

# ANALIZA KLINICZNA

## PALONOSETRON (ALOXI®) W PROFILAKTYCE NUDNOŚCI I WYMIOTÓW U PACJENTÓW DOROSŁYCH OTRZYMUJĄCYCH CHEMIOTERAPIĘ O ŚREDNIM LUB WYSOKIM POTENCJALE EMETOGENNYM

Wersja 1.0

[REDACTED]

---

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## SPIS TREŚCI

<b>Streszczenie .....</b>	<b>11</b>
<b>1. Wstęp.....</b>	<b>15</b>
1.1. Cel analizy klinicznej.....	15
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	15
1.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	16
<b>2. Problem zdrowotny .....</b>	<b>17</b>
2.1. Definicja .....	17
2.2. Patogeneza .....	17
2.3. Nudności i wymioty po chemioterapii (CINV).....	19
2.3.1. Typy reakcji wymiotnych .....	19
2.3.2. Potencjał emetogenny cytostatyków .....	21
2.4. Epidemiologia.....	22
2.5. Wpływ na jakość życia .....	23
2.6. Interwencje stosowane w leczeniu CINV .....	24
2.6.1. Antagoniści receptora serotoniny.....	25
2.6.2. Antagoniści receptora NK-1 .....	26
2.6.3. Antagoniści receptora dopaminowego .....	26
2.6.4. Kortykosteroidy .....	26
2.6.5. Inne leki.....	26
2.6.6. Postępowanie ratunkowe .....	27
<b>3. Oceniana interwencja i komparatory.....</b>	<b>28</b>
3.1. Palonosetron .....	28
3.2. Ondansetron .....	29
3.3. Aprepitant.....	31
3.4. Deksametazon .....	32
<b>4. Metodyka analizy klinicznej.....</b>	<b>35</b>
4.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej .....	35
4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	35
4.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.....	35
4.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	37
4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	37

4.3.1.	Strategia wyszukiwania .....	38
5.1.1.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	39
5.1.2.	Selekcja odnalezionych publikacji .....	40
5.1.3.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych .....	40
5.2.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	41
5.3.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	41
5.4.	Analiza statystyczna wyników.....	41
5.4.1.	Porównanie bezpośrednie.....	42
5.4.2.	Porównanie pośrednie.....	42
5.5.	Interpretacja parametrów statystycznych.....	43
<b>6.</b>	<b>Wyniki wyszukiwania badań klinicznych .....</b>	<b>45</b>
6.1.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	45
6.2.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej .....	49
6.2.1.	Badania przeprowadzone w populacji pacjentów otrzymujących MEC .....	49
6.2.2.	Badania przeprowadzone w populacji pacjentów otrzymujących HEC .....	51
6.3.	Analiza homogeniczności .....	52
6.3.1.	Metodyka.....	52
6.3.2.	Populacja .....	55
6.3.3.	Komparatory.....	57
6.3.4.	Dawkowanie.....	58
6.3.5.	Punkty końcowe .....	62
6.3.6.	Podsumowanie.....	65
<b>7.</b>	<b>Analiza skuteczności w populacji MEC.....</b>	<b>66</b>
7.1.	Porównanie PAL i.v. vs OND i.v. ....	66
7.2.	Porównanie PAL p.o. (+DEX) vs PAL i.v. (+DEX) .....	70
<b>8.</b>	<b>Analiza skuteczności w populacji HEC .....</b>	<b>73</b>
8.1.	Porównanie bezpośrednie .....	73
8.1.1.	Porównanie PAL i.v. (+DEX) vs OND i.v. (+DEX) .....	73
8.2.	.....	80
8.2.1.	Porównanie PAL i.v. (+DEX) vs OND (+DEX).....	80
8.2.2.	Porównanie PAL i.v. (+DEX) vs APR+OND+DEX.....	81
8.3.	Analiza wrażliwości .....	82
<b>9.</b>	<b>Analiza bezpieczeństwa.....</b>	<b>86</b>
9.1.	Bezpieczeństwo w populacji MEC .....	86
9.1.1.	PAL i.v. vs OND i.v.....	86

9.1.2.	PAL p.o. vs PAL i.v. ....	87
9.2.	Bezpieczeństwo w populacji HEC.....	88
9.2.1.	PAL i.v. vs OND i.v.....	88
9.2.2.	APR+OND+DEX vs OND+DEX .....	89
<b>10.</b>	<b>Poszerzona analiza bezpieczeństwa .....</b>	<b>93</b>
10.1.	Analiza bezpieczeństwa na podstawie informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne .....	93
10.2.	Wpływ na czynność elektryczną serca .....	93
10.3.	Bezpieczeństwo w podaniu wielokrotnym.....	94
<b>11.</b>	<b>Efektywność rzeczywista palonosetronu .....</b>	<b>97</b>
<b>12.</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>100</b>
<b>13.</b>	<b>Opracowania wtórne .....</b>	<b>102</b>
<b>14.</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>105</b>
<b>15.</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>106</b>
<b>16.</b>	<b>Bibliografia .....</b>	<b>110</b>
<b>17.</b>	<b>Spis tabel.....</b>	<b>126</b>
<b>18.</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>128</b>
18.1.	Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach informacji naukowej.....	128
18.2.	Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad.....	135
18.3.	Formularze ekstrakcji danych z badania .....	135
18.4.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej .....	136
18.4.1.	Chemioterapia o średnim potencjale emetogennym (MEC).....	136
18.4.2.	Chemioterapia o wysokim potencjale emetogennym (HEC) .....	139
18.5.	Definicje nudności i wymiotów stosowane w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	162
18.6.	.....	163
18.6.1.	Algorytm zastosowany w modelu efektów stałych.....	163
18.6.2.	Algorytm zastosowany w modelu efektów zmiennych.....	164
18.7.	.....	165
18.8.	Analiza wrażliwości .....	166
18.8.1.	Charakterystyka badań dodatkowo włączonych do analizy wrażliwości .....	166
18.8.2.	Punkty końcowe we wszystkich badaniach włączonych do analizy wrażliwości .....	173
18.9.	Analiza bezpieczeństwa .....	176
18.9.1.	Sposób raportowania działań niepożądanych .....	176

18.9.2.	Szczegółowe obliczenia .....	177
18.9.3.	Wykresy leśne .....	183
18.10.	Badania w toku.....	192
18.11.	Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	193
<b>19.</b>	<b>Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. ....</b>	<b>201</b>

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>5-HT3</b>	Serotonina
<b>5-HT3 RA</b>	Antagonista receptorów serotoninowych
<b>AC</b>	Schemat doksorubicyna + cyklofosfamid
<b>AE</b>	Zdarzenie lub zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse event(s)</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa ( <i>Alanine transaminase</i> )
<b>ANC</b>	Całkowita liczba neutrofilów ( <i>Absolute neutrophil count</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>APR</b>	Aprepitant
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa ( <i>Aspartate aminotransferase</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>bid</b>	Lek podawany 2 razy dziennie ( <i>Bis in die</i> )
<b>CC</b>	Całkowita kontrola nudności i wymiotów ( <i>Complete control</i> )
<b>CCLP</b>	Cyklofosfamid
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>CINV</b>	Nudności i wymioty indukowane chemioterapią ( <i>Chemotherapy induced nausea and vomiting</i> )
<b>CIS</b>	Cisplatyna
<b>CR</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie ( <i>Complete response</i> )
<b>CS</b>	Kortykosteroid

<b>CTH</b>	Chemioterapia
<b>DEX</b>	Deskametazon
<b>DOL</b>	Dolasetron
<b>EC</b>	Schemat epirubicyna + cyklofosfamid
<b>EKG</b>	Elektrokardiogram
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Agencja ds. Leków i Produktów Spożywczych w Stanach Zjednoczonych ( <i>United States Food and Drug Administration</i> )
<b>FLIE</b>	Skala stosowana do oceny wpływu nudności na codzienne czynności ( <i>Functional Living Index-Emesis</i> )
<b>GRA</b>	Granisetron
<b>H2H</b>	Porównanie bezpośrednie ( <i>Head to head</i> )
<b>HEC</b>	Chemioterapia o wysokim potencjale emetogennym ( <i>High emetogenic chemotherapy</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention to treat</i> )
<b>i.v.</b>	Podanie dożylnie ( <i>Intravenous</i> )
<b>IQR</b>	Rozstęp międzykwartyłowy ( <i>Interquartile range</i> )
<b>LAE</b>	Nieprawidłowość lub nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych traktowane jako zdarzenie niepożądane ( <i>Laboratory adverse event(s)</i> )
<b>LEC</b>	Chemioterapia o niskim potencjale emetogennym ( <i>Lower emetogenic chemotherapy</i> )
<b>LSAE</b>	Ciężka nieprawidłowość lub nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych traktowane jako zdarzenie niepożądane ( <i>Serious laboratory adverse event(s)</i> )
<b>MEC</b>	Chemioterapia o średnim potencjale emetogennym ( <i>Moderately emetogenic chemotherapy</i> )
<b>mITT</b>	Analiza zgodna ze zmodyfikowaną intencją leczenia ( <i>Modified intention to treat</i> )



