



Netupitant + Palonosetron

we wskazaniu pozarejestrowanym
opisanym w załączniku chemioterapii C.0.16.b. -
**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

Raport nr: OT.422.1.3.2025

(Aneks do opracowania nr: OT.4321.3.2020)

Data ukończenia: 13 marca 2025 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 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 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 (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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 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 szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 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 czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

5-HT3-RA	Antagoniści receptora 5-hydroksytryptaminy-3/antagoniści receptora serotoninowego typu 3 (ang. 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists)
AC	Schemat chemioterapii złożonej z antracykliny i cyklofosfamidu
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT	Chemioterapia
CR	Całkowita odpowiedź (ang. complete response)
ESMO	European Society for Medical Oncology
HEC	Chemioterapia wysoce emetogenna (ang. highly emetogenic chemotherapy, HEC)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MEC	Chemioterapia umiarkowanie emetogenna (ang. moderately emetogenic chemotherapy, MEC)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NEPA	Schemat netupitant - palonosetron
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NK1-RA	Antagoniści receptora dla neurokininy 1 (ang. neurokinin-1 receptor antagonist)
PALO	Palonosetron
PO	Poziom odpłatności
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	8
3.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	8
3.1.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu	10
3.2. Podsumowanie	10
4. Źródła.....	12
5. Załączniki.....	13
5.1. Wykaz leków zawierających netupitant + palonosetron finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	13
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	13
5.3. Pozostałe załączniki	14

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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.3.2020 - aktualizacji do pierwotnego raportu nr OT.4321.1.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 348/2020¹ z dnia 21 grudnia 2020 roku (nr w BIP: katalog Rada Przejrzystości) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnych netupitantum + palonosetronum 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.

Szczegółowy wykaz leków zawierających oceniane substancje finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

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.

¹https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U_54_451_21122020_o_348_netupitantum_palonosetronum_off_label_cykl_REOPTR.pdf [dostęp 12.03.2025]

2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 10-11.03.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2020 r.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2020 roku przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej: <https://ptok.pl>
- European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org>
- Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC): <https://mascc.org>
- <https://www.tripdatabase.com>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *chemotherapy induced vomiting, antiemetics, guidelines, management*.

Do niniejszego opracowania włączono ostatecznie 2 dokumenty, odnoszących się do ocenianego wskazania: wytyczne *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* (MASCC) i *European Society of Medical Oncology* (ESMO) z 2023 r., a także wytyczne ze Stanów Zjednoczonych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2024 r.

Wytyczne MASCC/ESMO z 2023 r. wskazują, iż w celu zapobiegania ostrym nudnościami i wymiotom u kobiet po chemioterapii złożonej z antracykliny i cyklofosfamidu (ang. anthracycline-cyclophosphamide, AC), wykazującej wysoki potencjał emetogeny, zaleca się stosowanie czterolekowego schematu obejmującego m.in. antagonistę receptora 5-hydroksytryptaminy-3 (ang. 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, 5-HT3-RA) - nie wskazano substancji czynnej palonosetron, niemniej należy on do tej grupy leków; oraz antagonistę receptora dla neurokininy 1 (ang. neurokinin-1 receptor antagonist, NK1-RA) - wskazano m.in. netupitant. Zaznaczono, że netupitant jest podawany z palonosetronem jako część preparatu złożonego NEPA. U pacjentów leczonych kombinacją 5-HT3-RA, deksametazon, NK1-RA i olanzapina (stosowaną w celu zapobiegania ostrym nudnościami i wymiotom po chemioterapii opartej na AC, o wysokim potencjale emetogenym), zaleca się dodatkowo stosowanie olanzapiny w dniach 2-4 w celu zapobiegania opóźnionym nudnościami i wymiotom.

Wytyczne NCCN z 2024 r. zalecają profilaktyczne doustne lub dożylnie stosowanie NEPA (netupitant/palonosetron) w połączeniu z deksametazonem, z/bez olanzapiny w celu zapobiegania ostrym i opóźnionym wymiotom związanym z chemioterapią wysoce emetogenną (ang. highly emetogenic chemotherapy, HEC), m.in. dowolnym schematem chemioterapii, który zawiera antracyklinę i cyklofosfamid.

