) sklasyfikowano do grupy leków o niskim potencjale ematogenym; • Zastosowanie pojedynczego leku przeciwwymiotnego, takiego jak DEX, 5-HT₃, RA lub dopaminy RA (metoklopramid) może być rozważone w profilaktyce u pacjentów otrzymujących chemioterapię z niskim ryzykiem wymiotów (poziom pewności: niemożliwy do ustalenia; poziom zgodności: umiarkowany; poziom dowodów II; stopień rekomendacji B).
ASCO 2016	Wytyczne odnoszą się do leków przeciwwymiotnych dla pacjentów otrzymujących terapie przeciwnowotworowe. Paklitaksel podawany dożylnie w ramach chemioterapii (monoterapii) sklasyfikowano do grupy leków o niskim potencjale ematogenym. W dniu chemioterapii zalecane jest: <ul style="list-style-type: none"> • Przy dużym ryzyku wymiotów - DEX w dawce 12 mg doustnie lub dożylnie; • Przy umiarkowanym i niskim ryzyku wymiotów – DEX w dawce 8 mg doustnie lub dożylnie; Obok DEX , który jest jedynym kortykosteroidem zalecanym przez ASCO jako lek przeciwwymiotny przed i w trakcie chemioterapii, rekomendowane są również inne interwencje, m.in.: antagoniści receptora NK ₁ , antagoniści receptora 5-HT ₃ .

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
NCCN ^a 2016 Świat	<p>Wytyczne odnoszą się do raka jajnika, w tym raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej.</p> <p>Reakcja na taksany, liposomalną doksorubicynę lub środki bioterapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> Łagodna – należy przerwać infuzję i podać blokery receptora H1; jeśli personel się zgodzi a oznaki życia są stabilne, należy ponownie podać lek w wolniejszym tempie infuzji, przy czym konieczna jest premedykacja lekami przeciwhistaminowymi H1, blokerami receptora H2 oraz kortykosteroidami (metyloprednizolon, hydrokortyzon, DEX) (stopień rekomendacji 2A) Ciężka i zagrażająca życiu – należy przerwać infuzję, podać tlen, nebulizować oskrzela, podać blokery H1, H2, kortykosteroidy, a w razie potrzeby domięśniowo epinefrynę; nie należy podawać ponownie leku, dopóki nie zostanie przeprowadzona ocena alergologa lub specjalisty od odczulania
PTGO 2015 Polska	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia raka jajnika.</p> <p>Stosowanie paklitakselu wymaga premedykacji za pomocą sterydów, blokerów receptora H2 oraz leków antyhistaminowych.</p>
LCNE 2015 Wielka Brytania	<p>Wytyczne odnoszą się do postępowania w przypadku nadwrażliwości (w tym reakcji anafilaktycznej) na dożylnie systemowe terapie przeciwnowotworowe.</p> <p>Według autorów opracowania paklitaksel klasyfikowany jest obok asparaginazy, cetuksymabu, rytuksymabu i trastuzumabu jako lek, po którym ryzyko HSR jest wysokie.</p> <p>Wszyscy pacjenci poddani chemioterapii z wykorzystaniem schematów zawierających taksany powinni otrzymać premedykację jako element schematu obejmującego sterydy w celu redukcji ryzyka ostrej reakcji nadwrażliwości.</p>
JSGO ^b 2015 Japonia	<p>Wytyczne odnoszą się do leczenia raka jajnika, w tym raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej</p> <p>Stosowanie paklitakselu powoduje wystąpienie reakcji nadwrażliwości (HSR), dlatego też zalecane jest stosowanie premedykacji (poziom rekomendacji A).</p>
NECN 2014 Wielka Brytania	<p>Wytyczne odnoszą się do postępowania w przypadku reakcji alergicznych i/lub nadwrażliwości na chemioterapię i przeciwciała monoklonalne.</p> <p>Istnieją pewne leki z większą skłonnością do indukowania reakcji nadwrażliwości i w takich przypadkach powinna być zastosowana premedykacja zgodnie z protokołem, np. DEX i taksany (docetaksel, paklitaksel). Należy upewnić się, że premedykacja jest stosowana zgodnie z zaleceniami i według protokołu leczenia, w innym przypadku leczenie nie powinno być rozpoczęte.</p> <p>Łagodne reakcje nadwrażliwości na paklitaksel są powszechne, a ciężkie reakcje występują bardzo rzadko. Reakcje pojawiają się u mniej niż 1% pacjentów, którzy otrzymali premedykację. W celu minimalizacji ryzyka ciężkich reakcji pacjenci powinni otrzymać:</p> <ul style="list-style-type: none"> DEX 20 mg dożylnie – 45 min przed podaniem paklitakselu lub DEX 20 mg doustnie o północy i 6 rano przed chemioterapią; Chlorfenaminę 10 mg dożylnie – 30 min przed podaniem paklitakselu; Ranitydynę 50 mg w podaniu dożylnym przez 15/30 min z NaCl 100 ml przed infuzją paklitakselu; Dodatkowe objawy związane z łagodną/umiarkowaną nadwrażliwością obejmują ból klatki i ostry ból pleców.
CEPO ^c 2014 Kanada	<p>Rutynowa premedykacja za pomocą glikokortykosteroidów może zmniejszyć częstość występowania nadwrażliwości podczas leczenia paklitaksem lub docetaksem z 30% do 3%.</p> <p>Według podanego algorytmu postępowania leczniczego w celu zapobiegania/leczenia nadwrażliwości, premedykacja przed podaniem paklitakselu obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> deksametazon w dawce 20 mg podawany doustnie 12 i 6 godzin przed infuzją lub 20 mg deksametazonu podanego dożylnie 30 minut przed infuzją; difenylhydraminę w dawce 50 mg i ranitydynę podawane dożylnie 30 minut przed infuzją chemioterapii. <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> Premedykacja za pomocą glikokortykosteroidów oraz antagonistów H1 i H2 powinna być rutynowo stosowana w celu redukcji ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości na taksany – paklitaksel i docetaksel. (stopień rekomendacji – A); Testy skórne nie są rekomendowane do stosowania w celu wykrycia nadwrażliwości na taksany (stopień rekomendacji – B).
ICON 2013 Świat	<p>Międzynarodowy Konsensus dotyczący Alergii na Leki.</p> <p>Środki zapobiegawcze w postaci premedykacji (np. powolne wstrzyknięcie i podanie prewencyjne glikokortykosteroidów i leków przeciwhistaminowych blokujących receptor H1) są pomocne głównie w przypadku niealergiczych reakcji nadwrażliwości na leki. Glikokortykosteroidy i leki przeciwhistaminowe mogą niewystarczająco zapobiegać IgE-zależnej anafilaksji.</p>
AAAAI 2010 USA	<p>Wytyczne odnoszą się do diagnostyki i postępowania w przypadku reakcji niepożądanych na leki</p> <p>Spośród taksanów, paklitaksel i docetaksel indukują reakcje anafilaktyczne u 42% pacjentów przy pierwszym podaniu, co sugeruje mechanizm anafilaktoidalny. Zastosowanie glikokortykosteroidów i leków przeciwhistaminowych zapobiega reakcji nadwrażliwości u ponad 90% pacjentów. Pacjenci, którzy reagują pomimo premedykacji mogą być zazwyczaj skutecznie odczuleni. Inną opcją dla pacjentów reagujących na paklitaksel jest zmiana na docetaksel, ponieważ w większości przypadków jest tolerowany.</p>
NCLWECCN 2012	<p>Wytyczne odnoszą się do postępowania przeciwwymiotnego u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię i radioterapię.</p>

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> Przed chemioterapią należy zawsze wprowadzać leki przeciwwymiotne; Dawki doustne leków przeciwwymiotnych należy podawać najpóźniej 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii; Najlepiej leki przeciwwymiotne podawać regularnie; nie w godzinach popołudniowych oraz należy się upewnić, że pacjent otrzymał odpowiednią liczbę podań i dawkę; DEX powinien być podawany zapobiegawczo zgodnie ze wskazaniami i nie jako lek przeciwwymiotny; DEX powinien być podawany nie później jak o 2 w nocy w celu zminimalizowania bezsenności w nocy; Należy rozważyć zastosowanie domperidonu w porze wieczorowej chemioterapii; Należy unikać stosowania DEX przed chemioterapią, jeśli pacjent otrzymuje schematy leczenia obejmujące wysokie dawki steroidów, np. CHOP, ESHAP lub jeśli pacjent otrzymuje wysokie dawki steroidów z innego medycznego powodu; DEX dożylnie/doustnie stosowany jest w premedykacji, jeśli ryzyko wymiotów jest większe niż 30%, w dawce 8-20 mg.

^apoziom dowodów i stopień rekomendacji wg. NCCN:

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/categories_of_consensus.asp [data dostępu: 20.02.2017 r.]

^asugerowane leczenie jest silnie rekomendowane – istnieje co najmniej jedno źródło klasyfikowane jako I poziom dowodów (dowody z meta-analiz obejmujących wiele badań RCT) wskazujące na skuteczność tego leczenia

^cpoziomy dowodów i stopnie rekomendacji wg. Cook 1992

MASCC/ESMO - Multinational Association of Supportive Care in Cancer /European Society for Medical Oncology; **ASCO** - American Society of Clinical Oncology; **NCCN** - National Comprehensive Cancer Network; **PTGO** - Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej; **LCNE** - London Cancer North and East; **JSGO** - Japan Society of Gynecologic Oncology; **NECN** - North of England Cancer Network; **CEPO** - Comité de l'évolution des pratiques en oncologie; **ICON** - International Consensus on (ICON) Drug Allergy; **AAAAI** - American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; **NCLWCCN** - North Central London and Wets Essex Cancer Commissioning Network;

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono do 8 ekspertów klinicznych z prośbą o opinię. Do dnia 28 lutego 2017 r. uzyskano jedną opinię, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Deksametazon
Technologie medyczne które zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię	Brak
Najtańsza technologia stosowaną w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Deksametazon
Technologia najskuteczniejsza stosowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Deksametazon

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.17) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są produkty lecznicze zamieszczone w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu na podstawie Obwieszczenia MZ

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	5909991297480	50,98	53,53	63,37	60,45	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	8,61
Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	5909991297633	101,95	107,05	120,9	120,9	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	11,38
Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	5909991297763	254,88	267,62	286,81	286,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	28,44
Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	5909990170418	8,53	8,96	11,47	7,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe - premedykacja	ryczałt	7,11
Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170517	17,06	17,91	22,09	15,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe - premedykacja	ryczałt	10,18

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Deksametazon w podaniu doustnym w dawce 20 mg.	„(...) w chwili obecnej w Polsce we wnioskowanym skazaniu według ekspertów medycznych stosowany jest aktualnie zarówno DEX i.v., jak i DEX p.o., zatem za interwencję alternatywną można uznać również DEX i.v. Przy czym nie możemy go traktować w analizie efektywności klinicznej jako komparator, gdyż jest to ta sama technologia. W związku z tym, iż DEX i.v. stanowi aktualną praktykę w Polsce zostanie on uwzględniony w analizie wpływu na budżet oraz w analizie wrażliwości (analiza ekonomiczna). W związku z powyższym, za adekwatny komparator dla wnioskowanej interwencji możemy uznać deksametazon w postaci doustnej.”	Zdaniem Agencji ocenianą interwencję porównano z właściwym komparatorem.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AK wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Dexamethasone phosphate SF (dexamethasoni phosphas) w podaniu dożylnym w porównaniu do wybranego komparatora: deksametazonu podawanego doustnie w premedykacji przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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).	niespełnienie kryteriów włączenia	Populacja węższa niż wynikająca z wniosku refundacyjnego, który nie ogranicza stosowania wnioskowanej technologii do pacjentów w wieku powyżej 18 r. ż. Należy zwrócić uwagę, że zgodnie ChPL paklitaksel „nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej lat 18 ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności”. Zapis ten nie wyklucza jednak możliwości stosowania paklitakselu w populacji poniżej 18 r. ż. Na podstawie danych NFZ można stwierdzić, że paklitaksel był stosowany u pacjentów poniżej 18 r. ż., jednak były to pojedyncze przypadki (patrz tabela nr 6).
Interwencja	Deksametazon w postaci dożylnej w dawce 20 mg podawany 30 minut przed wlewem paklitakselu.	DEX podawany w postaci doustnej; DEX podawany w innej dawce	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	Deksametazon w postaci doustnej podawany w dawce 20 mg na 12 i 6 godzin przed wlewem paklitakselu.	niespełnienie kryteriów włączenia	Komparator zdefiniowano prawidłowo.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Reakcje nadwrażliwości w zależności od stopnia nasilenia; • Objawy reakcji nadwrażliwości na paklitaksel; • Zdarzenia niepożądane związane z zastosowaniem deksametazonu; • Jakość życia; • utraty pacjentów z badania. 		Nie oceniano wpływu interwencji na przeżycie całkowite, a ocena jakości życia stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Punkty końcowe poprawne, zgodne z kryteriami oceny skuteczności.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<p><u>Analiza efektywności eksperymentalnej (klinicznej):</u> randomizowane badania kliniczne, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.</p> <p><u>Analiza skuteczności praktycznej:</u> Analiza skuteczności praktycznej zostanie oparta na identyfikacji badań prospektywnych oraz retrospektywnych (pragmatyczne próby kliniczne z 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><u>Analiza efektywności eksperymentalnej (klinicznej):</u> Badania pierwotne bez randomizacji; Badania przedkliniczne; -Opis przypadku (case study); <u>Analiza skuteczności praktycznej:</u> Badania obserwacyjne poniżej 100 pts. w ramieniu DEX; Badania w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze.</p>	Brak uwag.
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano wyszukiwania w bazach Medline, Embase i 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. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 25.10.2016 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 1 lutego 2017 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli 1 publikację pełnotekstową będącą opracowaniem wtórnym (metaanaliza badań), która została opublikowana po dacie złożenia wniosku: Chen 2016.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 publikacje opisujących 2 badania RCT:

- Publikacje Yanaranop 2016 i Rosenberg 2002 opisujące badania przeprowadzone w populacji kobiet z nowotworami ginekologicznymi.

W ramach oceny skuteczności praktycznej wnioskodawca zidentyfikował 4 badania obserwacyjne analizujące skuteczność praktyczną deksametazonu podawanego w dawce 20 mg w postaci dożylniej przed wlewem paklitakselu: 1 badanie z grupą kontrolną Kwon 2002 oraz 3 badania bez grupy kontrolnej: Kosmas 2006, Markman 1999 i Micha 1998.

W wyniku systematycznego wyszukiwania wnioskodawca nie odnalazł żadnych przeglądów systematycznych. Analitycy Agencji w ramach wyszukiwań własnych odnaleźli publikację opisującą metaanalizę badań Chen 2016.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – badania mepolizumab vs placebo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Yanaranop 2016</p> <p>(Yanaranop 2016)</p> <p>Źródło finansowania: Rajavithi Hospital</p>	<p>Jednośrodkowe (Tajlandia) badanie 3 fazy.</p> <p>Randomizacja: tak, 1:1 Zaślepienie: bd. Hipoteza: equivalence Interwencja: DEX i.v. w dawce 20 mg podawany 30 min. przed CT (PAK) Komparator: DEX p.o. w dawce 20 mg podawany 12h i 6h przed CT (PAK) Okres obserwacji: 28 dni (+/- 3)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiet w wieku 18-70 lat; Histologicznie/cytologicznie potwierdzona diagnoza POC*, PFTC** lub PPC[^]; Status sprawności na poziomie 0-2 wg skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group); Stabilne parametry życiowe (temp. 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); Prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, nerek i wątroby (hemoglobina ≥ 10 g/dl, l. leukocytów ≥ 3000/ ml., całkowita l. neutrofilii ≥ 1500/mL, l. płytek $\geq 100\ 000$ /mL, kreatynina ≤ 2 mg/dl, poziom bilirubiny $\leq 1,5$ górnej granicy normy, poziom ALP[#] i AST^{##} w surowicy ≤ 3, górnej granicy normy); Umiejętność wypełnienia kwestionariusza oceny jakości życia FACT-O^{^^}. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze terapie PAK lub karboplatiną; Wystąpienie nadwrażliwości na taksany, analogi platyny, ciężka nietolerancja laktozy; Leczenie systemowymi kortykosteroidami tydzień przed rozpoczęciem badania. <p>Populacja: Ogółem n=281 w tym: DEX i.v. n=140; DEX p.o. n=141</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wystąpienie reakcji nadwrażliwości na PAK – P-HSR (ogółem i ciężkie). <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem DEX; Inne zdarzenia niepożądane związane z CT; Ocena jakości życia.
<p>Rosenberg 2002</p> <p>(Rosenberg 2002)</p> <p>Źródło finansowania: bd.</p>	<p>Wieloośrodkowe (n=10 w Szwecji) badanie 3 fazy.</p> <p>Randomizacja: tak Zaślepienie: brak Hipoteza: bd. Interwencja: Chemioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> PAK w dawce 67 mg/m² podawany co tydzień; PAK w dawce 200 mg/m² podawany co 3 tyg.; oraz premedykacja w postaci: <p>DEX i.v. w dawce 20 mg podawany 30 min. przed CT (PAK)</p> <p>Komparator: Chemioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> PAK w dawce 67 mg/m² podawany co tydzień; PAK w dawce 200 mg/m² podawany co 3 tyg.; oraz premedykacja w postaci: <p>DEX p.o. w dawce 20 mg podawany 12h i 6h przed CT (PAK)</p> <p>Okres obserwacji: 27 mies. zakres (7-47 mies.)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety w wieku 18-75 lat; Diagnoza nabłonkowego raka jajnika potwierdzona klinicznie/radiologicznie; Upřednia nieskuteczność 1 leczenia schematami CT z platyną; Funkcje fizjologiczne w normie (całkowita liczba neutrofilii $\geq 2 \cdot 10^9$; liczba płytek $\geq 100 \cdot 10^9$; kreatynina $\leq 1,25$ górnej granicy normy; całkowite stężenie bilirubiny $\leq 1,25$ górnej granicy normy, status sprawności wg skali Karnofskiego ≥ 60; prognoza przeżycia ≥ 12 tyg.). <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia pracy serca (w tym: arytmia komorowa/przedsionkowa, zastoinowa niewydolność serca, zawał serca w ciągu ostatnich 6 mies. lub blok serca 2 lub 3 stopnia); Współistniejąca motoryczna lub sensoryczna neurotoksyczność stopnia 2 zgodna z kryteriami WHO. <p>Populacja: Ogółem n=208 (populacja ITT, z czego oceniano 205 pacjentów, którzy otrzymali min. 1 dawkę PAK).</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupy pacjentów przyjmujących PAK co tydzień: n=104; Grupy pacjentów przyjmujących PAK co 3 tygodnie: n=101. <p>Po 9 tyg. leczenia łącznie utracono 52 pacjentów: n=32 z grupy stosującej PAK raz na tydzień (z powodu n=14 progresji choroby, n=8 wydłużenia okresów pomiędzy podaniami PAK, n=4 decyzji pacjenta, n=2 decyzji lekarza, n=1 toksyczności leków, n=3 innych powodów przerwania) oraz n=20 stosujących PAK co 3 tygodnie (z powodu n=9 progresji choroby, n=4 toksyczności leków, n=3 wydłużenia okresów pomiędzy podaniami PAK, n=2 decyzji pacjenta, n=1 śmierci pacjenta; n=1 innych powodów).</p> <p>Z powodu wystąpienia reakcji nadwrażliwości u 3% pacjentów w obu grupach (DEX i.v. vs DEX p.o.) zaprzestano podawania paklitakselu.</p>	<p>Punkty końcowe oceniające 2 schematy podawania PAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> Czas wolny od progresji, Przeżycie całkowite, Odpowiedź na leczenie, Jakość życia. <p>Punkty końcowe oceniające premedykację:</p> <ul style="list-style-type: none"> Reakcje nadwrażliwości HSR 1, 2 i 3 stopnia.

*POC pierwotny nowotwór jajnika (ang. primary ovarian cancer);** PFTC rak jajowodu (ang. primary fallopian tube cancer); ^PPC otrzewnowy rak nabłonkowy (ang. peritoneal epithelial cancer); ^FACT-O kwestionariusz oceny jakości życia (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy for Ovarian Cancer); #ALP fosfataza alkaliczna; ##AST transaminaza glutaminowo-szczawiooctowa

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy włączono 2 badania randomizowane podwójnie zaślepienie: Yanaranop 2016 i Rosenberg 2002.

Badanie Yanaranop 2016 ocenione zostało na 5 punktów w skali Jadad, badanie Rosenberg 2002 otrzymało 3 punkty w skali JADAD, ze względu na brak zaślepienia.

Wnioskodawca przeprowadził analizę wiarygodności włączonych badań na podstawie kryteriów przedstawionych w Cochrane Handbook 2011 na podstawie, której stwierdzono brak czynników mogących obniżyć wiarygodność ocenianego badania Yanaranop 2016. Za potencjalne źródło błędu w badaniu Rosenberg 2002 uznano brak informacji na temat zastosowanej reguły alokacji pacjentów, zaślepienia personelu lub pacjenta, zaślepienia podczas oceny punktów końcowych oraz niekompletność danych. Szczegółowe dane zostały zawarte w rozdziale 9.2. Analizy Klinicznej wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Na podstawie z AK wnioskodawcy:

- „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.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak oceny wpływu na przeżycie w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego, w którymkolwiek badaniu włączonym do analizy klinicznej wnioskodawcy.
- Ocena jakości życia stanowiła drugorzędowy punkt końcowy tylko w badaniu Yanaranop 2016, które cechował bardzo krótki okres obserwacji (1 cykl paklitakselu – 28 dni).
- Badania odnoszą się jedynie do populacji dorosłych kobiet z nowotworami ginekologicznymi (głównie rak jajnika). Tym samym populacja uwzględniona w badaniach jest dużo węższa niż populacja wnioskowana.
- Wszystkie pacjentki w badaniu Yanaranop 2016 były w dobrym stanie ogólnym i otrzymywały ograniczone dawki i szybkość wlewu PAK. Autorzy badania wskazują na konieczność przeprowadzenia badań u pacjentek, które przyjmują różne schematy chemioterapii PAK.
- Badanie Yanaranop 2016 zostało przeprowadzone z krótkim okresem obserwacji – 1 cykl podania paklitakselu, co może ograniczyć wiarygodność wnioskowania na jego podstawie.