<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych ( <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> )
<b>MTC</b>	Mtoda porównania pośredniego MTC ( <i>Mixed Treatment Comparison</i> )
<b>MTP</b>	Metylprednizolon
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NCI - CTC</b>	National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast porównywanej spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego ( <i>Number Needed To Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich ( <i>Number Needed to Treat</i> )
<b>NK-1</b>	Receptor neurokininowy-1
<b>OB</b>	Okres obserwacji
<b>OI</b>	Okres interwencji
<b>OND</b>	Ondansetron
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds ratio</i> )
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>PAL</b>	Palonosetron
<b>PK</b>	Punkt końcowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PLT</b>	Liczba płytek krwi w mm <sup>3</sup>
<b>p.o.</b>	Podanie doustne ( <i>Per os</i> )
<b>QTc</b>	Skorygowany odstęp QT
<b>RAM</b>	Ramosetron
<b>RBC</b>	Liczba białych krwinek w mm <sup>3</sup> ( <i>Red blood cells count</i> )

<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyk ( <i>Risk Difference</i> )
<b>RM</b>	Leczenie ratunkowe ( <i>Rescue medication</i> )
<b>RTH</b>	Radioterapia ( <i>Radiotherapy</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie lub zdarzenia niepożądane ( <i>Serious adverse event(s)</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard deviation</i> )
<b>TRO</b>	Tropisetron
<b>ULN</b>	Górna granica normy ( <i>Upper limit to norm</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VAS</b>	Wizualna skala analogowa ( <i>Visual analogue scale</i> )
<b>WBC</b>	Liczba białych krwinek w mm <sup>3</sup> ( <i>White blood cells count</i> )

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa palonosetronu (Aloxi®) stosowanego w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami w profilaktyce nudności i wymiotów u pacjentów dorosłych otrzymujących chemioterapię o średnim (MEC) lub wysokim potencjale emetogennym (HEC).

### ■ Metodyka

Analiza kliniczna przeprowadzona została w oparciu o wyniki badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM). W celu odnalezienia odpowiednich doniesień naukowych przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i in.). Poszukiwano badań randomizowanych (RCT) porównujących palonosetron (PAL) względem alternatywnych terapii, tj. ondansetronu (OND) w populacji MEC i HEC oraz schematu trójlekowego złożonego z aprepitantu, ondansetronu i deksametazonu (APR+OND+DEX) w populacji HEC, jak również badań umożliwiających porównanie pośrednie. Selekcja odnalezionych prac dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków.

### ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 4859 pozycji bibliograficznych. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 246 pozycji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło łącznie 16 badań RCT (18 pozycji bibliograficznych), spośród których 2 dotyczyły populacji MEC i 14 populacji HEC. Badania przeprowadzone w populacji pacjentów otrzymujących MEC obejmowały porównania PAL i.v. vs OND i.v. (1 RCT) oraz PAL p.o. vs PAL i.v. (1 RCT). Natomiast badania przeprowadzone w populacji pacjentów otrzymujących HEC obejmowały porównanie PAL i.v. vs OND i.v. (1 RCT), porównania różnych leków z grupy antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> pomiędzy sobą (5 RCT) oraz porównanie schematu APR+OND+DEX vs OND+DEX (8 RCT). Porównanie PAL i.v. vs OND i.v. w populacjach MEC oraz HEC zaplanowano w oparciu o wyniki badań H2H. W populacji MEC przeprowadzono dodatkowo porównanie PAL p.o. vs PAL i.v.,

### ■ Wyniki analizy skuteczności

#### *Skuteczność w populacji MEC*

Wykazano istotną statystycznie przewagę pojedynczej dawki PAL i.v. nad OND i.v. w odniesieniu do:

■ całkowitej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako brak wymiotów i brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego:

- w fazie ostrej: 81% vs 69%; OR = 1,94 CI<sub>95%</sub> [1,20; 3,13]; NNT = 9 CI<sub>95%</sub> [5; 28],
- w fazie późnej: 74% vs 55%; OR = 2,32 CI<sub>95%</sub> [1,50; 3,59]; NNT = 6 CI<sub>95%</sub> [4; 11],
- w obu fazach analizowanych łącznie: 69% vs 50%; OR = 2,23 CI<sub>95%</sub> [1,46; 3,41]; NNT = 6 CI<sub>95%</sub> [4; 11],

■ całkowitej kontroli nudności i wymiotów, zdefiniowanej jako brak wymiotów, konieczności zastosowania leczenia ratunkowego oraz wystąpienie co najwyżej łagodnych nudności:

- w fazie ostrej: 76% vs 65%; OR = 1,69 CI<sub>95%</sub> [1,08; 2,66]; NNT = 10 CI<sub>95%</sub> [6; 62],
- w fazie późnej: 67% vs 50%; OR = 1,98 CI<sub>95%</sub> [1,30; 3,00]; NNT = 7 CI<sub>95%</sub> [4; 16],
- w obu fazach analizowanych łącznie: 63% vs 45%; OR = 2,09 CI<sub>95%</sub> [1,38; 3,16]; NNT = 6 CI<sub>95%</sub> [4; 13],

■ odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów:

- w fazie ostrej: 85% vs 71%; OR = 2,31 CI<sub>95%</sub> [1,38; 3,85]; NNT = 8 CI<sub>95%</sub> [5; 18],
- w fazie późnej: 80% vs 62%; OR = 2,56 CI<sub>95%</sub> [1,61; 4,08]; NNT = 6 CI<sub>95%</sub> [4; 11],
- w obu fazach analizowanych łącznie: 76% vs 55%; OR = 2,53 CI<sub>95%</sub> [1,63; 3,93]; NNT = 5 CI<sub>95%</sub> [4; 10],

■ odsetka pacjentów niewymagających zastosowania leczenia ratunkowego:

- w fazie późnej: 84% vs 76%; OR = 1,70 CI<sub>95%</sub> [1,02; 2,85]; NNT = 12 CI<sub>95%</sub> [7; 273],
- w obu fazach analizowanych łącznie: 81% vs 73%; OR = 1,63 CI<sub>95%</sub> [0,9985; 2,66]; NNT = 12 CI<sub>95%</sub> [6; 2197].

Pojedyncza doustna dawka PAL była nie mniej skuteczna (*non-inferior*) w porównaniu z podaniem dożylnym PAL w odniesieniu do:

■ całkowitej odpowiedzi na leczenie:

- w fazie ostrej: 76% vs 70%; OR = 1,35 CI<sub>95%</sub> [0,82; 2,22]; RD = 0,06 CI<sub>95%</sub> [-0,04; 0,16],
- w obu fazach analizowanych łącznie: 59% vs 59%; OR = 0,98 CI<sub>95%</sub> [0,63; 1,53]; RD = -0,01 CI<sub>95%</sub> [-0,11; 0,10].

W przypadku wszystkich pozostałych punktów końcowych różnice pomiędzy doustnym i dożylnym podaniem PAL również nie były statystycznie znamienne.

### Skuteczność w populacji HEC

Wykazano istotną statystycznie przewagę pojedynczej dawki PAL i.v. nad OND i.v. w odniesieniu do:

■ odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów:

- w fazie późnej: 57% vs 47%; OR = 1,49 CI<sub>95%</sub> [1,02; 2,16]; NNT = 11 CI<sub>95%</sub> [6; 156],
- w obu fazach analizowanych łącznie: 51% vs 39%; OR = 1,61 CI<sub>95%</sub> [1,11; 2,35]; NNT = 9 CI<sub>95%</sub> [5; 40],

W podgrupie pacjentów otrzymujących terapię dwuskładnikową (5-HT<sub>3</sub> RA w połączeniu z deksametazonem), wykazano istotną statystycznie przewagę pojedynczej dawki PAL i.v. nad OND i.v. w odniesieniu do:

■ całkowitej odpowiedzi na leczenie:

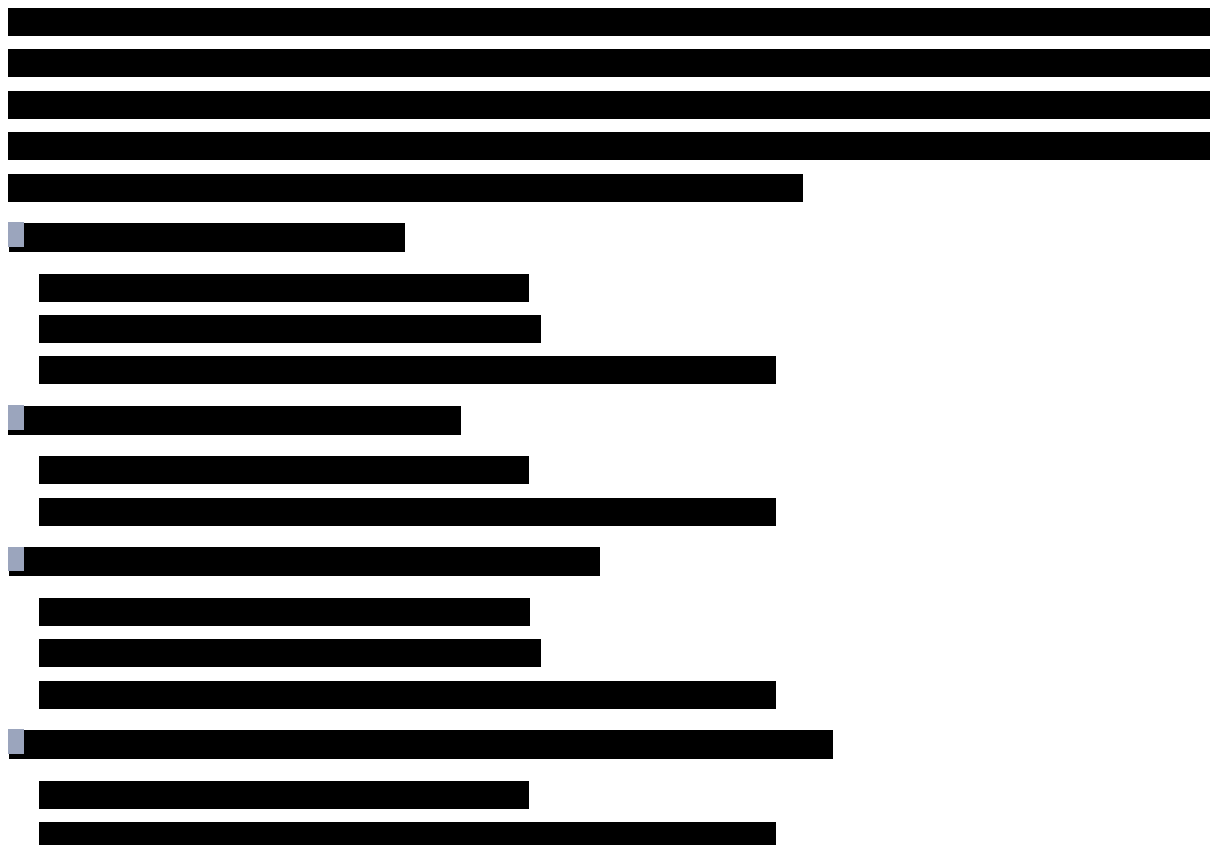
- w fazie późnej: 42% vs 29%; OR = 1,81 CI<sub>95%</sub> [1,12; 2,93]; NNT = 8 CI<sub>95%</sub> [5; 38],
- w obu fazach analizowanych łącznie: 41% vs 25%; OR = 2,09 CI<sub>95%</sub> [1,28; 3,43]; NNT = 7 CI<sub>95%</sub> [4; 18],

■ całkowitej kontroli nudności i wymiotów:

- w obu fazach analizowanych łącznie: 37% vs 22%; OR = 2,06 CI<sub>95%</sub> [1,24; 3,43]; NNT = 7 CI<sub>95%</sub> [4; 22],

■ odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów:

- w fazie ostrej: 75% vs 59%; OR = 2,11 CI<sub>95%</sub> [1,28; 3,46]; NNT = 7 CI<sub>95%</sub> [4; 18],
- w fazie późnej: 55% vs 39%; OR = 1,90 CI<sub>95%</sub> [1,20; 3,02]; NNT = 7 CI<sub>95%</sub> [4; 22],
- w obu fazach analizowanych łącznie: 53% vs 33%; OR = 2,29 CI<sub>95%</sub> [1,43; 3,66]; NNT = 5 CI<sub>95%</sub> [4; 12].



### ■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Palonosetron jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym. Obserwowane zdarzenia niepożądane były typowe dla leków z grupy 5-HT3 RA i występowały ze zbliżoną częstością jak po podaniu ondansetronu. Za powiązane z leczeniem uznano: bóle głowy, zawroty głowy, zaparcia oraz biegunkę. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano sporadycznie i w większości przypadków uznawane były za niemające związku z podaniem palonosetronu.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa wykazała ponadto, że palonosetron nie powoduje istotnych zaburzeń elektrokardiograficznych, które opisywano u pacjentów otrzymujących ondansetron. Ponadto palonosetron charakteryzuje się znacznym bezpieczeństwem stosowania w dłuższym horyzoncie czasowym, obejmującym więcej niż jeden cykl chemioterapii, i jest dobrze tolerowany w przypadku wielokrotnego podania w pojedynczym cyklu CTH.

Dodanie aprepitantu do schematu zawierającego ondansetron i deksametazon nie przyczynia się do wzrostu częstości zdarzeń niepożądanych analizowanych łącznie, niemniej jednak zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia indywidualnych AE, takich jak: czkawka, osłabienie lub zmęczenie, niestrawność i infekcje w obrębie układu moczowego, a także zmniejsza prawdopodobieństwo zaparć i obrzęku obwodowego.

### ■ Wnioski końcowe

Palonosetron stosowany w profilaktyce nudności i wymiotów związanych z podaniem chemioterapii o średnim oraz wysokim potencjale emetogennym jest skuteczny i dobrze tolerowany. Wykazuje przewagę nad rutynowo stosowanym obecnie w tym wskazaniu ondansetronem, szczególnie widoczną w fazie późnej, tj. pomiędzy 24. a 120. godz. od podania chemioterapii. Korzyści ze stosowania palonosetronu zamiast 5-HT3 RA I generacji

obserwowano również w dużych badaniach nieinterwencyjnych, co potwierdza, że rezultaty pochodzące z badań eksperymentalnych znajdują odzwierciedlenie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Dotychczasowe obserwacje wskazują, że ze stosowaniem palonosetronu nie wiąże się ryzyko wystąpienia istotnych zaburzeń elektrokardiograficznych, mogących prowadzić do tak poważnych zdarzeń niepożądanych jak częstoskurcz *torsade de pointes*, które stały się przyczyną wycofania z obrotu m.in. dożyłnej dawki ondansetronu 32 mg.

## 1. WSTĘP

### 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa palonosetronu (Aloxi®) stosowanego w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami w profilaktyce nudności i wymiotów u pacjentów dorosłych otrzymujących chemioterapię o średnim (MEC) lub wysokim potencjale emetogennym (HEC).

### 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres tematyczny analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator oraz punkty końcowe):

#### Populacja

Pacjenci dorośli wymagający profilaktyki nudności i wymiotów związanych z MEC lub HEC.

#### Interwencja

Palonosetron (**PAL**) podawany jednorazowo na cykl chemioterapii w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym:

- w populacji MEC:
  - 0,25 mg w podaniu dożylnym w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidem (CS),
  - 0,50 mg w podaniu doustnym w monoterapii lub w skojarzeniu z CS,
- w populacji otrzymującej HEC:
  - 0,25 mg w podaniu dożylnym w monoterapii lub w skojarzeniu z CS.

Kwalifikowano również badania porównujące między sobą różne drogi podania PAL.

#### Komparatory

- MEC:
  - ondansetron (**OND**) stosowany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi w monoterapii lub w skojarzeniu z CS,
- HEC:
  - ondansetron (**OND**) stosowany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi w monoterapii lub w skojarzeniu z CS,

- schemat trójlekowy: aprepitant, ondansetron i deksametazon stosowany zgodnie z zaleceniami wytycznych (**APR+OND+DEX**).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 1.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wybór komparatorów wraz ze szczegółowym uzasadnieniem przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego. [1]



## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Definicja

Nudności i wymioty są działaniami niepożądanymi pojawiającymi się po zastosowaniu chemioterapii (CINV) lub radioterapii u pacjentów z chorobami nowotworowymi. Najczęściej występującymi objawami związanymi z podawaniem chemioterapii są nudności i wymioty typu ostrego, pojawiające się od kilku minut do kilku godzin od momentu zastosowania leczenia. Występują również nudności i wymioty późne, pojawiające się po upływie 24 godz. od rozpoczęcia chemioterapii. [2]

Nasilenie nudności i wymiotów ściśle zależy od potencjału emetogennego zastosowanych leków. Obecnie wyróżnia się 4 grupy cytostatyków, z których podawaniem wiąże się określony poziom ryzyka CINV (Rozdz. 2.3.2). Nudności i wymioty pojawiające się po zastosowaniu chemioterapii lub radioterapii wpływają negatywnie na jakość życia pacjentów (Rozdz. 2.5), a także mogą prowadzić do odwodnienia oraz zaburzeń elektrolitowych. Konsekwencją niekontrolowanych nudności i wymiotów, obok zaburzeń elektrolitowych, może być niechęć lub nawet rezygnacja z dalszego leczenia. Znaczące nasilenie dolegliwości może prowadzić do pęknięć przełyku, przepukliny roztworu przełykowego, utraty masy ciała, utraty apetytu, odwodnienia, problemów z koncentracją oraz aspiracyjnego zapalenia płuc. [3–9]