Dodatkowo odnaleziono hiszpańskie zalecenia *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM) z 2022 r., przy czym odstąpiono od ich opisanie gdyż uwzględniały one rekomendację ASCO z 2020 r., którą opisano w poprzednim raporcie Agencji (nr OT.4321.3.2020), a także wytyczne NCCN oraz MASCC/ESMO, których najnowsze wersje uwzględniono w niniejszym opracowaniu.

Nie odnaleziono polskich wytycznych innych niż opisane już we wcześniejszym opracowaniu Agencji nr OT.4321.3.2020.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis wytycznych klinicznych
<p>MASCC/ESMO 2023 międzynarodowe/ europejskie</p>	<p>Wytyczne dotyczą zapobiegania nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią i radioterapią.</p> <ul style="list-style-type: none"> Zapobieganie ostrym nudnościom i wymiotom po chemioterapii złożonej z antracykliny i cyklofosfamidu wykazującej wysoki potencjał emetogeny. U kobiet leczonych ChT opartą na AC zaleca się stosowanie czterolekowego schematu obejmującego pojedyncze dawki 5-HT3-RA, deksametazonu, NK1-RA (aprepitant, fosaprepitant, netupitant, fosnetupitant lub rolapitant) i olanzapiny podawane przed ChT [I, A]. <ul style="list-style-type: none"> Zalecenie to opiera się na obszernych danych dotyczących kobiet leczonych adiuwantowo z zastosowaniem AC z powodu raka piersi. Netupitant/fosnetupitant jest podawany z palonosetronem jako część preparatu złożonego NEPA o ustalonej dawce. Zapobieganie opóźnionym nudnościom i wymiotom po ChT opartej na AC, wykazującej wysoki potencjał emetogeny,. U pacjentów leczonych kombinacją 5-HT3-RA, deksametazonu, NK1-RA i olanzapiny (stosowanych w celu zapobiegania ostrym nudnościom i wymiotom po AC), zaleca się dodatkowo stosowanie olanzapiny w dniach 2-4 w celu zapobiegania opóźnionym nudnościom i wymiotom. [II, B]. <ul style="list-style-type: none"> Zalecenie to opiera się na obszernych danych dotyczących kobiet leczonych adiuwantowo AC z powodu raka piersi. Jeśli aprepitant 125 mg jest stosowany w dniu 1, aprepitant 80 mg należy podawać w dniach 2 i 3. <p><i>Jakość dowodów</i> I – Dowody z co najmniej 1 poprawnie przeprowadzonego badania randomizowanego z grupą kontrolną. II – Dowody z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z badania kohortowego, kliniczno-kontrolnego (preferowane >1 ośrodek); z badań typu multiple time series; lub badania bez grupy kontrolnej wykazujący duży efekt (ang. dramatic results from uncontrolled experiments); <i>Siła rekomendacji</i> A – Zalecenia w oparciu o zarówno mocne dowody skuteczności, jak i znaczące korzyści kliniczne. Powinien być zawsze oferowany. B – Zalecenia w oparciu o umiarkowane dowody skuteczności - lub silne dowody skuteczności, ale tylko ograniczone korzyści kliniczne. Ogólnie powinien być oferowany.</p>
<p>NCCN 2024 Stany Zjednoczone</p>	<p>Wytyczne dotyczą zapobiegania nudnościom/wymiotom.</p> <p>NCCN zaleca profilaktyczne doustne lub dożylnie stosowanie NEPA w połączeniu z deksametazonem oraz z lub bez olanzapiny (kategoria 1) w celu zapobiegania ostrym i opóźnionym wymiotom związanym ze stosowaniem wysoce emetogenicznej chemioterapii (ang. highly emetogenic chemotherapy, HEC) i umiarkowanie emetogenicznej chemioterapii (ang. moderately emetogenic chemotherapy, MEC). Obecnie dożylny schemat NEPA jest zatwierdzony przez FDA tylko dla HEC. Jednakże panel NCCN, w oparciu o doświadczenie kliniczne, zaleca schemat dożylny NEPA również dla MEC.</p> <p><i>Kategoria 1 – zalecenia w oparciu o dowody wysokiej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</i></p> <p>Jako HEC, zalecenia wskazują m.in. dowolny schemat chemioterapii, który zawiera antracyklinę i cyklofosfamid</p>

