



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Netupitantum + Palonosetronum we wskazaniu:

„Wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu - profilaktyka”

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

Opracowanie nr: OT.4321.3.2020
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.1.2018)

Data ukończenia: 17.12.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd).

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	9
3.1. Wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu - profilaktyka.....	9
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	9
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	9
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	9
3.2. Podsumowanie.....	9
4. Źródła.....	11
5. Załączniki.....	12
5.1. Wykaz leków zawierających netupitant + palonosetron finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania.....	12
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	12
5.3. Publikacje wykluczone na podstawie pełnych tekstów	13

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.1.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr [7/2018](#) (nr w BIP [007/2018](#)) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej netupitant + palonosetron we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu – profilaktyka.

Produktem leczniczym zawierającym połączenie substancji czynnych netupitantu i palonosetronu jest Akynzeo, dla którego wydano decyzję o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.129) (patrz poniższa tabela).

W Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. zamieszczono wykaz zawierający ocenianą substancję finansowaną ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania.

Tabela 1. Technologie medyczne refundowane w ramach katalogu C. Leków, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (Obwieszczeniem MZ z 21 października 2020 r.)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją
Akynzeo* (netupitantum + palonosetronum), kaps. twarde, 300 mg + 0,5 mg	1 szt.	5909991246563	276,48 zł	290,30 zł	290,30 zł	- Nudności i wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny w dawce ≥ 50 mg/m ² – profilaktyka. - Wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu – profilaktyka.

* Przez EMA zatwierdzony został produkt Akynzeo w nowej postaci farmaceutycznej (proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji) oraz nowej mocy palonosetronu 235 mg / 0,25 mg. (źródło https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/akynzeo-h-c-3728-x-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp 17.12.2020 r.))

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W ramach przeglądu interwencji zalecanych przez wytyczne kliniczne, w dniu 15.12.2020 r. dokonano aktualizacji wyszukiwania rekomendacji klinicznych na podstawie Raportu OT.4321.1.2018. Celem wyszukiwania było odnalezienie rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do zasadności stosowania netupitantu i palonosetronu w leczeniu chorych przyjmujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym w profilaktyce i leczeniu nudności i wymiotów, ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania netupitantu i palonosetronu.

Odnaleziono wytyczne klinicznych polskie PTOK 2019 (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej), amerykańskie ASO 2020 (ang. (American Society of Clinical Oncology)), międzynarodowe NHS 2018 i 2019 (ang. National Health Service). Odnaleziono także aktualizację wytycznych amerykańskich NCCN z 2020 r. (ang. National Comprehensive Cancer Network), europejskich MASCC/ESMO z 2019 r. (ang. (Multinational Association of Supportive Care in Cancer, European Society for Medical Oncology)) oraz kanadyjskich CCO z 2019 r. (ang. Cancer Care Ontario), jednakże z powodu braku dostępu do publikacji pełno tekstowych, nie zostały przedstawione w niniejszym opracowaniu. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

W odnalezionych wytycznych schemat palonosetron + netupitant (NAPA) rekomendowany jest we wnioskowanym wskazaniu. Należy podkreślić, że w praktyce klinicznej NAPA stosowany jest w połączeniu z deksametazonem.

W wytycznych polskich PTOK 2019 dotyczących nudności i wymiotów związanych z chemioterapią i radioterapią, wskazano, że wybranie jednego z leków o działaniu antagonistycznym wobec receptora NK-1 powinno być uzależnione od wygody stosowania i kosztu oraz wyższości netupitantu nad aprepitantem pod względem lepszej kontroli nudności i wymiotów, co wynika z porównania obu leków. Spośród leków z omawianej grupy w Polsce refundowane są aprepitant i netupitant (lek dostępny w postaci preparatu połączonego z palonosetronem). **Netupitant w postaci preparatu z palonosetronem** należy stosować jedynie w 1. dobie (w kolejnych dniach jedynie deksametazon).

W wytycznych ASCO 2020 dotyczących postępowania u pacjentów otrzymujących leki przeciwwymiotne, wskazano na możliwość podania dożylnie aprepitantu i netupitantu-palonosetronu. Dożylna postać netupitantu-palonosetronu została zatwierdzona przez FDA w 2018.