### 2.2. Patogeneza

Na odruch wymiotny składają się dwa komponenty: somatyczny (nieproduktywne skurcze i wymioty) i autonomiczny (zahamowanie wydzielania żołądkowego, wydzielanie śliny, tachykardia, obkurczanie naczyń krwionośnych skóry, rozszerzenie źrenicy). [7, 8]

Reakcja wymiotna powstaje w tzw. ośrodku wymiotnym, który umiejscowiony jest w tworze siatkowym pnia mózgu. W powstawaniu nudności i wymiotów istotną rolę odgrywa również obszar zwany *area postrema*, który znajduje się w pniu mózgu, w dnie komory czwartej, gdzie zlokalizowana jest chemoreceptorowa strefa wyzwalająca (CTZ – *chemoreceptor trigger zone*). [8, 9]

*Area postrema* znajduje się na zewnątrz bariery krew-mózg. W obszarze tym znajdują się głównie receptory dopaminowe typu 2 (D2) i serotoninowe (5-HT3), które są pobudzane przez wysokie stężenia w surowicy substancji emetogennych, takich jak: jony wapnia, mocznik, leki (np. morfina, digoksyna, cytostatyki). *Area postrema* posiada prawdopodobnie połączenia z nerwem błędnym i aparatem przedsionkowym. Włókna nerwu błędnego zawierają również receptory 5-HT3. [9]

Ośrodek wymiotny położony jest w pobliżu *area postrema*, ale znajduje się całkowicie wewnątrz bariery krew-mózg. Składa się z szeregu jąder ruchowych. Koordynuje proces wymiotów, otrzymuje i integruje bodźce z różnych źródeł oraz stanowi centrum indukowania wymiotów. [9]

W patomechanizmie nudności i wymiotów ważną rolę odgrywają receptory oraz neurotransmitery centralnego układu nerwowego. Do neurotransmiterów, które prawdopodobnie wywołują nudności i wymioty, zalicza się m.in. serotoninę, dopaminę, norepinefrynę, apomorfina, histaminę, neurotensynę, angiotensynę II, gastrynę, wazopresynę, enkefalinę i substancję P. [9] Schemat połączeń pomiędzy poszczególnymi strukturami anatomicznymi oraz receptory i neuroprzeźniki odpowiedzialne za wystąpienie nudności i wymiotów przedstawiono poniżej (Rycina 1).

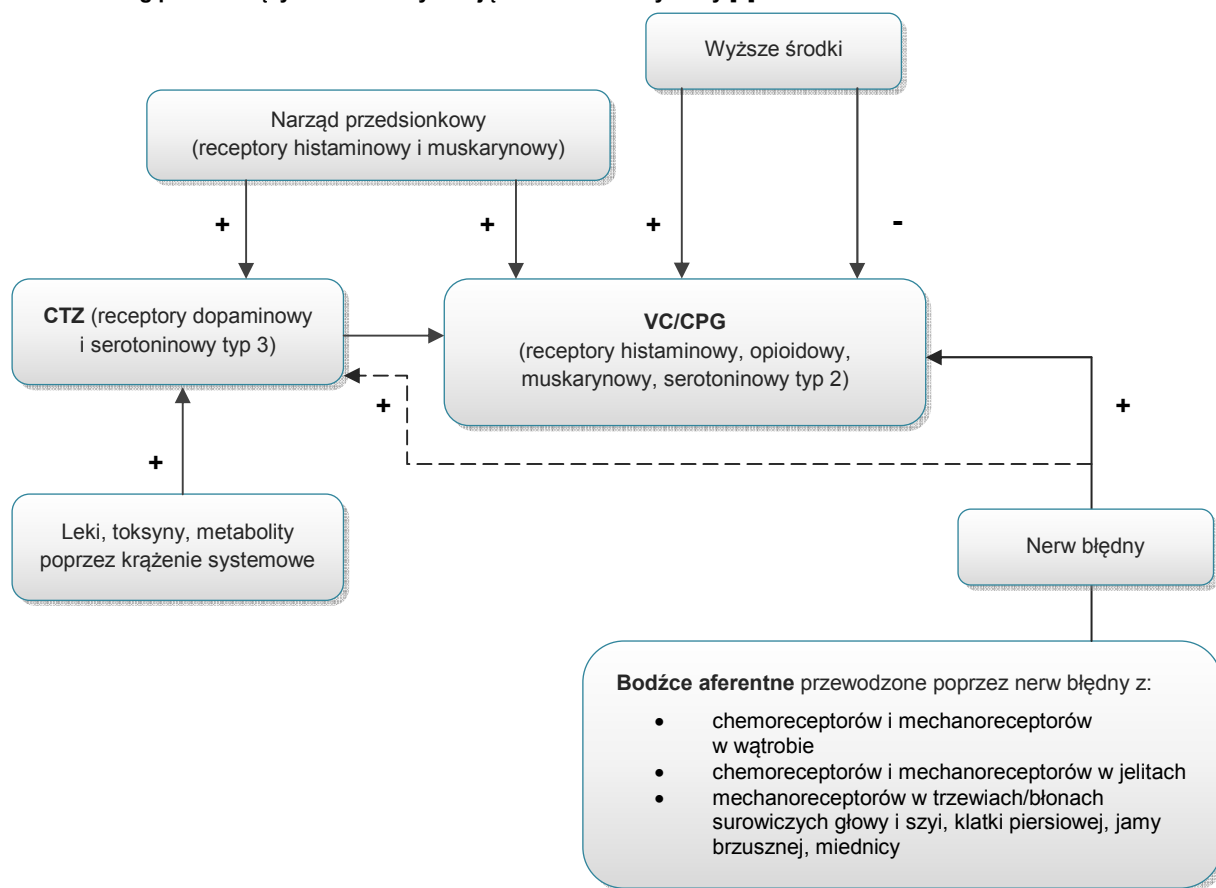
CTZ, zlokalizowany w pniu mózgu (*area postrema*), zawiera głównie receptory serotoninowe typu 3 (5-hydroksytryptamina, 5-HT<sub>3</sub>) oraz dopaminergiczne (D<sub>2</sub>). Ośrodek wymiotny zawiera natomiast receptory histaminowe, muskarynowe, opioidowe i serotoninowe typu 2. [2, 9] Receptory pełnią rolę pośredników w transmisji impulsów do ośrodka wymiotnego przez włókna aferentne. [10–12]

Odruch wymiotny może być aktywowany przez:

- aferentne neurony trzewne (z krtani, przewodu pokarmowego, narządów śródpiersia),
- aferentne neurony nerwu błędnego,
- aferentne neurony przedsionkowo-komorowe,
- impulsy wzrokowe i korowe,
- impulsy z ośrodka wyzwalającego (CTZ). [8, 13]

Cytostatyki, w nie do końca poznany sposób, wywołują nudności i wymioty. Leki z tej grupy lub ich metabolity pobudzają receptory znajdujące się w ośrodku wyzwalającym (*trigger zone*), umiejscowionym w okolicy komory IV i pnia mózgu (*area postrema*), co może prowadzić do wystąpienia nudności i wymiotów. Receptory te mogą być stymulowane przez substancje dostarczane wraz z płynem mózgowo-rdzeniowym lub krwią (mechanizm centralny), bądź w wyniku stymulacji receptorów błony śluzowej gardła i przewodu pokarmowego (mechanizm obwodowy). [2, 10, 14]

**Rycina 1.**  
**Schemat dróg przewodzących bodźce wywołujące nudności i wymioty [9]**



**Objaśnienia**

- Ustalone drogi przewodzenia bodźców
- - - - - Przypuszczalne drogi przewodzenia bodźców
- Wpływ hamujący
- + Wpływ pobudzający

CTZ – chemoreceptorowa strefa wyzwalająca  
VC/CPG – ośrodek wymiotny / centralny ośrodek wywołujący wymioty

## 2.3. Nudności i wymioty po chemioterapii (CINV)

### 2.3.1. Typy reakcji wymiotnych

Wystąpienie i przebieg reakcji wymiotnych zależy od:

- czynników związanych z rodzajem chemioterapii (rodzaj cytostatyków, dawki leków, stosowane schematy, droga podania),
- czynników związanych z charakterystyką pacjentów (wiek i płeć chorego, wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe, spożywanie alkoholu, współistnienie choroby lokomocyjnej, ciąża, indywidualna wrażliwość, uwarunkowania psychologiczne). [2, 3, 15, 16]