- W badaniu Rosenberg 2002, które było przeprowadzone głównie w celu oceny skuteczności dwóch schematów podawania paklitakselu: PAK w dawce 67 mg/m² podanie co 1 tyg. vs. PAK w dawce 200 mg/m² podanie co 3 tyg., nie zostało określone ile pacjentów w poszczególnych grupach DEX przyjmowało PAK co 1 lub 3 tyg. i jaki mogło mieć to wpływ na otrzymane wyniki.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Jakościowa synteza wyników w analizie wnioskodawcy została przeprowadzona zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

Wnioskodawca do oceny danych dychotomicznych dokonał obliczeń parametrów względnych tj. ryzyka względnego (ang. relative risk – RR) lub korzyści względnej (ang. relative benefit - RB) W przypadku, gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie obliczano parametry bezwzględne: 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. W przypadku braku zdarzenia w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą Peto (ang. Peto odds ratio).

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.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Kryteria włączenia pacjentów do obu badań RCT były zbliżone, niemniej do badania Yanaranop 2016 włączono szerszą populację w stosunku do badania Rosenberg 2002.
- Badania włączone do AK wnioskodawcy cechowały się bardzo zróżnicowanym okresem obserwacji (Yanaranop 2016 - ok. 28 dni vs Rosenberg 2002 - 27 miesięcy).
- Jakość życia oceniana była tylko w jednym z badań włączonych do AK wnioskodawcy – Yanaranop 2016.
- Uwzględnione badania miały inne cele badawcze - badanie Rosenberg 2002 było przeprowadzone głównie w celu oceny skuteczności dwóch schematów podawania paklitakselu, natomiast badania Yanaranop 2016 było nastawione na porównanie DEX i.v. vs DEX p.o.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Brak jest badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na przeżycie całkowite.

Jakość życia była analizowana jako drugorzędowy punkt końcowy.

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Wnioskodawca w AK przedstawił wyniki badań porównujące podanie dożylnie DEX z podaniem doustnym DEX w premedykacji przed podaniem PAK w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości u pacjentek z nowotworami ginekologicznymi.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki oceny jakości życia - badanie Yanaranop 2016

Jakość życia w badaniu Yanaranop 2016 oceniano przy użyciu kwestionariusza FACT-O który jest specyficzny dla pacjentek z rakiem jajnika (FACT-O v. 4.0). Kwestionariusz FACT-O zawiera 39 pytań (punktowanych od 0 do 4 pkt.), w tym 27 pytań ogólnych (FACT-G), które zgrupowano w cztery podskale oceniające: stan fizyczny (PWB, *ang. physical well-being*; 7 pytań), funkcjonowanie społeczne (SWB, *ang. social well-being*, 7 pytań), stan emocjonalny (EWB, *ang. emotional well-being*, 6 pytań) i funkcjonowanie w życiu codziennym (FWB, *ang. functional wellbeing*, 7 pytań). Dodatkowo zastosowana podskala zawiera 12 pytań oceniających charakterystyczne objawy dla raka jajnika (podskala specyficzna dla raka jajnika: OCS, *ang. ovarian cancer subscale*). Wyższe wyniki w każdej ze skal oznaczają lepszą jakość życia pacjenta. Wszyscy pacjenci wypełnili kwestionariusz FACT-O wyjściowo oraz po 28 dniach terapii. Szczegółowe wyniki oceny jakości życia przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Wyniki analizy jakości życia – badanie Yanaranop 2016

Punkt końcowy	DEX i.v. (n=140)		DEX p.o. (n=141)		Średnia różnica względem wartości wyjściowych (95% CI)**		Różnica średnich zmian (95% CI)**
	1 dzień średnia (SD)	28 dzień średnia (SD)	1 dzień średnia (SD)	28 dzień średnia (SD)	DEX i.v. (n=140)	DEX p.o. (n=141)	
FACT-G	80,8 (10,2)	74,6 (11,6)	83,1 (8,6)	76,1 (11,4)	-6,20 (-8,76; -3,64)	-7,00 (-9,36; -4,64)	-0,80 (-3,2; 1,6)
FACT-O	112,8 (13,5)	103,7 (15,3)	115,4 (11,3)	106,0 (14,1)	-9,10 (-12,48; 5,72)	-9,40 (-12,38; -6,42)	-0,30 (-3,3; 2,7)
Podskale kwestionariuszy FACT							
Stan fizyczny (PWB)	23,7 (3,1)	20,5 (4,2)	24,1 (3,2)	20,6 (4,7)	-3,20 (-4,06; -2,34)	-3,50 (-4,44; -2,56)	-0,30 (-1,2; 0,6)
Funkcjonowanie społeczne (SWB)	20,2 (3,3)	19,6 (3,2)	21,0 (3,0)	20,1 (3,5)	-0,60 (-0,16; 1,36)	-0,90 (-1,66; -0,14)	-0,30 (-1,0; 0,4)
Stan emocjonalny (EWB)	19,8 (3,3)	18,9 (3,5)	20,4 (3,0)	19,5 (3,4)	-0,90 (-1,70; -0,10)	-0,90 (-1,65; -0,15)	0,00 (-0,7; 0,7)
Funkcjonowanie w życiu codziennym (FWB)	17,1 (3,6)	15,5 (3,8)	17,6 (3,4)	15,8 (4,3)	-1,60 (-2,47; -0,73)	-1,80 (-2,70; -0,90)	-0,20 (-1,1; 0,7)
Domena specyficzna dla chorób jajnika (OCS)	32,0 (4,2)	29,1 (4,7)	32,3 (3,8)	29,9 (4,0)	-2,90 (-3,94; -1,86)	-2,40 (-3,31; -1,49)	0,50 (-0,4; 1,4)
Wskaźnik TOI*	72,8 (9,1)	65,1 (10,8)	73,9 (7,8)	66,3 (10,1)	-7,70 (-10,04; -5,36)	-7,60 (-9,71; -5,49)	0,10 (-2,0; 2,2)

*wskaźnik TOI = PWB+FWB+OCS, ** obliczenia własne wnioskodawcy

W ramach analizy wyników odnoszących się do jakości życia z badania Yanaranop 2016 nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów przyjmujących DEX i.v. i DEX p.o. W obu grupach jakość życia pacjentów uległa pogorszeniu wg kwestionariuszy FACT. Pacjenci stosujący DEX i.v. cechowali się większym pogorszeniem jakości życia w stosunku do pacjentów stosujących DEX p.o., różnica ta była jednak niewielka i nie była istotna statystycznie.

Wyniki analizy skuteczności

Wyniki analizy skuteczności premedykacji przed podaniem paklitakselu dotyczące DEX i.v. w porównaniu do DEX p.o. zostały opisane w 2 badaniach włączonych do analizy głównej wnioskodawcy (Yanaranop 2016, Rosenberg 2002). Pierwszorzędowy punkt końcowy w obu badaniach stanowiły reakcje nadwrażliwości na paklitaksel (P-HSR), których stopnie nasilenia zostały sklasyfikowane zgodnie z kryteriami CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), określonymi przez NCI (ang. *National Cancer Institute*). W publikacjach przedstawiono również występowanie poszczególnych P-HRS. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności badań: Yanaranop 2016, Rosenberg 2002

Punkt końcowy	DEX i.v. n (%)	DEX p.o. n (%)	RR/peto OR (95% CI)**	OR (95% CI)***
Yanaranop 2016				
Liczba pacjentów	N=140	N=141		
P-HSR ogółem	25 (17,9)	27 (19,1)	0,93 (0,57; 1,52)	0,92 (0,5; 1,68)
• 1 stopnia *	16 (11,4)	19 (13,5)	0,85 (0,46; 1,58)	0,83 (0,41; 1,69)
• 2 stopnia	8 (5,7)	8 (5,7)	1,01 (0,39; 2,61)	1,01 (0,37; 2,76)
• 3 stopnia	1 (0,7)	0 (0)	7,44 (0,15; 375,06)	3,04 (0,12; 75,34)
• 4 stopnia	1 (0,7)	0 (0)	7,44 (0,15; 375,06)	3,04 (0,12; 75,34)
P-HSR objawy:				
• Zaczerwienie skóry	5 (3,6)	5 (3,5)	1,01 (0,30; 3,40)	1,01 (0,29; 3,56)
• Świąd	1 (0,7)	2 (1,4)	0,50 (0,05; 5,49)	0,5 (0,04; 5,58)
• Ból w klatce piersiowej	9 (6,4)	8 (5,7)	1,13 (0,45; 2,85)	1,14 (0,43; 3,05)
• Tachykardia	5 (3,6)	7 (5,0)	0,72 (0,23; 2,21)	0,71 (0,22; 2,29)
• Nadciśnienie	20 (14,3)	20 (14,2)	1,01 (0,57; 1,79)	1,01 (0,52; 1,97)
• Pokrzywka	1 (0,7)	2 (1,4)	0,50 (0,05; 5,49)	0,5 (0,04; 5,58)
• Skurcz oskrzeli	1 (0,7)	1 (0,7)	1,01 (0,06; 15,94)	1,01 (0,06; 16,26)
• Niedociśnienie	1 (0,7)	0 (0)	7,44 (0,15; 375,06)	3,04 (0,12; 75,34)
Rosenberg 2002				
Liczba pacjentów	N=99	N=106		
P-HSR ogółem	24 (24,2)	24 (22,6)	1,07 (0,65; 1,76)	1,09 (0,57; 2,09)
• 3-4 stopnia	5 (5,1)	5 (4,7)	1,07 (0,32; 3,59)	1,07 (0,3; 3,83)
P-HSR objawy:				
• Reakcje skórne	1-4 stopnia	18 (18,2)	17 (16,0)	1,13 (0,62; 2,07)
	3-4 stopnia	4 (4,0)	3 (2,8)	1,43 (0,33; 6,22)
• Uogólniona pokrzywka	1-4 stopnia	0 (0,0)	1 (0,9)	0,14 (0,00; 7,30)
	3-4 stopnia	0 (0,0)	1 (0,9)	0,14 (0,00; 7,30)
• Duszności	1-4 stopnia	4 (4,0)	4 (3,8)	1,07 (0,28; 4,17)
	3-4 stopnia	1 (1,0)	0 (0)	7,93 (0,16; 400,58)
• Niewydolność oddechowa wymagająca leczenia	1-4 stopnia	1 (1,0)	1 (0,9)	1,07 (0,07; 16,89)
	3-4 stopnia	0 (0)	1 (0,9)	0,14 (0,00; 730)
• Niedociśnienie	1-4 stopnia	1 (1,0)	1 (0,9)	1,07 (0,07; 16,89)

*stopnie nasilenia reakcji wg. CTCAE; ** obliczenia własne wnioskodawcy; *** obliczenia analityków Agencji

Przeprowadzona analiza skuteczności nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy podaniem dożylnym a doustnym DEX w celu zmniejszania reakcji nadwrażliwości na paklitaksel (P-HSR ogółem: Yanaranop 2016: RR=0,93; 95% CI (0,57; 1,52); Rosenberg 2002: RR=1,07; 95% CI (0,65; 1,76)).

W badaniu Yanaranop 2016 najczęstszym P-HSR było nadciśnienie w obu analizowanych grupach (DEX i.v. n=20/140; 14,3% vs. DEX p.o. n=20/141; 14,2%), które zazwyczaj występowało 15 minut po podaniu paklitakselu i później pomiędzy 15-30 minut po podaniu, większość przypadków nadciśnienia miało nasilenie 2 stopnia w skali CTCAE. Ciężkie P-HSR (3-4 stopień wg. CTCAE) objawiające się zaczerwieniem skóry, bólem w klatce piersiowej i skurczem oskrzeli wystąpiły w przypadku 1 pacjentki (wiek 62 lata) z zaawansowanym rakiem jajnika (postać surowicza), która przyjmowała DEX i.v., w grupie pacjentów przyjmujących DEX p.o. nie odnotowano ciężkich P-HSR.

Najczęstsze P-HSR w badaniu Rosenberg 2002 stanowiły reakcje skórne w obu analizowanych grupach (DEX i.v. n=18/99; 18,2% vs. DEX p.o. n=17/106; 16%). W badaniu tym ciężkie P-HSR obejmowały reakcję skórne (DEX i.v. n=4/99; 4% vs DEX p.o. n=3/106; 2,8%) oraz duszność (DEX i.v. n=1; 1% vs DEX p.o. brak przypadków).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo premedykacji przed podaniem paklitakselu dla DEX i.v. w porównaniu z DEX p.o. w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości oceniono w 1 badaniu RCT: Yanaranop 2016. Szczegółowe dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych zamieszczono w tabeli poniżej. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 15. Profil bezpieczeństwa stosowania DEX i.v. w premedykacji przed podaniem paklitakselu: badanie Yanaranop 2016

Punkt końcowy	DEX i.v. n (%) N=140	DEX p.o. n (%) N=141	RR (95% CI)*	OR (95% CI)**
Podrażnienie żołądka	29 (20,7)	36 (25,5)	0,81 (0,53; 1,25)	0,76 (0,44; 1,33)
Metaliczny smak w ustach	24 (17,1)	28 (19,9)	0,86 (0,53; 1,41)	0,83 (0,46; 1,53)
Zwiększony apetyt	15 (10,7)	25 (17,7)	0,6 (0,33; 1,1)	0,56 (0,28; 1,11)
Trądzik	3 (2,1)	15 (10,6)	0,2 (0,06; 0,68)	0,18 (0,05; 0,65)
Rozstępy na skórze	31 (22,1)	44 (31,2)	0,71 (0,48; 1,05)	0,63 (0,37; 1,07)
Zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej na twarzy, górnej części pleców i brzucha	14 (10,0)	18 (12,8)	0,78 (0,41; 1,51)	0,76 (0,36; 1,59)
Bezsensowność	69 (49,3)	79 (56,0)	0,88 (0,7; 1,1)	0,76 (0,48; 1,22)
Zmiany nastroju	52 (37,1)	58 (41,1)	0,9 (0,67; 1,21)	0,85 (0,52; 1,37)

*obliczenia własne Wnioskodawcy, **obliczenia analityków Agencji

Na podstawie analizy bezpieczeństwa wykonanej w badaniu Yanaranop 2016 jako najczęstsze zdarzenia niepożądane stosowania DEX w obu postaciach raportowano bezsensowność (DEX i.v.: n=69/140; 49,3% vs DEX p.o.: n=79/141, 56%) i zmiany nastroju (DEX i.v.: n=52/140; 37,1% vs DEX p.o.: n= 58/141, 41,1%). Istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść interwencji ocenianej (DEX i.v.) uzyskano jedynie w przypadku trądziku (**RR=0,2; 95% CI (0,06; 0,68)**).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Kwon 2002

Publikacja Kwon 2002 stanowi retrospektywny przegląd przypadków pacjentów z rakiem jajnika lub pierwotnym rakiem otrzewnej leczonych w ramach chemioterapii paklitaksemem w latach 1996-2000, którzy stosowali jedną z dwóch metod premedykacji: DEX i.v. lub DEX p.o. Nasilenie reakcji nadwrażliwości (HSR) zostało określone za pomocą kryteriów dotyczących reakcji niepożądanych w chemioterapii opracowanych przez NCIC-CTG (ang. *National Cancer Institute of Canada–Clinical Trials Group*). W niniejszym badaniu ciężkie HSR zostały określone jako te, które łącznie uzyskały ≥ 6 stopień wg skali toksyczności chemioterapii NCIC-CTG lub pojedyncze zdarzenia zagrażające życiu ocenione na 4 stopień wg skali toksyczności chemioterapii NCIC-CTG. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności retrospektywnego badania – Kwon 2002

Punkt końcowy	DEX i.v. N=110 n (%)	DEX p.o. N=107 n (%)	Wartość p*
HSR ogółem	19 (17,3)	8 (7,5)	0.047
Ciężkie HSR	8 (7,3)	1 (0,9)	0.026

*dane z publikacji referencyjnej (metoda obliczeń χ^2)

Ciężkie HSR w grupie DEX i.v. odnotowano u 6 pacjentek – u 2 z nich były one charakterem zdarzeń zagrażających życiu (4 stopień wg NCIC-CTG), jedna pacjentka doświadczyła drgawek po 8 minutach od

podania paklitakselu, gdzie po ustąpieniu drgawek powtórzono podanie DEX i.v. i wznowiono podawanie PAK (w niższej dawce), po którym wystąpił łagodny rumień twarzy, podczas kolejnych cykli nie odnotowano żadnych HSR. U drugiej pacjentki nastąpiło zatrzymanie krążenia i oddychania trwające 1 minutę na początku podania 4 cyklu leczenia PAK (leczenie PAK zostało przerwane). Kolejnych 6 pacjentów z poważnymi HSR raportowało zaczerwienienie twarzy, niedociśnienie, ból w klatce piersiowej, duszności i parestezję. Reakcje te miały miejsce w ciągu pierwszych 5 minut od rozpoczęcia pierwszego cyklu leczenia PAK, które po wznowieniu leczenia wraz z premedykacją DEX i.v. już nie występowały. Łagodne HSR występujące u 11 pacjentek podczas pierwszego cyklu CT, w przypadku 10 z nich wymagały wstrzymania leczenia PAK i wznowienia go razem z premedykacją tego samego, lub kolejnego dnia, u 1 pacjenta nie było konieczne przerywanie podania PAK. Podczas 2 cyklu CT u jednej pacjentki łagodne HSR powtórzyło się.

W przypadku podania doustnego odnotowano wystąpienie ciężkiego HSR u 1 pacjentki, która doświadczyła hipotensji, duszności, zaczerwienienia twarzy oraz łagodnych zaburzeń widzenia, po kolejnej dawce DEX p.o. wznowiono leczenie paklitaksemem i żadne reakcje nadwrażliwości już nie wystąpiły. Wśród 7 pacjentek, które doświadczyły łagodnych HSR w grupie DEX p.o. 2 kontynuowały CT bez przerywania cyklu, u 3 przerwaną terapię wznowiono tego samego dnia, a u 2 następnego dnia. W tych 5 przypadkach nie stosowano dodatkowej dawki DEX przed wznowieniem podawania PAK.

Autorzy publikacji wskazują, że przyczyną częstszego występowania w badaniu reakcji nadwrażliwości na PAK w grupie DEX i.v. może mieć wpływ zbyt krótki czas przebywania kortykosteroidu w ustroju przed podaniem PAK. Autorzy wskazują na konieczność przeprowadzenia wysokiej jakości badań RCT w celu wykrycia różnic w skuteczności pomiędzy podaniem doustnym a dożylnym DEX w premedykacji przed PAK.

Kosmas 2006

Prospektywne badanie obserwacyjne Kosmas 2006 zostało przeprowadzone bez grupy kontrolnej w populacji 100 pacjentów z nowotworami złośliwymi następujących narządów: płuc (58%), głowy i szyi (16%), jajnika (14%) oraz piersi (12%), którzy spełnili kryteria klasyfikacji leczenia chemioterapią opartą na PAK. Wśród 100 pacjentów reakcje nadwrażliwości wystąpiły u 7 (7%), u 3 pacjentów wystąpił ogólny rumień i obrzęk twarzy, 2 pacjentów doświadczyło pokrzywki i duszności, a 2 badanych cierpiało na duszność i obrzęk twarzy. Wszystkie HSR miały charakter łagodny lub nie wymagający dodatkowego leczenia. Nie wykazano korelacji pomiędzy występowaniem skutków ubocznych a płcią, wiekiem, rodzajem choroby, schematem dawkowania czy częstotliwością cykli terapii.

Markman 1999

Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, wśród 200 pacjentek z nowotworami ginekologicznymi (dane zbierane w okresie 01.1997-12.1998), które stosowały premedykację składającą się z antagonistów H1 i H2 oraz DEX i.v. podawanych 30 minut przed PAK. Wszyscy pacjenci otrzymali przynajmniej jeden cykl PAK. U 9% pacjentów wystąpiły reakcje nadwrażliwości na PAK. W przypadku pacjentów, którzy doświadczyli jakichkolwiek HSR po infuzji PAK natychmiast po zauważeniu anomalii przerywano podawanie PAK i stosowano powtórna dawkę difenylohydraminy wraz z hydrokortyzonem w podaniu dożylnym. Ze względu na bardzo szybkie reakcje pielęgniarek na obserwowane HSR częstość występowania poważnych zdarzeń (np. rozwój niedociśnienia, utrata przytomności, trudności z oddychaniem) była bardzo niska (mniej niż 1% pacjentów). Wszyscy pacjenci analizowani w tym badaniu, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na paklitaksel kontynuowali chemioterapię.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Tabela 17. Najczęściej występujących działania niepożądane na podstawie ChPL Dexamethasone phosphate SF

Klasyfikacja układów i narządów	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).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane*
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 hipertriglicydemia, zwiększenie apetytu.
Zaburzenia psychiczne	Depresja, drażliwość, euforia, zwiększenie napaędu, psychoza, mania, omamy, zmiany nastroju, lęk, zaburzenia snu, myśli samobójcze.
Zaburzenia układu nerwowego	Rzekomy guz mózgu, pojawienie się objawów ukrytej padaczki, zwiększenie skłonności do drgawek w padaczkę z objawami.
Zaburzenia oka	Zaćma (szczególnie zaćma tylna podtorebkowa), jaskra, pogorszenie objawów wrzodu rogówki, nasilenie wirusowych, grzybiczych i bakteryjnych zapaleń oka, pogorszenie bakteryjnego zapalenia rogówki, opadanie powieki, rozszerzenie źrenicy (mydriaza), obrzęk spojówek, jatrogenne 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, dolegliwości 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), jądrowe 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.
Podanie miejscowe	mogą wystąpić miejscowe podrażnienie oraz objawy nietolerancji (uczucie gorąca, długotrwały ból). Nie można wykluczyć wystąpienia zaniku skóry i tkanki podskórnej w miejscu wstrzyknięcia, jeśli kortykosteroidy nie są wstrzyknięte dokładnie do jamy stawu.