W wytycznych NHS z 2018 r. dotyczących nudności i wymiotów związanych z chemioterapią i radioterapią, jako opcję terapeutyczną leczenia przeciwwymiotnego w zależności od potencjału emetogennego wskazano połączenie **netupitantu / palonosetronu** z deksametazonem 8-12 mg dzień 1, z deksametazonem 4 mg w dniu 2-4. W wytycznych NHS z 2019 r. dotyczących stosowania leków przeciwwymiotnych w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią, wymieniono schemat antyemetogenny u pacjentów stosujących antybiotyki z grupy antracyklin i chemioterapię cyklofosfamidem (schemat AC), w kategorii o wysokim ryzyku emetogennym, jednakże nie wymieniono schematu netupitantu z palonosetronem.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dot. chorych przyjmujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym w profilaktyce i leczeniu nudności i wymiotów ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania netupitantu i palonosetronu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																																					
Wytyczne polskie																																																						
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej PTOK, 2019 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczące nudności i wymiotów związane z chemioterapią i radioterapią</p>																																																					
	<p><u>Leki o działaniu antyemetogennym</u></p>																																																					
	<p>Podstawowe znaczenie mają leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora 5-HT₃ oraz inhibitory receptora NK-1 i kortykosteroidy.</p>																																																					
	<p>Leki przeciwwymiotne z grupy antagonistów 5-HT₃ i NK-1 oraz kortykosteroid</p>																																																					
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Lek</th> <th style="text-align: left;">Najczęstsze dawkowanie</th> <th style="text-align: left;">Schemat podawania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Antagoniści 5-HT₃</td> </tr> <tr> <td>Dolasetron</td> <td>100 mg <i>p.o.</i></td> <td>1 godzina przed CTH — dzień 1.</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Granisetron</td> <td>1 mg lub 0,01 mg/kg <i>i.v.</i></td> <td>1 godzina przed CTH — dzień 1.</td> </tr> <tr> <td>1–2 mg <i>p.o.</i></td> <td>1 godzina przed CTH — dzień 1.</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Ondansetron</td> <td>8 mg lub 0,15 mg/kg <i>i.v.</i></td> <td>1 godzina przed CTH — dzień 1.</td> </tr> <tr> <td>8–16 mg <i>p.o.</i></td> <td>Co 12 godzin — dzień 1.</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Tropisetron</td> <td>5 mg <i>i.v.</i></td> <td>1 godzina przed CTH — dzień 1.</td> </tr> <tr> <td>5 mg <i>p.o.</i></td> <td>1 godzina przed CTH — dzień 1.</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Palonosetron</td> <td>0,25 mg <i>i.v.</i></td> <td>1 godzina przed CTH — dzień 1.</td> </tr> <tr> <td>0,5 mg <i>p.o.</i></td> <td></td> </tr> <tr> <td>0,5 mg <i>p.o.</i> (preparat zawierający palonosetron i netupitant)</td> <td>1 godzina przed CTH — dzień 1.</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Antagoniści NK-1</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Aprepitant</td> <td>125 mg <i>p.o.</i> w dniu 1.</td> <td>1 godzina przed CTH — dzień 1.</td> </tr> <tr> <td>80 mg <i>p.o.</i></td> <td>Dzień 2. i 3.</td> </tr> <tr> <td>Netupitant</td> <td>300 mg <i>p.o.</i> w skojarzeniu z palonosetronem 0,5 mg <i>p.o.</i> (preparat zawierający oba leki) — dzień 1.</td> <td>1 godzina przed CTH — dzień 1.</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Kortykosteroidy</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Deksametazon</td> <td>8–12 mg <i>i.v.</i> lub <i>p.o.</i></td> <td>0,5–1 godziny przed CTH — dzień 1.</td> </tr> <tr> <td>8–16 mg <i>p.o.</i>*</td> <td>Dni 2.–4.</td> </tr> <tr> <td>Metylprednizolon</td> <td>40–125 mg <i>i.v.</i></td> <td>1 godzina przed CTH</td> </tr> </tbody> </table>	Lek	Najczęstsze dawkowanie	Schemat podawania	Antagoniści 5-HT₃			Dolasetron	100 mg <i>p.o.</i>	1 godzina przed CTH — dzień 1.	Granisetron	1 mg lub 0,01 mg/kg <i>i.v.</i>	1 godzina przed CTH — dzień 1.	1–2 mg <i>p.o.</i>	1 godzina przed CTH — dzień 1.	Ondansetron	8 mg lub 0,15 mg/kg <i>i.v.</i>	1 godzina przed CTH — dzień 1.	8–16 mg <i>p.o.</i>	Co 12 godzin — dzień 1.	Tropisetron	5 mg <i>i.v.</i>	1 godzina przed CTH — dzień 1.	5 mg <i>p.o.</i>	1 godzina przed CTH — dzień 1.	Palonosetron	0,25 mg <i>i.v.</i>	1 godzina przed CTH — dzień 1.	0,5 mg <i>p.o.</i>		0,5 mg <i>p.o.</i> (preparat zawierający palonosetron i netupitant)	1 godzina przed CTH — dzień 1.	Antagoniści NK-1			Aprepitant	125 mg <i>p.o.</i> w dniu 1.	1 godzina przed CTH — dzień 1.	80 mg <i>p.o.</i>	Dzień 2. i 3.	Netupitant	300 mg <i>p.o.</i> w skojarzeniu z palonosetronem 0,5 mg <i>p.o.</i> (preparat zawierający oba leki) — dzień 1.	1 godzina przed CTH — dzień 1.	Kortykosteroidy			Deksametazon	8–12 mg <i>i.v.</i> lub <i>p.o.</i>	0,5–1 godziny przed CTH — dzień 1.	8–16 mg <i>p.o.</i> *	Dni 2.–4.	Metylprednizolon	40–125 mg <i>i.v.</i>	1 godzina przed CTH
	Lek	Najczęstsze dawkowanie	Schemat podawania																																																			
	Antagoniści 5-HT₃																																																					
	Dolasetron	100 mg <i>p.o.</i>	1 godzina przed CTH — dzień 1.																																																			
	Granisetron	1 mg lub 0,01 mg/kg <i>i.v.</i>	1 godzina przed CTH — dzień 1.																																																			
		1–2 mg <i>p.o.</i>	1 godzina przed CTH — dzień 1.																																																			
Ondansetron	8 mg lub 0,15 mg/kg <i>i.v.</i>	1 godzina przed CTH — dzień 1.																																																				
	8–16 mg <i>p.o.</i>	Co 12 godzin — dzień 1.																																																				
Tropisetron	5 mg <i>i.v.</i>	1 godzina przed CTH — dzień 1.																																																				
	5 mg <i>p.o.</i>	1 godzina przed CTH — dzień 1.																																																				
Palonosetron	0,25 mg <i>i.v.</i>	1 godzina przed CTH — dzień 1.																																																				
	0,5 mg <i>p.o.</i>																																																					
	0,5 mg <i>p.o.</i> (preparat zawierający palonosetron i netupitant)	1 godzina przed CTH — dzień 1.																																																				
Antagoniści NK-1																																																						
Aprepitant	125 mg <i>p.o.</i> w dniu 1.	1 godzina przed CTH — dzień 1.																																																				
	80 mg <i>p.o.</i>	Dzień 2. i 3.																																																				
Netupitant	300 mg <i>p.o.</i> w skojarzeniu z palonosetronem 0,5 mg <i>p.o.</i> (preparat zawierający oba leki) — dzień 1.	1 godzina przed CTH — dzień 1.																																																				
Kortykosteroidy																																																						
Deksametazon	8–12 mg <i>i.v.</i> lub <i>p.o.</i>	0,5–1 godziny przed CTH — dzień 1.																																																				
	8–16 mg <i>p.o.</i> *	Dni 2.–4.																																																				
Metylprednizolon	40–125 mg <i>i.v.</i>	1 godzina przed CTH																																																				
<p><small>*U chorych otrzymujących leki z grupy antagonistów NK-1 zaleca się stosowanie deksametazonu w dawce 8–12 mg w 1. dniu oraz 8 mg w dniach 2.–4. <i>p.o.</i> — doustnie; <i>i.v.</i> — dożylnie; CTH — chemioterapia</small></p>																																																						
<p><u>Leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora NK-1</u></p>																																																						
<p>Mechanizm działania uzasadnia skuteczność antagonistów receptora NK-1 w przypadku nudności i wymiotów typu wczesnego oraz późnego, które są związane z chemioterapią o wysokim potencjale emetogennym. Potwierdzenie stanowią wyniki wielu badań z losowym doбором, które zostały podsumowane w przeglądzie systematycznym [I, A].</p>																																																						
<p>Spośród leków z omawianej grupy w Polsce refundowane są aprepitant i netupitant (lek dostępny w postaci preparatu połączonego z palonosetronem). W badaniach klinicznych wykazano, że skuteczność antagonistów NK-1 jest większa w przypadku kojarzenia z inhibitorami 5-HT₃ i kortykosteroidami w 1. Dobie [I, A].</p>																																																						
<p>Aprepitant powinien być stosowany przez 3 kolejne (w 2. i 3. dniu z deksametazonem bez antagonisty 5-HT₃), natomiast netupitant w postaci preparatu z palonosetronem należy stosować jedynie w 1. dobie (w kolejnych dniach jedynie deksametazon). Oba leki są inhibitorami enzymów CYP3A4, co powoduje konieczność zmniejszenia dawki deksametazonu (1. dzień 8–12 mg, 2.–4. dzień 8 mg). Zaleca się z podobnych powodów ostrożność podczas stosowania innych leków (np. warfaryny). Wybranie jednego z leków o działaniu antagonistycznym wobec receptora NK-1 powinno być uzależnione od wygody stosowania i kosztu oraz wyższości netupitantu nad aprepitantem pod względem lepszej kontroli nudności i wymiotów, co wynika z porównania obu leków.</p>																																																						
<p><u>Profilaktyczne postępowanie przeciwwymiotne w zależności od potencjału emetogennego chemioterapii</u></p>																																																						
<p>Wytyczne podkreślają konieczność indywidualnego podejścia do chorego podczas doboru leków przeciwwymiotnych. Należy uwzględnić przede wszystkim potencjał emetogenny schematu chemioterapii, charakterystykę chorego oraz możliwe działania niepożądane leków przeciwwymiotnych.</p>																																																						
<p>Ogólnie akceptowane są podstawowe zasady postępowania, które uwzględniają konieczność:</p>																																																						
<ul style="list-style-type: none"> ▪ oceny potencjału emetogennego planowanego schematu CTH (zasadę stanowi określenie stopnia ryzyka wyznaczonego przez lek o najwyższym potencjale emetogennym z uwzględnieniem supraaddytywnego działania w przypadku kojarzenia niektórych leków cytotoksycznych); ▪ ustalenia indywidualnej charakterystyki chorego w aspekcie ryzyka wystąpienia nudności i wymiotów; 																																																						