Skróty: ESMO - European Society for Medical Oncology; MASCC - Multinational Association of Supportive Care in Cancer; AC – schemat chemioterapii złożonej z antracykliny i cyklofosfamidu; ChT – chemioterapia; 5-HT3-RA - antagoniści receptora 5-hydroksytryptaminy-3/antagoniści receptora serotoninowego typu 3; NEPA – schemat netupitant - palonosetron; NK1-RA – antagoniści receptora dla neurokininy 1; NCCN - National Comprehensive Cancer Network; HEC – chemioterapia o wysokim potencjale emetogenym (ang. highly emetogenic chemotherapy); MEC - chemioterapia o średnim potencjale emetogenym (ang. moderately emetogenic chemotherapy).

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądów systematycznych przeprowadzonych w 2020 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 24.02.2025 r. w bazach medycznych Medline (*via* PubMed), Embase (*via* OVID) i Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 09.12.2020 r. tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4321.3.2020.

W przeglądzie zastosowano kryteria selekcji opisane zgodnie ze schematem PICO(s) przedstawionym poniżej.

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.

3.1.1. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy:

- Karthaus 2020 – prospektywne, nieinterwencyjne badanie przeprowadzone w 162 ośrodkach w Niemczech od września 2015 r. do marca 2018 r., wśród pacjentów otrzymujących chemioterapię wysoce emetogenna (ang. highly emetogenic chemotherapy, HEC)/chemioterapię umiarkowanie emetogenną (ang. moderately emetogenic chemotherapy, MEC) oraz NEPA przez 3 cykle.
- Schilling 2022 - analiza post hoc badania Karthaus 2020. Spośród grupy 2173 pacjentów uwzględnionych w końcowej analizie badania Karthaus 2020, u 1430 (66%) stwierdzono raka piersi, z czego 1197 (84%) pacjentów otrzymało chemioterapię złożoną z antracykliny i cyklofosfamidu (AC), oraz NEPA. Subpopulację pacjentów przyjmujących AC włączono do analizy post hoc.
- Yeo 2022 - prospektywne badanie oceniające NEPA w populacji chińskiej u pacjentów z rakiem piersi („grupa NEPA”), którzy otrzymali (neo)adiuwantową chemioterapię AC (doksorubicyna w dawce 60 mg/m² i cyklofosfamid w dawce 600 mg/m²).
- Yeo 2021a – analiza post hoc 3 badań prospektywnych, w tym badania Yeo 2022 (publikacja źródłowa odnosi się do elektronicznej wersji badania Yeo 2022, które zostało opublikowane przed oficjalną publikacją wersji drukowanej).
- Yeo 2021b – wtórna analiza zbiorcza danych obejmująca 303 pacjentów z rakiem piersi z populacji chińskiej, którzy otrzymali 1177 cykli adiuwantowej chemioterapii AC w trzech prospektywnych badaniach, w tym Yeo 2022, oceniające jakość życia pacjentów (publikacja źródłowa odnosi się do elektronicznej wersji badania Yeo 2022, które zostało opublikowane przed oficjalną publikacją wersji drukowanej).
- Yip 2023 - analiza post-hoc danych z dwóch badań prospektywnych, w tym badania Yeo 2022, oceniającego skuteczność NEPA i deksametazonu („grupa NEPA”). Pacjenci w grupie NEPA (60 pacjentów) otrzymywali jedną kapsułkę NEPA (netupitant 300 mg/palonosetron 0,50 mg)

z deksametazonem w dawce 12 mg przed chemioterapią złożoną z dokсорubicyny/cyklofosfamidu (AC) w dniu 1.