Nudności i wymioty są częściej doświadczane przez kobiety (prawdopodobnie związane jest to z większą wrażliwością na analgetyki opioidowe, cytostatyki i inne leki), chorych z nowotworami przewodu pokarmowego, narządu rodnego, piersi, układu chłonnego i krwiotwórczego, rzadziej natomiast pacjentów z nowotworami głowy i szyi oraz płuc. [9]

W następstwie chemioterapii lub radioterapii, mogą występować nudności i wymioty:

- ostre – pojawiające się już po kilku minutach od rozpoczęcia chemioterapii, najczęściej występują jednak po 1-2 godz. od rozpoczęcia podawania leku i zwykle ustępują po 24 godz. (schematy z użyciem m.in. cisplatyny, antracyklin, dakarbazyny),
- późne – występujące w okresie od 24 godz. do 5 dni po podaniu chemioterapii, niekiedy jednak utrzymują się nawet przez kilkanaście dni; dotyczą przede wszystkim chorych otrzymujących cisplatynę i cyklofosfamid w wysokich dawkach (brak wcześniejszych nudności i wymiotów typu wczesnego); za opóźniony typ CINV prawdopodobnie odpowiadają inne niż serotonina neurotransmitery, przede wszystkim substancja P [17]; zaobserwowano korelację między CINV typu ostrego i późnego (w wypadku gorszej kontroli dolegliwości typu ostrego ryzyko nasilonych CINV typu opóźnionego jest większe),
- opóźnione – występujące bez wcześniejszych zdarzeń typu ostrego,
- przedłużone – przybierające formę przetrwałą i utrzymujące się nawet przez kilkanaście dni,
- wyprzedzające (przepowiadające) – wymioty występujące bezpośrednio przed planowanym podaniem cytostatyków, głównie u chorych, u których kontrola CINV w trakcie wcześniejszych kursów chemioterapii była nieskuteczna; ryzyko wystąpienia CINV wyprzedzających jest szczególnie wysokie u pacjentów z chorobą lokomocyjną w wywiadzie. [2, 3, 15, 16]

Ze względu na skuteczność leczenia CINV mogą mieć charakter dolegliwości typu:

- opornego – niecałkowicie opanowane, niezależnie od zastosowania odpowiedniego postępowania profilaktycznego,
- przebijającego – sporadyczne występowanie, niezależnie od wyjściowo obserwowanej względnej skuteczności leków przeciwwymiotnych. [2, 3, 15, 16]

Nasilenie CINV zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zaprezentowano poniżej (Tabela 1, Tabela 2). [2]

**Tabela 1.**  
Intensywność nudności wg kryteriów WHO [2]

Stopień I	Stopień II	Stopień III	Stopień IV	Stopień V
Brak apetytu, bez innych zaburzeń	Zaburzenia odżywiania, ale bez utraty masy ciała, odwodnienia i cech niedożywienia	Zaburzone doustne przyjmowanie płynów i pokarmów stałych	Nieemożność jedzenia, duże nasilenie nudności, objawy ciągłe	Śmierć

**Tabela 2.**  
**Intensywność wymiotów wg kryteriów WHO [2]**

Stopień I	Stopień II	Stopień III	Stopień IV	Stopień V
1 epizod/24 godz.	2-5 epizodów/24 godz.	≥6 epizodów/24 godz.	>10 epizodów/24 godz.	Śmierć

### 2.3.2. Potencjał emetogeny cytotatyków

Ryzyko wystąpienia CINV uzależnione jest od tzw. potencjału emetogennego (grec. *emesis* – wymioty) chemioterapii. Wyróżnia się 4 grupy leków, które zostały wyodrębnione na podstawie odsetka pacjentów, u których mogą wystąpić nudności i wymioty (Tabela 3).

**Tabela 3.**  
**Podział CTH ze względu na stopień ryzyka CINV [2]**

Potencjał emetogeny	Częstość występowania CINV	Leki
<b>Wysoki</b>	> 90% pacjentów	altretamina, cisplatyna > 50 mg/m <sup>2</sup> , cyklofosfamid > 1500 mg/m <sup>2</sup> , dakarbazyna, karmustyna > 250 mg/m <sup>2</sup> , chlormetyna, prokarbazyna (doustnie), streptozotocyna
<b>Średni<sup>a</sup></b>	30%–90% pacjentów	aldesleukina, amifostyna > 300 mg/m <sup>2</sup> , azacytydyna, busulfan > 4 mg/m <sup>2</sup> , cisplatyna < 50 mg/m <sup>2</sup> , cyklofosfamid ≤ 1500 mg/m <sup>2</sup> , cytarabina > 1000 mg/m <sup>2</sup> , daktynomycyna, daunorubicyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd (doustnie), heksametylmelamina, idarubicyna, imatynib, ifosfamid, interleukina-2 > 12–15 mln j./m <sup>2</sup> , irynotekan, lomustyna, melfalan > 50 mg/m <sup>2</sup> , metotreksat 250–1000 mg/m <sup>2</sup> , oksaliplatyna > 75 mg/m <sup>2</sup> , winorelbina (doustnie)
<b>Niski</b>	10%–30% pacjentów	amifostyna ≤ 300 mg/m <sup>2</sup> , cytarabina 100–200 mg/m <sup>2</sup> , doksorubicyna liposomalna, docetaksel, etopozyd, fluorouracyl, gemcitabina, kapecytabina, metotreksat < 250 mg/m <sup>2</sup> , mitoksantron, mitomycyna, pemetreksed, paklitaksel, topotekan, temozolomid
<b>Minimalny</b>	< 10% pacjentów	alemtuzumab, asparaginaza, bewacyzumab, bleomycyna, bortezomib, busulfan (dawki standardowe), cetuksymab, chlorambucil (doustnie), deksrazoksan, erlotinib, fludarabina, gefitinib, hydroksymocznik (doustnie), interferon α, kladrybina, melfalan (doustnie), metotreksat < 50 mg/m <sup>2</sup> , pentostatyna, rytuksymab, tioguanina (doustnie), trastuzumab, winblastyna, windezyna, winkrystyna, winorelbina

a) Schematy obejmujące łączne podanie doksorubicyny lub epirubicyny i cyklofosfamidu kwalifikowane są jako chemioterapia o wysokim potencjale emetogennym.

Intensywność i nasilenie CINV oraz spodziewany efekt leczenia przeciwwymiotnego zależy także od czynników niezależnych od rodzaju stosowanej chemioterapii, do których zalicza się:

- wiek (leczenie CINV jest skuteczniejsze w grupie chorych w starszym wieku),
- płeć (u kobiet obserwowane jest większe nasilenie CINV niż u mężczyzn przyjmujących ten sam schemat leczenia),
- spożycie alkoholu (powyżej 80 g alkoholu dziennie spożywane przez dłuższy okres czasu zmniejsza prawdopodobieństwo CINV),
- zła odpowiedź na leczenie przeciwwymiotne w trakcie uprzednio stosowanej chemioterapii zwiększa ryzyko CINV przy kolejnych podaniach chemioterapii,
- choroba lokomocyjna w wywiadzie (wyższe ryzyko wystąpienia CINV),
- dobry stan ogólnej wydolności fizycznej i wysoki poziom motywacji do leczenia (mniejsze ryzyko wystąpienia CINV). [2, 3, 15, 16, 18]

## 2.4. Epidemiologia

W istniejącym piśmiennictwie naukowym nie zidentyfikowano polskich ani zagranicznych danych epidemiologicznych (w tym w szczególności współczynników zapadalności) dotyczących pacjentów leczonych chemioterapią o średnim lub wysokim potencjale emetogennym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

			[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

## 2.5. Wpływ na jakość życia

Nudności i wymioty związane z terapią przeciwnowotworową są jednym z głównych czynników negatywnie wpływających na jakość życia pacjentów. W badaniach dotyczących oceny działań niepożądanych chemioterapii są one wskazywane przez pacjentów jako jedne z 5 najpoważniejszych i najbardziej uciążliwych AE (Tabela 5). [21–24]

**Tabela 5.**  
Najbardziej uciążliwe działania niepożądane chemioterapii zdaniem pacjentów

Badanie	N	Uciążliwość AEs				
		1	2	3	4	5
Coates 1983 <sup>a</sup>	99	Wymioty	Nudności	Utrata włosów	Myśli o konieczności przyjscia na terapię	Czas zajmowany przez terapię
Griffin 1996 <sup>b</sup>	155	Nudności	Uczucie stałego zmęczenia	Utrata włosów	Wpływ na rodzinę	Wymioty
De Boer-Dennert 1997 <sup>b</sup>	181	Nudności	Utrata włosów	Wymioty	Uczucie stałego zmęczenia	Konieczność przyjmowania zastrzyków
Lindley 1999 <sup>b</sup>	146	Nudności	Utrata włosów	Uczucie stałego zmęczenia	Wymioty	Zmiany w percepcji smaku

1 – oznacza AE uznane przez pacjentów za najbardziej uciążliwe.

a) Przed wprowadzeniem do terapii 5-HT<sub>3</sub> RA.

b) Po wprowadzeniu do terapii 5-HT<sub>3</sub> RA.