*W trakcie leczenia 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.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy uprzedzić o możliwości wystąpienia ciężkich psychiatrycznych działań niepożądanych. Objawy występują zwykle w ciągu kilku dni lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Ryzyko może być większe po dużych dawkach oraz ogólnoustrojowej ekspozycji, jednak wielkość dawki nie pozwala przewidzieć rozpoczęcia, ciężkości i długości trwania reakcji. Większość objawów ustępuje po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu deksametazonu, jednak może być konieczne zastosowanie specyficznego leczenia. Należy zachęcić pacjentów i (lub) opiekunów do korzystania z porady lekarskiej, gdy wystąpią objawy psychologiczne, szczególnie w przypadku obniżenia nastroju lub myśli samobójczych. Pacjentów i (lub) opiekunów należy także poinformować o możliwości wystąpienia zaburzeń psychicznych w trakcie lub zaraz po odstawieniu deksametazonu, mimo iż takie reakcje opisywane są niezbyt często.

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

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

Po pozajelitowym podaniu glikokortykosteroidów mogą wystąpić ciężkie reakcje 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), dożylnie podanie aminofiliny i sztuczne oddychanie, jeśli konieczne.

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

Działanie przeciwzapalne/immunosupresyjne, infekcje

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.

Odpowiednie leczenie przeciwzakaźniowe powinno towarzyszyć terapii glikokortykosteroidami, 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 kortykosteroidami.

Unikać narażenia powinni szczególnie pacjenci, którzy nie przebyli tych chorób wcześniej. Ryzyko rozwoju zakażenia uogólnionego różni się u poszczególnych osób i może być związane z dawką, drogą i czasem podawania kortykosteroidów oraz chorobą podstawową. Pacjentom stosującym glikokortykosteroidy w chwili narażenia lub pacjentom, którzy stosowali je w czasie ostatnich 3 miesięcy, w ciągu 10 dni po narażeniu na ospę wietrzną, należy profilaktycznie podać immunoglobulinę varicella zoster (VZIG). W przypadku rozwoju ospy wietrznej, pacjent wymaga odpowiedniego leczenia specjalistycznego. Nie należy przerywać leczenia glikokortykosteroidami, ale może zaistnieć konieczność zwiększenia stosowanej dotychczas dawki. Po narażeniu na odrę, wskazane jest profilaktyczne podawanie immunoglobuliny (IG).

Nie należy stosować żywych szczepionek u osób z osłabioną odpowiedzią immunologiczną. Odpowiedź przeciwciał na inne szczepionki może być zmniejszona.

Podczas stosowania miejscowego należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych i interakcji jak w przypadku podania ogólnego.

Podanie dostawowe glikokortykosteroidów zwiększa ryzyko zakażeń stawów. Przedłużone i powtarzane stosowanie glikokortykosteroidów 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.

Specjalne środki ostrożności

Szczególną ostrożność należy zachować rozważając zastosowanie glikokortykosteroidów u pacjentów, u których występują następujące schorzenia:

- Osteoporoza (szczególne ryzyko u kobiet w okresie pomenopauzalnym);
- Nadciśnienie tętnicze lub zastoinowa niewydolność serca;
- Ciężkie choroby psychiczne (szczególnie posteroïdowe) obecnie lub w wywiadzie;
- Cukrzyca (lub występowanie cukrzycy w rodzinie);
- Gruźlica w wywiadzie, ponieważ glikokortykosteroidy mogą powodować nawrót choroby;
- Jaskra (lub występowanie jaskry w rodzinie);
- Miopatia wywołana przez kortykosteroidy w wywiadzie;
- Niewydolność wątroby;
- Niewydolność nerek;
- Padaczka;
- Owrzodzenia żołądka i jelit;
- Migrena;
- Niektóre choroby pasożytnicze, szczególnie ameboza;
- Zahamowanie wzrostu, spowodowane przyspieszonym zamknięciem nasady, wynikającym z długotrwałego przyjmowania glikokortykosteroidów;
- Zespół Cushinga.

Stosowanie u dzieci

Glikokortykosteroidy wywołują zależne od dawki zahamowanie wzrostu u niemowląt, dzieci i młodzieży. Wpływ ten może być nieodwracalny. Deksymetazon 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.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

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.

Ostrzeżenia i komunikaty

FDA

Do dnia 28.02.2017 r. na stronie internetowej FDA zidentyfikowano 1 komunikat bezpieczeństwa stosowania kortykosteroidów, w tym deksametazonu, podawanych w ramach iniekcji. Zidentyfikowany alert dotyczył aktualizacji ChPL w rozdziale o ostrzeżeniach informacji odnośnie ryzyka wystąpienia poważnych neurologicznych działań niepożądanych w ramach podania zewnątrzoponowego.

EMA i URPL

Na stronie EMA i URPL odnaleziono dokument, w którym zawarto sprawozdanie komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) do raportu PSUR dla deksametazonu we wszystkich postaciach podawania (do oczu, na skórę, doustnie, oraz pozajelitowo) dotyczący wniosków naukowych i podstawy zmian warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu. poniżej przedstawiono informacje dotyczące zmian, które dotyczą wnioskowanego wskazania (podanie pozajelitowe).

Zmiany w ChPL dla produktów zawierających deksametazon do stosowania doustnego i pozajelitowego (analogiczne zmiany powinny zostać umieszczone w ulotce dołączonej do opakowania, zmiany powinny zostać wprowadzone do 02.02.2017 r.):

- Punkt 4.4

[Należy dodać następujące ostrzeżenie]

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano **przypadki zespołu rozpadu guza**, dotyczyło to pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego, leczonych deksametazonem w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności i ściśle kontrolować pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zespołu rozpadu guza, do której należą pacjenci z wysokim indeksem proliferacyjnym, dużym rozmiarem guza oraz o dużej wrażliwości na leki cytotoksyczne.”

- Punkt 4.8

[Następujące działania niepożądane należy umieścić w grupie Zaburzenia oka (zgodnie z Klasyfikacją układów i narządów), z nieznaną częstością występowania]

Centralna retinopatia surowicza

4.3. Komentarz Agencji

W toku przeszukiwań medycznych baz danych wnioskodawca nie zidentyfikował żadnych przeglądów systematycznych. W ramach wyszukiwań własnych Agencja odnalazła jeden przegląd systematyczny – Chen 2016, nie uwzględniony w analizie wnioskodawcy, zawierający metaanalizę kontrolowanych badań klinicznych porównujących wpływ doustnej i dożylniej drogi podania DEX na zapobieganie reakcji nadwrażliwości na paklitaksel.

Chen 2016

Cel:

Ocena wpływu dwóch powszechnie stosowanych sposobów podania premedykacji z wykorzystaniem DEX na zapobieganie reakcji nadwrażliwości wywoływanych przez paklitaksel.

Metodyka:

Przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie literatury w PubMed oraz bazach danych China National Knowledge Infrastructure i Web of Science z zastosowaniem następujących słów kluczowych „paclitaxel”, „dexamethasone”, „allergic reactions” i „hypersensitivity reactions”. Następnie analizowano listę piśmiennictwa wybranych artykułów w kierunku badań porównujących wpływ premedykacji z zastosowaniem doustnej (p.o.) i dożylniej (i.v.) DEX na zapobieganie reakcji alergicznych wywoływanych przez paklitaksel. Do przeglądu włączano randomizowane i nierandomizowane kontrolowane badania kliniczne, a schematy dawkowania dla obu postaci DEX uwzględnione w kryteriach selekcji do przeglądu w publikacji Chen 2016 są zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL technologii wnioskowanej i refundowanych tabletek DEX. Wybór badań do przeglądu przeprowadziło niezależnie dwóch recenzentów poprzez przegląd tytułów i abstraktów wszystkich zidentyfikowanych artykułów i wyłączenie badań, które w sposób jednoznaczny nie spełniały kryteriów selekcji. W następnej kolejności dokonano pełnotekstowej analizy publikacji. Po przeprowadzonej selekcji zastosowano standardową procedurę ekstrakcji danych. Różnice między recenzentami były wyjaśniane na drodze dyskusji z trzecim niezależnym ekspertem. W celu oceny jakości włączonych badań randomizowanych zastosowano skalę Jadad. Dla nierandomizowanych badań użyto skali Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale. Przeprowadzono analizę statystyczną wyników w zakresie heterogeniczności badań (test X^2 , fixed/random effects model). Skumulowany iloraz szans (OR) i 95% przedziały ufności (CI) dla skategoryzowanych wyników były obliczone przy użyciu modelu z efektem stałym metodą Mantel-Haenszel'a, ponieważ nie było dowodów na znaczącą heterogeniczność wyników.

Wyniki:

Do metaanalizy włączono 6 publikacji, w tym 5 badań retrospektywnych oraz 1 randomizowaną próbę kliniczną. Badania uwzględniały łącznie 1347 pacjentów, z czego 94 (14,2%) w grupie i.v. oraz 76 (11,09%) w grupie p.o. doświadczyło reakcji nadwrażliwości. Zastosowano model efektów stałych w celu analizy wyników, ze względu na umiarkowaną niespójność między badanymi grupami ($\chi^2 = 6,81$, $P = 0,23$, $I^2 = 27\%$). Skumulowany OR (95% CI) dla reakcji nadwrażliwości ogółem wynosił 0,76 (0,55-1,06), co wskazuje na nieistotny statystycznie związek między doustnym i dożylnym podaniem DEX. Dalsza analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na typ badań wykazała, że OR obliczony na podstawie badań retrospektywnych wynosił 0,71 (0,47-1,05). W analizie ze stratyfikacją względem państwa, wyniki na podstawie badań nie pochodzących z Chin wykazały OR na poziomie 0,65 (0,43-1,00).

Odsetek ciężkich reakcji nadwrażliwości po premedykacji DEX p.o. i DEX i.v. wynosił odpowiednio 2,47% (15/608) i 4,98% (29/582). Zastosowano model efektów stałych w celu analizy wyników ze względu na umiarkowaną niespójność wyników między badanymi grupami ($\chi^2 = 5,23$, $P = 0,26$, $I^2 = 23\%$). Skumulowany OR (95%CI) wynosił 0,53 (0,28-0,99), co wskazuje na istotny statystycznie związek między doustnym i dożylnym podaniem DEX. Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na typ badań i państwo: skumulowane OR wynosiło 0,45 (0,22-0,92; $p=0,03$) dla badań retrospektywnych i 0,36 dla badań nieprzeprowadzonych w Chinach. Liczba poważnych reakcji nadwrażliwości po premedykacji DEX p.o. stanowiła 36-53% tych, które wystąpiły po podaniu DEX i.v. Powyższe wskazuje, że w zapobieganiu reakcji nadwrażliwości na paklitaksel liczba przypadków ciężkich reakcji po premedykacji DEX p.o. jest znacząco niższa niż po premedykacji DEX i.v.

Autorzy opracowania wskazali, że pewne ryzyko błędu publikacji występuje, ale niewielka liczba badań oraz przeprowadzone testy z analizą statystyczną sugerują, że ryzyko to nie było istotne statystycznie, zarówno dla reakcji nadwrażliwości ogółem i ciężkich reakcji nadwrażliwości

Wnioski:

Metaanaliza wykazała, że nie było istotnych statystycznie różnic między doustnym a dożylnym podaniem DEX w zapobieganiu reakcji nadwrażliwości. Protokół opierający się na doustnym podaniu DEX mógł znacząco zmniejszyć ryzyko ciężkich reakcji nadwrażliwości wywołanych przez paklitaksel w porównaniu z podaniem dożylnym. Należy przeprowadzić więcej randomizowanych prób klinicznych, aby potwierdzić wyniki otrzymane w niniejszej pracy.

Wniosek końcowy AK wnioskodawcy:

Skuteczność kliniczna: „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 (...). Niestosowanie się do zaleceń lekarza (np. pominięcie 1 dawki DEX przed podaniem chemioterapii) może doprowadzić do sytuacji zagrażającej życiu.”

Bezpieczeństwo stosowania: „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.”

Podsumowanie Analityków AOTMiT:

Do analizy włączono 2 badania randomizowane podwójnie zaślepienie: Yanaranop 2016 i Rosenberg 2002. Badanie Yanaranop 2016 ocenione zostało na 5 punktów w skali Jadad, badanie Rosenberg 2002 otrzymało 3 punkty w skali JADAD, ze względu na brak zaślepienia. Wnioskodawca przeprowadził analizę wiarygodności włączonych badań na podstawie kryteriów przedstawionych w Cochrane Handbook 2011 na podstawie, której stwierdzono 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, zaślepienia personelu lub pacjenta, zaślepienia podczas oceny punktów końcowych oraz niekompletność danych.

Należy podkreślić, że brak jest badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na przeżycie całkowite, a jakość życia była analizowana jako drugorzędowy punkt końcowy tylko w jednym badaniu włączonym do AK wnioskodawcy (Yanaranop 2016), które cechował bardzo krótki okres obserwacji (28 dni).

Dodatkowo badania włączone do AK odnoszą się jedynie do populacji dorosłych kobiet z nowotworami ginekologicznymi (głównie rak jajnika). Tym samym populacja uwzględniona w badaniach jest dużo węższa niż populacja wnioskowana. Wszystkie pacjentki w badaniu Yanaranop 2016 były w dobrym stanie ogólnym i otrzymywały ograniczone dawki i szybkość wlewu PAK. Autorzy badania wskazują na konieczność przeprowadzenia badań u pacjentek, które przyjmują różne schematy chemioterapii PAK.

Warto podkreślić, że badania włączone do AK wnioskodawcy cechowały się bardzo zróżnicowanym okresem obserwacji (Yanaranop 2016 - ok. 28 dni vs Rosenberg 2002 - 27 miesięcy).

Profil bezpieczeństwa w badaniu Rosenberg 2002 odnosił się tylko do przedstawienia utraty pacjentów z badania z powodu wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Z tego powodu analiza bezpieczeństwa stosowania DEX opiera się tylko na wynikach badania Yanaranop 2016.

Jakość życia w badaniu Yanaranop 2016 oceniano przy użyciu kwestionariusza FACT-O, który jest specyficzny dla pacjentek z rakiem jajnika. Kwestionariusz FACT-O zawiera 39 pytań, w tym 27 pytań ogólnych, które zgrupowano w cztery podskale oceniające: stan fizyczny, funkcjonowanie społeczne, stan emocjonalny i funkcjonowanie w życiu codziennym. Dodatkowo zastosowana podskala zawiera 12 pytań oceniających charakterystyczne objawy dla raka jajnika. Wyższe wyniki w każdej ze skal oznaczają lepszą jakość życia pacjenta. Wszyscy pacjenci wypełnili kwestionariusz FACT-O wyjściowo oraz po 28 dniach terapii. W ramach analizy wyników odnoszących się do jakości życia z badania Yanaranop 2016 nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów przyjmujących DEX i.v. i DEX p.o. W obu grupach jakość życia pacjentów uległa pogorszeniu wg kwestionariuszy FACT. Pacjenci stosujący DEX i.v. cechowali się większym pogorszeniem jakości życia w stosunku do pacjentów stosujących DEX p.o., różnica ta była jednak niewielka i nie była istotna statystycznie.

Wyniki analizy skuteczności premedykacji przed podaniem paklitakselu dotyczące DEX i.v. w porównaniu do DEX p.o. zostały opisane w 2 badaniach włączonych do analizy głównej wnioskodawcy (Yanaranop 2016 i Rosenberg 2002). Pierwszorzędowy punkt końcowy w obu badaniach stanowiły reakcje nadwrażliwości na paklitaksel (P-HSR), których stopnie nasilenia zostały sklasyfikowane zgodnie z kryteriami CTCAE, określonymi przez NCI. Przeprowadzona analiza skuteczności nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy podaniem dożylnym a doustnym DEX (P-HSR ogółem: Yanaranop 2016: RR=0,93; 95% CI (0,57; 1,52); Rosenberg 2002: RR=1,07; 95% CI (0,65; 1,76)).

W badaniu Yanaranop 2016 najczęstszym P-HSR było nadciśnienie w obu analizowanych grupach (DEX i.v. n=20/140; 14,3% vs. DEX p.o. n=20/141; 14,2%), które zazwyczaj występowało 15 minut po podaniu paklitakselu i później pomiędzy 15-30 minut po podaniu, większość przypadków nadciśnienia miało nasilenie 2 stopnia w skali CTCAE. Ciężkie P-HSR (3-4 stopień wg. CTCAE) objawiające się zaczerwienieniem skóry, bólem w klatce piersiowej i skurczem oskrzeli wystąpiły w przypadku 1 pacjentki (wiek 62 lata) z zaawansowanym rakiem jajnika (postać surowicza), która przyjmowała DEX i.v., w grupie pacjentów przyjmujących DEX p.o. nie odnotowano ciężkich P-HSR.

Najczęstsze P-HSR w badaniu Rosenberg 2002 stanowiły reakcje skórne w obu analizowanych grupach (DEX i.v. n=18/99; 18,2% vs. DEX p.o. n=17/106; 16%). W badaniu tym ciężkie P-HSR obejmowały reakcję skórne (DEX i.v. n=4/99; 4% vs DEX p.o. n=3/106; 2,8%) oraz duszność (DEX i.v. n=1; 1% vs DEX p.o. brak przypadków).

Bezpieczeństwo premedykacji przed podaniem paklitakselu dla DEX i.v. w porównaniu z DEX p.o. w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości oceniono tylko w badaniu Yanaranop 2016. Na podstawie analizy bezpieczeństwa wykonanej w tym badaniu jako najczęstsze zdarzenia niepożądane stosowania DEX w obu postaciach raportowano bezsenność (DEX i.v.: n=69/140; 49,3% vs DEX p.o.: n=79/141, 56%) i zmiany nastroju (DEX i.v.: n=52/140; 37,1% vs DEX p.o.: n= 58/141, 41,1%). Istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść interwencji ocenianej (DEX i.v.) uzyskano jedynie w przypadku trądziku (**RR=0,2; 95% CI (0,06; 0,68)**).

Na podstawie dodatkowych źródeł informacji (badania inne niż RCT) można stwierdzić, że w publikacji Kwon 2002, która stanowi retrospektywny przegląd przypadków pacjentów z rakiem jajnika lub pierwotnym rakiem otrzewnej leczonych w ramach chemioterapii paklitakselem w latach 1996-2000, którzy stosowali jedną z dwóch metod premedykacji: DEX i.v. lub DEX p.o. **wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy 2 sposobami premedykacji na korzyść terapii doustnej**, jednakże przeprowadzona przez badaczy analiza za pomocą regresji logistycznej nie potwierdziła otrzymanych wyników (OR=0,44 (0,18; 1,07); p=0,07).

Dodatkowo, w ramach wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli jeden przegląd systematyczny Chen 2016, opublikowany po dacie złożenia wniosku refundacyjnego, zawierający metaanalizę kontrolowanych badań klinicznych porównujących wpływ doustnej i dożylnej drogi podania DEX na zapobieganie reakcji nadwrażliwości na paklitaksel. Do metaanalizy włączono 6 publikacji, w tym 5 badań retrospektywnych oraz 1 randomizowaną próbę kliniczną. Badania uwzględniały łącznie 1347 pacjentów, z czego 94 (14,2%) w grupie i.v. oraz 76 (11,09%) w grupie p.o. doświadczyło reakcji nadwrażliwości. Zastosowano model efektów stałych w celu analizy wyników, ze względu na umiarkowaną niespójność między badanymi grupami. Skumulowany OR (95% CI) dla reakcji nadwrażliwości ogółem wynosił 0,76 (0,55-1,06), co wskazuje na nieistotny statystycznie związek między doustnym i dożylnym podaniem DEX. Odsetek ciężkich reakcji nadwrażliwości po premedykacji DEX p.o. i DEX i.v. wynosił odpowiednio 2,47% (15/608) i 4,98% (29/582). Zastosowano model efektów stałych w celu analizy wyników ze względu na umiarkowaną niespójność wyników między badanymi grupami. Skumulowany OR (95%CI) wynosił 0,53 (0,28-0,99), co wskazuje na istotny statystycznie związek między doustnym i dożylnym podaniem DEX. Liczba poważnych reakcji nadwrażliwości po premedykacji DEX p.o. stanowiła 36-53% tych, które wystąpiły po podaniu DEX i.v. Powyższe wskazuje, że w zapobieganiu reakcji nadwrażliwości na paklitaksel liczba przypadków ciężkich reakcji po premedykacji DEX p.o. jest znacząco niższa niż po premedykacji DEX i.v. Autorzy opracowania wskazali, że należy przeprowadzić więcej randomizowanych prób klinicznych, aby potwierdzić wyniki otrzymane w niniejszej pracy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem opracowania jest ocena opłacalności stosowania leku Dexamethasone Phosphate SF (deksametazon fosforanu), roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp. a 1 ml, stosowanego w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia (zmniejszenia ryzyka wystąpienia) reakcji nadwrażliwości w populacji pacjentów z nowotworem złośliwym w ramach wykazu leków wydawanych w aptece na receptę oraz stosowanych w ramach katalogu chemioterapii (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory).

Populacja

Populację docelową stanowią osoby powyżej 18 roku życia z nowotworem złośliwym, u których ma zostać podana chemioterapia z zastosowaniem paklitakselu.

Komentarz Agencji:

Należy podkreślić, że dane uwzględnione w niniejszej analizie pochodzą z badania Yanaranop 2016, w którym uczestniczyły jedynie pacjentki z nowotworem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, podczas gdy wniosek refundacyjny dotyczy dużo szerszej populacji – wszyscy pacjenci z nowotworami złośliwymi, u których stosuje się paklitaksel. Dodatkowo badanie to zostało przeprowadzone w Tajlandii, więc można wnioskować, że dotyczy populacji azjatyckiej.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że z wniosku refundacyjnego nie wynika, że wnioskowany lek ma być dostępny tylko dla pacjentów dorosłych. Wnioskowane wskazanie określono jako: „w premedykacji przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym”. Takie określenie wnioskowanego wskazania umożliwia stosowanie leku u wszystkich pacjentów, bez względu na wiek.

Interwencja

Ocenianą interwencją jest deksametazon fosforanu w postaci wlewu dożylnego (DEX i.v.), stosowany w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości.

