



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Dexamethasonum w wybranych wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

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

Raport nr: AOTMiT-OT-434-47/2015

Data ukończenia: 21 stycznia 2016 r.

Wykaz skrótów

ALL	ostre białaczki limfoblastyczne (ang. Acute Lymphoblastic Leukemia)
AOTMiT, Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
auto-HSCT	przeszczep autologicznych komórek macierzystych (ang. Autologous Stem Cell Transplantation)
CHOP	cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTH	chemioterapia
DLBCL	chłoniaki rozlane z dużych komórek B (ang. Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GMALL	German Multicenter Adult ALL Study Group
HDMel	wysokodawkowany melfalan (ang. High Dose Melphalan)
HL	chłoniak Hodgkina (ang. Hodgkin Lymphoma)
LBL	chłoniaki limfoblastyczne (ang. Lymphoblastic Lymphoma)
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.)
MCL	chłoniak z komórek płaszczka (ang. Mantle Cell Lymphoma)
MSCC	przerzutowy ucisk na rdzeń kręgowy (ang. Metastatic Spinal Cord Compression)
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
PCM	szpiczak plazmocytowy (ang. Plasma Cell Myeloma)
PRCA	czystoczerwonokrwickowa aplazja szpiku (ang. Pure Red Cell Aplasia)
PTCL	chłoniaki z obwodowych komórek T (ang. Peripheral T-Cell Lymphoma)
RCT	badanie randomizowane z grupą konterolną (ang. Randomized Controlled Trial)
RT	radioterapia
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
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 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)
VTE	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. Venous Thromboembolism)
WBC	liczba białych krwinek (ang. White Blood Cells)
WBRT	radioterapia całego mózgu (ang. Whole Brain Radiotherapy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	5
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	7
3.1. Interwencja oceniana	7
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	8
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	9
5. Wskazanie dowodów naukowych.....	15
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna.....	15
5.2. Bezpieczeństwo stosowania	17
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	18
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	18
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	18
7. Podsumowanie	18
8. Załączniki	24
8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	24
8.2. Strategie wyszukiwania publikacji	24
8.3. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania ocenianych technologii medycznych	25
9. Piśmiennictwo	25

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2015-12-29
PLA.4600.512.2015.2.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zawierające substancję czynną: *dexamethasonum* we wskazaniach zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU.

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Oceniana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną *dexamethasonum*, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej).

Tabela 1. Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną *dexamethasonum* wraz z zakresem wskazań - na podstawie wykazu załączonego do pisma z dnia 14.01.2015 r. znak PLA.4600.512.2015.4.ISU

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	5909990170418	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170517	

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Zgodnie z załącznikiem do modyfikacji zlecenia otrzymanej pismem PLA.4600.512.2015.3.ISU), ocena substancji czynnej odnosi się do wskazań:

Lp.	Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
13.	Dexamethasonum	doustna	nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe - premedykacja

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancje czynne *dexamethasonum*, we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Pismem z dnia 08.01.2016 r. znak PLA.4600.512.2015.3.ISU otrzymano modyfikację zlecenia z dnia 28.12.2015 r. ograniczającą realizację przedmiotowego zlecenia do przygotowania w terminie do 21.01.2015 r. wyłącznie materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne wskazane w zmodyfikowanym załączniku do zlecenia.

Dnia 14.01.2016 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.4.ISU na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.) Agencja otrzymała zlecenie przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją produktów leczniczych wskazanych w załączniku do zlecenia przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Z uwagi na fakt, że wskazana w Rozdziale 1. technologia medyczna w podobnym problemie decyzyjnym była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania raportów nr **AOTM-OT-434-17/2013**, **AOTM-OT-434-18/2013** i **AOTM-OT-434-20/2013**, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.2.ISU.

Należy zwrócić uwagę, że oceniane w ramach niniejszego opracowania wskazanie to „nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe – premedykacja” natomiast wcześniejsze raporty Agencji odnosiły się do następujących wskazań: „wspomaganie leczenia bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory”, „postępowanie wspomagające przy objawowych przerzutach w ośrodkowym układzie nerwowym” oraz „przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w zawiązku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi) oraz premedykacja przed stosowaniem taksoidów (docetaksel i paklitaksel) oraz pemetreksedu w ramach chemioterapii nowotworów złośliwych”.

Refundowane wskazanie pozarejestacyjne dla deksametazonu uległo zmianie z „Premedykacja przed stosowaniem taksoidów (docetaksel i paklitaksel) oraz pemetreksedu w ramach chemioterapii nowotworów złośliwych; Przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w zawiązku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi); Postępowanie wspomagające u chorych z objawowymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym; Wspomaganie leczenia bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory” na „Nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; Nowotwory złośliwe – premedykacja” 1 marca 2014 roku, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu leków refundowanych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.42). Można więc przyjąć, że aktualnie refundowane, a co za tym idzie oceniane wskazanie dla deksametazonu jest szersze niż wskazania uwzględnione we wcześniejszych raportach Agencji, z tego powodu analitycy przeprowadzili

niezależne wyszukiwanie wytycznych klinicznych obejmujące stosowanie deksametazonu w nowotworach złośliwych oraz przegląd literatury odnośnie stosowania deksametazonu w premedykacji i leczeniu wspomagającym u pacjentów z nowotworami złośliwymi. W związku z powyższym odstąpiono od aktualizacji wcześniejszych raportów Agencji pod kątem wytycznych klinicznych oraz identyfikacji dowodów naukowych. Pomimo tego raporty nr **AOTM-OT-434-17/2013**, **AOTM-OT-434-18/2013** i **AOTM-OT-434-20/2013** należy traktować jako integralną część niniejszego opracowania.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań, czy działań niepożądanych tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniach Agencji nr AOTM-OT-434-17/2013 , AOTM-OT-434-18/2013 i AOTM-OT-434-20/2013 .
przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W związku, że oceniane wskazanie można traktować jako szersze niż wskazania uwzględnione w raportach nr AOTM-OT-434-17/2013 , AOTM-OT-434-18/2013 i AOTM-OT-434-20/2013 przeprowadzono niezależne wyszukiwanie wytycznych odnośnie stosowania deksametazonu w nowotworach złośliwych (patrz rozdział 4. <i>Rekomendacje i wytyczne kliniczne</i>).
przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W związku, że oceniane wskazanie można traktować jako szersze niż wskazania uwzględnione w raportach nr AOTM-OT-434-17/2013 , AOTM-OT-434-18/2013 i AOTM-OT-434-20/2013 przeprowadzono niezależny przegląd literatury odnośnie stosowania deksametazonu w premedykacji i leczeniu wspomagającym u pacjentów z nowotworami złośliwymi. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi dowodami naukowymi opisano w rozdziale 5. <i>Wskazanie dowodów naukowych</i> .
aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	Dnia 15.01.2016 r., pismem znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, NFZ przekazał dane dotyczące refundacji w związku z wykonywanym zleceniem. Przekazane przez Fundusz dane nie odnosiły się do substancji czynnej będącej przedmiotem niniejszego opracowania. Ze względu na brak danych nie możliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinie do 5 ekspertów klinicznych. Opinie otrzymane od ekspertów przedstawiono w rozdziale 3.1 *Interwencja oceniana* i 3.2 *Alternatywne technologie medyczne*.

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Interwencja oceniana

Na rynku polskim refundowane są dwa preparaty zawierające **deksametazonu**:

- Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg, 20 szt. Kod EAN: 5909990170418;
- Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg, 20 szt. Kod EAN: 5909990170517;

Wskazania zarejestrowane zgodnie z ChPL to: choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami. Pomocniczo w kontroli obrzęku mózgu.

Zgodnie z aktualnym na dzień przekazania opracowania Obwieszczeniem MZ oba powyższe leki refundowane są we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz **w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych: „nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe – premedykacja”**.

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. otrzymały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski obu powyższych leków dnia 20 grudnia 1972 r. Ostatnia data przedłużenia pozwolenia to 12 grudnia 2008 roku.

źródło: ChPL Pabi-Dexamethason; Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86

Oprócz powyżej wymienionych refundowanych produktów leczniczych na terenie Polski brak innych leków zawierających deksametazonu w postaci doustnej, które są dopuszczone do obrotu.

źródło: Dz. Urz. Ministra Zdrowia z 2015, poz.15

Opinie ekspertów klinicznych:

1. Opinia Konsultanta Krajowego ds. onkologii klinicznej (Prof. dr hab. Maciej Krzakowski) otrzymana przez AOTMiT dnia 15.01.2016 r.:

„Wartość kortykosteroidów w postępowaniu wspomagającym u chorych na nowotwory (np. zapobieganie i zmniejszanie nasilenia nudności i wymiotów związanych z przeciwnowotworowym leczeniem, zapobieganie i zmniejszanie nasilenia odczynów nadwrażliwości związanych z stosowaniem niektórych leków cytotoksycznych, leczenie powikłań metabolicznych i wodno-elektrolitowych) jest udowodniona naukowo. Wskazania do stosowania kortykosteroidów są szczegółowo przedstawione w opracowaniu *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 (Leczenie wspomagające – red. Potemski P i Krzakowski M. 2013; tom I: 535-557 oraz zamieszczone piśmiennictwo) (...)*. Skuteczność w klinicznej praktyce jest wysoka (...). Postępowanie jest względnie bezpieczne, a niepożądane działania nie stanowią ograniczenia dla stosowania w klinicznej praktyce (...). Korzyści przewyższają ryzyko powikłań (...). Finansowanie z publicznych środków jest uzasadnione.”

2. Opinia Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii (Prof. Dr hab. Dariusz Wołowicz) otrzymana przez AOTMiT dnia 18.01.2016 r.:

„Udowodniona skuteczność, szczególnie w leczeniu przeciwwymiotnym, przedmiotowy (lek – *przyp. analityka*) jest składową standardów postępowania w profilaktyce przeciwwymiotnej i leczeniu wymiotów po lekach cytostatycznych (np. zalecenia MASCC i ESMO, *Roila F i wsp. Ann Oncol 2010; 21 suppl.5 v232-v243*) (...). Skuteczność przedmiotowej technologii jest ogólnie uznana (...). W dawkach stosowanych w tych wskazaniach bezpieczeństwo przedmiotowej technologii jest wysokie (...). Relacja (korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania – *przyp. analityka*) korzystna (...). Uważam finansowanie tej technologii ze środków publicznych za uzasadnione (...). **Deksametazon powinien być refundowany w całości (lek bezpłatny, a nie jak obecnie na ryczałt) nie tylko w leczeniu wspomagającym, ale też jako składnik programów cytostatycznych nowotworów!**”

Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości:

Rada Przejrzystości wydała opinię nr.: 394/2013 dnia 30.12.2013:

Wskazanie: nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe – premedykacja.

Opinia: „Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną deksametazon, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce

Produktu Leczniczego tj. we wskazaniach: nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe – premedykacja.”