- Lee 2024 - retrospektywne badanie wykorzystujące dane z bazy danych National Inpatient Sample z lat 2016-2020. Do badania włączono pacjentów z nowotworami litymi, leczonych HEC: schematem antracyklina/cyklofosamid (AC) oraz schematami opartymi na cisplatynie. Przeprowadzono ocenę stosowania trójlekowego profilaktycznego schematu terapii przeciwwymiotnej, w tym antagonisty receptora neurokininy-1, antagonisty receptora 5-hydroksytryptaminy-3 i deksametazonu, oraz ocenę zgodności z wytycznymi NCCN. [brak dostępu do pełnego tekstu publikacji]
- Liu 2025 - prospektywne badanie z udziałem 252 pacjentów z rakiem piersi, którzy otrzymali AC między styczniem 2019 r. a czerwcem 2022 r. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy kontrolnej (n = 130), która otrzymywała DEX w dawce 12 mg w dniu 1 i dawkę 8 mg w dniach 2-4 oraz do grupy obserwacyjnej (n = 122) leczonej NEPA + DEX w dawce 5 mg w dniach 1-4. [brak dostępu do pełnego tekstu publikacji]

3.1.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Zgodnie z procedurą przygotowania aneksu do opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych danej substancji czynnej we wskazaniu innym niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, do aneksu „nie należy włączać dowodów naukowych o niższej jakości, niż były uwzględniane w opracowaniu, na podstawie którego został wydana opinia Rady Przejrzystości”. W pierwotnym opracowaniu nr OT.4321.1.2018 włączono jedno badanie RCT III fazy (Aapro 2014, NCT01339260). W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego dla niniejszego aneksu odnaleziono badania znajdujące się niżej w hierarchii dowodów naukowych niż badanie RCT, w związku z czym odstąpiono od ich przedstawienia.

3.2. Podsumowanie

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.3.2020 - aktualizacji do pierwotnego raportu nr OT.4321.1.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną opinię Rady Przejrzystości (nr 348/2020) 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.

Do niniejszego opracowania włączono ostatecznie 2 dokumenty, odnoszących się do ocenianego wskazania: wytyczne *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* (MASCC) i *European Society of Medical Oncology* (ESMO) z 2023 r., a także wytyczne ze Stanów Zjednoczonych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2024 r. W wytycznych MASCC/ESMO z 2023 r. wskazano, iż w celu zapobiegania ostrym nudnościom i wymiotom u kobiet po chemioterapii złożonej z antracykliny i cyklofosfamidu (ang. anthracycline-cyclophosphamide, AC), wykazującej wysoki potencjał emetogenny, zaleca się stosowanie czterolekowego schematu obejmującego m.in. antagonistę receptora 5-hydroksytryptaminy-3 (ang. 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, 5-HT3-RA) - nie wskazano substancji czynnej palonosetron, niemniej należy on do tej grupy leków; oraz antagonistę receptora dla neurokininy 1 (ang. neurokinin-1 receptor antagonist, NK1-RA) - wskazano m.in. netupitant. Zaznaczono, że netupitant jest podawany z palonosetronem jako część preparatu złożonego NEPA. U pacjentów leczonych kombinacją 5-HT3-RA, deksametazon, NK1-RA i olanzapina (stosowaną w celu zapobiegania ostrym nudnościom i wymiotom po chemioterapii opartej na AC, o wysokim potencjale emetogennym), zaleca się dodatkowo stosowanie olanzapiny w dniach 2-4 w celu zapobiegania opóźnionym nudnościom i wymiotom. Wytyczne NCCN z 2024 r. zalecają profilaktyczne doustne lub dożylnie stosowanie NEPA (netupitant/palonosetron) w połączeniu z deksametazonem, z/bez olanzapiny w celu zapobiegania ostrym i opóźnionym wymiotom związanym z chemioterapią wysoce emetogenną (ang. highly emetogenic chemotherapy, HEC), m.in. dowolnym schematem chemioterapii, który zawiera antracyklinę i cyklofosfamid. Dodatkowo odnaleziono hiszpańskie zalecenia *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM) z 2022 r., przy czym odstąpiono od ich opisanie gdyż uwzględniały one rekomendację ASCO z 2020 r., którą opisano w poprzednim raporcie Agencji (nr OT.4321.3.2020), a także wytyczne NCCN oraz MASCC/ESMO, których najnowsze wersje uwzględniono w niniejszym opracowaniu. Nie odnaleziono polskich wytycznych innych niż opisanych już we wcześniejszym opracowaniu Agencji nr OT.4321.3.2020.