- doboru leków przeciwwymiotnych na podstawie oceny potencjału emetogennego schematu CTH i indywidualnej charakterystyki chorego oraz działań niepożądanych leków przeciwwymiotnych (w przypadku schematów CTH ki kudniowej ocena ryzyka nudności i wymiotów w każdej dobie leczenia i odpowiedni dobór leków przeciwwymiotnych);
- stosowania skojarzonego leczenia przeciwwymiotnego z uwzględnieniem najniższych skutecznych dawek leków;
- preferowania leków podawanych drogą doustną;
- odstępowania od zastosowania lub zmniejszania dawki kortykosteroidów w przypadku ich jednoczesnego stosowania w schemacie CTH lub wykorzystania antagonisty receptora NK-1 w postępowaniu przeciwwymiotnym;
- oceny skuteczności leczenia przeciwwymiotnego po każdym cyklu CTH z uwzględnieniem w diagnostyce różnicowej możliwości innej przyczyny nudności i wymiotów (np. niedrożność przewodu pokarmowego, uszkodzenie wątroby, przerzuty w OUN lub wątrobie, obrzęk mózgu, zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych przez nowotwór, hiperkalcemia lub inne zaburzenia elektrolitowe, mocznica, stosowanie opioidów lub innych leków);
- stosowania leczenia ratunkowego w przypadku rzeczywistej nieskuteczności leczenia zapobiegawczego pierwszej linii.