Przed wprowadzeniem do terapii leków przeciwwymiotnych w postaci antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> za najbardziej niepożądany efekt chemioterapii uznawane były wymioty. [21] Wprowadzenie setronów pozwoliło na lepszą kontrolę wymiotów, niemniej jednak, pomimo pewnej poprawy, są one nadal uznawane za jedno z najbardziej dokuczliwych dolegliwości zgłaszanych przez chorych po zastosowaniu chemioterapii. [22–24] Nudności postrzegane są przez pacjentów jako najbardziej dokuczliwe działanie niepożądane chemioterapii, pomimo stosowania leków przeciwwymiotnych. [22–24] W chwili obecnej, podczas powszechnego stosowania setronów, negatywny wpływ nudności na jakość życia oceniany jest przez chorych jako bardziej uciążliwy niż w przypadku wymiotów. [25, 26]

W badaniu przeprowadzonym przez Sun i wsp. w 2005 r wśród wszystkich działań niepożądanych chemioterapii pacjenci wskazywali na niekontrolowane objawy CINV jako najmniej preferowany stan zdrowia. Stopień preferencji w tego typu badaniach jest określany przez pacjentów według wizualnej skali analogowej (VAS). Ocena niekontrolowanych objawów CINV była jedną z najniższych, wyższa jedynie od śmierci (gdzie 0 to najmniej preferowany stan zdrowia), niezależnie od faktu czy choroba została pierwszy raz zdiagnozowana, czy też nastąpił jej nawrót. Różne typy CINV (z wyjątkiem umiarkowanych nudności typu późnego bez wymiotów) były w ocenie pacjentów mniej preferowanym stanem niż m.in. dysuria, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, trombocytopenia czy też gorączka neutropeniczna. [27]

Lekarze i pielęgniarki są w stanie trafnie przewidzieć występowanie CINV u swoich pacjentów w przypadku wymiotów i nudności typu ostrego związanych z HEC oraz MEC. Natomiast w przypadku wymiotów i nudności typu późnego związanych z HEC oraz MEC CINV doświadcza znacznie większa liczba pacjentów, niż przewidują to lekarze i pielęgniarki. [28, 29]

**Tabela 6.**  
Częstość występowania CINV związanych z HEC i MEC według pacjentów oraz lekarzy i pielęgniarek [29]

AE	FAZA OSTRA		FAZA PÓŻNA	
	Rzeczywista częstość występowania	Przewidywania lekarzy i pielęgniarek	Rzeczywista częstość występowania	Przewidywania lekarzy i pielęgniarek
<b>HEC</b>				
<b>Nudności</b>	33%	34%	60%	39%
<b>Wymioty</b>	12%	17%	50%	22%
<b>MEC</b>				
<b>Nudności</b>	37%	24%	52%	24%
<b>Wymioty</b>	13%	13%	28%	15%

Pacjent doświadczył nudności, jeżeli w kontekście danego epizodu na 100mm skali VAS zaznaczył  $\geq 5$ mm.  
Pacjent doświadczył wymiotów, jeśli zanotował co najmniej jeden epizod.

Nudności i wymioty związane z terapią przeciwnowotworową wpływają nie tylko na efekty metaboliczne oraz jakość życia pacjentów, ale również mogą negatywnie oddziaływać na decyzję pacjenta odnośnie kontynuacji chemioterapii. Efektem niekontrolowanych CINV może być niechęć, a nawet całkowita rezygnacja pacjenta z leczenia. [3–5]

Brak adekwatnej profilaktyki CINV może dodatkowo generować wyższe koszty opieki zdrowotnej, wynikające z konieczności hospitalizacji, stosowania dodatkowych interwencji medycznych oraz ogólnego pogorszenia stanu zdrowia. W badaniu przeprowadzonym przez Mayer i wsp. w 2011 r. [33] określono liczbę pacjentów, którzy zgłosili się do szpitalnych oddziałów ratunkowych w stanie Karolina Północna (USA) w 2008 roku. W sumie odnotowano 37 760 wizyt, odbytych przez 27 644 pacjentów, dotyczących dolegliwości związanych z chorobą nowotworową. Spośród nich 63,2% skutkowało hospitalizacją. Nudności i wymioty znalazły się na czwartym miejscu wśród najczęstszych przyczyn zgłaszania się do oddziałów ratunkowych pacjentów z dolegliwościami spowodowanymi przez chorobę nowotworową i były odpowiedzialne za 2 543 wizyty (6,7%). Częściej obserwowano jedynie duszność lub niewydolność oddechową (12,5%), ból w okolicy brzucha (8,1%) oraz ogólne złe samopoczucie (6,8%).

## 2.6. Interwencje stosowane w leczeniu CINV

W zapobieganiu oraz leczeniu CINV stosuje się leki z następujących grup:

- antagonisty receptora serotoniny 5-HT<sub>3</sub>,
- antagonisty receptora dopaminowego,



- leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora NK1,
- kortykosteroidy,
- inne (pochodne benzodiazepiny, haloperidol, droperidol, pochodne fenotiazyny).

### 2.6.1. Antagoniści receptora serotoninowego

Przedstawicielami antagonistów receptora serotoninowego 5-HT<sub>3</sub> (5-HT<sub>3</sub> RA) są: ondansetron, tropisetron, dolasetron oraz granisetron, zaliczane do tzw. setronów I generacji oraz palonosetron określany jako preparat II generacji. Leki z grupy 5-HT<sub>3</sub> RA hamują nudności i wymioty związane z działaniem serotoniny uwalnianej w jelicie cienkim przez leki cytostatyczne i radioterapię poprzez blokowanie receptorów 5-HT<sub>3</sub> zlokalizowanych centralnie, w obszarze strefy wyzwalającej (*trigger zone*) na dnie komory IV, oraz obwodowo w zakończeniach nerwu błędnego i w splocie śródcieniowym przewodu pokarmowego. Podawane są w postaci dożylniej, doustnej lub doodbytniczej. [2, 9]

Setrony I generacji nie różnią się znacząco pomiędzy sobą w zakresie budowy chemicznej i parametrów farmakokinetycznych. Strukturalnie przypominają one serotoninę, ponieważ głównym elementem ich budowy jest pierścień indolowy podstawiony w pozycji 3. Struktura palonosetronu bazuje natomiast na skondensowanym układzie trójpierścieniowym przyłączonym do chinuklidyny. Sprawia to, że palonosetron w porównaniu z pozostałymi 5-HT<sub>3</sub> RA posiada odmienne właściwości fizykochemiczne, czego rezultatem jest odmienny profil kliniczny (Tabela 7; [17, 30–32]).

Na tle pozostałych 5-HT<sub>3</sub> RA palonosetron wyróżnia się dłuższym czasem półtrwania oraz większym powinowactwem receptorowym. [32] Od setronów I generacji odróżnia go ponadto sposób interakcji z receptorem 5-HT<sub>3</sub>. W tym kontekście najbardziej istotny jest brak aktywacji dodatkowych szlaków sygnałowych, przede wszystkim szlaku sygnałowego receptora NK1, który odgrywa główną rolę w mechanizmie powstawania nudności typu późnego. [2, 17] Ponadto palonosetron jako jedyny lek z grupy 5-HT<sub>3</sub> RA powoduje internalizację receptora, dzięki czemu stopniowo zmniejsza się liczba cząsteczek receptora serotoniny na powierzchni komórki. [17, 31, 32]

Obecność palonosetronu blokuje wapniowe kanały jonowe, dzięki czemu może osłabiać przekazywanie sygnału przez komórki nerwowe. W związku z takim mechanizmem działania palonosetron może być rozważany jako odwrotny agonista serotoniny, tj. związek, który poprzez związanie z receptorem powoduje działanie odwrotne do właściwego neuroprzekaźnika. Powyższego efektu nie obserwowano podczas stosowania setronów I generacji, które są określane jako antagoniści serotoniny, tj. związki, które po związaniu z receptorem nie wyzwalają jego aktywności wewnętrznej, w związku z czym ich działanie polega wyłącznie na blokowaniu aktywności naturalnych neuroprzekaźników. [30, 33]

Leki z grupy 5-HT<sub>3</sub> RA uznawane są przez liczne zalecenia standaryzacyjne (m.in. ASCO, NCCN) za leki pierwszego rzutu w leczeniu nudności i wymiotów indukowanych chemioterapią o umiarkowanym i wysokim potencjale emetogennym. [2, 3, 15, 16].