Zgodnie z wytycznymi (m.in. NCCN 2024) oraz ChPL NAPA stosowany jest w połączeniu z deksametazonem.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy. Zgodnie z procedurą przygotowania aneksu do opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych danej substancji czynnej we wskazaniu innym niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, do aneksu „nie należy włączać dowodów naukowych o niższej jakości, niż były uwzględniane w opracowaniu, na podstawie którego został wydana opinia Rady Przejrzystości”. W pierwotnym opracowaniu nr OT.4321.1.2018 włączono jedno badanie RCT III fazy (NCT01339260, opisane w 2 publikacjach: Aapro 2014, Aapro 2017). W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego dla niniejszego aneksu odnaleziono badania znajdujące się niżej w hierarchii dowodów naukowych niż badanie RCT, w związku z czym odstąpiono od ich przedstawienia.

Poniżej przedstawiono podsumowanie z raportu OT.4321.3.2020.

W pierwotnym 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:

- o Aapro 2014 – oceniano skuteczność i bezpieczeństwo NEPA po 1 cyklu.

- o 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 nudnościami 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. Zarówno po 1 cyklu chemioterapii jak i w kolejnych cyklach badania, NEPA wykazał istotną statystycznie wyższość nad palonosetronem (PALO) w zakresie odpowiedzi całkowitej (ang. complete response, CR) 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, brak znaczących nudności i całkowita ochrona w fazie opóźnionej, i ogólnej. W kolejnych cyklach 2-4 rozszerzonej fazy badania NEPA także wykazał 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 zawartych 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	
MASCC/ESMO 2023	Herrstedt J, Clark-Snow R, Ruhlmann CH, et al. 2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting, ESMO Open, Volume 9, Issue 2, 2024, 102195, ISSN 2059-7029. https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.102195 [dostęp 10.03.2025]
NCCN 2024	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Antiemesis, Version 2.2024 — September 27, 2024.
Badania	
Aapro 2014	Aapro M, Rugo H, Rossi G, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. <i>Ann Oncol.</i> 2014 Jul;25(7):1328-1333. doi: 10.1093/annonc/mdu101
Aapro 2017	Aapro M, Karthaus M, Schwartzberg L, et al. NEPA, a fixed oral combination of netupitant and palonosetron, improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) over multiple cycles of chemotherapy: results of a randomized, double-blind, phase 3 trial versus oral palonosetron. <i>Support Care Cancer.</i> 2017 Apr;25(4):1127-1135. doi: 10.1007/s00520-016-3502-x
Karthaus 2020	Karthaus M, Oskay-Özcelik G, Wülfing P, et al. Real-world evidence of NEPA, netupitant-palonosetron, in chemotherapy-induced nausea and vomiting prevention: effects on quality of life. <i>Future Oncol.</i> 2020 May;16(14):939-953. doi: 10.2217/fo-2020-0187
Lee 2024	Lee R, Ku M, Je NK, et al. Adherence to antiemetic guidelines in solid cancer patients receiving highly emetogenic chemotherapy in Korea. <i>Support Care Cancer.</i> 2024 Feb 24;32(3):190. doi: 10.1007/s00520-024-08367-9. [brak dostępu do pełnego tekstu publikacji]
Liu 2025	Liu, Y, Hu, P, Jiang, Y, et al. Low dose of dexamethasone combined with netupitant and palonosetron in preventing nausea and vomiting in breast cancer patients induced by anthracycline drugs. <i>Clin Transl Oncol</i> 27, 785–789 (2025). https://doi.org/10.1007/s12094-024-03581-7 [dostęp: 12.03.2025]
Schilling 2022	Schilling J, Kurbacher CM, Hanusch C, B, et al. Quality of Life Effects of an Oral Fixed Combination of Netupitant and Palonosetron in Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Prevention: Real-World Evidence in Patients with Breast Cancer Receiving Anthracycline-Cyclophosphamide-Based Chemotherapy. <i>Breast Care (Basel).</i> 2022 Apr;17(2):130-136. doi: 10.1159/000514891
Yeo 2021a	Yeo W, Li L, Lau TK, et al. Identification of optimal contemporary antiemetic prophylaxis for doxorubicin-cyclophosphamide chemotherapy in Chinese cancer patients: post-hoc analysis of 3 prospective studies. <i>Cancer Biol Med.</i> 2021 Mar 12;18(3):825–32. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0241
Yeo 2021b	Yeo W, Mo FKF, Yip CCH, et al. Quality of Life Associated with Nausea and Vomiting from Anthracycline-Based Chemotherapy: A Pooled Data Analysis from Three Prospective Trials. <i>Oncologist.</i> 2021 Dec;26(12):e2288-e2296. doi: 10.1002/onco.13978
Yeo 2022	Yeo W, Lau TK, Kwok CC, et al. NEPA efficacy and tolerability during (neo)adjuvant breast cancer chemotherapy with cyclophosphamide and doxorubicin. <i>BMJ Support Palliat Care.</i> 2022 Jul;12(e2):e264-e270. doi: 10.1136/bmjspcare-2019-002037. Epub 2020 Jan 29.
Yip 2023	Yip CC, Li L, Lau TKH, et al. Evaluation of contemporary olanzapine- and netupitant/palonosetron-containing antiemetic regimens for chemotherapy-induced nausea and vomiting. <i>Hong Kong Med J.</i> 2023 Feb;29(1):49-56. doi: 10.12809/hkmj209182.
Pozostałe publikacje	
ChPL Akynzeo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Akynzeo