Bardzo ważne jest przestrzeganie zasad efektywności kosztowej leczenia, w tym odstępowanie od nieskutecznej eskalacji dawki inh bitorów 5-HT₃ i NK-1 oraz niepotrzebnego wydłużenia czasu stosowania wymienionych leków (przede wszystkim nieuzasadnione jest stosowanie inhibitorów receptora 5-HT₃ w 2. i kolejnych dobach po CTH). Należy pamiętać, że leki z grupy antagonistów receptorów 5-HT₃ i NK-1 są nieskuteczne w przypadku nudności i wymiotów powodowanych innymi przyczynami niż leczenie przeciwnowotworowe (wyjątek stanowią setrony w leczeniu nudności i wymiotów pooperacyjnych). Schemat zasad postępowania zapobiegawczego zależnie od potencjału emetogennego CTH przedstawiono w poniższej tabeli.

Profilaktyczne postępowanie przeciwwymiotne w zależności od potencjału emetogennego chemioterapii

Ryzyko nudności i wymiotów	Postępowanie
Wysokie	Antagonista 5-HT ₃ w dniu 1. + deksametazon 12 mg w dniu 1. oraz 8 mg w dniach 2.–4. + antagonista NK-1 — netupitant w dniu 1. (lek w preparacie łączonym z palonosetronem)* lub aprepitant w dniach 1.–3. Ostatnie zalecenia ASCO [5] wskazują na możliwość uzyskania większych korzyści w przypadku stosowania schematu 4-lekowego (antagonista 5-HT ₃ , deksametazon, antagonista NK-1 i olanzapina)
Średnie	Antagonista 5-HT ₃ w dniu 1. + deksametazon 8 mg w dniach 1.–3.
Niskie	Deksametazon 4–8 mg dzień 1.
Minimalne	Jedynie w przypadku wystąpienia dolegliwości