DEX i.v. podawany jest w dawce 20 mg, 30 minut przed wlewem paklitakselu.

Komparator

Deksametazon w postaci doustnej (DEX p.o.).

Autorzy AE wnioskodawcy uwzględnili jedynie leki Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg oraz Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg, jako jedyne leki zawierające deksametazon refundowane na czas składania wniosku refundacyjnego dla ocenianej technologii. Zgodnie z aktualnym na czas przekazywania AWA Obwieszczeniem MZ oprócz leków Pabi-Dexamethason refundowane są również leki Dexamethasone KRKA, które należy uwzględnić i niniejszej analizie. Analitycy Agencji uwzględnili powyższe zmiany w ramach obliczeń własnych.

Deksametazon w postaci doustnej podawany jest w dawce 20 mg, na 12 i 6 godzin przed podaniem paklitakselu.

Komentarz Agencji:

W związku z refundacją (od stycznia 2017 roku) leków Dexamethasone KRKA limit finansowania w grupie limitowej „81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego” uległ znacznemu obniżeniu. Wnioskodawca uwzględnił jedynie leki Pabi-Dexamethason, które były jedynymi refundowanymi preparatami zawierającymi deksametazon na czas składania wniosku refundacyjnego. Na czas przekazania AWA refundowane są również leki Dexamethasone KRKA, które mogą stanowić komparator dla ocenianej technologii. Leki te analitycy Agencji uwzględnili w ramach obliczeń własnych.

Technika analityczna

Ze względu na założenie o równorzędności klinicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) – porównanie DEX i.v. vs DEX p.o.

Komentarz Agencji:

Należy podkreślić, że w świetle danych opublikowanych w metaanalizie Chen 2016 **zastosowanie CMA wydaje się błędne**. Wyniki wyżej wspomnianej publikacji sugerują przewagę doustnej formy deksametazonu nad formą dożylną (OR dla ciężkich reakcji nadwrażliwości – 0,53, 95% CI 0,28-0,99, p=0,05). Powyższy wynik jest na granicy istotności statystycznej jednak sugeruje znacznie niższe prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów stosujących doustne formy deksametazonu w stosunku do pacjentów stosujących deksametazon w formie dożylnej. Należy dodać, że w stosunku do reakcji nadwrażliwości ogółem nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (OR 0,76, 95% CI 0,55-1,06, p=0,11). Należy jednak zauważyć, że do powyższej metaanalizy włączono 5 badań retrospektywnych oraz tylko jedno badanie RCT, co ogranicza jej wiarygodność. Podobne wnioski można wyciągnąć na podstawie danych z publikacji Kwon 2002, która stanowi retrospektywny przegląd przypadków pacjentów z rakiem jajnika lub pierwotnym rakiem otrzewnej leczonych w ramach chemioterapii paklitaksemem w latach 1996-2000, którzy stosowali jedną z dwóch metod premedykacji: DEX i.v. lub DEX p.o. W publikacji **wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy 2 sposobami premedykacji na korzyść terapii doustnej**.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 28-dniowy horyzont czasowy (na podstawie okresu obserwacji w badaniu klinicznym włączonym do analizy efektywności klinicznej – *Yanaranop 2016*).

Dyskontowanie

Ze względu na krótki horyzont czasowy (28 dni) nie uwzględniono dyskontowania.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty deksametazonu i.v. oraz deksametazonu p.o.;
- koszty pozostałych leków stosowanych w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu;
- koszty hospitalizacji związanej z ciężką reakcją nadwrażliwości;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Spśród powyżej zidentyfikowanych kategorii kosztów, przyjmując założenie o równorzędności klinicznej, jedynie koszt deksametazonu stanowi koszt różniący dla porównywanych technologii.

W analizie nie uwzględniono kosztu chemioterapii paklitaksemem, ponieważ koszty te nie dotyczą premedykacji.

Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.

Komentarz Agencji:

W związku z refundacją (od stycznia 2017 roku) leków Dexamethasone KRKA limit finansowania w grupie limitowej „81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego” uległ znacznemu obniżeniu.

Leki i ceny uwzględnione w ramach AE wnioskodawcy są zgodne z Obwieszczeniem MZ z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 110). W ramach Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.17) nieznacznej zmianie uległy ceny leków Pabi-Dexamethason, dodatkowo na wykazie pojawiły się leki Dexamethasone KRKA, które również mogą stanowić komparator dla ocenianej technologii. Zmiany te analitycy Agencji uwzględnili w ramach obliczeń własnych

Wnioskowany lek ma być dostępny zarówno w aptece na receptę jak i w ramach katalogu chemioterapii, bezpłatnie dla pacjenta, w ramach nowej grupy limitowej. W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją.

Tabela 18. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym „nowotwory złośliwe - premedykacja”	
	Lek, stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory)	
Poziom odpłatności	bezpłatnie	
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa	
Proponowana cena	Dexamethasone Phosphate SF, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml cena zbytu netto – ██████ PLN.	
	W aptece na receptę: cena detaliczna – ██████ PLN*	W ramach katalogu chemioterapii: cena hurtowa brutto – ██████ PLN
Instrument podziału ryzyka	Brak	

* - marża detaliczna wyliczona przy założeniu, że Dexamethasone Phosphate SF trafi do nowej grupy limitowej, w której będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania.

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„Kwalifikacja do poziomu odpłatności wynika bezpośrednio z zapisu Art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji leków, zgodnie z którym, minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do odpłatności: „bezpłatnie” – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychotycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego. Wystąpienie reakcji nadwrażliwości po podaniu taksanów można znacząco zmniejszyć poprzez zastosowanie premedykacji m.in. z zastosowaniem deksametazonu. Analiza efektywności klinicznej wykazała, że deksametazon *i.v.* ma udowodnioną skuteczność w profilaktyce reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym leczonych paklitakselem, a zatem analizowana interwencja spełnia kryteria art. 14 Ustawy o refundacji.”

Komentarz Agencji:

Należy zauważyć, że obecnie refundowane w rozpatrywanym wskazaniu preparaty zawierające deksametazon w formie doustnej (w ramach grupy limitowej „81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego”) dostępne są za odpłatnością ryczałtową, pomimo refundacji we wskazaniu określonym m. in. jako „nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe – premedykacja”.

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„Obecnie na wykazie leków refundowanych, w katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” oraz katalogu C „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” brak jest preparatów zawierających

deksametazon w postaci roztworu do wstrzykiwań (w katalogu A1 znajduje się jedynie deksametazon w postaci doustnej w grupie limitowej „81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego”).

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności”. Dopuszcza się tworzenie: 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny; 2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku, gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.

Z uwagi na brak podobnej grupy limitowej na liście A1 i C lek *Dexamethasone Phosphate SF* powinien zostać zakwalifikowany do nowej grupy limitowej.”

Komentarz Agencji:

Na podstawie zapisów ustawy o refundacji można stwierdzić, że dyskusyjne jest tworzenie nowej grupy limitowej, w ramach katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” dla doustnej postaci deksametazonu. Brak jest przesłanek do kwalifikacji do „odrębnej grupy limitowej, w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny” (art. 15 ust. 3 pkt 1)

Przesłanką za utworzeniem nowej grupy limitowej może być fakt, że obecnie refundowane leki zawierające deksametazon refundowane są w szerszym zakresie („We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”).

Zgodnie z ustawą refundacyjną:

„Art. 15. 1. Minister właściwy do spraw zdrowia ustala grupy leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, w ramach których wyznacza się podstawę limitu. Grup limitowych nie tworzy się w odniesieniu do leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, o których mowa w art. 6 ust. 1 pkt 4.

2. Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;

2) podobnej skuteczności.

3. Po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie:

1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny;

2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków;

3) odrębnej grupy limitowej dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, jeżeli zawartość składników odżywczych w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.”

Model

W celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej skonstruowano w programie TreeAge prosty model decyzyjny z 28-dniowym horyzontem czasowym. Został on oparty na badaniu Yanaranop 2016. Porównywanymi strategiami terapeutycznymi w niniejszym modelu były:

- deksametazon w postaci doustnej (i.v.) w dawce 20 mg podawany 30 minut przed wlewem paklitakselu,
- deksametazon w postaci doustnej (p.o.) w dawce 20 mg podawany 12 i 6 godzin przed wlewem paklitakselu.

Ze względu na przyjętą techniką analityczną założono taką samą skuteczność i bezpieczeństwo obu porównywanych technologii.

W modelu rozważono możliwe zdarzenia zdrowotne, które generują koszty premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości w analizowanej populacji docelowej oraz świadczą

o wyniku leczenia poszczególnymi opcjami terapeutycznymi. Rozważono następujące ścieżki w modelu decyzyjnym:

- brak wystąpienia reakcji nadwrażliwości na paklitaksel (P-HSR, ang. paclitaxel-associated hypersensitivity reaction) – po premedykacji deksametazonem i.v. lub p.o. w trakcie podawania paklitakselu nie wystąpiła reakcja nadwrażliwości;
- wystąpienie reakcji nadwrażliwości na paklitaksel – po premedykacji deksametazonem i.v. lub p.o. w trakcie pierwszych minut podawania paklitakselu wystąpiła reakcja nadwrażliwości, następuje natychmiastowe przerwanie podawania leku oraz ocena stopnia ciężkości reakcji, a następnie zostaje wdrożone odpowiednie postępowanie.

W chwili rozpoczęcia modelowania pacjent jest zakwalifikowany do leczenia z zastosowaniem deksametazonu i.v. lub do deksametazonu p.o. przed podaniem paklitakselu. Oprócz deksametazonu w ramach premedykacji pacjenci otrzymują również 50 mg ranitydyny oraz 50 mg difenhydraminy (oba leki w postaci dożylniej) podawane 30 minut przed wlewem paklitakselu. W przypadku wystąpienia nadwrażliwości w trakcie pierwszych minut podawania paklitakselu, następuje natychmiastowe przerwanie podawania leku oraz ocena stopnia ciężkości reakcji i wdrożenie procedury leczenia powikłań po chemioterapii. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości zostaje podana inna chemioterapia. W pozostałych przypadkach chorzy poddani zostają desensytyzacji (procedura leczenia powikłań po chemioterapii). Desensytyzacja na lek polega na indukcji czasowej tolerancji na antygeny lekowe poprzez wprowadzanie ich w stopniowo wzrastających dawkach. Pozwala to na podanie pacjentom preparatu, po którym wystąpiły u nich wcześniej reakcje nadwrażliwości. Pełna dawka terapeutyczna może być osiągnięta w stosunkowo krótkim czasie, zwykle 4–12 godzin. W analizie przyjęto współczynnik compliance na poziomie 100% zarówno dla DEX i.v. (lek zostanie podany przez personel medyczny 30 minut przed chemioterapią), jak i DEX p.o. (pomimo wysoce prawdopodobnego niższego współczynnika compliance w Polsce).

Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości oceniali wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy. Jedynym czynnikiem różnicującym technologię wnioskowaną (DEX i.v.) od komparatora (DEX p.o.), jest koszt leku. Oceniano wpływ zmiany następujących parametrów na wyniki analizy:

- kwota refundacji za opakowanie deksametazonu w postaci roztworu oraz doustnej na podstawie komunikatu DGL Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie wartości refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-lipiec 2016);
- koszt deksametazonu p.o. na podstawie opakowania zawierającego mniejszą dawkę tj. 0,5 mg (Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg, 20 szt.);
- współczynnik compliance na poziomie 100% dla deksametazonu i.v. oraz 84% dla deksametazonu p.o. (przy założeniu, że problemy z polykaniem tabletek mogą utrudniać zachowanie compliance średnio ponad 16% pacjentom z rozpoznaniem choroby nowotworowej na podstawie publikacji Terlikiewicz 2003;
- horyzont czasowy 1 dzień.

Wg opinii ekspertów medycznych obecnie u ok. 70-80% pacjentów podawany jest deksametazon w postaci dożylniej w ramach hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii. W związku z powyższym wykonano dodatkowe porównanie kosztów stosowania DEX i.v. w ramach hospitalizacji onkologicznej (koszty DEX i.v. zawierają się w koszcie hospitalizacji) z kosztami stosowania DEX i.v. w ramach wykazu leków wydawanych w aptece na receptę oraz stosowanych w chemioterapii (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory).

W poniższej tabeli przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie parametrów wraz z określeniem zakresu zmienności wartości oraz wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów.

Tabela 19. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
Kwota refundacji DEX na podstawie komun katów DGL/opak.	Kwota refundacji/opakowanie: DEX i.v. A1 – █████ PLN / 5 amp. 4 mg; DEX i.v. C – █████ PLN / 5 amp. 4 mg;	Kwota refundacji/opakowanie: DEX i.v. (A1 i C) – █████ PLN / 5 amp. 4 mg; DEX p.o. – 19,82 PLN / 20 mg

	DEX p.o. – 19,79 PLN / 20 mg Kwota refundacji/mg: DEX i.v. A1 – [] PLN / mg; DEX i.v. C – [] PLN / mg; DEX p.o. – 0,99 PLN / mg	Kwota refundacji/mg: DEX i.v. (A1 i C) – [] PLN / mg; DEX p.o. – 0,99 PLN / mg
Koszt DEX p.o.	Koszt DEX p.o. (Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg, 20 szt.): perspektywa NFZ: 0,99 PLN / mg; perspektywa wspólna: 1,15 PLN / mg.	Koszt DEX p.o. (Pabi-Dexamethason, tabl., 0,5 mg, 20 szt.): perspektywa NFZ: 0,83 PLN / mg; perspektywa wspólna: 1,22 PLN / mg.
Współczynnik compliance dla DEX p.o.	100% dla obydwu interwencji	100% dla DEX i.v.; 84% dla DEX p.o.
Horyzont czasowy	28 dni	1 dzień

Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

- „Na podstawie przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono żadnej wartości liczbowej wskaźnika compliance dla porównywanych interwencji. W badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej również nie oceniano powyższego parametru. Dane przedstawione w odnalezionych badaniach klinicznych dla deksametazonu fosforanu wskazują jedynie, że stopień dyscypliny terapeutycznej po leczeniu postacią doustną może być niższy niż w przypadku postaci dożylniej. Mając powyższe na uwadze, jak również brak danych liczbowych w zakresie poszukiwanego parametru, przyjęto stałą wartość wskaźnika compliance wynoszącą 100% zarówno w grupie ocenianej interwencji, jak i w ramieniu komparatora. Autorzy analizy mają świadomość, że w grupie DEX i.v. powyższa wartość może być wyższa niż w grupie DEX p.o., z uwagi jednak na brak precyzyjnych danych liczbowych dotyczących porównywanych interwencji, uznano powyższe założenie za podejście najbardziej wiarygodne oraz konserwatywne. Ponadto ze względu na konieczność wykupienia przez pacjenta dwóch opakowań Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg, 20 szt. na cały cykl leczenia, zgodnie z wypisaną receptą przez lekarza, płatnik publiczny czy pacjent poniesie koszty całego cyklu leczenia bez względu na to czy zażył wszystkie zalecane tabletki czy też nie.
- Przyjęte założenia zostały zwalidowane przez ekspertów medycznych (zestawienie wykorzystanych odpowiedzi, które zostały uwzględnione w trakcie przygotowywania analizy dla leku Dexamethasone Phosphate SF, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml dołączono do referencji). Głównym czynnikiem różnicującym technologię wnioskowaną od komparatora jest koszt interwencji. Parametr ten został przetestowany w ramach analizy wrażliwości, której wyniki potwierdzają stabilność wyników analizy podstawowej (potwierdzenie wiarygodności wyników).”

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W poniższej tabeli przedstawiono założenia wykorzystane przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej. Należy mieć na uwadze, że ze względu na przyjętą technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów – założenie o równorzędnej efektywności porównywanych interwencji) dane odnośnie efektów klinicznych są identyczne dla obu porównywanych ramion.

Tabela 20. Parametry wykorzystane w modelu ekonomicznym wnioskodawcy

Parametr	DEX i.v.	DEX p.o.
Odsetek reakcji nadwrażliwości		~19%
Odsetek ciężkich reakcji nadwrażliwości		~0,4%
Odsetek pozostałych reakcji nadwrażliwości		~18%
Wskaźnik compliance		100%
Koszty pozostałych leków stosowanych w premedykacji (bez względu na perspektywę)		442,00 PLN*
Koszt hospitalizacji związanej z ciężką reakcją nadwrażliwości (bez względu na perspektywę)		156,00 PLN**
Zalecane dawkowanie DEX	20 mg (30 min przed podaniem paklitakselu)	40 mg (12 i 6 godzin przed podaniem paklitakselu)
Koszt deksametazonu za 1 mg	W aptece na receptę: Perspektywa NFZ: █████ PLN Perspektywa wspólna: █████ PLN W ramach chemioterapii: Perspektywa NFZ: █████ PLN Perspektywa wspólna: █████ PLN	Perspektywa NFZ: 0,99 PLN Perspektywa wspólna: 1,15 PLN

* -średnia z kosztu hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z katalogu 1n część A (5.08.05.0000175) oraz hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie (5.08.05.0000171);

** - Hospitalizacja jednego dnia w pozostałych przypadkach (5.08.05.0000176).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Refundacja w katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”

Tabela 21. Wyniki CMA dla porównania DEX i.v. vs DEX p.o., w aptece na receptę

Kategoria kosztu	DEX i.v.	DEX p.o.	Różnica
Perspektywa NFZ			
Koszty deksametazonu	█████	39,58	█████
Koszty innych leków	442,00	442,00	0,00
Koszt hospitalizacji związanej z ciężką reakcją nadwrażliwości	0,10	0,10	0,00
Koszty łącznie	█████	481,68	█████
Perspektywa NFZ + pacjent			
Koszty deksametazonu	█████	45,98	█████
Koszty innych leków	442,00	442,00	0,00
Koszt hospitalizacji związanej z ciężką reakcją nadwrażliwości	0,10	0,10	0,00
Koszty łącznie	█████	488,08	█████

Jedynym kosztem różniącym porównywane interwencje jest koszt deksametazonu. Koszt deksametazonu podanego przed wlewem paklitakselu w postaci DEX i.v. oszacowano na █████ PLN (bez względu na perspektywę analizy, co wynika z założenia o braku dopłaty pacjenta), natomiast koszt DEX p.o. oszacowano z perspektywy NFZ na 39,58 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej na 45,98 PLN. Stosowanie DEX i.v. w miejsce DEX p.o. jest tańsze z perspektywy NFZ o █████ PLN i tańsze z perspektywy wspólnej o █████ PLN.

Refundacja w katalogu C „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”

Tabela 22. Wyniki CMA dla porównania DEX i.v. vs DEX p.o., w ramach katalogu chemioterapii

Kategoria kosztu	DEX i.v.	DEX p.o.	Różnica
Perspektywa NFZ			
Koszty deksametazonu		39,58	
Koszty innych leków	442,00	442,00	0,00
Koszt hospitalizacji związanej z ciężką reakcją nadwrażliwości	0,10	0,10	0,00
Koszty łącznie		481,68	
Perspektywa NFZ + pacjent			
Koszty deksametazonu		45,98	
Koszty innych leków	442,00	442,00	0,00
Koszt hospitalizacji związanej z ciężką reakcją nadwrażliwości	0,10	0,10	0,00
Koszty łącznie		488,08	

Jedynym kosztem różniącym porównywane interwencje jest koszt deksametazonu. Koszt deksametazonu podanego przed wlewem paklitakselu w postaci DEX i.v. oszacowano na [redacted] PLN (bez względu na perspektywę analizy, co wynika z założenia o braku dopłaty pacjenta), natomiast koszt DEX p.o. oszacowano z perspektywy NFZ na 39,58 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej na 45,98 PLN. Stosowanie DEX i.v. w miejsce DEX p.o. jest tańsze z perspektywy NFZ o [redacted] PLN i tańsze z perspektywy wspólnej o [redacted] PLN.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Cena zbytu netto za opakowanie leku Dexamethasone Phosphate SF (deksametazon fosforanu), roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml, kod EAN 5909991256791, przy której koszt stosowania DEX i.v. nie jest wyższy od kosztu stosowania DEX p.o. wynosi:

- Refundacja w katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”:
 - z perspektywy NFZ – 28,43 PLN (Urzędowa Cena Zbytu – 30,70 PLN),
 - z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 33,34 PLN (Urzędowa Cena Zbytu – 36,01 PLN).
- Refundacja w katalogu C „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”:
 - z perspektywy NFZ – 34,90 PLN (Urzędowa Cena Zbytu – 37,69 PLN),
 - z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 40,55 PLN (Urzędowa Cena Zbytu – 43,79 PLN).

Wnioskowana cena zbytu netto za opakowanie leku to [redacted] PLN.

Różnice w cenach w zależności od dostępności w aptece na receptę czy w ramach katalogu chemioterapii wynikają z występowania marży detalicznej w przypadku dostępności leku w aptece na receptę, która to marża nie występuje w przypadku leków dostępnych w ramach katalogu chemioterapii.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Na podstawie analizy wrażliwości można wywnioskować, że parametrem mającym największy wpływ na wyniki analizy jest przyjęta wartość compliance (co ma bezpośredni wpływ na zużycie DEX p.o., a zatem na koszty tej technologii). Przyjmując compliance na poziomie 84% dla DEX p.o. (bez zmiany pozostałych parametrów) zmianie ulega wnioskowanie zakładając refundację wnioskowanej technologii w aptece na receptę (DEX i.v.

droższy od DEX p.o.). W przypadku założenia o refundacji w ramach katalogu chemioterapii w żadnym z rozpatrywanych scenariuszy wnioskowanie nie uległo zmianie (DEX i.v. tańszy od DEX p.o.).

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przez autorów AE wnioskodawcy.

Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości, koszty całkowite, w aptece na receptę

Parametr	DEX i.v.	DEX p.o.	Różnica
Perspektywa NFZ			
Analiza podstawowa		481,68	
Kwota refundacji DEX na podstawie komunikatów DGL/opak.		481,74	
Koszt DEX p.o.		475,30	
Współczynnik compliance dla DEX p.o.		475,15	
Horyzont czasowy		481,68	
Perspektywa NFZ + pacjent			
Analiza podstawowa		488,08	
Koszt DEX p.o.		490,70	
Współczynnik compliance dla DEX p.o.		480,50	
Horyzont czasowy		488,08	

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości, koszty całkowite, w ramach katalogu chemioterapii

Parametr	DEX i.v.	DEX p.o.	Różnica
Perspektywa NFZ			
Analiza podstawowa		481,68	
Kwota refundacji DEX na podstawie komunikatów DGL/opak.		481,74	
Koszt DEX p.o.		475,30	
Współczynnik compliance dla DEX p.o.		475,15	
Horyzont czasowy		481,68	
Perspektywa NFZ + pacjent			
Analiza podstawowa		488,08	
Koszt DEX p.o.		490,70	
Współczynnik compliance dla DEX p.o.		480,50	
Horyzont czasowy		488,08	

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Należy jednak podkreślić, że dane uwzględnione w niniejszej analizie pochodzą z badania Yanaranop 2016, w którym uczestniczyły jedynie pacjentki z nowotworem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, podczas gdy wniosek refundacyjny dotyczy dużo szerszej populacji – wszyscy pacjenci z nowotworami złośliwymi, u których stosuje się paklitaksel.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Ze względu na założoną równorzędność kliniczną porównywanych technologii jako technikę analityczną wybrano analizę minimalizacji kosztów (CMA). Należy podkreślić, że w świetle danych opublikowanych w metaanalizie Chen 2016 zastosowanie CMA wydaje się błędne . Wyniki wyżej wspomnianej publikacji sugerują przewagę doustnej formy deksametazonu nad formą dożylną (OR dla ciężkich reakcji nadwrażliwości – 0,53, 95% CI 0,28-0,99, p=0,05). Powyższy wynik jest na granicy istotności statystycznej jednak sugeruje znacznie niższe prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów stosujących doustne formy deksametazonu w stosunku do pacjentów stosujących deksametazon w formie dożylniej. Należy dodać, że w stosunku do reakcji nadwrażliwości ogółem nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (OR 0,76, 95% CI 0,55-1,06, p=0,11). Warto jednak zauważyć, że do powyższej metaanalizy włączono 5 badań retrospektywnych oraz tylko jedno badanie RCT, co ogranicza jej wiarygodność. Podobne wnioski można wyciągnąć na podstawie danych z publikacji Kwon 2002, która stanowi retrospektywny przegląd przypadków pacjentów z rakiem jajnika lub pierwotnym rakiem otrzewnej leczonych w ramach chemioterapii paklitakselem w latach 1996-2000, którzy stosowali jedną z dwóch metod premedykacji: DEX i.v. lub DEX p.o. W publikacji wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy 2 sposobami premedykacji na korzyść terapii doustnej.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent)
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Należy podkreślić, że Agencja odnalazła opublikowaną po dacie złożenia wniosku refundacyjnego metaanalizę odnoszącą się do porównania DEX i.v. z DEX p.o. Wnioski płynące z odnalezionej publikacji (Chen 2016) są odmienne niż uwzględnione w ramach niniejszej analizy i świadczą o przewadze doustnej formy deksametazonu nad formą dożylną (różnice istotne statystycznie na korzyść DEX p.o. w odniesieniu do ciężkich reakcji nadwrażliwości). Należy jednak podkreślić, że do powyższej metaanalizy włączono 5 badań retrospektywnych oraz tylko jedno badanie RCT, co ogranicza jej wiarygodność. Podobne wnioski można wyciągnąć na podstawie danych z publikacji Kwon 2002, która stanowi retrospektywny przegląd przypadków pacjentów z rakiem jajnika lub pierwotnym rakiem otrzewnej leczonych w ramach chemioterapii paklitakselem w latach 1996-2000, którzy stosowali jedną z dwóch metod premedykacji: DEX i.v. lub DEX p.o. W publikacji wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy 2 sposobami premedykacji na korzyść terapii doustnej.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Ze względu na krótki horyzont czasowy nie uwzględniono dyskontowania.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	-

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Należy podkreślić, że w świetle danych opublikowanych w metaanalizie Chen 2016 **zastosowanie analizy minimalizacji kosztów (CMA) wydaje się błędne**. Wyniki wyżej wspomnianej publikacji sugerują przewagę doustnej formy deksametazonu nad formą dożylną (OR dla ciężkich reakcji nadwrażliwości – 0,53, 95% CI 0,28-0,99, p=0,05). Powyższy wynik jest na granicy istotności statystycznej jednak sugeruje znacznie niższe prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów stosujących doustne formy deksametazonu w stosunku do pacjentów stosujących deksametazon w formie dożylniej. Należy dodać, że w stosunku do reakcji nadwrażliwości ogółem nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (OR 0,76, 95% CI 0,55-1,06, p=0,11). Należy jednak zauważyć, że do powyższej metaanalizy włączono 5 badań retrospektywnych oraz tylko jedno badanie RCT, co ogranicza jej wiarygodność.

Podobne wnioski można wyciągnąć na podstawie danych z publikacji Kwon 2002, która stanowi retrospektywny przegląd przypadków pacjentów z rakiem jajnika lub pierwotnym rakiem otrzewnej leczonych w ramach chemioterapii paklitakselem w latach 1996-2000, którzy stosowali jedną z dwóch metod premedykacji: DEX i.v. lub DEX p.o. W publikacji wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy 2 sposobami premedykacji na korzyść terapii doustnej.

Przyjmując założenie o równorzędności klinicznej porównywanych technologii należy stwierdzić, że model posiada poprawną strukturę i analitycy nie zidentyfikowali w nim błędów.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów ekstrakcji danych, a dane kosztowe można uznać za poprawne i aktualne na czas składania wniosku refundacyjnego, aktualne oraz zgodne z wnioskiem refundacyjnym.

Należy zauważyć, że wnioskowanie na temat skuteczności klinicznej porównywanych interwencji przeprowadzono w oparciu o jedno badanie RCT Yanaranop 2016, w którym uczestniczyły jedynie pacjentki z nowotworem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, podczas gdy wniosek refundacyjny dotyczy dużo szerszej populacji – wszyscy pacjenci z nowotworami złośliwymi, u których stosuje się paklitaksel. Dodatkowo badanie to zostało przeprowadzone w Tajlandii, więc można wnioskować, że dotyczy populacji azjatyckiej.

Dodatkowo w świetle danych opublikowanych w metaanalizie Chen 2016 (praca opublikowana po dacie złożenia wniosku refundacyjnego, nie uwzględniona w analizach wnioskodawcy) zastosowanie analizy minimalizacji kosztów (CMA) wydaje się błędne. Wyniki wyżej wspomnianej publikacji sugerują przewagę doustnej formy deksametazonu nad formą dożylną. Należy jednak podkreślić, że do powyższej metaanalizy włączono 5 badań retrospektywnych oraz tylko jedno badanie RCT, co ogranicza jej wiarygodność.

Podobne wnioski można wyciągnąć na podstawie danych z publikacji Kwon 2002, która stanowi retrospektywny przegląd przypadków pacjentów z rakiem jajnika lub pierwotnym rakiem otrzewnej leczonych w ramach chemioterapii paklitakselem w latach 1996-2000, którzy stosowali jedną z dwóch metod premedykacji: DEX i.v. lub DEX p.o. W publikacji wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy 2 sposobami premedykacji na korzyść terapii doustnej.

Dane kosztowe uwzględnione w AE wnioskodawcy były aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego, jednak analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, w ramach których uwzględniono zmiany dotyczące refundowanych w ramach wykazu leków refundowanych leków zawierających deksametazon p.o. Leki i ceny uwzględnione w ramach AE wnioskodawcy są zgodne z Obwieszczeniem MZ z dnia 25 października 2016 r., natomiast w ramach Obwieszczenia MZ z dnia 23 lutego 2016 r. nieznacznej zmianie uległy ceny leków Pabi-Dexamethason, dodatkowo na wykazie pojawiły się leki Dexamethasone KRKA (które również mogą stanowić komparator dla ocenianej technologii), w wyniku czego zmianie uległy limity finansowania poszczególnych leków. Zmiany te analitycy Agencji uwzględnili w ramach obliczeń własnych.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną, walidację konwergencji oraz walidację zewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Autorzy publikacji O’Cathail 2013, w której przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej porównującej DEX p.o. z DEX i.v., przedstawiają wnioski o dominacji DEX p.o. nad DEX i.v. Powyższa analiza ekonomiczna przeprowadzona zastała w warunkach Wielkiej Brytanii, z perspektywy społecznej, w dożywotnym horyzoncie czasowym, z wykorzystaniem modelu Markowa (symulacje Monte Carlo). Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 3% zarówno dla kosztów jak i efektów zdrowotnych. Analizowaną populację stanowią pacjenci z ginekologicznymi nowotworami złośliwymi.

Powyższa publikacja odnosi się do realiów finansowanych w Wielkiej Brytanii, więc porównywanie wyników kosztowych nie jest zasadne, jednak w odniesieniu do efektów zdrowotnych porównanie wyników opublikowanych w publikacji O’Cathail 2013 z wynikami niniejszej analizy wydaje się być uzasadnione, szczególnie w świetle wyników przedstawionych w metaanalizie Chen 2016 (pomimo, że autorzy badania O’Cathail 2013 bazowali na dowodach niższej jakości niż badania RCT). Autorzy analizy ekonomicznej O’Cathail 2013 oszacowali, że stosowanie DEX p.o. wiąże się w lepszymi wynikami zdrowotnymi w stosunku do stosowania DEX i.v. Wynik taki koreluje z wynikami przedstawionymi w metaanalizie Chen 2016, gdzie pacjenci stosujący DEX p.o. istotnie statystycznie rzadziej doświadczali ciężkich reakcji nadwrażliwości. Nie jest możliwe bezpośrednie porównanie wyników zdrowotnych uzyskanych w modelu przedstawionym przez wnioskodawcę z wynikami badania O’Cathail 2013 ze względu na różnice metodologiczne (m. in. długość horyzontu czasowego czy dyskontowanie).

Zatem zarówno na podstawie publikacji O’Cathail 2013, Kwon 2002 i Chen 2016 można wnioskować o wyższej skuteczności DEX p.o. w stosunku do DEX i.v. Należy jednak zauważyć, że zarówno badanie Kwon 2002, metaanaliza Chen 2016 i badania O’Cathail 2013 bazują na retrospektywnych danych dotyczących skuteczności deksametazonu w zapobieganiu reakcji nadwrażliwości co ogranicza wiarygodność wnioskowania na ich podstawie. Dodatkowo wymodelowany inkrementalny zysk w latach życia (LYG), raportowany w publikacji O’Cathail 2013, wynosi 0,002 (pacjenci stosujący DEX p.o. uzyskali 2,902 LYG podczas gdy pacjenci stosujący DEX i.v. uzyskali 2,900 LYG), więc różnicę pomiędzy porównywanymi interwencjami można uznać za niewielką.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Należy podkreślić, że w świetle doniesień z publikacji Kwon 2002 i Chen 2016 należałoby wykonać analizę kosztów użyteczności (CUA) zamiast, przeprowadzonej przez autorów AE wnioskodawcy analizy minimalizacji kosztów (CMA). Jednak zrezygnowano z wykonania CUA ze względu na ograniczone możliwości oraz fakt braku dowodów na wyższość ocenianej technologii nad komparatorem, co implikuje zachodzenie okoliczności opisanych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji:

„Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”.

W związku z powyższym, analitycy Agencji postanowili przeprowadzić obliczenia własne uwzględniając technikę minimalizacji kosztów (bazując na modelu przedstawionym przez wnioskodawcę), w celu oszacowania urzędowej ceny zbytu leku w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych.

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, w ramach których uwzględniono aktualne na dzień przekazywania AWA Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.17). W związku z objęciem refundacją leków Dexamethasone KRKA limit finansowania w grupie limitowej „81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego” uległ znacznemu obniżeniu. Wnioskodawca uwzględnił jedynie leki Pabi-Dexamethason, które były jedynymi refundowanymi preparatami zawierającymi deksametazon na czas składania wniosku refundacyjnego.

Autorzy AE wnioskodawcy uwzględnili następujące ceny za 1 mg deksametazonu p.o. (poniższe ceny były aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dla ocenianego leku):

- Perspektywa NFZ: 0,99 PLN,
- Perspektywa wspólna: 1,15 PLN.

W ramach obliczeń własnych Agencji uwzględniono następujące ceny za 1 mg deksametazonu p.o. (zgodne z aktualnym na dzień przekazania AWA Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych). Na potrzeby obliczeń uwzględniono ceny dla leku stanowiącego podstawę limitu finansowania w rozpatrywanej grupie limitowej („81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego”) - Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg (EAN: 5909991297633):

- Perspektywa NFZ: 0,68 PLN,
- Perspektywa wspólna: 0,76 PLN.

Warto zauważyć, że w związku ze zmianą podstawy limitu finansowania w grupie limitowej „81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego” z leku Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg, EAN: 5909990170517 (lek uwzględniony w analizie wnioskodawcy) na lek Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg (EAN: 5909991297633) znacznie zmieniła się dopłata pacjentów do leków Pabi-Dexamethason. W ramach analizy wnioskodawcy uwzględniono następujące ceny za 1 mg leku (uwzględnione lek stanowiący podstawę limitu finansowania - Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg, EAN: 5909990170517):

- koszt NFZ – 0,99 PLN;
- koszt pacjenta – 0,16 PLN;

Po zmianie limitu finansowania (sytuacja aktualna na dzień przekazywania AWA) koszty za lek Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg, EAN: 5909990170517 wyglądają następująco:

- koszt NFZ – 0,60 PLN;
- koszt pacjenta – 0,51 PLN;

Te same koszty dla leku uwzględnionego w obliczeniach Agencji, który stanowi aktualnie podstawę limitu finansowania Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg (EAN: 5909991297633) przedstawiają się następująco:

- koszt NFZ – 0,68 PLN;
- koszt pacjenta – 0,07 PLN;

Na dzień przekazywania AWA najtańszym za 1 mg, z perspektywy NFZ, lekiem w grupie 81.2 jest lek Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg (EAN: 5909990170418), jego cena za 1 mg dla NFZ to 0,44 PLN. Lek ten jednak cechuje najwyższa dopłata pacjenta, na poziomie 0,71 PLN za 1 mg.

Podsumowując w ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto założenie o porównaniu kosztu dawki DEX p.o. przed podaniem paklitakselu (2 x 20 mg = 40 mg) z dawką DEX i.v. (20 mg). W obliczeniach wnioskodawcy uwzględniono następujące ceny za 1 mg DEX p.o.:

- Perspektywa NFZ: 0,99 PLN,
- Perspektywa wspólna: 1,15 PLN,

natomiast w obliczeniach Agencji przyjęto następujące ceny za 1 mg DEX p.o.:

- Perspektywa NFZ: 0,68 PLN,
- Perspektywa wspólna: 0,76 PLN.

Wyniki:

Refundacja w katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”

Koszt deksametazonu podanego przed wlewem paklitakselu w postaci DEX i.v. oszacowano na [] PLN (bez względu na perspektywę analizy, co wynika z założenia o braku dopłaty pacjenta), natomiast koszt DEX p.o. oszacowano z perspektywy NFZ na 27,38 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej na 30,23 PLN. Stosowanie DEX i.v. w miejsce DEX p.o. jest droższe z perspektywy NFZ o [] PLN i droższe z perspektywy wspólnej o [] PLN.

Refundacja w katalogu C „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”

Koszt deksametazonu podanego przed wlewem paklitakselu w postaci DEX i.v. oszacowano na [] PLN (bez względu na perspektywę analizy, co wynika z założenia o braku dopłaty pacjenta), natomiast koszt DEX p.o. oszacowano z perspektywy NFZ na 27,38 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej na 30,23 PLN. Stosowanie DEX i.v. w miejsce DEX p.o. jest droższe z perspektywy NFZ o [] PLN i droższe z perspektywy wspólnej o [] PLN.

Cena zbytu netto za opakowanie leku Dexamethasone Phosphate SF (deksametazon fosforanu), roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml, kod EAN 5909991256791, przy której koszt stosowania DEX i.v. nie jest wyższy od kosztu stosowania DEX p.o. wynosi:

- Refundacja w katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”:
 - z perspektywy NFZ – 19,07 PLN (Urzędowa Cena Zbytu – 20,60 PLN),
 - z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 21,56 PLN (Urzędowa Cena Zbytu – 23,28 PLN).
- Refundacja w katalogu C „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”:
 - z perspektywy NFZ – 24,14 PLN (Urzędowa Cena Zbytu – 26,07 PLN),
 - z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 26,65 PLN (Urzędowa Cena Zbytu – 28,78 PLN).

Wnioskowana cena zbytu netto za opakowanie leku to [] PLN.

Różnice w cenach w zależności od dostępności w aptece na receptę czy w ramach katalogu chemioterapii wynikają z występowania marży detalicznej w przypadku dostępności leku w aptece na receptę, która to marża nie występuje w przypadku leków dostępnych w ramach katalogu chemioterapii.

5.4. Komentarz Agencji

Celem opracowania była ocena opłacalności stosowania leku Dexamethasone Phosphate SF (deksametazon fosforanu), roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml, stosowanego w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia (zmniejszenia ryzyka wystąpienia) reakcji nadwrażliwości w populacji pacjentów z nowotworem złośliwym w ramach wykazu leków wydawanych w aptece na receptę oraz stosowanych w ramach katalogu chemioterapii (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory).

Populację docelową, uwzględnioną w niniejszej analizie, stanowią osoby powyżej 18 roku życia z nowotworem złośliwym, u których ma zostać podana chemioterapia z zastosowaniem paklitakselu. Należy podkreślić, że dane uwzględnione w niniejszej analizie pochodzą z badania Yanaranop 2016, w którym uczestniczyły jedynie pacjentki z nowotworem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, podczas gdy wniosek refundacyjny dotyczy dużo szerszej populacji – wszyscy pacjenci z nowotworami złośliwymi, u których stosuje się paklitaksel. Dodatkowo badanie to zostało przeprowadzone w Tajlandii, więc można wnioskować, że dotyczy populacji azjatyckiej.

Ocenianą interwencję stanowi deksametazon fosforanu w postaci wlewu dożylnego (DEX i.v.), stosowany w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości, podawany w dawce 20 mg, 30 minut przed wlewem paklitakselu. Jako komparator uwzględniono deksametazon w postaci doustnej (DEX p.o.). Autorzy AE wnioskodawcy uwzględnili jedynie leki Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg oraz Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg, jako jedyne leki zawierające deksametazon refundowane na czas składania wniosku refundacyjnego. Zgodnie z aktualnym na czas przekazywania AWA Obwieszczeniem MZ oprócz leków Pabi-Dexamethason refundowane są również leki Dexamethasone KRKA, które należy uwzględnić i niniejszej analizie. Analitycy Agencji uwzględnili powyższe zmiany w ramach obliczeń własnych. Deksametazon w postaci doustnej podawany jest w dawce 20 mg, na 12 i 6 godzin przed podaniem paklitakselu.

Ze względu na założenie o równorzędności klinicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) – porównanie deksametazon i.v. vs deksametazon p.o. Należy podkreślić, że w świetle danych opublikowanych w metaanalizie Chen 2016 **zastosowanie CMA wydaje się błędne**. Wyniki wyżej wspomnianej publikacji sugerują przewagę doustnej formy deksametazonu nad formą dożylną (OR dla ciężkich reakcji nadwrażliwości – 0,53, 95% CI 0,28-0,99, p=0,05). Powyższy wynik jest na granicy istotności statystycznej jednak sugeruje

znacznie niższe prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów stosujących doustne formy deksametazonu w stosunku do pacjentów stosujących deksametazon w formie dożylniej. Należy dodać, że w stosunku do reakcji nadwrażliwości ogółem nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (OR 0,76, 95% CI 0,55-1,06, p=0,11). Należy jednak zauważyć, że do powyższej metaanalizy włączono 5 badań retrospektywnych oraz tylko jedno badanie RCT, co ogranicza jej wiarygodność. Podobne wnioski można wyciągnąć na podstawie danych z publikacji Kwon 2002, która stanowi retrospektywny przegląd przypadków pacjentów z rakiem jajnika lub pierwotnym rakiem otrzewnej leczonych w ramach chemioterapii paklitakselem w latach 1996-2000, którzy stosowali jedną z dwóch metod premedykacji: DEX i.v. lub DEX p.o. W publikacji wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy 2 sposobami premedykacji na korzyść terapii doustnej.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). W analizie przyjęto 28-dniowy horyzont czasowy, w związku z tym nie uwzględniono dyskontowania.

W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty deksametazonu *i.v.* oraz deksametazonu *p.o.*, koszty pozostałych leków stosowanych w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu, koszty hospitalizacji związanej z ciężką reakcją nadwrażliwości, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Spośród powyżej zidentyfikowanych kategorii kosztów, przyjmując założenie o równorzędności klinicznej, jedynie koszt deksametazonu stanowi koszt różniący dla porównywanych technologii.

Wnioskowany lek ma być dostępny zarówno w aptece na receptę jak i w ramach katalogu chemioterapii, bezpłatnie dla pacjenta, w ramach nowej grupy limitowej. Zdaniem analityków Agencji ze względu na sposób podania oraz koszty (marża detaliczna) nie jest zasadne rozpatrywanie dostępności wnioskowanego leku w ramach wykazu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”.

Autorzy AE wnioskodawcy w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości oceniali wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy. Jedynym czynnikiem różnicującym technologię wnioskowaną (DEX *i.v.*) od komparatora (DEX *p.o.*), jest koszt leku. Na podstawie analizy wrażliwości można wywnioskować, że parametrem mającym największy wpływ na wyniki analizy jest przyjęta wartość compliance (co ma bezpośredni wpływ na zużycie DEX *p.o.*, a zatem na koszty tej technologii).

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, w ramach których uwzględniono aktualne na dzień przekazywania AWA Obwieszczenie Ministra Zdrowia. W związku z objęciem refundacją leków Dexamethasone KRKA limit finansowania w grupie limitowej „81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego” uległ znacznemu obniżeniu, a co za tym idzie obniżył się koszt komparatora dla ocenianej technologii. Wnioskodawca uwzględnił jedynie leki Pabi-Dexamethason, które były jedynymi refundowanymi preparatami zawierającymi deksametazon na czas składania wniosku refundacyjnego.