5. Załączniki

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

Tabela 2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.².

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1154.0, Netupitant, palonosetron							
Akynzeo, kaps. twarde, 300+0,5 mg	1 szt.	05909991246563	276,48	293,07	293,07	bezpłatny	0

Skróty: **UCZ** – urzędowa cena zbytu, **CHB** – cena hurtowa brutto, **WLF** – Wysokość limitu finansowania, **PO** – poziom odpłatności, **WDŚ** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3 Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 24.02.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Vomiting"[Mesh]	35,293
#2	vomiting[Title/Abstract]	88,016
#3	emesis[Title/Abstract]	7,795
#4	vomit*[Title/Abstract]	91,013
#5	((("Vomiting"[Mesh]) OR (vomiting[Title/Abstract])) OR (emesis[Title/Abstract])) OR (vomit*[Title/Abstract])	108,961
#6	"netupitant, palosentron drug combination" [Supplementary Concept]	23
#7	akynzeo[Title/Abstract]	19
#8	(netupitant[Title/Abstract] AND (palonosetron[Title/Abstract]))	158
#9	((("netupitant, palosentron drug combination" [Supplementary Concept]) OR (akynzeo[Title/Abstract])) OR ((netupitant[Title/Abstract] AND (palonosetron[Title/Abstract])))	162
#10	(((((("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 (palonosetron[Title/Abstract])))))	153
#11	(((((("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 (palonosetron[Title/Abstract])))))	67
#12	(((((("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 (palonosetron[Title/Abstract])))))	54

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 24.02.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp vomiting/	265770
#2	vomiting.ab,kw,ti.	141582
#3	emesis.ab,kw,ti.	13129
#4	vomit*.ab,kw,ti.	146577
#5	1 or 2 or 3 or 4	330864

²<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp 12.03.2025]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	exp netupitant plus palonosetron/	220
#7	akynzeo.ab,kw,ti.	17
#8	netupitant plus palonosetron.ab,kw,ti.	11
#9	netupitant/	373
#10	palonosetron/	2698
#11	9 and 10	261
#12	6 or 7 or 8 or 11	436
#13	5 and 12	361
#14	13 and 2020:2025.(sa_year).	131
#15	14 and "human".sa_suba.	125

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 24.02.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Vomiting] explode all trees	6794
#2	("vomiting"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	49270
#3	("emesis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3120
#4	#1 OR #2 OR #3	50272
#5	(akynzeo):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12
#6	(netupitant):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	109
#7	(palosentron):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#8	(netupitant plus palonosetron):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22
#9	#6 AND #7	0
#10	#5 OR #8 OR #9	33
#11	#4 AND #10 with Cochrane Library publication date from Dec 2020 to present	11

5.3. Pozostałe załączniki

Raport nr: OT.4321.1.2018, *Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego: 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”.*

Raport nr: OT.4321.3.2020, *Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego: 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”.*