**Tabela 7.**  
**Porównanie właściwości antagonistów receptora serotoniny 5-HT3 [17, 30–32]**

Lek	Czas półtrwania [godz.]	Powinowactwo [-log(Ki)]	Antagonizm allosteryczny	Wzrost powinowactwa po związaniu liganda	Internalizacja receptora	Aktywacja dodatkowych szlaków sygnałowych
Palonosetron	40,0	10,45	Tak	Tak	Tak	Nie
Ondansetron	4,0	8,39	Nie	Nie	Nie	Tak
Granisetron	9,0	8,91	Nie	Nie	Nie	Tak
Dolasetron	7,3	7,60	bd	bd	bd	bd
Tropisetron	8,0	8,81	bd	bd	bd	bd

Ki – stała wiązania

### 2.6.2. Antagoniści receptora NK-1

Do tej grupy terapeutycznej należy aprepitant, będący lekiem hamującym wiązanie substancji P z receptorem NK1. Pobudzenie receptora NK1 najprawdopodobniej odpowiada za pojawianie się nudności późnych. Lek ten stanowi uzupełnienie w stosunku do innych leków przeciwwymiotnych, szczególnie w przypadku leczenia nudności późnych. W chwili obecnej dopuszczony do obrotu jest także fosaprepitant, będący prolekiem aprepitantu podawanym w formie dożylniej. [2, 34, 35]

### 2.6.3. Antagoniści receptora dopaminowego

Do grupy tej należy metoklopramid, lek działający pobudzająco na perystaltykę przewodu pokarmowego poprzez zwiększenie wrażliwości receptorów cholinergicznym. Metoklopramid jest antagonistą (ośrodkowym i obwodowym) receptorów dopaminowych D2 oraz obwodowego receptora 5-HT4, a w mniejszym stopniu 5-HT3. Prawdopodobnie zmniejsza również napięcie błony mięśniowej odźwiernika i dwunastnicy. Metoklopramid nie wpływa na wydzielanie żołądkowe, wątrobowe, trzustkowe ani na motorykę pęcherzyka żółciowego. [32, 33]

### 2.6.4. Kortykosteroidy

Doświadczenie kliniczne wskazuje, że terapia skojarzona deksametazonem oraz innymi lekami przeciwwymiotnymi zwiększa ich skuteczność, szczególnie w przypadku wymiotów późnych, a zatem kiedy skuteczność leków pierwszego rzutu jest mocno ograniczona. Ze względu na krótki okres podawania kortykosteroidów w ramach leczenia przeciwwymiotnego, typowe dla nich działania niepożądane nie mają istotnego znaczenia klinicznego. [10]

### 2.6.5. Inne leki

- Pochodne benzodiazepiny – wykazują niewielką skuteczność w leczeniu CINV, ale ze względu na działanie uspokajające mogą mieć zastosowanie w przypadku wymiotów typu wyprzedzającego

oraz przedłużonego. W terapii skojarzonej z metoklopramidem zmniejszają ryzyko i nasilenie objawów niepożądanych tego leku. [2, 10]

- Haloperidol i droperidol – leki te są mniej aktywne w leczeniu nudności i wymiotów niż metoklopramid, a ich właściwości przeciwwymiotne wiążą się z blokowaniem receptora D2. [10]
- Pochodne fenotiazyny – rola leków z tej grupy jest ograniczona ze względu na ich niewielkie działanie przeciwwymiotne. [2]

## 2.6.6. Postępowanie ratunkowe

Wszystkie opisane w powyższych rozdziałach leki (Rozdz. 2.6.1–2.6.5) można stosować w ramach postępowania ratunkowego w przypadku niepowodzenia terapii zapobiegawczej. Podstawową zasadą leczenia ratunkowego jest podanie leku o odmiennym mechanizmie działania niż ten, który zastosowano w ramach profilaktyki CINV. [2] Najważniejsze zasady leczenia ratunkowego przedstawiono w Tabela 8.

W przypadku wystąpienia niekontrolowanych CINV istotnie obniżających jakość życia, które mogą pojawić się w przebiegu terapii CTH o charakterze paliatywnym rozwiązaniem może być zastosowanie CTH o niższym potencjale emetogennym. [2]

**Tabela 8.**  
**Zasady dotyczące postępowania ratunkowego po niepowodzeniu terapii profilaktycznej [2]**

Potencjał emetogenny CTH	Zalecenia
Niski	Antagoniści receptora serotoninowego 5-HT3
Średni	Aprepitant (jeżeli nie był stosowany wyjściowo), chloropernazyna, benzodiazepiny, metoklopramid
Wysoki	Brak określonego standardu postępowania, do rozważenia zastosowanie setronu o innych właściwościach farmakokinetycznych (np. palonosetronu), dodanie leków uzupełniających lub wykorzystanie możliwości frakcjonowania CTH (głównie w przypadku cisplatyny)

## 3. OCENIANA INTERWENCJA I KOMPARATORY

### 3.1. Palonosetron

#### Grupa farmakoterapeutyczna [38]

Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom (kod ATC: A 04 AA 05)

#### Mechanizm działania [2, 39]

Palonosetron jest wybiórczym antagonistą receptora 5-HT<sub>3</sub>, charakteryzującym się wysokim powinowactwem receptorowym. Ze względu na odmienną strukturę i właściwości fizykochemiczne w porównaniu z pozostałymi setronami, został określony, jako antagonistą receptora 5-HT<sub>3</sub> II generacji. Szczegółową charakterystykę i porównanie właściwości leków z grupy 5-HT<sub>3</sub> RA przedstawiono w Rozdz. 2.6.1.

#### Postać farmaceutyczna [39]

Roztwór do wstrzykiwań (0,25 mg/5 ml) oraz kapsułki miękkie (0,50 mg).

#### Wskazania do stosowania [39]

- Zapobieganie ostrym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym u osób dorosłych (roztwór do wstrzykiwań).
- Zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym u osób dorosłych (roztwór do wstrzykiwań, kapsułki).

#### Dawkowanie w profilaktyce CINV [39]

- Roztwór do wstrzykiwań: 0,25 mg w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym (tzw. bolusie) na 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii.
- Kapsułki: 0,50 mg w pojedynczym podaniu doustnym na około godzinę przed rozpoczęciem chemioterapii.

#### Działania niepożądane [39]

- Działaniami niepożądanymi obserwowanymi często, które uznano za być może lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem palonosetronu, były: bóle głowy, zawroty głowy, biegunka oraz zaparcia.

- W badaniach, które przeprowadzono po wprowadzeniu do obrotu palonosetronu w postaci roztworu do iniekcji, opisywano bardzo rzadkie przypadki reakcji nadwrażliwości i odczynów w miejscu wstrzyknięcia (uczucie pieczenia, twardy naciek, dyskomfort oraz ból).

### **Status rejestracyjny [39–41]**

Palonosetron (produkt leczniczy Aloxi®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd. przez Komisję Europejską dnia 22 marca 2005 r. Pierwsze pozwolenie dotyczyło roztworu do wstrzykiwań, następnie 21 stycznia 2010 r. poszerzono je o nową postać farmaceutyczną (kapsułki miękkie). Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 23 marca 2010 r. Palonosetron wydawany jest z przepisu lekarza (Rp.).

### **Status refundacyjny w Polsce [42, 43]**

Palonosetron nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych.

## **3.2. Ondansetron**

### **Grupa farmakoterapeutyczna [38]**

Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom (A 04 AA 01)

### **Mechanizm działania [2, 44]**

Ondansetron jest silnym, wybiórczym antagonistą receptora 5-HT<sub>3</sub>. Zaliczany jest do grupy antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> I generacji. Szczegółową charakterystykę i porównanie właściwości leków z tej grupy przedstawiono w Rozdz. 2.6.1.

### **Postać farmaceutyczna [44–50]**

Roztwór do wstrzykiwań (4 mg/2 ml, 8 mg/4 ml), tabletki powlekane (4 mg, 8 mg), syrop (4 mg/5 ml), liofilizat doustny (4 mg, 8 mg), tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej (4 mg, 8 mg), czopki (16 mg).

### **Wskazania do stosowania [44–50]**

- Zapobieganie i hamowanie nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią lub radioterapią nowotworów (roztwór do wstrzykiwań, tabletki powlekane, syrop, liofilizat doustny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, czopki).
- Zapobieganie i leczenie nudności i wymiotów okresu pooperacyjnego (roztwór do wstrzykiwań, tabletki powlekane, syrop, liofilizat doustny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej).

### **Dawkowanie w profilaktyce CINV [44–50]**

- MEC:
  - 8 mg w powolnym wstrzyknięciu dożylnym lub domięśniowym bezpośrednio przed CTH, a następnie powtórzone doustnie po 12 godz.,
  - 8 mg doustnie podane 1 do 2 godz. przed CTH, następnie powtórzone po 12 godz.,
  - 16 mg doodbytniczo podane 1 do 2 godz. przed CTH.
- HEC:
  - 8 mg bezpośrednio przed CTH w powolnym wstrzyknięciu dożylnym lub domięśniowym,
  - 8 mg bezpośrednio przed CTH w powolnym wstrzyknięciu dożylnym lub domięśniowym, a następnie 2-krotnie powtórzone dożylnie lub domięśniowo w odstępach 2 do 4 godz. lub jako następujący po pierwszej dawce stały wlew dożylny z szybkością 1 mg/godz. przez 24 godz.,
  - 16 mg bezpośrednio przed CTH we wlewie trwającym nie krócej niż 15 min.,
  - 16 mg doodbytniczo podane 1 do 2 godz. przed CTH.