Wyniki analizy wnioskodawcy

- Refundacja w katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”

Koszt deksametazonu podanego przed wlewem paklitakselu w postaci DEX *i.v.* oszacowano na █████ PLN (bez względu na perspektywę analizy, co wynika z założenia o braku dopłaty pacjenta), natomiast koszt DEX *p.o.* oszacowano z perspektywy NFZ na 39,58 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej na 45,98 PLN. **Stosowanie DEX *i.v.* w miejsce DEX *p.o.* jest tańsze z perspektywy NFZ o █████ PLN i tańsze z perspektywy wspólnej o █████ PLN.**

- Refundacja w katalogu C „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”

Koszt deksametazonu podanego przed wlewem paklitakselu w postaci DEX *i.v.* oszacowano na █████ PLN (bez względu na perspektywę analizy, co wynika z założenia o braku dopłaty pacjenta), natomiast koszt DEX *p.o.* oszacowano z perspektywy NFZ na 39,58 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej na 45,98 PLN. **Stosowanie DEX *i.v.* w miejsce DEX *p.o.* jest tańsze z perspektywy NFZ o █████ PLN i tańsze z perspektywy wspólnej o █████ PLN.**

Analiza progowa:

Cena zbytu netto za opakowanie leku Dexamethasone Phosphate SF (deksametazon fosforanu), roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml, kod EAN 5909991256791, przy której koszt stosowania DEX i.v. nie jest wyższy od kosztu stosowania DEX p.o. wynosi:

- Refundacja w katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”:
 - z perspektywy NFZ – 28,43 PLN (Urzędowa Cena Zbytu – 30,70 PLN),
 - z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 33,34 PLN (Urzędowa Cena Zbytu – 36,01 PLN).
- Refundacja w katalogu C „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”:
 - z perspektywy NFZ – 34,90 PLN (Urzędowa Cena Zbytu – 37,69 PLN),
 - z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 40,55 PLN (Urzędowa Cena Zbytu – 43,79 PLN).

Wnioskowana cena zbytu netto za opakowanie leku to [redacted] PLN.

Różnice w cenach w zależności od dostępności w aptece na receptę czy w ramach katalogu chemioterapii wynikają z występowania marży detalicznej w przypadku dostępności leku w aptece na receptę, która to marża nie występuje w przypadku leków dostępnych w ramach katalogu chemioterapii.

Obliczenia własne Agencji

- Refundacja w katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”

Koszt deksametazonu podanego przed wlewem paklitakselu w postaci DEX i.v. oszacowano na [redacted] PLN (bez względu na perspektywę analizy, co wynika z założenia o braku dopłaty pacjenta), natomiast koszt DEX p.o. oszacowano z perspektywy NFZ na 27,38 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej na 30,23 PLN. **Stosowanie DEX i.v. w miejsce DEX p.o. jest droższe z perspektywy NFZ o [redacted] PLN i droższe z perspektywy wspólnej o [redacted] PLN.**

- Refundacja w katalogu C „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”

Koszt deksametazonu podanego przed wlewem paklitakselu w postaci DEX i.v. oszacowano na [redacted] PLN (bez względu na perspektywę analizy, co wynika z założenia o braku dopłaty pacjenta), natomiast koszt DEX p.o. oszacowano z perspektywy NFZ na 27,38 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej na 30,23 PLN. **Stosowanie DEX i.v. w miejsce DEX p.o. jest droższe z perspektywy NFZ o [redacted] PLN i droższe z perspektywy wspólnej o [redacted] PLN.**

Analiza progowa:

Cena zbytu netto za opakowanie leku Dexamethasone Phosphate SF (deksametazon fosforanu), roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml, kod EAN 5909991256791, przy której koszt stosowania DEX i.v. nie jest wyższy od kosztu stosowania DEX p.o. wynosi:

- Refundacja w katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”:
 - z perspektywy NFZ – 19,07 PLN (Urzędowa Cena Zbytu – 20,60 PLN),
 - z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 21,56 PLN (Urzędowa Cena Zbytu – 23,28 PLN).
- Refundacja w katalogu C „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”:
 - z perspektywy NFZ – 24,14 PLN (Urzędowa Cena Zbytu – 26,07 PLN),
 - z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 26,65 PLN (Urzędowa Cena Zbytu – 28,78 PLN).

Wnioskowana cena zbytu netto za opakowanie leku to [redacted] PLN.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie konsekwencji finansowych i organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia refundacji deksametazonu fosforanu (Dexamethasone Phosphate SF, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml) stosowanego w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia (zmniejszenia ryzyka wystąpienia) reakcji nadwrażliwości w populacji pacjentów z nowotworem złośliwym w horyzoncie dwóch pierwszych lat od wprowadzenia leku Dexamethasone Phosphate SF na „Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” (leki wydawane w aptece na receptę oraz leki stosowane w chemioterapii w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory).”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

2-letni (2017-2018 r.).

Komentarz Agencji:

Wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, powinny obejmować przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją. Horyzont czasowy ustalono na pełne lata 2017-2018, podczas, gdy prawdopodobna (wskazana przez wnioskodawcę w analizach) data wejścia w życie decyzji refundacyjnej to 1 lipca 2017 r. Zdaniem wnioskodawcy, wspomniana w analizie prawdopodobna data wejścia w życie decyzji refundacyjnej (1 lipca 2017 r.) nie jest datą obligatoryjną i została podana jedynie w celach informacyjnych. W związku z powyższym wnioskodawca zrezygnował z podziału na okresy 07.2017-06.2018 oraz 07.2018-06.2019, ponieważ „trudno jest przewidzieć czy wprowadzenie refundacji nastąpiłoby właśnie w tym terminie”. Biorąc pod uwagę średnie roczne tempo wzrostu (3,61%) liczby zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce zdecydowanie bardziej konserwatywnym i wiarygodnym podejściem byłoby rozpoczęcie horyzontu BIA w połowie 2017 r. lub wydłużenie horyzontu do trzech lat. W konsekwencji, ze względu na liniowo rosnącą liczbę pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, wydatki w przyjętym przez wnioskodawcę horyzoncie czasowym mogą być niedoszacowane względem wydatków rzeczywistych. Agencja testuje wpływ refundacji wnioskowanej technologii w 2019 r. na wydatki płatnika publicznego w rozdz. 6.3.3. „Obliczenia własne Agencji”.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- **scenariusz istniejący** – zakłada, że DEX i.v. nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu;
- **scenariusz nowy** – zakłada, że DEX i.v. jest finansowany ze środków publicznych (lek wydawany w aptece na receptę oraz lek stosowany w chemioterapii w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory).

Szczegóły związane z szacowaniem wielkości populacji docelowej oraz uwzględnionymi kosztami opisano w rozdziale 6.1.2 „Dane wejściowe do modelu”.

Zdaniem wnioskodawcy ordynowanie leku możliwe jest zarówno w warunkach szpitalnych, jak i otwartej refundacji aptecznej. Wnioskowany lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie, co wynika z zapisów art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji leków - AK wskazała, DEK i.v. ma udowodnioną skuteczność w profilaktyce reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym leczonych paklitakselem.

Ze względu na brak podobnej grupy limitowej na liście A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” (w katalogu A1 znajduje się jedynie DEX w postaci doustnej w grupie limitowej „81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego”) oraz C „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” wnioskowana jest nowa grupa limitowa.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W celu oszacowania populacji docelowej wykorzystano informacje z następujących źródeł:

- Raporty Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN);
- Dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS);
- Opinie ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę;
- Dane sprzedażowe NFZ dla liczby sprzedanych opakowań preparatów zawierających paklitaksel znajdujących się na wykazie leków refundowanych w okresie 2013-2016;
- Charakterystyka produktów leczniczych zawierających paklitaksel;
- Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej;
- Raport „Waga i nadwaga Polaków”;
- Informacje z portalu Medycyna Praktyczna - wzór Dubois&Dubois dla populacji osób dorosłych w zależności od wzrostu i masy ciała;
- dane sprzedażowe IMS Health Poland udostępnione wnioskodawcy przez firmę Sun-Farm Sp. z o.o.;
- dane dotyczące wystąpienia reakcji nadwrażliwości na paklitaksel [Yanaranop 2016];
- dane z analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Oszacowanie populacji na podstawie **danych epidemiologicznych**

W celu oszacowania populacji docelowej wnioskodawca w pierwszej kolejności wyznaczył prognozowaną liczbę chorych na nowotwory złośliwe w Polsce w oparciu o dane KRN na temat liczby zachorowań na nowotwory złośliwe ogółem w latach 2008-2013. Następnie wyliczył średnie roczne tempo wzrostu (3,61%) oraz prognozowaną liczbę zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce w kolejnych latach (2014-2018). W dalszym toku oszacowań posłużono się opinią eksperta, który określił odsetek populacji pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego jest leczonych paklitakselem w Polsce (15%). Na podstawie prognoz liczby zachorowań na nowotwory złośliwe na podstawie danych z KRN oraz wspomnianego odsetka leczonych paklitakselem oszacowano, że liczba chorych z rozpoznaniem nowotworu leczonych tym lekiem wyniesie odpowiednio 26 106, 27 048 i 28 024 w latach 2016-2018. Ze względu na bardzo szerokie spektrum wskazań dla paklitakselu, oraz brak wiarygodnych wskaźników epidemiologicznych dla nowotworów złośliwych, niemożliwe jest oszacowanie populacji docelowej, które charakteryzowałoby się akceptowalnym poziomem wiarygodności

Oszacowanie populacji na podstawie **danych sprzedażowych**

Obliczenia oparto na założeniu, że DEX jest podawany wszystkim pacjentom, u których ma zostać zastosowana chemioterapia paklitakselem, a liczba sprzedanych średnich dawek paklitakselu odzwierciedla rzeczywistą liczbę pacjentów korzystających z DEX. Wnioskodawca oparł swoje oszacowania na liczbie sprzedanych opakowań preparatów zawierających paklitaksel w latach 2013-2016 (dane NFZ). Na podstawie tych danych obliczono liczbę sprzedanych mg paklitakselu oraz prognozę wartości tego parametru na kolejne lata 2016-2018. Średnią dawkę paklitakselu (162 mg/m² pc) oszacowano uwzględniając schematy dawkowania dla trzech najważniejszych jednostek chorobowych, w których jest podawany paklitaksel: rak jajnika, piersi i płuc (zdanie ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę). Dawka paklitakselu zależna jest od powierzchni ciała (pc.), którą obliczono według wzoru Dubois&Dubois dla populacji osób dorosłych w zależności od wzrostu i masy ciała: $0,007184 \times (\text{waga w kg}^{0,425}) \times (\text{wzrost w cm}^{0,725})$. W oszacowaniach średniej powierzchni ciała chorych

(1,84 m²) w analizowanym wskazaniu wykorzystano również informacje dotyczące średniego wzrostu (169,89 cm) oraz średniej masy ciała (72,51 kg) zamieszczone w raporcie „Waga i nadwaga Polaków”). Powyższe dane umożliwiły oszacowanie jednorazowej dawki paklitakselu (297 mg). Następnie wyliczono liczbę sprzedanych dawek paklitakselu w kolejnych latach horyzontu czasowego. Populacja docelowa, czyli średnia liczba sprzedanych dawek paklitakselu, określająca liczbę podań DEX (pacjento-podania DEX) wyniosła 67 229 (2016 r.), 75 877 (2017 r.) i 84 525 (2018 r.).

Komentarz Agencji:

Wnioskowane wskazanie obejmuje wszystkich pacjentów niezależnie od wieku, podczas gdy oszacowania rocznej liczebności populacji ograniczone są do pacjentów dorosłych (wykorzystane w oszacowaniu liczebności pacjentów parametry, takie jak średni wzrost, waga i powierzchnia ciała, opierają się na danych dla populacji osób dorosłych). Wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów z nowotworem złośliwym, u których ma zostać podana chemioterapia z zastosowaniem paklitakselu. Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych zawierających paklitaksel stosowanie tej substancji u dzieci jest niezalecane, co jednak nie wyklucza podania leku pacjentom pediatrycznym. Według danych NFZ liczba pacjentów w wieku 1 - 18 lat stosujących paklitaksel w latach 2014, 2015 i 2016 r. wyniosła odpowiednio 3, 4 i 6. W odniesieniu do kilkunastotysięcznej populacji docelowej liczebność populacji pediatrycznej otrzymującej paklitaksel nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy BIA.

Koszty

W ramach szacowania kosztów terapii uwzględniono:

- koszty DEX-IV;
- koszty pozostałych leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu;
- koszty hospitalizacji związanej z ciężką reakcją nadwrażliwości;
- koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach PL;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;

W zakresie kosztów wnioskodawca przyjął m.in. następujące założenia:

- w analizie wykorzystano zużycie pełnych opakowań leków wraz z niewykorzystaną częścią produktów (współczynnik compliance na poziomie 100%);
- koszty leku dla stanu aktualnego oraz scenariusza "istniejącego" rozliczane w ramach hospitalizacji pacjenta związanej z podaniem chemioterapii;
- Koszt za opakowanie DEX i.v. wynosi: █████ PLN, tj. ok. █████ PLN / 1 mg (refundacja apteczna) oraz █████ PLN, tj. ok. █████ PLN / 1 mg;
- stawka podatku VAT wynosi 8%;
- wysokość marży hurtowej wynosi 5% UCZ;
- limit refundacji równy cenie detalicznej za opakowanie leku (refundacja apteczna);
- limit refundacji równy cenie hurtowej brutto za opakowanie leku (refundacja w ramach chemioterapii);
- dawkowanie DEX i.v. według charakterystyk produktów leczniczych zawierających paklitaksel;
- ceny refundowanych produktów leczniczych zawierających doustną postać DEX na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r.;
- kalkulacja kosztów DEX p.o. na podstawie produktu Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg, 20 szt.,
- średni koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii oraz pozostałych leków stosowanych w premedykacji wynosi 442,00 PLN – na podstawie danych ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę oraz danych NFZ,
- koszt hospitalizacji związany z ciężką reakcją nadwrażliwości ma paklitaksel wynosi 156,00 PLN;

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wariant podstawowy

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji*

Populacja	2016	2017	2018
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	67 229	75 877	84 525

Populacja	2016	2017	2018
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	50 422	56 907	63 393
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	50 422	75 497	84 102

*liczba sprzedanych dawek paklitakselu, określająca liczbę podań DEX (paciento-podania DEX)

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna			Perspektywa pacjenta			
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
Scenariusz istniejący										
Koszty wnioskowanego leku	apтека	■	■	■	■	■	■	■	■	
	chemioterapia	■	■	■	■	■	■	■	■	
Koszty pozostałe		30,39	34,30	38,20	30,49	34,42	38,34	0,11	0,12	0,14
Koszty sumaryczne		■	■	■	■	■	■	■	■	
Scenariusz nowy										
Koszty wnioskowanego leku	apтека	■	■	■	■	■	■	■	■	
	chemioterapia	■	■	■	■	■	■	■	■	
Koszty pozostałe		30,39	33,56	37,39	30,49	33,56	37,39	0,11	0,00	0,00
Koszty sumaryczne		■	■	■	■	■	■	■	■	
Koszty inkrementalne										
Koszty wnioskowanego leku	apтека	■	■	■	■	■	■	■	■	
	chemioterapia	■	■	■	■	■	■	■	■	
Koszty pozostałe		0	-0,73	-1,02	0	-0,85	-0,95	0	0	0
Koszty sumaryczne		■	■	■	■	■	■	■	■	

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Dexamethasone Phosphate SF spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. ■ mln PLN i ■ mln PLN, kolejno w pierwszym i drugim roku funkcjonowania wnioskowanego PL. Wzrost wydatków z perspektywy wspólnej wyniesie natomiast ok. ■ mln PLN i ■ mln PLN w kolejnych latach finansowania wnioskowanego PL (2017-2018 r.). Z perspektywy pacjenta wprowadzenie refundacji wnioskowanej technologii generuje oszczędności na poziomie ok. ■ mln PLN i ■ mln PLN, w odpowiednio 2017 i 2018 r.

Warianty skrajne

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji*, warianty skrajne

Populacja	2016	2017	2018
Wariant minimalny			
Populacja docelowa	49 505	55 873	62 241
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym	37 129	41 905	46 681
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	37 129	55 593	61 930
Wariant maksymalny			
Populacja docelowa	136 138	153 650	171 162
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym	102 104	115 238	128 372

Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	102 104	152 882	170 306
--	---------	---------	---------

*liczba sprzedanych dawek paklitakselu, określająca liczbę podań DEX (pacjento-podania DEX)

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, warianty skrajne [mln PLN]

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna			Perspektywa pacjenta		
		2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Wariant minimalny – koszty inkrementalne										
Koszty wnioskowanego leku	apтека	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	chemioterapia	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne		■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant maksymalny – koszty inkrementalne										
Koszty wnioskowanego leku	apтека	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	chemioterapia	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne		■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Dexamethasone Phosphate SF w ramach wnioskowanego PL spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok.:

- ■ mln PLN i ■ mln PLN z perspektywy NFZ oraz o ok. ■ mln PLN i ■ mln PLN z perspektywy wspólnej w kolejnych latach refundacji (2017-2018 r.) - wariant minimalny;
- ■ mln PLN i ■ mln z perspektywy NFZ oraz o ok. ■ i ■ mln PLN z perspektywy wspólnej, w kolejnych latach finansowania (2017-2019 r.) – wariant maksymalny;

Z perspektywy pacjenta wprowadzenie refundacji wnioskowanej technologii generuje oszczędności na poziomie ok. ■ i ■ mln PLN w wariantcie minimalnym oraz ■ mln PLN i ■ mln PLN w wariantcie maksymalnym, odpowiednio w 2017 i 2018 r.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Opis, na jakiej podstawie oszacowano liczebność populacji docelowej, jest wystarczający.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Horyzont czasowy ustalono na pełne lata 2017-2018, podczas, gdy prawdopodobna (wskazana przez wnioskodawcę w analizach) data wejścia w życie decyzji refundacyjnej to 1 lipca 2017 r. Biorąc pod uwagę średnie roczne tempo wzrostu (3,61%) liczby zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce zdecydowanie bardziej konserwatywnym i wiarygodnym podejściem byłoby rozpoczęcie horyzontu BIA w połowie 2017 r. lub wydłużenie horyzontu do trzech lat.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Prawdopodobnie liczebność populacji docelowej oszacowanej przez wnioskodawcę jest większa niż sugerują to dane NFZ otrzymane przez Agencję*
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskowane warunki objęcia refundacją dla produktu leczniczego Dexamethasone Phosphate SF przedstawiono w rozdz. 5.6. BIA wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	?	Zgodnie z art. 15 ust. 3 pkt. 1 ustawy refundacyjnej, dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej, w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Wnioskowana technologia nie spełnia tych warunków w odniesieniu do wykazu A1.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Analizę wrażliwości przedstawiono dla następujących zmiennych: kwota refundacji DEX na podstawie komun katów DGL, Koszt DEX p.o. (perspektywa NFZ: 0,83 PLN/mg; perspektywa wspólna: 1,22 PLN/mg), współczynnik compliance 100% dla DEX i.v., 84% dla DEX p.o., cena progowa wyznaczona w ramach analizy ekonomicznej

*Twierdzenia i założenia wnioskodawcy opierają się na danych sprzedażowych dla paklitakselu (dane DGL) – populację docelową oszacowano jako liczbę podań paklitakselu/DEX. Agencja otrzymała dane NFZ na temat liczby pacjentów stosujących DEX. Pierwsza wartość jest ok 4-krotnie wyższa od drugiej, co może oznaczać, że średnio jeden pacjent otrzymał 4 razy interwencję: premedykacja DEX + paklitaksel. Odnotowano różnice w średniej dawce paklitakselu – oszacowana wartość tego parametru przez wnioskodawcę to 297 mg, a według nadesłanych do Agencji danych NFZ: 187,7 mg (2016 r.). Liczba sprzedanych mg substancji czynnej paklitaksel w 2016 r według szacunków wnioskodawcy to ok 20 mln, natomiast iloczyn liczby pacjentów i średniej dawki paklitakselu (dane NFZ na 2016 r.) wynosił ok 3 mln mg, czyli prawie 7-krotnie mniej. Średnia dawka paklitakselu wyliczona przez wnioskodawcę wydaje się bardziej realna niż średnia dawka tego leku na podstawie danych NFZ nadesłanych do Agencji.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy.

W tym zakresie nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości. Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawcy testuje w ramach analizy wrażliwości i analizy wariantów skrajnych. Poniżej przedstawiono niepewności zidentyfikowane przez Agencję, do których nie odniesiono się w BIA wnioskodawcy.

Z danych NFZ otrzymanych przez Agencję wynika, że zdecydowana większość pacjentów otrzymujących terapię paklitaksellem to kobiety, np. w 2016 r. leczenie otrzymało 15 021 kobiet oraz tylko 1 970 mężczyzn. W związku z powyższym parametry takie jak wzrost i masa ciała niezbędne przy wyliczeniu średniej dawki paklitakselu powinny opierać się na danych dla kobiet - w efekcie liczba pacjento-podań DEX jest zaniżona. Agencja testuje ten wariant w ramach obliczeń własnych (rozdz. 6.3.3).

Średnia dawka paklitakselu wg. danych NFZ jest niższa niż ta wyliczona przez wnioskodawcę. Zdaniem Agencji, podane przez NFZ średnie dawki leku na pacjenta (zakres: 188-211 mg) raportowane w latach 2013-2016 r są nierealne, gdyż średnia dawka paklitakselu wyliczona na podstawie najczęściej stosowanych schematów leczenia nowotworów złośliwych z wykorzystaniem paklitakselu (dane z ChPL) wynosi 297 mg (wyliczenia wnioskodawcy).