*W przypadku netupitantu nie jest konieczne zastosowanie antagonisty 5-HT₃ (netupitant w preparacie z palonosetronem)

Wytyczne zagraniczne

Wytyczne dotyczą postępowania u pacjentów otrzymujących leki przeciwwymiotne

Zalecenia dla dorosłych pozostają niezmienione, z wyjątkiem możliwości dodania olanzapiny w przypadku przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation). Informacje dotyczące dawkowania obejmują możliwość podania olanzapiny w dawce 5 mg u dorosłych oraz dożylnie aprepitantu i **netupitantu-palonosetronu**. Nie ma dowodów klinicznych uzasadniających pominięcie deksametazonu w profilaktycznych schematach leczenia przeciwwymiotnego zgodnych z wytycznymi, gdy inhibitory CPI (ang. checkpoint inhibitor) są podawane w skojarzeniu z chemioterapią. CPI podawany w skojarzeniu z monoterapią lub innym CPI nie wymaga rutynowego stosowania profilaktycznych leków przeciwwymiotnych.

Od czasu aktualizacji wytycznych z 2017 r. nie zidentyfikowano nowych środków przeciwwymiotnych. Dożylny preparat aprepitantu niezawierający polisorbatu 80 (środek solubilizujący związany z reakcjami nadwrażliwości) został zatwierdzony przez FDA do leczenia wymiotów wywołanych chemioterapią w 2018 r. Dożylna postać **netupitantu-palonosetronu** została również zatwierdzona przez FDA w 2018.

W aktualizacji wytycznych skategoryzowano potencjał emetogeny nowych środków przeciwnowotworowych zatwierdzonych przez FDA.

Dawkowanie wybranych leków przeciwwymiotnych według kategorii wysokiego ryzyka przeciwnowotworowego, u dorosłych pacjentów stosujących antracykliny w połączeniu z cyklofosfamidem.

American Society of Clinical Oncology ASCO 2020 aktualizacja (USA)

	High: Anthracycline combined with cyclophosphamide ^c		
	NK1-receptor antagonist		
	Aprepitant	125 mg oral or 130 mg IV	80 mg oral; days 2 and 3 (if oral aprepitant on day 1)
	Fosaprepitant	150 mg IV	
	Netupitant-palonosetron	300 mg netupitant/0.5 mg palonosetron oral in single capsule	
	Fosnetupitant-palonosetron	235 mg fosnetupitant/0.25 mg palonosetron IV	
	Rolapitant	180 mg oral	
	<p>^c W innych populacjach z wykluczeniem raka piersi (ang. nonbreast cancer populations), np. chłoniak nieziarniczy, otrzymujących antracykliny i cyklofosfamidu ze schematami leczenia obejmującymi kortykosteroidy, opcją terapeutyczną jest dołączenie palonosetronu bez stosowania antagonisty receptora NK1 i olanzapiny.</p>		
National Health Service NHS 2018 (aktualizacja 2019) (Wielka Brytania)	Wytyczne dotyczące nudności i wymiotów związane z chemioterapią i radioterapią		
	<p>W wytycznych NHS z 2018 r. jako opcję terapeutyczną leczenia przeciwwymiotnego w zależności od potencjału emetogennego wskazano połączenie netupitantu / palonosetronu z deksametazonem 8-12 mg dzień 1, z deksametazonem 4 mg BD w dniu 2-4.</p> <p>W wytycznych NHS z 2019 r. dotyczących stosowania leków przeciwwymiotnych w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią, wymieniono schemat antyemetogeny u pacjentów stosujących antybiotyki z grupy antracyklin i chemioterapię cyklofosfamidem (schemat AC) w kategorii o wysokim ryzyku emetogenym, jednakże nie wymieniono schematu netupitantu z palonosetronem.</p>		

PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej); ASO (ang. American Society of Clinical Oncology), NHS (ang. National Health Service)

W opracowaniu AOTMiT nr OT.4321.1.2018 schemat palonosetron + netupitant (NAPA) rekomendowany był we wnioskowanym wskazaniu przez wytyczne kliniczne: ASCO 2017, NCCN 2017, MASCC/ESMO 2016. Pozostałe wytyczne (PTOK 2013, OSCCD 2015, CCO 2013 oraz NHS 2014) w swoich rekomendacjach nie wymieniły schematu netupitant + palonosetron, ale wszystkie organizacje rekomendowały zastosowanie antagonistów receptora NK₁ i 5-HT₃ do których należy netupitant i palonosetron. W wyniku aktualizacji wytycznych, odnaleziono rekomendacje PTOK 2019, która wskazuje na możliwość stosowania schematu palonosetron + netupitant we wnioskowanym wskazaniu. Także w wytycznych NHS z 2018 r. jako opcję terapeutyczną leczenia przeciwwymiotnego w zależności od potencjału emetogennego wskazano połączenie netupitantu / palonosetronu z deksametazonem.