Uzasadnienie: „Deksametazon, podobnie jak inne glikokortykosteroidy, działa m.in. przeciwzapalnie i przeciwobrzękowo, przez co zmniejsza ucisk guza na zakończenia nerwowe, co pośrednio przyczynia się do zmniejszenia bólu nowotworowego oraz nudności i wymiotów, zwłaszcza związanych z chemioterapią i radioterapią. W leczeniu wspomagającym nowotworów złośliwych jest glikokortykosteroidem z wyboru, ze względu na długotrwałe działanie (36-54 godzin po podaniu) i najmniejsze niepożądane działania mineralokortykoidowe (obrzęki, nadciśnienie). Dowody średniej jakości wskazują na skuteczność deksametazonu, jako dodatkowego leku wspomagającego w wymienionych wskazaniach. Jest on rekomendowany w przedmiotowym wskazaniu przez większość towarzystw krajowych i międzynarodowych. Lek jest powszechnie stosowany w praktyce klinicznej w Polsce, szczególnie w zespołach wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego i ucisku rdzenia kręgowego oraz bólach wynikających z niedrożności przewodu pokarmowego i bólach kostnych.”

W odniesieniu do innych zagadnień dotyczących problemu zdrowotnego oraz opinii ekspertów – patrz raporty nr **AOTM-OT-434-17/2013**, **AOTM-OT-434-18/2013** i **AOTM-OT-434-20/2013**.

3.2. *Alternatywne technologie medyczne*

Na podstawie wytycznych można stwierdzić, że komparator dla deksametazonu mogą stanowić inne leki z grupy kortykosteroidów (m. in. metyloprednizolon czy prednizon).

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego ds. onkologii klinicznej (Prof. dr hab. Maciej Krzakowski), „kortykosteroidy są niezbędnym elementem postępowania w omawianym wskazaniu”. Zdaniem Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii (Prof. Dr hab. Dariusz Wołowicz): „Inne leki przeciwwymiotne – jednak zgodnie z rekomendacjami cytowanymi wyżej (zalecenia MASCC i ESMO – *przyt.* *analitka*) wskazują jednoznacznie na konieczność zastosowania deksametazonu”.

Na podstawie opinii ekspertów wykorzystanych w raportach nr AOTM-OT-434-17/2013, AOTM-OT-434-18/2013 i AOTM-OT-434-20/2013 można stwierdzić, że komparator dla deksametazonu mogą stanowić inne leki z grupy kortykosteroidów.

Podsumowując komparator dla deksametazonu w rozpatrywanych wskazaniach mogą stanowić inne leki z grupy kortykosteroidów (m. in. metyloprednizolon czy prednizon).

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Należy zwrócić uwagę, że oceniane w ramach niniejszego opracowania wskazanie to „nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe – premedykacja” natomiast wcześniejsze raporty Agencji odnosiły się do następujących wskazań: „wspomaganie leczenia bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory”, „postępowanie wspomagające przy objawowych przerzutach w ośrodkowym układzie nerwowym”, „przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w zawiązku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi) oraz premedykacja przed stosowaniem taksoidów (docetaksel i paklitaksel) oraz pemetreksedu w ramach chemioterapii nowotworów złośliwych”. Można więc przyjąć, że aktualnie oceniane wskazanie dla deksametazonu jest szersze niż wskazania uwzględnione we wcześniejszych raportach Agencji, pomimo tego raporty nr **AOTM-OT-434-17/2013**, **AOTM-OT-434-18/2013** i **AOTM-OT-434-20/2013** należy traktować jako integralną część niniejszego opracowania. W celu zapoznania się ze szczegółowymi wytycznymi odnośnie poszczególnych wskazań należy odnieść się do następujących raportów Agencji, stanowiących załącznik do niniejszego opracowania:

- **leczenie bólu i powikłań radioterapii** - raport AOTM-OT-434-17/2013;
- **przerzuty do Ośrodkowego Układu Nerwowego** - raport AOTM-OT-434-18/2013;
- **profilaktyka i leczenie nudności i wymiotów** - raport AOTM-OT-434-20/2013.

W związku z poszerzeniem wskazań w stosunku do poprzednich raportów Agencji analitycy przeprowadzili niezależne wyszukiwanie wytycznych klinicznych obejmujące stosowanie deksametazonu w nowotworach złośliwych. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej:

- PUO – Polska Unia Onkologii (<http://www.puo.pl/>),
- PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<http://ptok.pl>),
- NCCN – National Comprehensive Cancer Network (<http://www.nccn.org/>),
- ESMO – European Society for Medical Oncology (<http://www.esmo.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach **18-20.01.2016 r.** W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono aktualne wytyczne kliniczne: PUO 2013-2015, ESMO 2010-2015 oraz NCCN 2015.

Informacje dotyczące deksametazonu zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do stosowania deksametazonu.

Wskazanie	Rekomendowane interwencje
Wytyczne NCCN (National Comprehensive Cancer Network) z 2015 r. dotyczące leczenia wspomagającego	
Ból nowotworowy u dorosłych	<p>W przypadku występowania <u>nudności</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy rozważyć inne możliwe przyczyny nudności (np. zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, chemioterapia, RT, hiperkalcemia) • rozważyć podanie prochlorperazyna lub metoklopramid lub haloperidolu • rozważyć podanie olanzapiny – w przypadku pacjentów z niedrożnością jelit • w przypadku utrzymujących się nudności (pomimo podawania leków) należy podać leki przeciwwymiotne • rozważyć dodanie antagonisty 5-HT₃ • rozważyć podanie deksametazonu. <p><u>Leki wspomagające leczenie bólu neuropatycznego</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwdepresyjne • leki przeciwdrgawkowe (np. gabapentyna, pregabalina) • leki stosowane miejscowo (np. lidokaina) • kortykosteroidy – zazwyczaj podaje się deksametazon.
Leki przeciwwymiotne	<p><u>Przeciwdziałanie ostrym i opóźnionym wymiotom</u></p> <p>W przypadku stosowania CTH w podaniu dożylnym o wysokim potencjale emetogennym rekomenduje się jedną z następujących opcji przed podaniem chemioterapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> Schemat obejmujący antagonistę NK-1 (aprepitant lub rolapitant lub fosaprepitant) + antagonistę 5-HT₃ + deksametazon Schemat obejmujący netupitant/palonosetron + deksametazon Schemat obejmujący olanzapina + palonosetron + deksametazon <p>W przypadku stosowania CTH w podaniu dożylnym o średnim potencjale emetogennym rekomenduje się jedną z następujących opcji przed podaniem chemioterapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> Schemat obejmujący antagonistę 5-HT₃ + deksametazon ± antagonistę NK-1 (aprepitant, fosaprepitant, rolapitant)

	<p>B. Schemat obejmujący netupitant/palonosetron + deksametazon</p> <p>C. Schemat obejmujący olanzapinę + palonosetron + deksametazon.</p> <p>W przypadku stosowania CTH w podaniu dożylnym o niskim lub minimalnym potencjale emetogennym rekomenduje się jedną z następujących opcji przed podaniem chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozpocząć podawanie przed chemioterapią • Deksametazon lub metoklopramid lub prochlorperazyna lub antagonistą 5-HT3.
Leczenie anemii wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Zmęczenie nowotworowe	<p>Leczenie pacjentów u schyłku życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - należy rozważyć podanie leków pobudzających (metylofenidat) jeśli wykluczono inne powody zmęczenia - należy rozważyć podanie kortykosteroidów (prednizonu lub deksametazonu).
Zaburzenia lękowe	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Krwiotwórcze czynniki wzrostu białych krwinek	<p>Przykłady wytycznych postępowania i schematy chemioterapii u pacjentów znajdujący się w grupie podwyższonego ryzyka gorączką neutropeniczną (>20%)</p> <p>- Chłoniaki nieziarnicze (NHL):</p> <ul style="list-style-type: none"> • DHAP (deksametazon, arabinozyd cytozyny, cisplatyna) – druga linia leczenia PTCL, DLBCL • Hyper-CVAD (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon) + rytuksymab <p>- Szpiczak mnogi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DT-PACE (deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd) • VTD-PACE (DT-PACE + bortezom b). <p><u>Źródła krwiotwórczych komórek macierzystych:</u> Zgromadzenie materiału wystarczającego do transplantacji wymaga uprzedniej stymulacji dawcy (mobilizacji). W przypadku allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych dawcom podawany jest filgrastym. Natomiast dawcy granulocytów przed allogenicznym przeszczepie otrzymują filgrastym oraz deksametazon.</p>
Opieka paliatywna	U pacjentów z krótką oczekiwaną długością życia (liczoną w tygodniach do miesięcy lub dniach do tygodni) należy rozważyć podanie środków pobudzających apetyt (m.in. octan megestrolu, deksametazon , olanzapina) w przypadku gdy zwiększenie łaknienia jest ważnym elementem jakości życia.
Prewencja i leczenie infekcji spowodowanych nowotworami	Oceny skuteczności deksametazonu w uzupełniającym leczeniu bakteryjnego zapalenia opon mózgowych dokonano w wielu badaniach. Jednak raportowano sprzeczne wyniki.
Chorzy na nowotwór (survivorship)	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
<p>Wytyczne PUO (Polska Unia Onkologii) z 2013 r. (poszczególne wskazania zaktualizowane w 2014 lub 2015 r.)</p>	
Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi (aktualizacja 2014)	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (aktualizacja 2014)	<p>Ogólne zasady postępowania w <u>pierwotnych nowotworach ośrodkowego układu nerwowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Leczenie chirurgiczne - Radioterapia (RT) - Chemioterapia - Leczenie ukierunkowane molekularnie: Bewacyzumab - Glukokortykoidy (najczęściej deksametazon) stosuje się niekiedy przed i po leczeniu chirurgicznym oraz u znacznej części chorych poddawanych RT. - Leki przeciwdrgawkowe - Inne metody leczenia wspomagającego: rehabilitacja ruchowa oraz (w razie konieczności) rehabilitacja mowy. <p><u>Pierwotne chłoniaki mózgu - terapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Leczenie chirurgiczne - Chemioterapia - Radioterapia (RT) - Leczenie paliatywne: chorzy powyżej 60. roku życia i w stopniu wydolności 3. lub niższym: leczenie skojarzone CMT (schemat CHOP ± dokałowo MTX i deksametazon) oraz RT całego mózgu.
Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia (aktualizacja 2014)	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Nowotwory układu pokarmowego (aktualizacja 2015)	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Rak piersi (aktualizacja 2014)	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Nowotwory kobiecego układu płciowego	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Nowotwory układu moczowo-płciowego	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .

wego	
Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Czerniaki skóry (aktualizacja 2014)	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Mięsaki kości (aktualizacja 2014)	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych (aktualizacja 2014)	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (aktualizacja 2014)	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Nowotwory u kobiet w ciąży	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Leczenie systemowe chorych w podeszłym wieku	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych	<u>Źródła krwiotwórczych komórek macierzystych:</u> W stanie spoczynkowym liczba krwiotwórczych komórek macierzystych we krwi jest bardzo mała. Zgromadzenie materiału wystarczającego do transplantacji wymaga uprzedniej stymulacji dawcy (mobilizacji), do czego wykorzystuje się czynniki wzrostu kolonii granulocytowych w monoterapii lub w skojarzeniu z CTH (drugi sposób stosuje się wyłącznie przy auto-HSCT). U chorych na chłoniaki w tym celu wykorzystuje się często protokoły stosowane w drugiej linii leczenia (np. DHAP — deksametazon, arabinozyd cytozyny, cisplatyna lub ICE — ifosfamid, karboplatyna, etopozyd).
Leczenie wspomagające (aktualizacja 2015)	<u>Leki przeciwwymiotne o wysokim wskaźniku terapeutycznym (podstawowe):</u> - Antagoniści 5-HT3 (dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron, palonosetron) - Antagoniści NK-1 (aprepitant) - Kortykosteroidy (deksametazon , metyloprednizolon). <u>Profilaktyczne postępowanie przeciwwymiotne w zależności od potencjału emetogennego chemioterapii:</u> - przy wysokim ryzyku nudności i wymiotów: antagonist 5-HT3 + deksametazon + antagonist NK-1 - przy średnim ryzyku nudności i wymiotów: antagonist 5-HT3 + deksametazon - przy niskim ryzyku nudności i wymiotów: deksametazon . <u>Leki stosowane w zespole kacheksji nowotworowej:</u> - Kortykosteroidy (deksametazon) - Progestageny (octan megestrolu i octan medroksyprogesteronu) - Kwas eikozapentaenowy - Leki prokinetyczne (metoklopramid, cisapryd, domperidon).
Postępowanie w bólach nowotworowych	<u>Leki uzupełniające w leczeniu przeciwbólowym (koanalgetyki):</u> - Leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, imipramina, mianseryna) - Leki przeciwdrgawkowe (kwas walproinowy, amizepin, klonazepam, gabapentyna, pregabalina) - Glikokortykosteroidy (deksametazon) - Inne leki (ketamina)
Wszczepialne systemy dostępu naczyniowego do podawania chemioterapii („porty dożylnie”)	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Rehabilitacja chorych na nowotwory	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Nowotwory układu krwiotwórczego	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Przewlekła białaczka szpikowa	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Czerwieńca prawdziwa	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Pierwotna mielofibroza	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Nadpłytkowość samoistna	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Mastocytoza	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne z eozynofilią i nieprawidłowościami genów PDGFRA, PDGFRB lub FGFR1	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Nowotwory mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Zespoły mielodysplastyczne	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Ostra białaczka szpikowa	Szczególne sytuacje kliniczne: <u>Ostra białaczka promielocytowa:</u> W przypadku wzrostu liczby WBC powyżej 5 g/l zalecane jest dołączenie deksametazonu w

	celu prewencji rozwoju zespołu różnicowania ADS (APL Differentiation Syndrome).
Nowotwory układu chłonnego	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne	<p><u>Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(-) poniżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Przedleczenie: prednizon - Indukcja I: prednizon, winkrystyna, daunorubicyna, PEG-Asparaginaza - Indukcja II (FLAM): fludarabina, cytarabina, mitoksantron - Indukcja II (miniFLAM): fludarabina, cytarabina, mitoksantron - Indukcja II (FLAM-CAMP): fludarabina, cytarabina, mitoksantron, alemtuzumab - Konsolidacja I: metotreksat, deksametazon, etopozyd - Konsolidacja II: cyklofosfamid, cytarabina, PEG-Asparaginaza - Konsolidacja III: metotreksat, deksametazon, etopozyd - Podtrzymywanie: prednizon, winkrystyna, daunorubicyna, merkaptopuryna, metotreksat - Podtrzymywanie po auto-HSCT: merkaptopuryna. <p><u>Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(-) powyżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Przedleczenie: deksametazon - Indukcja I: deksametazon, winkrystyna, daunorubicyna, PEG-Asparaginaza - Indukcja II: cyklofosfamid, cytarabina, merkaptopuryna - Konsolidacja I, II, III: metotreksat, cytarabina - Podtrzymywanie: prednizon, winkrystyna, daunorubicyna, merkaptopuryna, metotreksat - Podtrzymywanie po auto-HSCT: merkaptopuryna. <p><u>Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(+) poniżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Przedleczenie: prednizon - Indukcja I: prednizon, winkrystyna, daunorubicyna, imatynib - Konsolidacja I: metotreksat, deksametazon, etopozyd, imatynib - Konsolidacja II: cyklofosfamid, cytarabina, imatynib - Podtrzymywanie po auto-HSCT: imatynib lub dazatynib. <p><u>Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(+) powyżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Przedleczenie: deksametazon - Indukcja I: deksametazon, winkrystyna, imatynib - Konsolidacja I, III, V: metotreksat, asparaginaza, imatynib - Konsolidacja II, IV, VI: cytarabina, imatynib - Podtrzymywanie: imatyn b.
Przewlekła białaczka limfocytowa	<p>Szczególne sytuacje kliniczne: <u>Cytopenie autoimmunologiczne:</u></p> <p>W przypadku cytopenii o podłożu autoimmunologicznym, które mogą wystąpić nawet u 10–20% chorych w ciągu całego przebiegu choroby, postępowaniem z wyboru będzie korynkosteroidoterapia. W sytuacji stwierdzenia oporności należy rozważyć rozpoczęcie immuno- bądź immunochemioterapii z wykorzystaniem rytuksymabu. W razie utrzymywania się aktywnej hemolizy (AIHA) lub małopłytkowości (ITP), a także wtedy, gdy w obrazie klinicznym choroby dominuje hipersplenizm, postępowaniem z wyboru będzie splenektomia. W przypadku wystąpienia PRCA lub oporności na leczenie innych cytopenii autoimmunologicznych należy rozważyć zastosowanie cyklosporyny. W razie nieskuteczności wymienionych działań należy podjąć próbę leczenia systemowego ukierunkowanego na zahamowanie aktywności choroby zasadniczej za pomocą immunochemioterapii według schematu R-COP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub RCD (rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon).</p>
Chłoniaki strefy brzeżnej	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Makroglobulinemia Waldenströma/chłoniak limfoplazmocytowy	<p>Deksametazon w schemacie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RCD (rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon) jako jedna z opcji w pierwszej linii leczenia u objawowych chorych na makroglobulinemię Waldenströma - T-Dex (talidomid, deksametazon) jako jedna z opcji w kolejnej linii leczenia u chorych na makroglobulinemię Waldenströma.
Nowotwory z komórek plazmatycznych	<p><u>Trójlewkowe schematy indukujące zalecane u kandydatów do leczenia dużymi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Schemat CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) - Schemat VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) - Schemat PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) - Schemat VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon). <p>Leczeniem z wyboru szpiczaka plazmocytoowego opornego/nawrotowego z polineuropatią jest skojarzenie lenalidomidu z deksametazonem (schemat Len-dex).</p> <p><u>Szczególne sytuacje kliniczne: Niewydolność nerek:</u></p> <p>Podstawą każdej terapii w tej sytuacji klinicznej powinny być duże dawki deksametazonu. Schematem, który dotychczas wykazał najszybsze działanie i największą skuteczność w tym powikłaniu, a zatem powinien być traktowany jako leczenie z wyboru, jest skojarzenie deksametazonu z bortezomibem (schemat VD). Możliwe jest również podanie schematu CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon).</p>

	<p><u>Polineuropatia:</u> Leczeniem z wyboru opornego/nawrotowego PCM przebiegającego z polineuropatią jest skojarzenie lenalidomidu z deksametazonem (schemat Len-dex). Alternatywą dla takiego leczenia są schematy zawierające bendamustynę, która jest również lekiem zarejestrowanym w tym wskazaniu.</p> <p><u>Choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin:</u> Preferowaną metodą leczenia u chorych z grupy niskiego ryzyka powłok jest stosowanie HDMel i auto-HSCT, które pozwala na uzyskanie najwyższego odsetka odpowiedzi oraz najdłuższego czasu trwania remisji i prawdopodobnie czasu przeżycia chorych. W grupie pośredniego ryzyka (ok. 65% chorych) za leczenie z wyboru uważa się obecnie skojarzenie melfalanu z deksametazonem (schemat Mel-dex).</p>
Chłoniak grudkowy	R-FMD (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron, deksametazon) jest jednym ze schematów terapii rekomendowanej w drugiej i kolejnych liniach leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego.
Chłoniak z komórek płaszczca	Wysoce aktywnym schematem w grupie chorych z MCL jest również R-Hyper-CVAD (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon)/MA (metotreksat, cytarabina), ale wyniki uzyskiwane w różnych ośrodkach nie są powtarzalne (czas trwania remisji), a toksyczność leczenia jest wysoka (wtórne zespoły mielodysplastyczne/ostre białaczki szpikowe u 5% chorych).
Chłoniaki rozlane z dużych komórek B	Schematy Hyper-CVAD (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon), DHAP (deksametazon , cytarabina, cisplatyna) oraz DEXA-BEAM (deksametazon , karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan) są wśród schematów chemioterapii wykorzystywanych w leczeniu chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL).
Chłoniak Burkitta	<u>Chłoniak Burkitta</u> Programem o wysokiej aktywności udokumentowanej na podstawie największej jak dotąd liczby chorych dorosłych (n = 363) jest GMALL B-ALL/NHL 2002, który obejmuje 6 bloków 5-dniowej chemioterapii zawierającej MTX, cytarabinę, cyklofosfamid, ifosfamid, windezynę, doksorubicynę i deksametazon .
Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Białaczka włochatokomórkowa i inne rzadsze postacie białaczek limfoidalnych	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Pierwotne chłoniaki skóry	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Histiocytoza	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Chłoniak Hodgkina	W przypadku nawrotu lub opornej postaci HL standardem postępowania jest zastosowanie alternatywnej chemioterapii. Optymalny protokół chemioterapii drugiej linii powinien się cechować skutecznością przeciwnowotworową i niską toksycznością, szczególnie wobec krwiotwórczych komórek macierzystych, umożliwiając tym samym ich mobilizację i późniejsze przeszczepienie. Wobec braku badań randomizowanych trudno wskazać protokół chemioterapii, który miałby zdecydowaną przewagę nad pozostałymi. Do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej zalicza się schematy oparte na cisplatinie, takie jak DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), ASHAP (doksorubicyna, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), oraz na gemcytabinie: IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina), GVD (gemcytabina, winorelbina, pegylowana doksorubicyna), GDP (gemcytabina, deksametazon , cisplatyna). Ich toksyczność jest podobna, głównie hematologiczna oraz dotycząca przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).
Wytyczne ESMO (European Society for Medical Oncology) z lat 2010-2015 dotyczące leczenia wspomagającego	
Terapia duszności u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami – wytyczne ESMO z 2015 r.	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Centralny dostęp żylny w onkologii – wytyczne ESMO z 2015 r.	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Uszkodzenie błony śluzowej żołądkowo-jelitowej i ustnej – wytyczne ESMO z 2015 r.	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu w formie tabletek. Deksametazon w formie płukanki do jamy ustnej może jednak, zgodnie z opiniami ekspertów, może być stosowany w leczeniu zapalen jamy ustnej związanych z celowanym leczeniem przeciwnowotworowym.
Terapia symptomów opornych na leczenie u schyłku życia oraz stosowanie sedacji paliatywnej – wytyczne ESMO z 2014 r.	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Opieka paliatywna – wytyczne ESMO z 2014 r.	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .

Układ kostny u pacjentów onkologicznych – wytyczne ESMO z 2014 r.	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Nowotwory, ciąża i płodność – wytyczne ESMO z 2013 r.	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Wynacznienia spowodowane chemioterapią – wytyczne ESMO z 2012 r.	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Toksyczność sercowo-naczyniowa wywołana przez chemioterapię, terapia docelowa i radioterapia – wytyczne ESMO z 2012 r.	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Bóle nowotworowe – wytyczne ESMO z 2012 r.	Steroidy (najczęściej stosowany jest deksametazon) powinny być podawane od razu po otrzymaniu diagnozy radiologiczno-klinicznej na MSCC (przerzutowy ucisk na rdzeń kręgowy).
Środki stymulujące erytropoezę w leczeniu anemii u pacjentów onkologicznych – wytyczne ESMO z 2010 r.	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Zapobieganie nudnościom i wymiotom wywołanymi przez chemioterapię i radioterapię – wytyczne ESMO z 2010 r.	<p><u>Profilaktyka nudności i wymiotów</u> związanych ze stosowaniem CTH w podaniu dożylnym o <u>wysokim potencjale emetogennym</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Faza ostra (dzień 1): schemat obejmujący antagonistę 5-HT₃ + deksametazon + antagonistę NK-1 Faza opóźniona (dni 2-3): aprepitant (antagonista NK-1) + deksametazon. <p><u>Profilaktyka nudności i wymiotów</u> związanych ze stosowaniem CTH w podaniu dożylnym o <u>średnim potencjale emetogennym</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Faza ostra (dzień 1): antagonistę 5-HT₃ (preferowany palonosetron) + deksametazon Faza opóźniona (dni 2-3): deksametazon. <p><u>Profilaktyka nudności i wymiotów</u> związanych ze stosowaniem CTH w podaniu dożylnym o <u>niskim potencjale emetogennym</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Faza ostra (dzień 1): deksametazon Faza opóźniona (dni 2-3): brak profilaktyki. <p><u>Profilaktyka nudności i wymiotów</u> związanymi ze stosowaniem CTH w podaniu dożylnym o <u>minimalnym potencjale emetogennym</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak profilaktyki.
Gorączka neutropeniczna – wytyczne ESMO z 2010 r.	Rekomendacja nie wymienia deksametazonu .
Hematopoetyczne czynniki wzrostu – wytyczne ESMO z 2010 r.	<p>Przykłady wytycznych postępowania i schematy chemioterapii u pacjentów z ryzykiem gorączki neutropenicznej (20%):</p> <p>- <u>Chłoniaki niezłośliwe (NHL)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> DHAP (deksametazon, arabinozyd cytozyny, cisplatyna) RICE ICE CHOP-14

MTX – metotreksat; **RT** – radioterapia; **ALL** – ostre białaczki limfoblastyczne; **LBL** – chłoniaki limfoblastyczne; **CHOP** – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon; **PRCA** – czystoczerwonokrąwkowa aplazja szpiku; **WBC** – liczba białych krwinek; **HDMel** – wysokodawkowany melfalan; **auto-HSCT** – przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych; **PCM** – szpiczak plazmocytowy; **MCL** – chłoniak z komórek płaszczą; **GMALL** – German Multicenter Adult ALL Study Group; **HL** – chłoniak Hodgkina; **CTH** – chemioterapia; **DLBCL** – chłoniaki rozlane z dużych komórek B; **VTE** – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; **PTCL** – chłoniaki z obwodowych komórek T; **MSCC** – przerzutowy ucisk na rdzeń kręgowy.

Zgodnie z amerykańskimi wytycznymi **NCCN** z 2015 r. stosowanie deksametazonu jest zalecane w przypadku leczenia bólu nowotworowego, wymiotów i nudności, zmęczenia nowotworowego oraz w opiece paliatywnej, a także w leczeniu chłoniaków niezłośliwych (m. in. schemat: deksametazon/ arabinozyd/cytozyny/ cisplatyna czy cyklofosfamid/ doksorubicyna/ winkrystyna/ deksametazon) oraz szpiczaka mnogiego (m. in. schemat **deksametazon**/ talidomid/ cisplatyna/ doksorubicyna/ cyklofosfamid/ etopozyd).

Natomiast polskie wytyczne **PUO** z 2013 r. (aktualizowane w 2014 i 2015 r.) zalecają stosowanie **deksametazonu** w leczeniu nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, leczeniu uzupełniającym w bólach nowotworowych oraz w profilaktyce i leczeniu wspomagającym nudności i wymiotów. **Deksametazon** jest także zalecany jako składnik wielolekowych schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu chłoniaków: Hodgkina, Burkitta, rozlanych z dużych komórek B, z komórek płaszczą, grudkowego, limfoplazmocytozowego /makroglobulinemi Waldenströma; nowotworów z komórek plazmatycznych oraz przewlekłej białaczki limfocytowej. W przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaków limfoblastycznych deksametazon w zależności od m.in. wieku pacjenta jest stosowany albo w ramach premedykacji, indukcji lub konsolidacji. Wytyczne zalecają także podanie **deksametazonu** pacjentom z ostrą białaczką promielocytowa w przypadku wzrostu liczby białych krwinek.

Zgodnie z wytycznymi europejskimi **ESMO** z lat 2010-2015 r. stosowanie **deksametazonu** jest uzasadnione w przypadku bólu nowotworowego, profilaktyki nudności i wymiotów związanych ze stosowaniem chemioterapii, a także w leczeniu chłoniaków niezłaziennych (jako składnik chemioterapii wielolekowej).

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

Należy zwrócić uwagę, że oceniane w ramach niniejszego opracowania wskazanie to „nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe – premedykacja” natomiast wcześniejsze raporty Agencji odnosiły się do następujących wskazań: „wspomaganie leczenia bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory”, „postępowanie wspomagające przy objawowych przerzutach w ośrodkowym układzie nerwowym”, „przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w zawiązku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi) oraz premedykacja przed stosowaniem taksoidów (docetaksel i paklitaksel) oraz pemetreksedu w ramach chemioterapii nowotworów złośliwych”. Można więc przyjąć, że aktualnie oceniane wskazanie dla deksametazonu jest szersze niż wskazania uwzględnione we wcześniejszych raportach Agencji, pomimo tego raporty nr **AOTM-OT-434-17/2013**, **AOTM-OT-434-18/2013** i **AOTM-OT-434-20/2013** należy traktować jako integralną część niniejszego opracowania.

W związku z powyższym, dnia 18 stycznia 2016 r., analitycy przeprowadzili niezależne od wcześniejszych raportów przeszukanie w bazie Medline (dostęp przez PubMed). Na potrzeby niniejszego opracowania korzystano ze strategii wyszukiwania zaprojektowanej przez analityków Agencji. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji, interwencji oraz rodzajów badań, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem ocenianych punktów końcowych oraz komparatorów. W trakcie przeszukiwania nie ograniczono przedziału czasowego. Wykorzystana strategia wyszukiwania znajduje się w załączniku 8.2. *Strategie wyszukiwania publikacji.*

Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu na podstawie schematu PICOS.

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	pacjenci z nowotworami złośliwymi	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	deksametazon w leczeniu wspomagającym oraz premedykacji	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Komparator	nie ograniczono	-
Punkty końcowe	nie ograniczono	-
Typ badań	przeglądy systematyczne, metaanalizy	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Inne	publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim, publikacje dostępne w pełnym tekście	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia (m. in. abstrakty)

Strategia wyszukiwania zaimplementowaną została przez jednego analityka. W ramach wyszukiwania w bazie Medline uzyskano 35 wyników. Przegląd wyników wyszukiwania na etapie selekcji publikacji na każdym etapie wyszukiwania przeprowadziło niezależnie dwóch analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności między analitykami prowadzono dyskusję do osiągnięcia konsensusu. Ostatecznie do niniejszego opracowania włączono 15 publikacji. Wykluczenie publikacji miało miejsce głównie z powodu niewłaściwej interwencji. Uwzględniono jedynie publikacje dostępne w pełnym tekście w języku polskim lub angielskim.

Wyniki:

Autorzy publikacji **Shih 2007** opisują rolę kortykosteroidów w opiece paliatywnej. Kortykosteroidy są obecnie jednymi z najczęściej stosowanych leków w tym obszarze medycyny, jednak są też powszechnie stosowane także w innych – w leczeniu objawów związanych z nowotworami złośliwymi. Wśród nich wymieniane są: nudności i wymioty, depresja, zmęczenie, anoreksja oraz wyniszczenie. Autorzy publikacji wymieniają deksametazon jako lek stosowany w leczeniu bólu kości związanego z nowotworami, bólem związanym z uciskiem na rdzeń kręgowy (przez zmniejszenie obrzęku rdzenia), przerzutów do mózgu (zmniejszając przepuszczalność kapilar), w połączeniu z radioterapią całego mózgu (WBRT) wpływa na zwiększenie wydolności i sprawności mierzonych w skali Karnofsky'ego oraz polepsza wydolność neurologiczną. Obecnie podanie deksametazonu jest standardowym postępowaniem w przypadku guzów mózgu.

Autorzy publikacji **Glare 2004** przeprowadzili przegląd systematyczny badań pod kątem stosowania antymimetyków u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami. Autorzy publikacji wymieniają deksametazon jako jeden z leków powszechnie stosowanych w przypadku występowania **nudności i wymiotów**. W

publikacji przytoczono wynik retrospektywnego, kohortowego badania przeprowadzonego na 100 osobach, w którym stwierdzono 75% odsetek odpowiedzi dwuelkowej terapii (metoklopramid + deksametazon) u pacjentów z zaawansowanym nowotworem, z chronicznymi nudnościami i wymiotami.

Odnaleziono również przegląd systematyczny **Loblaw 2005** obejmujący diagnostykę i leczenie w przypadku **ucisku zewnątrzoponowego na rdzeń kręgowy występującego przy nowotworach złośliwych**. Autorzy przeszukali bazy Medline, Cancerlit oraz Cochrane Library do stycznia 2004 roku, wykorzystując następujące słowa kluczowe: „spinal cord compression, nerve compression syndromes, spinal cord neoplasms, clinical trial, meta-analysis, and systematic review”. Na podstawie włączonych do przeglądu badań autorzy stwierdzają, że pacjenci z uciskiem rdzenia kręgowego spowodowanym nowotworami, którzy otrzymywali wysokie dawki deksametazonu przed radioterapią w porównaniu do pacjentów otrzymujących niższe dawki lub nieotrzymujących deksametazonu wykazują większą poprawę stanu zdrowia, m. in. wyższy odsetek pacjentów chodzących w porównaniu do grupy nieotrzymującej deksametazonu (81% vs 63% w 3 miesiącu od radioterapii; $p=0,046$). Autorzy stwierdzają jednak również w przypadku wyższych dawek deksametazonu większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych niż w grupie otrzymującej niższe dawki lub nieotrzymującej deksametazonu. Podsumowując autorzy publikacji stwierdzają, że wysokodawkowa terapia deksametazonem może być skuteczna w poprawianiu stanu zdrowia pacjentów po radioterapii, lecz niesie ze sobą ryzyko poważnych działań niepożądanych, potrzeba jednak badań wysokiej jakości aby precyzyjnie ocenić relację korzyści do ryzyka. Pacjenci, którzy zachowują funkcje motoryczne nie wymagają stosowania deksametazonu, ale powinni być edukowani pod kątem symptomów ucisku na rdzeń kręgowy spowodowanego przez nowotwory. Odnaleziono również przegląd systematyczny napisany przez tego samego autora w roku 1998 (**Loblaw 1998**), wnioski z niego płynące są w pełni zbieżne z wnioskami z przeglądu z roku 2005. Wnioski z tych publikacji są zbieżne z wnioskami przedstawionymi bardziej szczegółowo w raporcie AOTM-OT-434-18/2013.

Publikacja **Shepherd 2002** traktuje o terapii **pemetreksedem** w leczeniu pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuc. Pemetreksed stosowany jest zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z cisplatyną, oksyplatyną czy gemcytabiną. Zgodnie z opisem autorów deksametazon stosowany jako **premedykacja** w dawce 4 mg co 12 godzin (w dniu podania chemioterapii oraz w dzień przed i dzień po chemioterapii) ma na celu **zapobieganie występowaniu wysypki**. Autorzy stwierdzają, że podczas stosowania premedykacji deksametazonem wysypka nigdy nie była przyczyną ograniczenia dawki czy przerwania terapii u żadnego z pacjentów.