Horyzont czasowy ustalono na pełne lata 2017-2018, podczas gdy prawdopodobna (wskazana przez wnioskodawcę w analizach) data wejścia w życie decyzji refundacyjnej to 1 lipca 2017 r. Biorąc pod uwagę średnie roczne tempo wzrostu (3,61%) liczby zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce oraz prawdopodobną datę decyzji refundacyjnej zdecydowanie bardziej konserwatywnym i wiarygodnym podejściem byłoby rozpoczęcie horyzontu BIA w połowie 2017 r. lub wydłużenie horyzontu do trzech lat.

Kategoria odpłatności w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnienia kryteria ustawowe określone w art. 14 ustawy o refundacji. Wnioskodawca przyjął, że utworzona zostanie nowa grupa limitowa, ponieważ „brak jest podobnej grupy limitowej na liście A1 i C”. Na liście A1 znajduje się grupa limitowa „81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego”. Zgodnie z art. 15 ust. 3 pkt. 1 ustawy refundacyjnej, dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej, w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Powyższy warunek nie jest spełniony w odniesieniu do wnioskowanej technologii.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki scenariuszy skrajnych przedstawiono w rozdziale 6.2 „Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy”.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości poprzez przetestowanie wpływu na wyniki zmian niektórych z niepewnych parametrów modelu. Wnioskodawca przyjął następujące warianty:

- kwota refundacji za opakowanie DEX w postaci roztworu oraz doustnej na podstawie komunikatu DGL Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie wartości refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-lipiec 2016);
- koszt DEX p.o. na podstawie opakowania zawierającego mniejszą dawkę tj. 0,5 mg (Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg, 20 szt.);
- współczynnik compliance na poziomie 100% dla DEX i.v. oraz 84% dla DEX p.o. (przy założeniu, że problemy z polykaniem tabletek mogą utrudniać zachowanie compliance średnio ponad 16% pacjentom z rozpoznaniem choroby nowotworowej na podstawie publikacji Terlikiewicz 2003);
- cena progowa DEX i.v. wyznaczona na podstawie analizy ekonomicznej z perspektywy NFZ.

Najwyższe wydatki inkrementalne płatnika publicznego w poszczególnych latach funkcjonowania PL odnotowano dla założenia o cenie progowej DEX i.v. wyznaczonej na podstawie analizy ekonomicznej z perspektywy NFZ: ■ mln PLN (I rok refundacji) i ■ mln PLN (II rok refundacji) z perspektywy NFZ oraz ■ mln PLN (I rok refundacji) i ■ mln PLN (II rok refundacji) z perspektywy wspólnej (z perspektywy pacjenta wariant ten generował oszczędności na poziomie ok ■ mln). Powyższe oszacowania stanowią wzrost wydatków inkrementalnych obserwowanych w analizie podstawowej o ok 27-29%. W przypadku pozostałych parametrów analizy wrażliwości wahania wydatków inkrementalnych mieszczą się w przedziale 1%-8% w porównaniu do wyników analizy podstawowej.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja danych wejściowych do modelu wykazała ograniczenia, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym Agencja przeprowadziła dodatkowe obliczenia własne uwzględniając następujące warianty:

1. Wnioskowany lek refundowany tylko w ramach katalogu chemioterapii.

Ze względu na sposób podania oraz koszty (marża detaliczna), nie jest zasadne rozpatrywanie dostępności wnioskowanego leku w ramach refundacji aptecznej.

2. Horyzont czasowy analizy od 2017 do 2019 r.

Horyzont czasowy w BIA wnioskodawcy ustalono na pełne lata 2017-2018, podczas, gdy prawdopodobna (wskazana przez wnioskodawcę w analizach) data wejścia w życie decyzji refundacyjnej to 1 lipca 2017 r. Biorąc pod uwagę średnie roczne tempo wzrostu (3,61%) liczby zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce oraz prawdopodobną datę decyzji refundacyjnej, drugi rok refundacji obejmie 2019 r., zasadne wydaje się wydłużenie horyzontu czasowego analizy BIA wnioskodawcy do 2019 r.

3. Średnia dawka paklitakselu obliczona na podstawie średniej powierzchni ciała kobiet w Polsce.

Z danych NFZ otrzymany przez Agencję wynika, że zdecydowana większość pacjentów otrzymujących terapię paklitakselem to kobiety, np. w 2016 r. leczenie otrzymało 15 021 kobiet oraz tylko 1 970 mężczyzn. W analizach wnioskodawcy dawkę paklitakselu wyliczono na podstawie średnich parametrów masa/wzrost dla ogólnej populacji Polski.

4. Cena za 1 mg dla leku stanowiącego podstawę limitu finansowania w grupie limitowej „81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego” - Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg (EAN: 5909991297633).

Autorzy AE wnioskodawcy uwzględnili następujące ceny za 1 mg DEX p.o. (poniższe ceny były aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dla ocenianego leku): 0,99 PLN (perspektywa NFZ), 1,15 PLN (perspektywa wspólna). Na potrzeby obliczeń uwzględniono ceny za 1 mg dla leku stanowiącego podstawę limitu finansowania w rozpatrywanej grupie limitowej - Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg (EAN: 5909991297633): 0,68 PLN (perspektywa NFZ), 0,76 PLN (perspektywa wspólna) – do powyższego zagadnienia Agencja odnosi się również w AE niniejszej AWA (rozd. 5.3.4).

Na podstawie obliczeń własnych Agencji można stwierdzić, że w pierwszym testowanym wariantcie z perspektywy NFZ wydatki płatnika związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Dexamethasone Phosphate SF we wnioskowanym wskazaniu zmniejszyły się o 0,12 mln PLN i 0,13 mln PLN odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji względem wyników inkrementalnych BIA wnioskodawcy. Obliczenia przeprowadzone w ramach drugiego testowanego wariantu wykazały, że wydatki płatnika w 2019 roku (przy założeniu o pozytywnej decyzji refundacyjnej to będzie prawdopodobnie drugi rok refundacji) wyniosą mln PLN, czyli o ok. 0,20 mln PLN więcej niż w drugim roku refundacji w horyzoncie czasowym uwzględnionym przez wnioskodawcę. Przy założeniu o średniej dawce paklitakselu wyliczonej wyłącznie w oparciu o dane dla kobiet wydatki płatnika publicznego zwiększą się względem wyników wnioskodawcy o ok. 0,13 i 0,15 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji (wariant 3). W wariantcie czwartym, po uwzględnieniu aktualnych cen dla komparatora, wydatki płatnika wzrastają o ok. 0,23 i 0,26 mln PLN w porównaniu do wydatków oszacowanych przez wnioskodawcę. Podsumowując, tylko w pierwszym wariantcie testowane założenia wskazują na zmniejszenie wydatków inkrementalnych względem wyników analizy podstawowej wnioskodawcy o ok. 6,5% i 7,3%. Pozostałe przeanalizowane warianty sugerują wzrost kosztów inkrementalnych na refundację DEX i.v. w porównaniu z szacunkami wnioskodawcy o ok. 6,2-11,5% w pierwszym roku refundacji oraz 6,9-11,5% w drugim roku. Największy wpływ na wyniki BIA (wzrost wydatków na finansowanie) mają zmiany w zakresie aktualnej ceny komparatora oraz wariant z horyzontem czasowym obejmującym 2019 r. Wszystkie powyższe wyliczenia odnoszą się do najbardziej prawdopodobnego wariantu analizy z perspektywy NFZ.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego podjęcia pozytywnej decyzji odnośnie refundacji produktu leczniczego Dexamethasone Phosphate SF stosowanego w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia (zmniejszenia ryzyka wystąpienia) reakcji nadwrażliwości w populacji pacjentów z nowotworem złośliwym.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika, w 2-letnim horyzoncie czasowym (2017-2018 r.). Rozważano następujące scenariusze:

- scenariusz istniejący – zakłada, że DEX i.v. nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu;
- scenariusz nowy – zakłada, że DEX i.v. jest finansowany ze środków publicznych (lek wydawany w aptece na receptę oraz lek stosowany w chemioterapii w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory).

W ramach niniejszej analizy uwzględniono koszty DEX i.v., koszty pozostałych leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, koszty hospitalizacji związanej z ciężką reakcją nadwrażliwości, koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach PL, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wnioskowany lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie, co wynika z zapisów art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji leków – DEX i.v. ma udowodnioną skuteczność w profilaktyce reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym leczonych paklitakselem. Ze względu na brak podobnej grupy limitowej na liście A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” (w katalogu A1 znajduje się jedynie DEX w postaci doustnej

w grupie limitowej „81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego”). Oraz liście C „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” wnioskodawca wnosi o utworzenie nowej grupy limitowej. Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej, dopuszcza się utworzenie odrębnej grupy limitowej, w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Powyższy warunek nie jest spełniony w odniesieniu do wnioskowanej technologii.

Dla kluczowych parametrów modelu wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości (patrz rozdz. 6.3.2).

Największa niepewność wyników niniejszej analizy związana jest z nieaktualnym limitem dla grupy „81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego” w refundacji aptecznej oraz z horyzontem czasowym, który przy wysokim tempie wzrostu zachorowalności ocenianego wskazania, powinien obejmować pełne dwa lata od momentu wydania pozytywnej decyzji o refundacji, tymczasem horyzont ustalono na okres 2017-2018. Korekta powyższych ograniczeń w ramach obliczeń własnych wykazała, że każdy z tych wariantów powoduje wzrost wydatków inkrementalnych płatnika względem oszacowań wnioskodawcy w zakresie 9,3-11,5% rocznie. Dodatkowo, obliczone przez wnioskodawcę wydatki płatnika mogą być niższe niż w rzeczywistości ze względu na zawyżoną średnią dawkę paklitakselu - dawkę oszacowano dla ogólnej populacji Polski, w której odsetek kobiet wynosi ok. 52%, zaś zdecydowana większość pacjentów przyjmujących paklitaxel to kobiety (88% - dane NFZ na 2016 r.). Dlatego też, w ramach obliczeń własnych przetestowano konserwatywne założenie, że średnia dawka paklitakselu wyliczona jest na podstawie średniej powierzchni ciała kobiet. W wyniku przeprowadzonych oszacowań odnotowano w zestawieniu z oszacowaniami wnioskodawcy wzrost wydatków płatnika na poziomie 6,2% w pierwszym roku refundacji oraz 6,9% w drugim roku. W związku z powyższym, Agencja uważa, że wydatki płatnika prezentowane w analizach BIA mogą być niedoszacowane.

Jak wskazują obliczenia własne Agencji, kilkuprocentową redukcję wydatków na refundację DEX i.v. uzyskano poprzez ograniczenie refundacji wyłącznie do katalogu chemioterapii. Zdaniem Agencji, ze względu na sposób podania oraz koszty (marża detaliczna), nie jest zasadne rozpatrywanie dostępności wnioskowanego leku w ramach wykazu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”.

Wyniki:

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Dexamethasone Phosphate SF spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. [] mln PLN i [] mln PLN, kolejno w pierwszym i drugim roku funkcjonowania wnioskowanego PL. Wzrost wydatków z perspektywy wspólnej wyniesie natomiast ok. [] mln PLN i [] mln PLN w kolejnych latach finansowania wnioskowanego PL (2017-2018 r.). Z perspektywy pacjenta wprowadzenie refundacji wnioskowanej technologii generuje oszczędności na poziomie ok [] mln PLN i [] mln PLN, w odpowiednio 2017 i 2018 r. Wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Dexamethasone Phosphate SF w ramach wnioskowanego PL spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. [] mln PLN i [] mln PLN z perspektywy NFZ oraz o ok [] mln PLN i [] mln PLN z perspektywy wspólnej w kolejnych latach refundacji, tj. 2017 i 2018 r. (wariant minimalny). W wariantcie maksymalnym refundacja leku przyczyni się do wzrostu wydatków o ok. [] mln PLN i [] mln z perspektywy NFZ oraz o ok. [] i [] mln PLN z perspektywy wspólnej, w kolejnych latach finansowania (2017-2019 r.). Z perspektywy pacjenta wprowadzenie refundacji wnioskowanej technologii generuje oszczędności na poziomie ok [] i [] mln PLN w wariantcie minimalnym oraz [] mln PLN i [] mln PLN w wariantcie maksymalnym, odpowiednio w 2017 i 2018 r.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z wprowadzenia do refundacji leku Dexamethasone Phosphate SF (roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml).

Komentarz Agencji:

Należy podkreślić, że rozwiązanie racjonalizacyjne zaproponowane przez autorów AR wnioskodawcy nie jest możliwe do zrealizowania. W czasie od złożenia wniosku refundacyjnego do przekazania niniejszej AWA w grupie limitowej „81.2 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego” pojawiły się nowe produkty lecznicze (Dexamethasone KRKA), które stanowią odpowiednik dla leków Pabi-Dexamethason. Wprowadzenie odpowiednika do tej grupy limitowej stanowiło mechanizm zaproponowany przez wnioskodawcę, a więc z powodu, że taki odpowiednik znajduje się już na Obwieszczeniu MZ rozwiązanie zaproponowane poniżej nie jest możliwe do realizacji.

Autorzy AR wnioskodawcy przedstawili mechanizm w postaci wprowadzenia pierwszego odpowiednika do grupy limitowej „81.2 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego”. Aktualnie, na dzień złożenia wniosku refundacyjnego, na wykazie leków refundowanych w grupie 81.2 znajdowały się dwa produkty lecznicze:

- Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg, 20 szt.;
- Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg, 20 szt.

Podmiot odpowiedzialny za wnioskowany lek (firma *Sun-Farm Sp. z o.o.*) deklaruje złożenie wniosku o objęcie refundacją pierwszego odpowiednika leku *Pabi-Dexamethason*, tabl., 1 mg, 20 szt., którego wprowadzenie będzie skutkowało obniżeniem kosztów finansowania w grupie 81.2. Założono, że refundacja odpowiednika dla leku *Pabi-Dexamethason*, tabl., 1 mg, 20 szt. rozpocznie się w 2017 roku. Zgodnie z ustawą refundacyjną przyjęto, że w przypadku wydania decyzji o objęciu refundacją pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu podstawą limitu w grupie limitowej jest cena hurtowa za DDD tego odpowiednika (art. 15 pkt. 7 ustawy).

Przyjęto założenie, że w scenariuszu „istniejącym” w grupie limitowej 81.2 znajdują się tylko dwa produkty (*Pabi-Dexamethason*). W scenariuszu „nowym” natomiast rozważono sytuację wprowadzenia pierwszego odpowiednika do grupy limitowej 81.2. Prognozowaną liczbę sprzedanych opakowań uwzględnionych produktów w porównywanych scenariuszach skalkulowano na podstawie danych NFZ w okresie 2013-2015. Założono, że w pierwszym roku odpowiednik przejmie 15% udziałów liczonych na DDD, natomiast w drugim roku 20%.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki szacunków przeprowadzonych przez autorów AR wnioskodawcy.

Tabela 31. Wyniki analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy

	Porównywane scenariusze	
	Brak odpowiednika w grupie 81.2	Wprowadzenie odpowiednika do grupy 81.2
Całkowite wydatki NFZ w latach 2017-2018 [PLN]	29 088 201	21 169 064
Inkrementalne oszczędności NFZ [PLN]	7 919 137	

Przedstawiony w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy mechanizm prowadzi do wygenerowania oszczędności w wysokości ok. 8 mln PLN.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Dexamethasone phosphate SF (dexamethasoni phosphas) we wskazaniu: premedykacji przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Europa:
 - Wielka Brytania – NICE <http://www.nice.org.uk/>
 - Szkocja – SMC <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
 - Walia – AWMSG <http://www.awmsg.org/>
 - Irlandia – NCPE <http://www.ncpe.ie/>
 - Francja – HAS <http://www.has-sante.fr/>
 - Niemcy – G-BA <https://www.g-ba.de/> oraz IQWiG <https://www.iqwig.de/>
- Kanada – CADTH <http://www.cadth.ca/> oraz PCODR <http://www.pcodr.ca>
- Australia – PBAC <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – PTAC <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.02.2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: dexamethasone. W wyniku wyszukiwania odnaleziono tylko jedną rekomendację refundacyjną: HAS 2016. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną deksametazon fosforanu (dexamethasoni phosphas).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS, 2006	Zastosowanie ogólnoustrojowe, pacjenci, u których konieczne jest podanie pozajelitowe, ze względu na problemy z przelykaniem.	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem do pacjentów, którzy nie mogą stosować doustnych kortykosteroidów (wymioty, zaburzenia świadomości)

W wyniku wyszukiwania odnaleziono **1 rekomendację pozytywną z ograniczeniem**, tj. HAS 2016 (Francja), odnoszącą się do wnioskowanej technologii; refundację ograniczono do pacjentów, którzy nie mogą stosować doustnych kortykosteroidów (wymioty, zaburzenia świadomości).

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 33. Warunki finansowania leku Dexamethasone phosphate SF ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Austria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę we wnioskach refundacyjnych dla ocenianego leku nie jest możliwe przedstawienie informacji odnośnie refundacji w innych krajach UE i EFTA. Na podstawie powyższych informacji można założyć, że wnioskowany lek nie jest refundowany w żadnym z krajów EU i EFTA.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono do 8 ekspertów klinicznych z prośbą o opinię. Do dnia 28 lutego 2017 r. uzyskano jedną opinię, którą przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 34. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	
Stanowisko za finansowaniem ze środków publicznych	„Uzasadnione z przyczyn medycznych”
Stanowisko przeciw finansowaniu ze środków publicznych	-
Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych	„Stosowanie dexametazonu zmniejsza ryzyko powikłań”

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W toku prac nie wystąpiono do organizacji reprezentującej pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 4 stycznia 2017 r., znak: PLA.4600.1994.2016.JM, PLA.4600.2068.2016.JM (data wpływu do AOTMiT 05.01.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Dexamethasone phosphate SF (dexamethasoni phosphas) roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 ampulek po 1 ml, kod EAN: 5907464420700.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, o czym wnioskodawca, do wiadomości Ministra Zdrowia, został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 03.02.2017 r., znak OT.4350.2.2017.PW.2. Dnia 14.02.2017 r., otrzymano uzupełnienia względem wymagań minimalnych. Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Zdaniem Agencji ze względu na sposób podania oraz koszty należy rozważyć zasadność dostępności wnioskowanego leku w ramach wykazu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”. Dodatkowo dostępność wnioskowanego leku w refundacji aptecznej może prowadzić do podwójnego rozliczania kosztu deksametazonu. Oprócz tego dostępność deksametazonu, wnioskowanego w premedykacji przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym, w aptece na receptę może skutkować szerszym od wnioskowanego stosowaniem leku.

Problem zdrowotny

Reakcje nadwrażliwości polekowej (HSR, ang. *hypersensitivity reaction*) definiuje się jako niepożądaną reakcję polekową, która jest trudna do przewidzenia i występuje tylko u podatnych na nią chorych. Może mieć charakter alergii lub nadwrażliwości niealergiczej — określanej także mianem pseudoalergii lub idiosynkrazji. Zwykle manifestuje się zmianami skórnymi, takimi jak osutki plamisto-grudkowe, rumienie, pokrzywki, ale może powodować szerokie spektrum objawów układowych i narządowych, do zgonu w przebiegu wstrząsu anafilaktycznego włącznie.

W przypadku paklitakselu reakcje nadwrażliwości często pojawiają się już podczas pierwszej lub drugiej ekspozycji na lek w ciągu kilkudziesięciu sekund lub kilku minut od początku wlewu. Wskazuje to na brak konieczności wcześniejszej swoistej odpowiedzi układu immunologicznego. Jako możliwe przyczyny reakcji nadwrażliwości wymienia się bezpośrednią degranulację mastocytów przez składniki leku oraz aktywację układu dopełniacza jednak dotychczas nie poznano dokładnych mechanizmów. Obserwowane objawy nadwrażliwości po paklitakselu obejmują rumień, uczucie gorąca, świąd, pokrzywkę, ból w klatce piersiowej i duszności z zaburzeniami saturacji, zaburzenia hemodynamiczne (hypo- i hipertensję), stany przedomdleniowe, bóle kostno-mięśniowe, niecharakterystyczne objawy żołądkowo-jelitowe.

Anafilaksja musi być leczona natychmiastowo i odpowiednio. Należy natychmiast przerwać podawanie wszelkich leków podejrzanych o wywołanie reakcji. W przypadku reakcji nie-anafilaktycznych podawanie podejrzanego leku powinno być przerwane, jeśli ryzyko kontynuacji leczenia przeważa nad zyskiem, oraz zawsze, jeśli obecne są objawy zagrożenia/ciężkości reakcji. Jako środki zapobiegawcze stosuje się premedykację (np. powolne wstrzyknięcie i podanie prewencyjne glikokortykosteroidów i leków przeciwhistaminowych blokujących receptor H1) i/lub desensytyzację na lek, czyli indukcja czasowa tolerancji na antygeny lekowe poprzez wprowadzanie ich w stopniowo wzrastających dawkach. Jest zalecane przez całe życie pacjenta, jeżeli pojawiła się reakcja alergiczna na lek.

Brak jest danych dotyczących częstości występowania reakcji nadwrażliwości związanych z podaniem paklitakselu z tego powodu przedstawiono dane dotyczące zachorowalności na nowotwory złośliwe, w przypadku, których możliwe jest stosowanie paklitakselu. W 2014 roku KRN otrzymał informacje dotyczące 79 229 nowych zachorowań w przypadku mężczyzn i 79 979 u kobiet. Standardowy współczynnik zachorowalności ogółem w 2014 roku wyniósł $232 \cdot 10^5$. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ paklitaksel jest

finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii nowotworów w 220 jednostkach chorobowych (lek mający szerokie zastosowanie).

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator uwzględniono doustną formę deksametazonu, co zdaniem Agencji jest poprawnym wyborem.

Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Do analizy włączono 2 badania randomizowane podwójnie zaślepienie: Yanaranop 2016 i Rosenberg 2002. Badanie Yanaranop 2016 ocenione zostało na 5 punktów w skali Jadad, badanie Rosenberg 2002 otrzymało 3 punkty w skali JADAD, ze względu na brak zaślepienia. Wnioskodawca przeprowadził analizę wiarygodności włączonych badań na podstawie kryteriów przedstawionych w Cochrane Handbook 2011 na podstawie, której stwierdzono 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, zaślepienia personelu lub pacjenta, zaślepienia podczas oceny punktów końcowych oraz niekompletność danych.