Dodatkowo w opracowaniu AOTMiT nr OT.4321.1.2018 wskazano, że w wytycznych NHS 2014 nie wyszczególniono postępowania antyemetogenego u pacjentów stosujących antybiotyki z grupy antracyklin i chemioterapię cyklofosfamidem. W wyniku aktualizacji wytycznych, odnaleziono rekomendacje NHS z 2019 r. w których wymieniono schemat antyemetogeny u pacjentów stosujących antybiotyki z grupy antracyklin i chemioterapię cyklofosfamidem (schemat AC) w kategorii o wysokim ryzyku emetogenym, jednakże nie wymieniono schematu netupitantu z palonosetronem.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu - profilaktyka

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających netupitant + palonosetron, we wskazaniu wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu – profilaktyka. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.12.2020 w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.01.2018 r. tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4321.1.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: Dorośli pacjenci otrzymujący chemioterapię z zastosowaniem antracyklin i cyklofosfamidu.

Interwencja: NEPA (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg)

Do analizy włączano badania, w których pacjenci stosowali schemat NEPA + DEX, jako postępowanie zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania netupitant + palonosetron w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2. do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu netupitant + palonosetron we wnioskowanym wskazaniu.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu netupitant + palonosetron we wnioskowanym wskazaniu.

3.2. Podsumowanie

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.1.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr [7/2018](#) (nr w BIP [007/2018](#)) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej netupitant + palonosetron, we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu – profilaktyka.

W odnalezionych wytycznych schemat netupitant + palonosetron (NAPA) rekomendowany jest we wnioskowanym wskazaniu. Należy podkreślić, że w praktyce klinicznej NAPA stosowany jest w połączeniu z deksametazonem. W wytycznych polskich PTOK 2019 dotyczących nudności i wymiotów związanych z chemioterapią i radioterapią, wskazano, że wybranie jednego z leków o działaniu antagonistycznym wobec receptora NK-1 powinno być uzależnione od wygody stosowania i kosztu oraz wyższości netupitantu nad aprepitantem pod względem lepszej kontroli nudności i wymiotów, co wynika z porównania obu leków. Spośród leków z omawianej grupy w Polsce refundowane są aprepitant i netupitant (lek dostępny w postaci preparatu połączonego z palonosetronem). Netupitant w postaci preparatu z palonosetronem należy stosować jedynie w 1. dobie (w kolejnych dniach jedynie deksametazon). W wytycznych ASCO 2020 dotyczących postępowania u pacjentów otrzymujących leki przeciwwymiotne, wskazano na możliwość podania dożylnie aprepitantu i netupitantu-palonosetronu. Dożylna postać netupitantu-palonosetronu została zatwierdzona przez FDA w 2018. W wytycznych NHS z 2018 r. dotyczących nudności i wymiotów związane z chemioterapią i radioterapią jako opcję terapeutyczną leczenia przeciwwymiotnego w zależności od potencjału emetogennego wskazano połączenie netupitantu / palonosetronu z deksametazonem 8-12 mg dzień 1, z deksametazonem 4 mg w dniu 2-4. W wytycznych NHS z 2019 r. dotyczących stosowania leków przeciwwymiotnych w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią, wymieniono schemat antyemetogeny u pacjentów stosujących antybiotyki z grupy antracyklin i chemioterapię cyklofosfamidem (schemat AC), w kategorii o wysokim ryzyku emetogennym, jednakże nie wymieniono schematu netupitantu z palonosetronem.

W niniejszej analizie nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu netupitant + palonosetron we wnioskowanym wskazaniu.

W poprzednim opracowaniu nr OT.4321.1.2018. w wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo NEPA (netupitant + palonosetron) u pacjentów mających otrzymać chemioterapię złożoną z antybiotyków z grupy antracyklin i cyklofosfamidu. Badanie opisano w dwóch publikacjach:

- Aapro 2014 – oceniano skuteczność i bezpieczeństwo NEPA po 1 cyklu.
- Aapro 2016 – faza przedłużona badania Aapro 2014; główne wyniki przedstawiono dla 4 cykli.