Odnaleziono również informacje odnoszące się do nawracających **glejaków** u dorosłych (**Tatter 2002**). W publikacji tej wspomina się o deksametazonie stosowanym w najkrótszym czasie i najniższej skutecznej dawce jako o leku, który zapewnia **korzyści w niwelowaniu objawów choroby**. Deksametazon w wysokich dawkach (12-40 mg / doba) podawany doustnie lub dożylnie jest używany do redukcji objawów w przypadku guzów mózgu. Efekty są widoczne już po 24 godzinach od pierwszego podania leku, a największe nasilenie mają około 7 dnia terapii. Stosowanie deksametazonu powinno być zakończone najszybciej jak to możliwe (w zależności od nasilenia objawów). W przypadku stosowania wysokich dawek (16 i więcej mg) odstawianie leku powinno być stopniowe (redukcja o 2 mg do 3-7 dni), w pierwszej kolejności należy wyeliminować dawki wieczorne, w celu eliminacji bezsenności. Doustny deksametazon charakteryzuje się wysoką biodostępnością i zwykle jest bardziej kosztowo efektywny niż jego postać dożylna.

Na podstawie publikacji **Feuer 2000** można wnioskować, że stosowanie dożylnego (należy podkreślić, że nie jest to aktualnie refundowana w ocenianym wskazaniu postać leku) deksametazonu w dawce 6-16 mg może być skuteczne w przypadku **nieδροżności jelit w przypadku pacjentów z zaawansowanymi nowotworami ginekologicznymi i układu pokarmowego**. Stosowanie kortykosteroidów u tych pacjentów nie ma wpływu na przeżycie lecz może bardzo dobrze łagodzić objawy choroby.

Dodatkowo w odnalezionych publikacjach deksametazon wymieniany był jako **składnik chemioterapii stosowanej w leczeniu szpiczaka mnogiego**. Deksametazon w tym przypadku nie powinien być traktowany jako terapia wspomagająca czy premedykacja (wskazania oceniane), lecz jako składnik schematu leczenia. Z tego powodu odnalezione w tej materii informacje przedstawiono jedynie pobieżnie, celem wskazania jego powszechnego uznania w terapii nowotworów.

W publikacji **Morabito 2012** wskazuje się, że dla pacjentów ze szpiczakiem mnogim niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych najlepszym początkowym schematem leczenia jest terapia malfalanem i prednizonem w skojarzeniu z talidomidem, boretomezomibem lub lenalidomidem z deksametazonem. W publikacji **Brinthen 2012** deksametazon wymieniany jest jako dodatek, w małych lub dużych dawkach, do terapii lenalidomidem w przypadku chorych na szpiczaka mnogiego. Również w publikacji **Blade 2010** deksametazon wymieniany jest jako składnik terapii szpiczaka mnogiego: terapia młodszych pacjentów powinna obejmować m. in. schematy trójlekowe, np. bortezomib/talidomid/deksametazon i autologiczny przeszczep komórek macierzystych. W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych najlepszymi

schematami leczenia są: melfalan/prednizon/talidomid, melfalan/prednizon/bortezomib i lenalidomid/deksametazon. Publikacja **Kumar 2010** skupia się na przedstawieniu nowych grup leków stosowanych w terapii szpiczaka mnogiego. Zgodnie z tą publikacją można stwierdzić, że terapia indukcyjna talidomidem, boretzomibem czy lenalidomidem stosowana jest w skojarzeniu z deksametazonem. W publikacji z 2007 roku (**Bensinger 2007**) autorzy stwierdzają, że dane wyłaniające się z badań klinicznych sugerują, że starsze schematy leczenia, takie jak winkrystyna/adriamycyna/deksametazon nie są tak skuteczne w indukcji odpowiedzi jak schematy zawierające talidomid, bortezomib czy lenalidomid (które również stosuje się w skojarzeniu z kortykosteroidami, m. in. deksametazonem). Podobne wnioski można wyciągnąć z publikacji **Sonneveld 2003**, gdzie terapia winkrystyna/dokсорubicyna/deksametazon uznawana jest za terapię konwencjonalną, którą stosowano początkowo u pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim, a w późniejszych badaniach stosowaną ją również u nowozdiagnozowanych pacjentów. W publikacji tej stwierdza się również, że u nowozdiagnozowanych jak i nawrotowych pacjentów ze szpiczakiem mnogim monoterapia deksametazonem może indukować odpowiedź (przeżycie całkowite u nowozdiagnozowanych pacjentów zbliżone do terapii winkrystyna/dokсорubicyna/deksametazon). W powyższej publikacji wymieniane są również inne schematy leczenia zawierające deksametazon. Również w publikacji **Hussein 2002** przytacza się informacje o stosowaniu terapii skojarzonej talidomidem z deksametazonem.

W publikacji **Garcia-Manero 2000** przedstawiono schemat leczenia hyper-CVAD (cyklofosamid/winkrystyna/ dokсорubicyna/ deksametazon) zawierający w swym składzie deksametazon. Również w tym przypadku deksametazon nie powinien być traktowany jako terapia wspomagająca czy premedykacja (wskazania oceniane), lecz jako składnik schematu leczenia. Publikacja przedstawia wyniki stosowania powyższego schematu u chorych na ciężką białaczkę limfoblastyczną. Na podstawie powyższej publikacji można stwierdzić, że stosowanie powyższego schematu w terapii indukcyjnej jest skuteczne (91% całkowitych odpowiedzi). Autorzy publikacji przytaczają ponadto informację, że opisywany schemat (hyper-CVAD) jest stosowany i skuteczny również w innych nowotworach, m. in. zaawansowany chłoniak Burkitta, szpiczak mnogi czy chłoniak z komórek płaszczą.

Podsumowując na podstawie powyżej przytoczonej literatury można stwierdzić, że deksametazon jest powszechnie stosowany i skuteczny (szczególnie w terapii skojarzonej) m. in. w terapii szpiczaka mnogiego, ciężkiej białaczki limfoblastycznej, zaawansowanego chłoniaka Burkitta czy chłoniaka z komórek płaszczą.

5.2. Bezpieczeństwo stosowania

Patrz raporty nr **AOTM-OT-434-17/2013**, **AOTM-OT-434-18/2013** i **AOTM-OT-434-20/2013**.

Aktualizacja danych

o **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy uprzedzić o możliwości wystąpienia psychiatrycznych działań niepożądanych. Objawy występują zwykle w ciągu kilku dni lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Ryzyko ich wystąpienia zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki i długością leczenia, jednak wielkość dawki nie pozwala przewidzieć ciężkości i długości trwania reakcji. Większość objawów ustępuje po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu deksametazonu, może być jednak konieczne zastosowanie specyficznego leczenia. Należy zachęcić pacjentów i (lub) ich opiekunów do korzystania z porady lekarskiej gdy nastąpi pogorszenie objawów psychologicznych, szczególnie w przypadku obniżenia nastroju i wystąpienia myśli samobójczych.

Pacjentów i (lub) ich 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 zachować szczególną uwagę rozważając zastosowanie glikokortykosteroidów u pacjentów z aktywnymi postaciami chorób psychicznych z kręgu cyklofrenii, uwzględniając choroby depresyjne, maniakalno-depresyjne i psychozy steroidowe.

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

Źródło: ChPL Pabi-Dexamethason

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania substancji czynnej furosemid, w dniu 13.01.2016 r. dokonano przeszukania stron internetowych URPL i FDA.

[Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków \(FDA\)](#)

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków opublikowała komunikaty dotyczący produktu leczniczego Ozurdex (firmy Allergan Pharmaceuticals Ireland) zawierającego substancję czynną deksametazon. Produkt ten jest implantem do wstrzykiwania do oka – jest to więc inna forma podania leku (oraz miejsce podania) niż oceniany deksametazon podawany doustnie w formie tabletek. W związku z tym nie przedstawiono komunikatów dotyczących produktu leczniczego Ozurdex.

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm295117.htm>

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących deksametazonu na stronie URPL.

6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualny stan finansowania rozważanych produktów leczniczych zawierających deksametazon ze środków publicznych w Polsce w ramach obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych aktualnego na dzień 1 stycznia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86).

Tabela 4. Refundowane w Polsce leki zawierające substancję czynną dexamethasonum w ramach obowiązującego obwieszczenia MZ

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji
Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	5909990170418	81.2	nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe - premedykacja	2014-03-01	2 lata
Pabi-Dexamethason, tabl 1 mg	20 szt.	5909990170517	„Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego”		2014-03-01	2 lata

W tabeli poniżej przedstawiono poziom odpłatności pacjenta i płatnika publicznego za preparaty zawierające substancję czynną dexamethasonum.

Tabela 5. Poziom odpłatności pacjenta i NFZ za preparaty zawierające substancję czynną dexamethasonum

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	8,53	12,15	11,50	ryczałt	3,85
Pabi-Dexamethason, tabl 1 mg	20 szt.	17,06	22,99	22,99	ryczałt	3,20

[Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86]

6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Dnia 15.01.2016 r., pismem znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, NFZ przekazał dane dotyczące refundacji w związku z wykonywanym zleceniem. Przekazane przez Fundusz dane nie odnosiły się do substancji czynnej będącej przedmiotem niniejszego opracowania.

Ze względu na brak danych nie możliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

7. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną **deksametazon** we wskazaniu pozarejestrycyjnym: **nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające i premedykacja**. Zlecenie zostało przekazane na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.).

Należy zwrócić uwagę, że oceniane w ramach niniejszego opracowania wskazanie to „nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe – premedykacja” natomiast wcześniejsze raporty Agencji odnosiły się do następujących wskazań: „wspomaganie leczenia bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory”, „postępowanie wspomagające przy objawowych przerzutach w ośrodkowym układzie nerwowym”, „przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w zawiązku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi) oraz premedykacja przed stosowaniem taksoidów (docetaksel i paklitaksel) oraz pemetreksedu w ramach chemioterapii nowotworów złośliwych”. Można więc przyjąć, że aktualnie oceniane wskazanie dla deksametazonu jest szersze niż wskazania uwzględnione we wcześniejszych raportach Agencji, pomimo tego raporty nr **AOTM-OT-434-17/2013**, **AOTM-OT-434-18/2013** i **AOTM-OT-434-20/2013** należy traktować jako integralną część niniejszego opracowania.

Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy (łac. *neoplasma malignum*, ang. *cancer*) wykazuje duży stopień zaburzeń w zróżnicowaniu, dojrzwaniu i budowie tkankowej oraz komórkowej. Nie posiada torebki, rośnie szybko, naciekająco, niszczy zaatakowane tkanki. Wnika do naczyń, dając przerzuty odległe drogą chłonną lub krwionośną. Nie wycięty w granicach tkanek zdrowych, daje wznowy.¹

Nowotwory złośliwe po chorobach układu sercowo-naczyniowego stanowią drugą przyczynę zgonów w Polsce, powodując prawie 26% zgonów u mężczyzn i 23% u kobiet. W związku z powyższym wzrost zachorowań i umieralności z powodu nowotworów złośliwych notowany od lat powojennych oraz coraz większy wzrost zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe wśród osób poniżej 65 roku życia w przeciwieństwie do większości krajów europejskich stanowi jeden z najważniejszych problemów systemu opieki zdrowotnej w Polsce.²

Leczenie wspomagające to zapobieganie i leczenie powikłań choroby nowotworowej, a także komplikacji wywołanych stosowaną terapią przeciwnowotworową. Niektóre formy leczenia nowotworów, zwłaszcza te o charakterze radykalnym, a więc stosowanym z zamiarem wyleczenia chorego, mogą stanowić zbyt duże obciążenie dla organizmu chorego, który może wtedy doświadczyć wielu niepożądanych powikłań stosowanej terapii. Najczęstszymi powikłaniami radioterapii są: niedokrwistość, małopłytkowość, zakażenia grzybicze, zaburzenia termoregulacji (m.in. gorączka wywołana radioterapią), powikłania krążeniowe i oddechowe (popromienne zapalenie płuc, płyn w jamie opłucnej, płyn w jamie osierdza), powikłania żołądkowo-jelitowe (biegunka spowodowana uszkodzeniem nabłonka przewodu pokarmowego po radioterapii na obszar jamy brzusznej lub miednicy, popromienne zapalenie jelit ostre i przewlekłe, popromienne zapalenie przełyku), zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego (jamy ustnej, jelit: spowodowane najczęściej napromieniowaniem całego ciała), nudności i wymioty, zmiany skórne, obrzęk limfatyczny i inne. Leczenie wspomagające może poprawić jakość życia i pozwolić chorym na nowotwory spokojnie i godnie funkcjonować w trakcie choroby nowotworowej, może również stanowić element „terapii naprawczej” u chorych, którzy zakończyli leczenie onkologiczne ale zmagają się z szeregiem powikłań. W tym wypadku leczenie wspomagające skraca okres rekonwalescencji i pozwala chorym na szybszy powrót do swoich ról w rodzinie i społeczeństwie.

Przerzuty do mózgu są najczęściej rozpoznawanymi guzami śródczaszkowymi i najczęstszym powikłaniem neurologicznym rozsianej choroby nowotworowej (rozpoznaje się je około 10-krotnie częściej niż nowotwory pierwotne. Stwierdza się je u około 30% pacjentów z rozsianą chorobą nowotworową, w grupie pediatrycznej u około 10% chorych, u niemal połowy z nich stają się one bezpośrednią przyczyną śmierci). Podstawą rozpoznania i różnicowania są badania obrazowe (tomografia komputerowa, jądrowy rezonans magnetyczny), a w przypadkach wątpliwych — biopsja mózgu. W leczeniu przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego wykorzystuje się, w zależności od sytuacji klinicznej, chirurgię, radioterapię i chemioterapię. Każdy pacjent z klinicznymi objawami przerzutu do mózgu, zanim zostanie ostatecznie zakwalifikowany do leczenia onkologicznego, powinien otrzymać **kortykosteroidy**.

¹ Źródło: http://zdrowie.med.pl/onkologia/o_pojecia.html (data dostępu: 19.01.2016 r.)

² Źródło: Tuchowska P, Worach-Kardas H, Marcinkowski JT. Najczęstsze nowotwory złośliwe w Polsce – główne czynniki ryzyka i możliwości optymalizacji działań profilaktycznych. Probl Hig Epidemiol 2013, 94(2): 166-171.

Nudności to nieprzyjemne, niebolesne, subiektywne uczucie potrzeby wymiotowania. Natomiast **wymioty** to gwałtowne wyrzucenie treści żołądka przez usta w wyniku silnych skurczów mięśni brzucha i klatki piersiowej. Stwierdzono, iż występują one w następstwie chemioterapii i radioterapii z różnym nasileniem u 70-80% chorych. Ich nasilenie jest ściśle związane z potencjałem emetogennym zastosowanych leków. Nie leczone wpływają negatywnie na jakość życia pacjentów oraz na motywację pacjenta do dalszego leczenia, a także mogą prowadzić do odwodnienia oraz zaburzeń elektrolitowych, jak również długotrwałe zaburzenia odżywiania. Celem **terapii profilaktycznej** jest zapobieżenie wystąpienia nudności i wymiotów, związanych ze stosowaniem chemioterapii bądź radioterapii. Całkowite wyeliminowanie wymiotów typu wczesnego jest możliwe u ok. 80%, a wymiotów typu późnego u 40-50% chorych. Nudności można skutecznie kontrolować u ponad 50% chorych.

Oceniana technologia medyczna

Deksametazon – jest syntetycznym glikokortykosteroidem, fluorowaną pochodną prednizonu o długotrwałym i silnym działaniu przeciwzapalnym, przeciwalergicznym, immunosupresyjnym (zmniejsza gromadzenie się i adhezję do śródbłonna limfocytów, hamuje fagocytozę i rozpad lizosomów, zmniejsza liczbę limfocytów, eozynofili i monocytów, blokuje wydzielanie histaminy i leukotrienów, hamuje syntezę i uwalnianie wybranych cytokin, zmniejsza syntezę pozostałych mediatorów stanu zapalnego, zmniejsza obrzęk poprzez zmniejszanie przepuszczalności naczyń kapilarnych). Może być stosowany, gdy długotrwałe leczenie prednizonem powoduje nadciśnienie tętnicze lub obrzęki. Zmniejsza wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego oraz zwiększa wydalanie z moczem jonów wapnia.

Na rynku polskim refundowane są preparaty Pabi-Dexamethason, które refundowane są w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych: nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe – premedykacja. Z tego powodu preparatami będącymi przedmiotem oceny w niniejszym opracowaniu są:

- Pabi-Dexamethason (dexamethasonum) tabl. 500 µg, 20 tabl., EAN 5909990170418;
- Pabi-Dexamethason (dexamethasonum) tabl. 1 mg, 20 tabl., EAN 5909990170517.

Wyniki analizy klinicznej

Wnioski z niniejszego raportu są zgodne z wnioskami z wcześniejszych raportów – można stwierdzić, że deksametazon jest substancją o ogólnie uznanym, szerokim zastosowaniu i potwierdzonej skuteczności w ocenianych wskazaniach.

W związku z poszerzeniem wskazań w stosunku do poprzednich raportów Agencji analitycy przeprowadzili niezależne wyszukiwanie dowodów naukowych. Wyszukiwanie ograniczono do przeglądów systematycznych i metaanaliz. W ramach niniejszego opracowania uwzględniono 15 publikacji.

Odnalezione informacje, w przypadku terapii wspomagającej i premedykacji, ograniczają się głównie do stosowania deksametazonu w przypadku nudności i wymiotów oraz ucisku zewnątrzoponowego na rdzeń kręgowy. **Kortykosteroidy, w tym m. in. deksametazon, mają ogólnie uznane zastosowanie w powyższych wskazaniach.** Stosowanie deksametazonu w przytoczonych wskazaniach było szczegółowo oceniane przez Agencję w ramach raportów AOTM-OT-434-17/2013, AOTM-OT-434-18/2013 i AOTM-OT-434-20/2013, które w związku z tym, stanowią integralną część niniejszego opracowania.

Odnaleziono również informacje odnoszące się do stosowania deksametazonu u dorosłych pacjentów z nawracającymi giejakami jako leku, który zapewnia korzyści w niwelowaniu objawów choroby. Deksametazon może być również skuteczny w łagodzeniu objawów (niedrożność jeli) u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami ginekologicznymi i układu pokarmowego.

Oprócz tego na podstawie odnalezionej literatury można stwierdzić, że deksametazon jest powszechnie stosowany i skuteczny (szczególnie w terapii skojarzonej z innymi lekami) m. in. w terapii szpiczaka mnogiego, ciężkiej białaczki limfoblastycznej, zaawansowanego chłoniaka Burkitta czy chłoniaka z komórek płaszczka. Należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku powyższych terapii terapia deksametazonem nie powinna być utożsamiana z terapią wspomagającą czy premedykacją, deksametazon w tym przypadku stanowi pełnoprawny składnik terapii skojarzonej (wykazano jego skuteczność nawet w monoterapii).

Dodatkowo poniżej przedstawiono podsumowanie analizy klinicznej z raportów **AOTM-OT-434-17/2013**, **AOTM-OT-434-18/2013** i **AOTM-OT-434-20/2013**.

Leczenie bólu i powikłań radioterapii (podsumowanie raportu AOTM-OT-434-17/2013):

Kortykosteroidy (przyjmowane doustnie lub pozajelitowo) mają uznane zastosowanie w profilaktyce i leczeniu bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory.

W badaniu randomizowanym (Wong 2006) porównującym skuteczność ondansetronu skojarzonego z deksametazonem z samym ondansetronem w uzyskaniu kontroli nudności spowodowanych radioterapią wykazano, że terapia skojarzona może zapewnić lepszą kontrolę nad wymiotami wywołanymi

napromieniowaniem niż terapia samym ondansetronem. Mianowicie, zaobserwowano sprzyjający trend na korzyść ondansetronu skojarzonego z deksametazonem pod względem **pełnej kontroli nudności** – 50% vs 38%; $p = 0,06$. Nie zanotowano natomiast istotnej różnicy pod względem: pełnej kontroli wymiotów – 78% vs 71%; $p = 0,14$, częściowej lub lepszej kontroli wymiotów – 91% vs 86%; $p = 0,13$ oraz średniej oceny nudności w czasie okresu profilaktycznego – 0,24 vs 0,32; $p = 0,08$. Nie było również istotnej różnicy w proporcji pacjentów stosujących „ratownicze” środki przeciwwymiotne – 10% vs 15%; $p = 0,2$.

W badaniu II fazy (Hird 2009) wykazano, że deksametazon jest skuteczną interwencją, która może być stosowana w profilaktyce wywoływanych radioterapią napadów bólowych u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości. Całkowita częstość występowania napadów bólowych u badanych pacjentów wyniosła 22% w ciągu 10 dni od przyjęcia radioterapii. Najwięcej (55% spośród wszystkich) napadów bólowych miało miejsce w dniu 5 (ze względu na okres półtrwania deksametazonu wynoszący 36-54 h jego największej skuteczności można się spodziewać w ciągu 2 dni od podania, a ostatnią dawkę pacjenci przyjęli dnia 3 rano). W dniach 1-5 brak napadów bólowych obserwowano u 83% pacjentów (34/41), a w dniach 6-10 u 95% (39/41). Dla potwierdzenia wyników konieczne jest przeprowadzenie badań randomizowanych.

W zakresie powikłań radioterapii odnalezione dowody naukowe dotyczą łagodzenia negatywnych następstw radioterapii w postaci nudności i wymiotów. W większości publikacji podkreślono, że najbardziej skuteczną dostępną obecnie opcją leczenia przeciwwymiotnego, zwłaszcza u chorych otrzymujących leczenie o znacznym potencjale wywoływania wymiotów, jest trójtęradia terapia ondansetron+**deksametazon**+aprepitant. Można przy tym zauważyć, że odnalezione dowody naukowe są relewantne dla oceny zasadności stosowania deksametazonu w ramach **przeciwdziałania nudnościom i wymiotom w zawiązku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwymiotnymi)**.

Do działań niepożądanych deksametazonu należą hiperglikemia, bezsenność, zaparcia oraz utrudnione gojenie ran.