Należy podkreślić, że brak jest badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na przeżycie całkowite, a jakość życia była analizowana jako drugorzędowy punkt końcowy tylko w jednym badaniu włączonym do AK wnioskodawcy (Yanaranop 2016), które cechował bardzo krótki okres obserwacji (28 dni).

Dodatkowo badania włączone do AK odnoszą się jedynie do populacji dorosłych kobiet z nowotworami ginekologicznymi (głównie rak jajnika). Tym samym populacja uwzględniona w badaniach jest dużo węższa niż populacja wnioskowana. Wszystkie pacjentki w badaniu Yanaranop 2016 były w dobrym stanie ogólnym i otrzymywały ograniczone dawki i szybkość wlewu PAK. Autorzy badania wskazują na konieczność przeprowadzenia badań u pacjentek, które przyjmują różne schematy chemioterapii PAK.

Warto podkreślić, że badania włączone do AK wnioskodawcy cechowały się bardzo zróżnicowanym okresem obserwacji (Yanaranop 2016 - ok. 28 dni vs Rosenberg 2002 - 27 miesięcy).

Profil bezpieczeństwa w badaniu Rosenberg 2002 odnosił się tylko do przedstawienia utraty pacjentów z badania z powodu wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Z tego powodu analiza bezpieczeństwa stosowania DEX opiera się tylko na wynikach badania Yanaranop 2016.

Jakość życia w badaniu Yanaranop 2016 oceniano przy użyciu kwestionariusza FACT-O, który jest specyficzny dla pacjentek z rakiem jajnika. Kwestionariusz FACT-O zawiera 39 pytań, w tym 27 pytań ogólnych, które zgrupowano w cztery podskale oceniające: stan fizyczny, funkcjonowanie społeczne, stan emocjonalny i funkcjonowanie w życiu codziennym. Dodatkowo zastosowana podskala zawiera 12 pytań oceniających charakterystyczne objawy dla raka jajnika. Wyższe wyniki w każdej ze skal oznaczają lepszą jakość życia pacjenta. Wszyscy pacjenci wypełnili kwestionariusz FACT-O wyjściowo oraz po 28 dniach terapii. W ramach analizy wyników odnoszących się do jakości życia z badania Yanaranop 2016 nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów przyjmujących DEX i.v. i DEX p.o. W obu grupach jakość życia pacjentów uległa pogorszeniu wg kwestionariuszy FACT. Pacjenci stosujący DEX i.v. cechowali się większym pogorszeniem jakości życia w stosunku do pacjentów stosujących DEX p.o., różnica ta była jednak niewielka i nie była istotna statystycznie.

Wyniki analizy skuteczności premedykacji przed podaniem paklitakselu dotyczące DEX i.v. w porównaniu do DEX p.o. zostały opisane w 2 badaniach włączonych do analizy głównej wnioskodawcy (Yanaranop 2016 i Rosenberg 2002). Pierwszorzędowy punkt końcowy w obu badaniach stanowiły reakcje nadwrażliwości na paklitaksel (P-HSR), których stopnie nasilenia zostały sklasyfikowane zgodnie z kryteriami CTCAE, określonymi przez NCI. Przeprowadzona analiza skuteczności nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy podaniem dożylnym a doustnym DEX (P-HSR ogółem: Yanaranop 2016: RR=0,93; 95% CI (0,57; 1,52); Rosenberg 2002: RR=1,07; 95% CI (0,65; 1,76)).

W badaniu Yanaranop 2016 najczęstszym P-HSR było nadciśnienie w obu analizowanych grupach (DEX i.v. n=20/140; 14,3% vs. DEX p.o. n=20/141; 14,2%), które zazwyczaj występowało 15 minut po podaniu paklitakselu i później pomiędzy 15-30 minut po podaniu, większość przypadków nadciśnienia miało nasilenie 2 stopnia w skali CTCAE. Ciężkie P-HSR (3-4 stopień wg. CTCAE) objawiające się zaczerwienieniem skóry, bólem w klatce piersiowej i skurczem oskrzeli wystąpiły w przypadku 1 pacjentki (wiek 62 lata) z zaawansowanym rakiem jajnika (postać surowicza), która przyjmowała DEX i.v., w grupie pacjentów przyjmujących DEX p.o. nie odnotowano ciężkich P-HSR.

Najczęstsze P-HSR w badaniu Rosenberg 2002 stanowiły reakcje skórne w obu analizowanych grupach (DEX i.v. n=18/99; 18,2% vs. DEX p.o. n=17/106; 16%). W badaniu tym ciężkie P-HSR obejmowały reakcję skórne (DEX i.v. n=4/99; 4% vs DEX p.o. n=3/106; 2,8%) oraz duszność (DEX i.v. n=1; 1% vs DEX p.o. brak przypadków).

Bezpieczeństwo premedykacji przed podaniem paklitakselu dla DEX i.v. w porównaniu z DEX p.o. w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości oceniono tylko w badaniu Yanaranop 2016. Na podstawie analizy bezpieczeństwa wykonanej w tym badaniu jako najczęstsze zdarzenia niepożądane stosowania DEX w obu postaciach raportowano bezsenność (DEX i.v.: n=69/140; 49,3% vs DEX p.o.: n=79/141, 56%) i zmiany nastroju (DEX i.v.: n=52/140; 37,1% vs DEX p.o.: n= 58/141, 41,1%). Istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść interwencji ocenianej (DEX i.v.) uzyskano jedynie w przypadku trądziku (**RR=0,2; 95% CI (0,06; 0,68)**).

Na podstawie dodatkowych źródeł informacji (badania inne niż RCT) można stwierdzić, że w publikacji Kwon 2002, która stanowi retrospektywny przegląd przypadków pacjentów z rakiem jajnika lub pierwotnym rakiem otrzewnej leczonych w ramach chemioterapii paklitakselem w latach 1996-2000, którzy stosowali jedną z dwóch metod premedykacji: DEX i.v. lub DEX p.o. **wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy 2 sposobami premedykacji na korzyść terapii doustnej**, jednakże przeprowadzona przez badaczy analiza za pomocą regresji logistycznej nie potwierdziła otrzymanych wyników (OR=0,44 (0,18; 1,07); p=0,07).

Dodatkowo, w ramach wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli jeden przegląd systematyczny Chen 2016, opublikowany po dacie złożenia wniosku refundacyjnego, zawierający metaanalizę kontrolowanych badań klinicznych porównujących wpływ doustnej i dożylniej drogi podania DEX na zapobieganie reakcji nadwrażliwości na paklitaksel. Do metaanalizy włączono 6 publikacji, w tym 5 badań retrospektywnych oraz 1 randomizowaną próbę kliniczną. Badania uwzględniały łącznie 1347 pacjentów, z czego 94 (14,2%) w grupie i.v. oraz 76 (11,09%) w grupie p.o. doświadczyło reakcji nadwrażliwości. Zastosowano model efektów stałych w celu analizy wyników, ze względu na umiarkowaną niespójność między badanymi grupami. Skumulowany OR (95% CI) dla reakcji nadwrażliwości ogółem wynosił 0,76 (0,55-1,06), co wskazuje na nieistotny statystycznie związek między doustnym i dożylnym podaniem DEX. Odsetek ciężkich reakcji nadwrażliwości po premedykacji DEX p.o. i DEX i.v. wynosił odpowiednio 2,47% (15/608) i 4,98% (29/582). Zastosowano model efektów stałych w celu analizy wyników ze względu na umiarkowaną niespójność wyników między badanymi grupami. Skumulowany OR (95%CI) wynosił 0,53 (0,28-0,99), co wskazuje na istotny statystycznie związek między doustnym i dożylnym podaniem DEX. Liczba poważnych reakcji nadwrażliwości po premedykacji DEX p.o. stanowiła 36-53% tych, które wystąpiły po podaniu DEX i.v. Powyższe wskazuje, że w zapobieganiu reakcji nadwrażliwości na paklitaksel liczba przypadków ciężkich reakcji po premedykacji DEX p.o. jest znacząco niższa niż po premedykacji DEX i.v. Autorzy opracowania wskazali, że należy przeprowadzić więcej randomizowanych prób klinicznych, aby potwierdzić wyniki otrzymane w niniejszej pracy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wyniki analizy wnioskodawcy

- Refundacja w katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”

Koszt deksametazonu podanego przed wlewem paklitakselu w postaci DEX i.v. oszacowano na █████ PLN (bez względu na perspektywę analizy, co wynika z założenia o braku dopłaty pacjenta), natomiast koszt DEX p.o. oszacowano z perspektywy NFZ na 39,58 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej na 45,98 PLN. **Stosowanie DEX i.v. w miejsce DEX p.o. jest tańsze z perspektywy NFZ o █████ PLN i tańsze z perspektywy wspólnej o █████ PLN.**

- Refundacja w katalogu C „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”

Koszt deksametazonu podanego przed wlewem paklitakselu w postaci DEX i.v. oszacowano na █████ PLN (bez względu na perspektywę analizy, co wynika z założenia o braku dopłaty pacjenta), natomiast koszt DEX p.o. oszacowano z perspektywy NFZ na 39,58 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej na 45,98 PLN. **Stosowanie DEX i.v. w miejsce DEX p.o. jest tańsze z perspektywy NFZ o █████ PLN i tańsze z perspektywy wspólnej o █████ PLN.**

Analiza progowa:

Cena zbytu netto za opakowanie leku Dexamethasone Phosphate SF (deksametazon fosforanu), roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml, kod EAN 5909991256791, przy której koszt stosowania DEX i.v. nie jest wyższy od kosztu stosowania DEX p.o. wynosi:

Refundacja w katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”:

1. - z perspektywy NFZ – 28,43 PLN (Urzędowa Cena Zbytu – 30,70 PLN),
2. - z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 33,34 PLN (Urzędowa Cena Zbytu – 36,01 PLN).

Refundacja w katalogu C „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”:

1. - z perspektywy NFZ – 34,90 PLN (Urzędowa Cena Zbytu – 37,69 PLN),
2. - z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 40,55 PLN (Urzędowa Cena Zbytu – 43,79 PLN).

Wnioskowana cena zbytu netto za opakowanie leku to [REDACTED] PLN.

Różnice w cenach w zależności od dostępności w aptece na receptę czy w ramach katalogu chemioterapii wynikają z występowania marży detalicznej w przypadku dostępności leku w aptece na receptę, która to marża nie występuje w przypadku leków dostępnych w ramach katalogu chemioterapii.

Obliczenia własne Agencji

- Refundacja w katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”

Koszt deksametazonu podanego przed wlewem paklitakselu w postaci DEX i.v. oszacowano na [REDACTED] PLN (bez względu na perspektywę analizy, co wynika z założenia o braku dopłaty pacjenta), natomiast koszt DEX p.o. oszacowano z perspektywy NFZ na 27,38 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej na 30,23 PLN. **Stosowanie DEX i.v. w miejsce DEX p.o. jest droższe z perspektywy NFZ o [REDACTED] PLN i droższe z perspektywy wspólnej o [REDACTED] PLN.**

- Refundacja w katalogu C „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”

Koszt deksametazonu podanego przed wlewem paklitakselu w postaci DEX i.v. oszacowano na [REDACTED] PLN (bez względu na perspektywę analizy, co wynika z założenia o braku dopłaty pacjenta), natomiast koszt DEX p.o. oszacowano z perspektywy NFZ na 27,38 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej na 30,23 PLN. **Stosowanie DEX i.v. w miejsce DEX p.o. jest droższe z perspektywy NFZ o [REDACTED] PLN i droższe z perspektywy wspólnej o [REDACTED] PLN.**

Analiza progowa:

Cena zbytu netto za opakowanie leku Dexamethasone Phosphate SF (deksametazon fosforanu), roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml, kod EAN 5909991256791, przy której koszt stosowania DEX i.v. nie jest wyższy od kosztu stosowania DEX p.o. wynosi:

Refundacja w katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”:

3. - z perspektywy NFZ – 19,07 PLN (Urzędowa Cena Zbytu – 20,60 PLN),
4. - z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 21,56 PLN (Urzędowa Cena Zbytu – 23,28 PLN).

Refundacja w katalogu C „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”:

5. - z perspektywy NFZ – 24,14 PLN (Urzędowa Cena Zbytu – 26,07 PLN),
6. - z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 26,65 PLN (Urzędowa Cena Zbytu – 28,78 PLN).

Wnioskowana cena zbytu netto za opakowanie leku to [REDACTED] PLN.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Dexamethasone Phosphate SF spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. [] mln PLN i [] mln PLN, kolejno w pierwszym i drugim roku funkcjonowania wnioskowanego PL. Wzrost wydatków z perspektywy wspólnej wyniesie natomiast ok. [] mln PLN i [] mln PLN w kolejnych latach finansowania wnioskowanego PL (2017-2018 r.). Z perspektywy pacjenta wprowadzenie refundacji wnioskowanej technologii generuje oszczędności na poziomie ok. [] mln PLN i [] mln PLN, w odpowiednio 2017 i 2018 r. Wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Dexamethasone Phosphate SF w ramach wnioskowanego PL spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. [] mln PLN i [] mln PLN z perspektywy NFZ oraz o ok. [] mln PLN i [] mln PLN z perspektywy wspólnej w kolejnych latach refundacji, tj. 2017 i 2018 r. (wariant minimalny). W wariantcie maksymalnym refundacja leku przyczyni się do wzrostu wydatków o ok. [] mln PLN i [] mln z perspektywy NFZ oraz o ok. [] i [] mln PLN z perspektywy wspólnej, w kolejnych latach finansowania (2017-2019 r.). Z perspektywy pacjenta wprowadzenie refundacji wnioskowanej technologii generuje oszczędności na poziomie ok. [] i [] mln PLN w wariantcie minimalnym oraz [] mln PLN i [] mln PLN w wariantcie maksymalnym, odpowiednio w 2017 i 2018 r.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono **1 rekomendację pozytywną z ograniczeniem**, tj. HAS 2016 (Francja), odnoszącą się do wnioskowanej technologii; refundację ograniczono do pacjentów, którzy nie mogą stosować doustnych kortykosteroidów (wymioty, zaburzenia świadomości).

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Chen 2016	Fu-chao Chen, Lin-hai Wang, Xiao-yu Zheng, Xiu-min Zhang, Jun Zhan, Lin-Jun Li Meta-analysis of the effects of oral and intravenous dexamethasone premedication in the prevention of paclitaxel-induced allergic reactions, Oncotarget, Advance Publications 2016, Nov; 2016
Kosmas 2006	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
Kwon 2002	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
Markman 1999	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
Rosenberg 2002	Rosenberg P, Andersson H, Boman K, Ridderheim M, Sorbe B, Puistola 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
Yanaranop 2016	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
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AAAAI 2010	Roland Solensky, David A. Khan, I. Leonard Bernstein, Gordon R. Bloomberg, Mariana C. Castells, Louis M. Mendelson, Michael E. Weiss; Drug Allergy: An Updated Practice Parameter; ANNALS OF ALLERGY, ASTHMA & IMMUNOLOGY
ASCO 2016	Paul J. Hesketh, Kari Bohlke, Gary H. Lyman, Ethan Basch, Maurice Chesney, Rebecca Anne Clark-Snow, Michael A. Danso, Karin Jordan, Mark R. Somerfield, and Mark G. Kris; Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update; Clin Oncol 34:381-386. 2015 American Society of Clinical Oncology http://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines/supportive-care-and-treatment-related-issues/#/9796
CEPO 2014	J. Boulanger, J.N. Boursiquot, G. Cournoyer, J. Lemieux, M.S. Masse, K. Almanric, M.P. Guay; Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: ceppo review and clinical recommendations; Current Oncology—Volume 21, Number 4, 2014 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4117628/pdf/conc-21-e630.pdf
HAS 2006	Rekomendacje Haute Autorite De Sante, DEXAMETHASONE PHOSPHATE LEURQUIN MEDIOLANUM 4 mg/1 ml, solution injectable en ampoule B/3 ampoules de 1 ml (CIP : 343 062-3) Laboratoires LEURQUIN MEDIOLANUM, 2006
ICON 2013	Pascal Demoly, N. Franklin Adkinson, Knut Brockow, Mariana Castells, Anca M. Chiriac, Paul A. Greenberger, David A. Khan, David M. Lang, Hae-Sim Park, Werner Pichler, Mario Sanchez-Borges, Tetsuo Shiohara, Bernard Yu-Hor Thong; Międzynarodowy Konsensus dotyczący Alergii na Leki, (streszczenie ICON 2013), Allergy 2013 http://www.eaaci.org/ICONS/DrugAllergy/ICON_Drug_Allergy_Polish_web.pdf
JSGO 2015	Shinichi Komiyama, Hidetaka Katabuchi, Mikio Mikami, Satoru Nagase, Aikou Okamoto, Kiyoshi Ito, Kenichiro Morishige, Nao Suzuki, Masanori Kaneuchi, Nobuo Yaegashi, Yasuhiro Udagawa, Hiroyuki Yoshikawa; Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2015 for the treatment of ovarian cancer including primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer; Int J Clin Oncol (2016) 21:435–446
LCNE 2015	Matthew Johnson; Guidelines for Management of Intravenous Systemic Anti-Cancer Therapy Related Hypersensitivity Reactions including Anaphylaxis; London Cancer 2015 http://www.londoncancer.org/media/79795/London-Cancer-Chemo-Hypersensitivity-Guideline-v1-FINAL-VERSION.pdf
MASCC/ESMO 2016	F. Roila, A. Molassiotis, J. Herrstedt, M. Aapro, R. J. Gralla, E. Bruera, R. A. Clark-Snow, L.L. Dupuis, L. H. Einhorn, P. Feyer, P. J. Hesketh, K. Jordan, I. Olver, B. L. Rapoport, J. Roscoe, C. H. Ruhlmann, D. Walsh, D. Warr & M. van der Wetering; 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients; Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v119–v133, 2016

	http://www.esmo.org/Guidelines/Supportive-Care/MASCC-and-ESMO-Consensus-Guidelines-for-the-Prevention-of-Chemotherapy-and-Radiotherapy-Induced-Nausea-and-Vomiting
NCCN 2016	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 1.2016 https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/ovarian.pdf
NCLWECCN 2012	Pinkie Chambers, Susanna Daniels; Antiemetic Guidelines for Adult Patients Receiving Chemotherapy and Radiotherapy http://www.londoncancer.org/media/65597/antiemetic-guidelines-november-2010.pdf
NECN 2014	Policy for the Management of Allergic Reactions and/or Hypersensitivity due to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies http://www.nescn.nhs.uk/wp-content/uploads/2012/11/NECN-Allergic-Reactions-and-Hypersensitivity-Policy-1.3.pdf
PTGO 2015	Antoni Basta, Mariusz Bidziński, Andrzej Bieńkiewicz, Paweł Blecharz, Lubomir Bodnar, Robert Jach, Paweł Knapp, Zbigniew Kojs, Jan Kotarski, Janina Markowska, Marcin Misiek, Jacek Sznurkowski, Łukasz Wicherek, Włodzimierz Sawicki, Agnieszka Timorek, Jan Bahyrycz, Radosław Mądry; Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika wersja 2015.1 http://ptgo.pl/wp-content/uploads/rekomenadcje_2015.pdf
Pozostałe publikacje	
ChPL Deksametazon	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dexamethasone phosphate SF
ChPL Paklitaksel	Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxelum Accord
ICON 2013	Pascal Demoly, N. Franklin Adkinson, Knut Brockow, Mariana Castells, Anca M. Chiriac, Paul A. Greenberger, David A. Khan, David M. Lang, Hae-Sim Park, Werner Pichler, Mario Sanchez-Borges, Tetsuo Shiohara, Bernard Yu-Hor Thong; Międzynarodowy Konsensus dotyczący Alergii na Leki, (streszczenie ICON 2013), Allery 2013
KRN 2014	U. Wojciechowska, P. Olasek, K. Czauderna, J. Didkowska; Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku; ISSN 0867-8251, Warszawa 2016
Porębski 2009	G. Porębski, J. Woroń, K. Krzemieniecki; Reakcje nadwrażliwości i desensytyzacja na leki w onkologii; Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 6: 244–249
Terlikiewicz 2003	Terlikiewicz J., Makarewicz R. Zaburzenia połykania. Polska Medycyna Paliatywna 2003, tom 2, nr 1.
O’Cathali 2013	Sean M. O’Cathail, Roekshana Shaboodien, Sarah Mahmoud, Karen Carty, Patrick O’Sullivan, Sarah Blagden, Hani Gabra, Sue Whear, Janice S. Kwon, Roshan Agarwal; Intravenous Versus Oral Dexamethasone Premedication in Preventing Paclitaxel Infusion Hypersensitivity Reactions in Gynecological Malignancies; International Journal of Gynecological Cancer & Volume 23, Number 7, 2013
WiNP 2006	Wyniki badań ankietowych na temat: waga i nadwaga Polaków. Ankieta z udziałem ankierów wywiady bezpośrednie. Wrzesień 2006. http://estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW_raport.pdf

14. Załączniki

- Załącznik 1.** Analiza problemu decyzyjnego, Deksametazon fosforanu (Dexamethasone Phosphate SF, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml) w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu, [REDACTED]
- Załącznik 2.** Analiza efektywności eksperymentalnej (klinicznej), Dexamethasone phosphate SF (roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml) w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu, [REDACTED]
- Załącznik 3.** Analiza ekonomiczna, Deksametazon fosforanu (Dexamethasone Phosphate SF, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml) w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu, [REDACTED]
- Załącznik 4.** Analiza wpływu na budżet, Deksametazon fosforanu (Dexamethasone Phosphate SF, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml) w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu, [REDACTED]
- Załącznik 5.** Analiza racjonalizacyjna, Deksametazon fosforanu (Dexamethasone Phosphate SF, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml) w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu [REDACTED]
- Załącznik 6.** Deksametazon fosforanu (Dexamethasone Phosphate SF, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml) w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu – odpowiedź na pismo AOTMiT OT.4350.2.2017.PW.2, [REDACTED]