Warto nadmienić, iż w/w badanie było jedynym badaniem rejestracyjnym dla wskazania „zapobieganie ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym działaniu wymiotnym”, ponieważ ówczesne wytyczne klasyfikowały połączenie antracykliny z cyklofosfamidem jako leczenie o umiarkowanym potencjale emetogennym. Aktualnie schemat ten zaliczany jest do grupy leków o silnym działaniu wymiotnym, w związku z czym badanie to spełniało kryteria włączenia do przeglądu systematycznego dla niniejszego raportu (patrz także 2.2.1.1Przedmiotowe wskazanie). Zarówno po 1 cyklu chemioterapii jak i w kolejnych cyklach badania, NEPA wykazała istotną statystycznie wyższość nad PALO w zakresie odpowiedzi całkowitej w opóźnionej fazie (25-120 h): odsetek CR w ramieniu NEPA wynosił 76,9%, a po stronie PALO 69,5%. W fazie przedłużonej badano tylko odpowiedź ogólną (0-120 h), która wyniosła 80,3 vs 66,7, 83,8 vs 70,3 oraz 83,8 vs 74,6 odpowiednio po 2, 3 i 4 cyklu ($p < 0,0001$). NEPA wykazała istotną statystycznie wyższość nad PALO w zakresie CR podczas ostrej i ogólnej fazy oraz większości pozostałych drugorzędowych punktów końcowych: brak wymiotów w poszczególnych fazach oraz brak znaczących nudności i całkowita ochrona w fazie opóźnionej i ogólnej. W kolejnych cyklach 2-4 rozszerzonej fazy badania NEPA także wykazała istotną statystycznie wyższość nad PALO w zakresie profilaktyki wymiotów i znaczących nudności.

W badaniu Aapro 2014 za pomocą skali FLIE (ang. Functional Living Index-Emesis) badano wpływ nudności i wymiotów na codzienne funkcjonowanie chorych. Odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono żadnego wpływu na życie codzienne był wyższy o 6,3% ($p = 0,005$) w grupie NEPA (78,5%), w porównaniu do grupy palonosetronu (72,1%).

W zakresie bezpieczeństwa porównywane interwencje charakteryzowały się zbliżonym profilem bezpieczeństwa. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 76% badanych, którzy przyjęli NEPA oraz u 70% po stronie PALO po 1 cyklu. Nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Typ oraz odsetek najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych ($\geq 5\%$) w fazie rozszerzonej badania był podobny w obu analizowanych ramionach. Do zdarzeń tych należały m.in. neutropenia, łysienie i leukopenia. Według informacji zwartych w ChPL Akynzeo częstymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas stosowania produktu były ból głowy (3,6%), zaparcia (3,0%) oraz zmęczenie (1,2%). Żadne z tych zdarzeń nie miało ciężkiego charakteru.

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne

ASCO 2020	Hesketh P.J. et al ,Antiemetics: ASCO Guideline Update. 2020 American Society of Clinical Oncology. Volume 38, Issue 24
NHS 2018	Management Chemotherapy and Radiotherapy Induced Nausea and Vomiting. Guidelines for the management of chemotherapy and radiotherapy induced nausea and vomiting. May 2018 ver 1.0
NHS 2019	Anti-Emetics Use in the Prevention and Treatment of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting Clinical Guideline V4.0 June 2019.
PTOK 2019	Kawecki A., Krzakowski M. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Nudności i wymioty związane z chemioterapią i radioterapią. Chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. Onkologia w Praktyce klinicznej — edukacja 2018, tom 4, nr 2.

Pozostałe publikacje

ChPL Akynzeo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Akynzeo (dostęp 14.12.2020 r.)
Opracowanie AOTMiT nr OT.4321.1.2018	Netupitantum + Palonosetronum we wskazaniu: „Wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu - profilaktyka”. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
EMA 2020	Assessment report Akynzeo International non-proprietary name: netupitant / palonosetron or fosnetupitant / palonosetron. 12 December 2019 EMA/CHMP/17373/2020 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Procedure No. EMEA/H/C/003728/X/0018 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/akynzeo-h-c-3728-x-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp 17.12.2020 r.)

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających netupitant + palonosetron finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 3. Technologie medyczne refundowane w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (Obwieszczeniem MZ z 21 października 2020 r.)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją
Akynzeo (netupitantum + palonosetronum), kaps. twarde, 300 mg + 0,5 mg	1 szt.	5909991246563	276,48 zł	290,30 zł	290,30 zł	- Nudności i wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny w dawce ≥ 50 mg/m ² – profilaktyka. - Wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu – profilaktyka.