Przerzuty do Ośrodkowego Układu Nerwowego (podsumowanie raportu AOTM-OT-434-18/2013):

Nieleczony ucisk zewnątrzoponowy na rdzeń kręgowy ostatecznie może doprowadzić do paraliżu i nietrzymania zwieraczy. Kortykosteroidy są uważane za pierwszą linię leczenia dla większości osób z zewnątrzoponowym uciskiem rdzenia kręgowego. Podawane są w celu zmniejszenia guza i obrzęku rdzenia kręgowego i mogą mieć potencjał antynowotworowy. Zaleca się podawanie kortykosteroidów jak najszybciej po diagnozie zewnątrzoponowej kompresji, w celu stabilizacji deficytów neurologicznych, do czasu rozpoczęcia bardziej ukierunkowanego leczenia.

W leczeniu objawów przerzutów do mózgu wykorzystuje się przede wszystkim kortykosteroidy (głównie deksametazon i metyloprednizolon) i leki przeciwdrgawkowe. Kortykosteroidy podawane są do czasu uzyskania diagnozy, w celu złagodzenia objawów związanych z obrzękiem u około 2/3 pacjentów. Przytoczono wyniki badania Vecht et al. wskazujące, że pacjenci przyjmujący dawkę deksametazonu 16 mg / dzień wykazywali większą poprawę w skali Karnofsky'ego w stosunku do dawki 4 czy 8 mg / dzień. Dodatkowo zwrócono uwagę na fakt, że najlepsze wyniki obserwowano w grupie, która przyjmowała dawkę 16 mg / dzień i odstawiła całkowicie deksametazon po 28 dniach. Wynika stąd, że największe korzyści przynosi początkowe podanie deksametazonu (jego działanie przeciwzapalne) i następnie obniżanie dawki (w celu uniknięcia działań niepożądanych). Powszechnie stosowany jest schemat: 10 mg i.v. a następnie co 6-8 godzin 4-6 mg p. o., jednak leczenie należy stosować u pacjentów symptomatycznych, ze względu na możliwe działania niepożądane.

Kortykosteroidy są stosowane rutynowo w leczeniu zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego spowodowanego pierwotnymi lub przerzutowymi guzami mózgu. Lecz niestety ich skuteczność kliniczna nie została formalnie przetestowana w stosunku do leków niesteroidowych w randomizowanych badaniach klinicznych. Większość badań na podstawie, których można wnioskować o skuteczności kortykosteroidów nie ma prawidłowo określonej metodologii oraz kryteriów oceny odpowiedzi. Można stwierdzić, że deksametazon jest skuteczny w leczeniu wspomagającym, przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, ukierunkowane terapie, takie jak resekcja i radioterapia (uwzględniając poruszanie się, funkcje pęcherza moczowego, lub ból jako funkcjonalne miary wyniku). Wszystkie badania nad leczeniem ucisku rdzenia kręgowego zgadzają się w odniesieniu do konieczności wczesnej diagnostyki i leczenia – z tego powodu tak ważne jest szybkie wdrożenie leczenia.

Dodatkowo odnaleziono informację o stosowaniu deksametazonu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chemicznego zapalenia opon mózgowych, które jest częstym powikłaniem związanym z dooponową terapią cytarabiną, stosowaną w leczeniu przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych.

Podawanie steroidów związane jest z wystąpieniem potencjalnych poważnych efektów ubocznych, ryzyko to powiązane jest z łączną dawką i długością leczenia. Odnotowywano hiperglikemię, zakażenia przewodu pokarmowego, owrzodzenia, miopatię proksymalną, obrzęki obwodowe, zwiększenie masy ciała, psychozy, czkawkę, intensywne mrowienie i pieczenie w kroczu oraz śmierć.

Profilaktyka i leczenie nudności i wymiotów (podsumowanie raportu AOTM-OT-434-20/2013):

Autorzy pracy *Phillips 2010* wskazali, iż ogólna wiedza na temat najbardziej efektywnej terapii przeciwwymiotnej w populacji dzieci do 18 r.ż. jest niekompletna. Ponadto stwierdzają, iż wyniki przeglądu sugerują, że terapia z zastosowaniem antagonisty receptora 5-HT₃ z dodatkiem deksametazonu jest skuteczna u pacjentów do 18 r.ż. otrzymujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym.

Autorzy przeglądu *Ionanidis 2000* stwierdzili, iż deksametazon jest skuteczny w ochronie przed wymiotami zarówno w fazie ostrej jak i opóźnionej.

W opinii autorów randomizowanego badania *Wong 2006* dodatek deksametazonu do antagonistów 5-HT₃ może mieć korzystny wpływ na kontrolę nudności i wymiotów, związanych z radioterapią.

Należy zwrócić uwagę, że w publikacjach *Phillips 2010*, *Ionanidis 2000* uwzględniono wyniki badań obejmujące podanie dożylnie jak i doustnie deksametazonu. Natomiast w publikacji *Wong 2006* droga podania leku nie została doprecyzowana.

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W związku z poszerzeniem wskazań w stosunku do poprzednich raportów Agencji analitycy przeprowadzili niezależne wyszukiwanie wytycznych klinicznych obejmujące stosowanie deksametazonu w nowotworach złośliwych. Odnaleziono rekomendacje kliniczne dotyczących stosowania deksametazonu w nowotworach złośliwych przedstawione przez NCCN, PUO/PTOK oraz ESMO.

Na podstawie wytycznych można stwierdzić, że stosowanie deksametazonu w terapii nowotworów złośliwych jest zalecane. Deksametazon jest substancją powszechnie stosowaną w leczeniu wspomagającym oraz premedykacji (oceniane wskazania). Dodatkowo wytyczne wskazują na stosowanie deksametazonu w ramach schematów leczenia wielu nowotworów, nie jako leczenie wspomagające czy premedykacja, lecz jako składnik wielu schematów chemioterapii.

Natomiast polskie wytyczne **PUO** z 2013 r. (aktualizowane w 2014 i 2015 r.) zalecają stosowanie **deksametazonu** w leczeniu nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, leczeniu uzupełniającym w bólach nowotworowych oraz w profilaktyce i leczeniu wspomagającym nudności i wymiotów. **Deksametazon** jest także zalecany jako składnik wielolekowych schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu chłoniaków: Hodgkina, Burkitta, rozlanych z dużych komórek B, z komórek płaszczka, grudkowego, limfoplazmocytozowego /makroglobulinemi Waldenströma; nowotworów z komórek plazmatycznych oraz przewlekłej białaczki limfocytowej. W przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaków limfoblastycznych deksametazon w zależności od m.in. wieku pacjenta jest stosowany albo w ramach premedykacji, indukcji lub konsolidacji. Wytyczne zalecają także podanie **deksametazonu** pacjentom z ostrą białaczką promielocytowa w przypadku wzrostu liczby białych krwinek.

Zgodnie z wytycznymi europejskimi **ESMO** z lat 2010-2015 r. stosowanie **deksametazonu** jest uzasadnione w przypadku bólu nowotworowego, profilaktyki nudności i wymiotów związanych ze stosowaniem chemioterapii, a także w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (jako składnik chemioterapii wielolekowej).

Zgodnie z amerykańskimi wytycznymi **NCCN** z 2015 r. stosowanie deksametazonu jest zalecane w przypadku leczenia bólu nowotworowego, wymiotów i nudności, zmęczenia nowotworowego oraz w opiece paliatywnej, a także w leczeniu chłoniaków nieziarniczych oraz szpiczaka mnogiego (jako składnik schematów leczenia).

Dodatkowo poniżej przedstawiono podsumowanie rekomendacji i wytycznych klinicznych odnalezionych w ramach raportów **AOTM-OT-434-17/2013**, **AOTM-OT-434-18/2013** i **AOTM-OT-434-20/2013**.

Leczenie bólu i powikłań radioterapii (podsumowanie raportu AOTM-OT-434-17/2013).

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania deksametazonu jako leku wspomagającego w leczeniu bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory. **Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne były pozytywne.**

Do zastosowania deksametazonu jako leku wspomagającego **w leczeniu bólu** u pacjentów z nowotworem odniosły się 3 instytucje: europejskie European Association of Urology (EAU 2013), European Society of Medical Oncology (ESMO 2012) oraz kanadyjskie Alberta Health Services (AHS 2010).

Z kolei do stosowania deksametazonu jako leku wspomagającego **w leczeniu powikłań radioterapii** odniosło się 6 instytucji. Kanadyjska Guidelines and Protocols Advisory Committee (GPAC 2011) zaleca deksametazon jako jedną z opcji postępowania w duszności u pacjentów oraz podczas opieki paliatywnej przy nudnościach i wymiotach. Europejskie EAU 2013 zaleca stosowanie deksametazonu u pacjentów, u których występują wymioty w terapii skojarzonej z antagonistą receptora 5-HT₃ oraz zaleca profilaktyczne stosowanie deksametazonu w terapii skojarzonej z antagonistami receptora 5-HT₃ u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia wymiotów spowodowanych radioterapią, podobnie jak międzynarodowy konsensus panelu ekspertów z roku 2006 (American Society of Clinical Oncology, ASCO; Cancer Care Ontario, CCO;

Clinical Oncology Society of Australia, COSA; European Oncology Nursing Society; EONS; European Society of Medical Oncology, ESMO; Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC; National Comprehensive Cancer Network, NCCN; Oncology Nursing Society, ONS i South African Society of Medical Oncology, SASMO). Z kolei panel ekspertów z roku 2009 (ESMO, MASCC), belgijskie Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE 2012) i amerykańskie ASCO 2011 zalecają profilaktyczne stosowanie deksametazonu w terapii skojarzonej z antagonistami receptora 5-HT₃ u pacjentów nie tylko z wysokim ale również umiarkowanym ryzykiem wystąpienia wymiotów spowodowanych radioterapią.

Przerzuty do Ośrodkowego Układu Nerwowego (podsumowanie raportu AOTM-OT-434-18/2013).

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania deksametazonu w przypadku leczenia pacjentów z przerzutami do Ośrodkowego Układu Nerwowego. **Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne były pozytywne**, większość ograniczała populację, do pacjentów z chorobą objawową. W przypadku braku objawów większość rekomendacji nie zalecała stosowania kortykosteroidów.

Profilaktyka i leczenie nudności i wymiotów (podsumowanie raportu AOTM-OT-434-20/2013).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do profilaktyki oraz leczenia nudności i wymiotów związanych ze stosowaniem chemioterapii o średnim oraz wysokim potencjale emetogennym, a także radioterapii.

We wszystkich wytycznych, w przypadku stosowania chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym **rekomendowana jest trójlekowa terapia złożona z 5-HT₃, kortykosteroidu (wg. wszystkich odnalezionych wytycznych preferowany jest deksametazon) oraz antagonisty receptora NK-1.**

W odniesieniu do chemioterapii o średnim potencjale emetogennym, **wszystkie wytyczne rekomendują terapię dwulekową składającą się z: antagonisty receptora 5-HT₃ oraz kortykosteroidu (deksametazonu)**. Wytyczne PUO z 2013 roku wskazują, iż wyjątek stanowią schematy z doksorubicyną lub epirubicyną i cyklofosfamidem (wysokie ryzyko wystąpienia nudności i wymiotów ostrych i późnych), w przypadku których zaleca się leczenie przeciwwymiotne identyczne ze stosowanym w chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym.

W przypadku chemioterapii o niskim potencjale emetogennym, **wszystkie wytyczne rekomendują stosowanie kortykosteroidu (deksametazonu)**.

W odniesieniu do nudności i wymiotów związanych z radioterapią, wytyczne zalecają stosowanie antagonistów receptora 5-HT₃ i kortykosteroidów. Wytyczne PUO z 2013 roku, wskazują, iż profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych - antagonistów receptora 5-HT₃ i kortykosteroidów - jest wskazane jedynie w przypadku radioterapii o wysokim potencjale emetogennym (w praktyce w napromienianiu całego ciała). W pozostałych przypadkach leczenie zapobiegawcze oparte na stosowaniu kortykosteroidów, metoklopramidu, leków przeciwhistaminowych, benzodiazepin oraz, w razie niepowodzenia, również inhibitorów receptora 5-HT₃ powinno być podejmowane jedynie u chorych, u których występują dolegliwości.

Opinie ekspertów

Eksperci kliniczni, którzy wypowiedzieli się w związku z niniejszym raportem byli jednogłośnie za zasadnością finansowania deksametazonu w ocenianych wskazaniach.

Według opinii ekspertów (raporty nr **AOTM-OT-434-17/2013**, **AOTM-OT-434-18/2013** i **AOTM-OT-434-20/2013**) w przypadku braku finansowania deksametazonu ze środków publicznych będzie on nadal stosowany w rozpatrywanych wskazaniach, ze względu na brak zamienników dla glikokortykosteroidów, a długotrwałe stosowanie prednizonu może wiązać się ze zwiększonym ciśnieniem tętniczym oraz obrzękami.

8. Załączniki

8.1. Wczesniejsze opracowania Agencji

Raport nr **AOTM-OT-434-17/2013**. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Deksametazon we wskazaniu: wspomaganie leczenia bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory. Warszawa, 16 października 2013 r.

Raport nr **AOTM-OT-434-18/2013**. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Deksametazon i furosemid we wskazaniu: postępowanie wspomagające przy objawowych przerzutach w ośrodkowym układzie nerwowym. Warszawa, 14 listopada 2013 r.

Raport nr **AOTM-OT-434-20/2013**. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego. 1. Aprepitant we wskazaniu: wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu - profilaktyka; 2. Deksametazon we wskazaniach: przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w zawiązku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi) oraz premedykacja przed stosowaniem taksoidów (docetaksel i paklitaksel) oraz pemetreksedu w ramach chemioterapii nowotworów złośliwych. Warszawa, 12 grudnia 2013 r.

8.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania – PubMed (Medline), na dzień 18.01.2016

zapytanie	liczba
Search "Neoplasms"[Mesh]	2 747 466
Search (((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR Tumor*[Title/Abstract]) OR Cancer*[Title/Abstract]) OR Neoplasia*[Title/Abstract]	2 120 911
Search (((((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR Tumor*[Title/Abstract]) OR Cancer*[Title/Abstract]) OR Neoplasia*[Title/Abstract])) OR "Neoplasms"[Mesh])	3 282 322
Search (((((((((((Dexamethason*[Title/Abstract]) OR Methylfluorprednisolon*[Title/Abstract]) OR Hexadecadrol*[Title/Abstract]) OR Decameth*[Title/Abstract]) OR Decaspray*[Title/Abstract]) OR Oradexon*[Title/Abstract]) OR Dexpak*[Title/Abstract]) OR Hexadrol*[Title/Abstract]) OR Maxidex*[Title/Abstract]) OR Millicorten*[Title/Abstract]) OR Decaject*[Title/Abstract]) OR Dexasone*[Title/Abstract])	49 025
Search "Dexamethasone"[Mesh]	45 668
Search ("Dexamethasone"[Mesh]) OR (((((((((((Dexamethason*[Title/Abstract]) OR Methylfluorprednisolon*[Title/Abstract]) OR Hexadecadrol*[Title/Abstract]) OR Decameth*[Title/Abstract]) OR Decaspray*[Title/Abstract]) OR Oradexon*[Title/Abstract]) OR Dexpak*[Title/Abstract]) OR Hexadrol*[Title/Abstract]) OR Maxidex*[Title/Abstract]) OR Millicorten*[Title/Abstract]) OR Decaject*[Title/Abstract]) OR Dexasone*[Title/Abstract])	62 654
Search malignan*[Title/Abstract]	449 325
Search (malignan*[Title/Abstract]) AND (((((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR Tumor*[Title/Abstract]) OR Cancer*[Title/Abstract]) OR Neoplasia*[Title/Abstract])) OR "Neoplasms"[Mesh])	389 161
Search (((((((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]))) OR ((Search (((Meta-Analysis or "Meta Analysis" or MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])))	2 127 391
Search (((("Dexamethasone"[Mesh]) OR (((((((((((Dexamethason*[Title/Abstract]) OR Methylfluorprednisolon*[Title/Abstract]) OR Hexadecadrol*[Title/Abstract]) OR Decameth*[Title/Abstract]) OR Decaspray*[Title/Abstract]) OR Oradexon*[Title/Abstract]) OR Dexpak*[Title/Abstract]) OR Hexadrol*[Title/Abstract]) OR Maxidex*[Title/Abstract]) OR Millicorten*[Title/Abstract]) OR Decaject*[Title/Abstract]) OR Dexasone*[Title/Abstract]))) AND ((malignan*[Title/Abstract]) AND (((((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR Tumor*[Title/Abstract]) OR Cancer*[Title/Abstract]) OR Neoplasia*[Title/Abstract])) OR "Neoplasms"[Mesh])))	1 255
Search (((((((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]))) OR ((Search (((Meta-Analysis or "Meta Analysis" or MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))) AND (((("Dexamethasone"[Mesh]) OR (((((((((((Dexamethason*[Title/Abstract]) OR Methylfluorprednisolon*[Title/Abstract]) OR Hexadecadrol*[Title/Abstract]) OR Decameth*[Title/Abstract]) OR	205

Decaspray*[Title/Abstract] OR Oradexon*[Title/Abstract] OR Dexpak*[Title/Abstract] OR Hexadrol*[Title/Abstract] OR Maxidex*[Title/Abstract] OR Millicorten*[Title/Abstract] OR Decaject*[Title/Abstract] OR Dexasone*[Title/Abstract])) AND ((malignan*[Title/Abstract] AND (((((Neoplasm*[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Neoplasia*[Title/Abstract])) OR "Neoplasms"[Mesh])))	
((premedicat*[Title/Abstract] OR "Premedication"[Mesh]) OR ((adjuvant*[Title/Abstract] OR ((palliat*[Title/Abstract] OR support*[Title/Abstract] OR "Hospices"[Mesh])))	1 297 657
Search (((((premedicat*[Title/Abstract] OR "Premedication"[Mesh]) OR ((adjuvant*[Title/Abstract] OR ((palliat*[Title/Abstract] OR support*[Title/Abstract] OR "Hospices"[Mesh]))) AND (((((((((((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR "Review" [Publication Type])) OR ((Search ((Meta-Analysis or "Meta Analysis" or MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))) AND (((("Dexamethasone"[Mesh] OR (((((((((((Dexamethason*[Title/Abstract] OR Methylfluorprednisolon*[Title/Abstract] OR Hexadecadrol*[Title/Abstract] OR Decameth*[Title/Abstract] OR Decaspray*[Title/Abstract] OR Oradexon*[Title/Abstract] OR Dexpak*[Title/Abstract] OR Hexadrol*[Title/Abstract] OR Maxidex*[Title/Abstract] OR Millicorten*[Title/Abstract] OR Decaject*[Title/Abstract] OR Dexasone*[Title/Abstract])) AND ((malignan*[Title/Abstract] AND (((((Neoplasm*[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Neoplasia*[Title/Abstract])) OR "Neoplasms"[Mesh])))	35

8.3. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania ocenianych technologii medycznych

Pismo NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB.

9. Piśmiennictwo

ChPL	
ChPL Pabi-Dexamethason	http://leki.urpl.gov.pl/files/25_PabiDexamethason_tabl_1_500.pdf (data dostępu 11.01.2016 r.)
Skuteczność kliniczna	
Bensinger 2007	Bensinger W.; Initial Therapy of Multiple Myeloma in Patients who are Candidates for Stem Cell Transplantation.; Curr Treat Options Oncol. 2007 Apr;8(2):135-43.
Blade 2010	Bladé J, C beira MT, Fernández de Larrea C, Rosiñol L.; Multiple myeloma.; Ann Oncol. 2010 Oct;21 Suppl 7:vii313-9. doi: 10.1093/annonc/mdq363.
Bringhen 2012	Bringhen S, Gay F, Pautasso C, Cerrato C, Boccadoro M, Palumbo A.; Evaluation of the pharmacokinetics, preclinical, and clinical efficacy of lenalidomide for the treatment of multiple myeloma; Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012 Sep;8(9):1209-22. doi: 10.1517/17425255.2012.712685. Epub 2012 Aug 3.
Feuer 2000	Feuer DJ, Broadley KE.; Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer.; Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001219.
Garcia-Manero 2000	Garcia-Manero G, Kantarjian HM.; The hyper-CVAD regimen in adult acute lymphocytic leukemia.; Hematol Oncol Clin North Am. 2000 Dec;14(6):1381-96, x-xi.
Glare 2004	Glare P, Pereira G, Kristjanson LJ, Stockler M, Tattersall M.; Systematic review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced cancer.; Support Care Cancer. 2004 Jun;12(6):432-40. Epub 2004 Apr 24.
Hussein 2002	Hussein MA ¹ , Juturi JV, Lieberman I.; Multiple myeloma: present and future.; Curr Opin Oncol. 2002 Jan;14(1):31-5.
Kumar 2010	Kumar L, Verma R, Radhakrishnan VR.; Recent advances in the management of multiple myeloma.; Natl Med J India. 2010 Jul-Aug;23(4):210-8.
Loblaw 1998	Loblaw DA, Laperriere NJ.; Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline.; J Clin Oncol. 1998 Apr;16(4):1613-24.
Loblaw 2005	Loblaw DA, Perry J, Chambers A, Laperriere NJ.; Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group.; J Clin Oncol. 2005 Mar 20;23(9):2028-37.
Morabito 2010	Morabito F, Recchia AG, Mazzone C, Gentile M.; Targeted Therapy of Multiple Myeloma: The Changing Paradigm at the Beginning of the New Millennium; Curr Cancer Drug Targets. 2012 Sep;12(7):743-56.
Shepherd 2002	Shepherd FA.; Pemetrexed in the treatment of non-small cell lung cancer.; Semin Oncol. 2002 Dec;29(6 Suppl 18):43-8.
Shih 2007	Shih A, Jackson KC 2nd.; Role of corticosteroids in palliative care.; J Pain Palliat Care Pharmacother. 2007;21(4):69-76.
Sonneveld 2003	Sonneveld P, Segeren CM.; Changing concepts in multiple myeloma: from conventional chemotherapy to high-dose treatment.; Eur J Cancer. 2003 Jan;39(1):9-18.
Tatter 2002	Tatter SB.; Recurrent malignant glioma in adults.; Curr Treat Options Oncol. 2002 Dec;3(6):509-24

Rekomendacje kliniczne	
NCCN 2015	The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines For Supportive Care. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines_nojava.asp (data dostępu 19.01.2016 r.)
PUO 2013 (aktualizacja 2014-2015)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/ (data dostępu 19.01.2016 r.)
ESMO 2010-2015	ESMO Clinical Practice Guidelines: Supportive Care http://www.esmo.org/Guidelines/Supportive-Care (data dostępu 19.01.2016 r.)