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 09.12.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search "Vomiting"[Mesh]	31565
#2	Search vomiting[Title/Abstract]	69561
#3	Search emesis[Title/Abstract]	6797
#4	Search vomit*[Title/Abstract]	72139
#5	Search (((("Vomiting"[Mesh]) OR vomiting[Title/Abstract]) OR emesis[Title/Abstract]) OR vomit*[Title/Abstract])	88884
#6	Search "netupitant, palosentron drug combination" [Supplementary Concept]	0
#7	Search akynzeo[Title/Abstract]	13
#8	Search (netupitant[Title/Abstract]) AND (palosentron[Title/Abstract])	0
#9	Search (("netupitant, palosentron drug combination" [Supplementary Concept]) OR akynzeo[Title/Abstract]) OR netupitant - palosentron[Title/Abstract]	13
#10	Search (((("Vomiting"[Mesh]) OR (vomiting[Title/Abstract]) OR (emesis[Title/Abstract])) OR (vomit*[Title/Abstract]) AND (((("netupitant, palosentron drug combination" [Supplementary Concept]) OR (akynzeo[Title/Abstract])) OR ((netupitant[Title/Abstract]) AND (palosentron[Title/Abstract])))))	13
#11	from 2018/1/1 - 2020/12/31	7

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 09.12.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp vomiting/	198414
#2	vomiting.ab,kw,ti.	105285
#3	emesis.ab,kw,ti.	10372
#4	"vomit*".ab,kw,ti.	109363
#5	1 or 2 or 3 or 4	245661

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	exp netupitant plus palonosetron/	124
#7	akynzeo.ab,kw,ti.	12
#8	netupitant plus palonosetron.ab,kw,ti.	7
#9	netupitant	288
#10	palonosetron	1320
#11	#9 and #10	241
#12	6 or 7 or 8 or 11	284
#13	5 and 12	249
#14	limit 13 to yr="2018 -Current"	92
#15	limit 14 to human	85

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 09.12.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Vomiting] explode all trees	5436
#2	"vomiting":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	37265
#3	"emesis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2864
#4	#1 or #2 or #3	38200
#5	akynzeo:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
#6	netupitant:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	81
#7	palosentron:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#8	#6 and #7	0
#9	#5 or #8	10
#10	#4 and #9 (with limit last 2 years)	5

5.3. Publikacje wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 7. Publikacje wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Badanie	Dane bibliograficzne	Przyczyna
Chang 2020	Chang J. et al. Efficacy of NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, vs a 3-day aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in Chinese patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC) in a randomized Phase 3 study. <i>Cancer Medicine</i> . 2020;9:5134–5142	Brak stosowania w niniejszym raporcie schematu AC.
Hesketh 2018	Hesketh P. J. et al. Preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with lung cancer: efficacy of NEPA (netupitant-palonosetron), the first combination antiemetic. <i>Support Care Cancer</i> (2018) 26:1151–1159.	Brak stosowania w niniejszym raporcie schematu AC.
Osaki 2018	Osaki A. et al., A dose-finding randomized Phase II study of oral netupitant in combination with palonosetron .75mg intravenous for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in Japanese patients receiving highly emetogenic chemotherapy. <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> , 2018, 1–9 doi: 10.1093/jjco/hyy161 Original Article	Do badania włączono pacjentów, którzy stosowali schemat NEPA (netupitant 30, 100 lub 300 mg + palonosetron 0,75 mg). Schemat dawkowania jest niezgodny z kryteriami włączenia do przeglądu systematycznego niniejszej analizy.
Schwartzberg 2018	Schwartzberg L. et al. Phase 3 Safety Study of Intravenous NEPA, a Novel Fixed Antiemetic Combination of Fosnetupitant and Palonosetron in Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy. Downloaded from https://academic.oup.com/annonc/advance-article-abstract/doi/10.1093/annonc/mdy169/4990798 by Duke University user on 03 May 2018.	Brak stosowania w niniejszym raporcie schematu AC. NEPA podawany w infuzji 50 ml lub doustnie bez określenia dawkowania.

Schwartzberg 2019	Schwartzberg L. et al. Fixed combination of oral NEPA (netupitant-palonosetron) for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple cycles of chemotherapy: <i>Cancer Medicine</i> . 2019;8:2064–2073.	Publikacja nie wносиła dodatkowych informacji.
Schwartzberg 2020	Schwartzberg L. et al. Phase IIIb Safety and Efficacy of Intravenous NEPA for Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Patients with Breast Cancer Receiving Initial and Repeat Cycles of Anthracycline and Cyclophosphamide (AC) Chemotherapy. <i>The Oncologist</i> 2020;25:e589–e597.	NEPA podawany w infuzji 50 ml lub doustnie bez określenia dawkowania.
Zhang 2018	Zhang L. et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). <i>Annals of Oncology</i> 29: 452–458, 2018 doi:10.1093/annonc/mdx698 Published online 28 October 2017	Brak stosowania w niniejszym raporcie schematu AC.