W celu zapobiegania nudnościom i wymiotom opóźnionym lub przedłużonym zaleca się zastosowanie ondansetronu doustnie lub doodbytniczo po 24 godz. od rozpoczęcia CTH i kontynuowanie leczenia przez 5 dni.

W przeszłości dopuszczona do obrotu była także dożylna dawka ondansetronu 32 mg. W 2012 r. ze względów bezpieczeństwa (wydłużenie skorygowanego odstępu QT i związane z tym ryzyko częstoskurczu komorowego) wprowadzono ograniczenie dawkowania OND, wskazując na dawkę 16 mg jako najwyższą dopuszczoną do stosowania dożylnego. [44, 51]

### **Działania niepożądane [44–50]**

- Bardzo często obserwowano: bóle głowy;
- Często występowały: uczucie gorąca lub zaczerwienienie, zaparcia, miejscowe uczucie pieczenia po podaniu czopka, odczyny miejscowe w miejscu wkłucia dożylnego.

### **Status rejestracyjny [41, 44]**

Ondansetron został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Polski 7 czerwca 1991 r. Pierwsze pozwolenie zostało wydane przez URPL firmie GlaxoSmithKline Export Ltd i dotyczyło produktu leczniczego „Zofran roztwór do wstrzykiwań”. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 2 grudnia 2008 r. W późniejszym terminie zarejestrowano inne postaci farmaceutyczne ondansetronu, a także preparaty generyczne. Ondansetron wydawany jest z przepisu lekarza (Rp.).

### **Status refundacyjny w Polsce [42, 43]**

- Ondansetron w postaci doustnej (produkty lecznicze: Atossa, OndaLEK, Ondansetron Bluefish, Setronon, Zofran, Zofran Zydis) oraz doodbytniczej (produkt leczniczy Zofran) znajduje się

w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece i wydawany jest za odpłatnością ryczałtową w nowotworach złośliwych.

- Ondansetron w postaci doustnej (produkty lecznicze: Atossa, Setronon, Zofran, Zofran Zydis) oraz roztworu do wstrzykiwań (produkty lecznicze: Ondansetron Accord, ONDANSETRON KABI, Zofran) znajduje się w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach chemioterapii i jest wydawany bezpłatnie.

### 3.3. Aprepitant

#### Grupa farmakoterapeutyczna [38]

Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom (kod ATC: A 04 AD 12).

#### Mechanizm działania [34]

Aprepitant jest wybiórczym antagonistą o wysokim powinowactwie, działającym na receptory neurokininowe 1 (NK-1) substancji P.

#### Wskazania do stosowania [34]

- Zapobieganie ostrym i późnym nudnościom i wymiotom u osób dorosłych na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej z zastosowaniem cisplatyny, leku o wysokim ryzyku wymiotów (dawki 80 mg, 125 mg i 165 mg).
- Zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym u osób dorosłych (dawki 80 mg, 125 mg i 165 mg).
- Zapobieganie nudnościom i wymiotom po zabiegach chirurgicznych u osób dorosłych (dawka 40 mg).

#### Postać [34]

Kapsułki twarde (40 mg, 80 mg, 125 mg, 165 mg)<sup>1</sup>.

#### Dawkowanie w profilaktyce CINV [34]

Aprepitant należy przyjmować przez 3 dni w skojarzeniu z kortykosteroidem i 5-HT<sub>3</sub> RA. Zalecane dawkowanie wynosi 125 mg raz na dobę doustnie na godzinę przed rozpoczęciem chemioterapii w 1. dobie oraz 80 mg raz na dobę doustnie w 2. i 3. dobie. Istnieje także możliwość podania jednorazowo, w 1. dobie, w dawce 165 mg godzinę przed rozpoczęciem chemioterapii (żadne z wytycznych nie rekomendują takiego schematu).

---

<sup>1</sup> Aktualnie w obrocie znajdują się wyłącznie kapsułki 125 mg i 80 mg.

## Działania niepożądane [34]

Do często zgłaszanych działań niepożądanych należą: zmniejszenie łaknienia, ból głowy, czkawka, zaparcia, niestrawność, uczucie zmęczenia oraz zwiększenie aktywności ALT.

## Status rejestracyjny [34, 41, 52]

Aprepitant (produkt leczniczy Emend®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Ltd. przez Komisję Europejską dnia 11 listopada 2003 roku. Aprepitant wydawany jest z przepisu lekarza (Rp.).

## Status refundacyjny w Polsce [42, 43]

Aprepitant (produkt leczniczy Emend) znajduje się w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece i wydawany jest za odpłatnością ryczałtową we wskazaniach: 1) profilaktyka wczesnych albo opóźnionych wymiotów (u osób dorosłych), związanych z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny w dawce  $>70$  mg/m<sup>2</sup>; 2) profilaktyka wczesnych lub opóźnionych wymiotów (u osób dorosłych), związanych z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu (Tabela 9). Od dnia 1 maja 2013 r. aprepitant będzie również refundowany w ramach Wykazu leków, stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C Wykazu Leków Refundowanych).

Tabela 9.  
Wskazania rejestracyjne oraz wskazania objęte refundacją w Polsce dla produktu leczniczego Emend (125/80 mg).

Typ wskazania	Opis wskazania
<b>Wskazania rejestracyjne [34]</b>	Zapobieganie wczesnym i opóźnionym nudnościom i wymiotom, związanym z przeciwnowotworową chemioterapią u osób dorosłych, z zastosowaniem cisplatyny, leku o wysokim ryzyku wymiotów. Zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z przeciwnowotworową chemioterapią o umiarkowanym ryzyku wymiotów u osób dorosłych.
<b>Wskazania objęte refundacją [42]</b>	Wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny w dawce $>70$ mg/m <sup>2</sup> – profilaktyka
<b>Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją [42]</b>	Wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu – profilaktyka

## 3.4. Deksametazon

### Grupa farmakoterapeutyczna [38]

Leki hormonalne do stosowania wewnętrznego (bez hormonów płciowych); kortykosteroidy, leki do stosowania wewnętrznego (kod ATC: H 02 AB 02).



### **Mechanizm działania [2, 53]**

Mechanizm przeciwwymiotnego działania kortykosteroidów nie jest dokładnie poznany. Pewną rolę odgrywa przeciwobrzękowe działanie w obrębie OUN. W badaniach klinicznych wykazano, że dodanie kortykosteroidu do innych leków przeciwwymiotnych zwiększa ich skuteczność. Kortykosteroidy wykazują aktywność w przypadku nudności i wymiotów typu ostrego i późnego.

### **Wskazania do stosowania [2, 3, 15, 16, 54]**

Aktualne wskazania rejestracyjne deksametazonu dotyczą chorób reagujących na leczenie glikokortykosteroidami, jednak nie obejmują CINV. Mimo to stosowanie go w profilaktyce i terapii CINV jest zalecane przez wytyczne zarówno polskie, jak i międzynarodowe.

### **Postać farmaceutyczna [54, 55]**

Roztwór do wstrzykiwań (4 mg/ml) oraz tabletki (0,5 mg, 1 mg).

### **Dawkowanie w profilaktyce CINV**

- 8–12 mg we wstrzyknięciu dożylnym 0,5–1 godz. przed CTH i 8 mg doustnie w dniach 2.–4 [2],
- w przypadku skojarzenia z aprepitantem w HEC: doustnie 12 mg w dniu CTH i 8 mg doustnie w dniach 2.–4. [34]

### **Działania niepożądane [2]**

Typowe działania niepożądane kortykosteroidów mają ograniczone znaczenie w profilaktyce CINV ze względu na krótki okres stosowania.

### **Status rejestracyjny [54, 55]**

Dostępne w chwili obecnej preparaty deksametazonu zostały dopuszczone do obrotu na terenie RP 20 grudnia 1972 r. (produkt leczniczy Pabi-Dexamethason; podmiot odpowiedzialny Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.) oraz 28 sierpnia 1990 r. (produkt leczniczy Dexaven; podmiot odpowiedzialny Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa S.A.). Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano odpowiednio dnia 15 grudnia 2004 r. (Pabi-Dexamethason) oraz 12 maja 2005 r. (Dexaven). Deksametazon wydawany jest z przepisu lekarza (Rp.).

### **Status refundacyjny w Polsce [42, 43]**

- Deksametazon w postaci doustnej (produkt leczniczy Pabi-Dexamethason) znajduje się w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece i wydawany jest za odpłatnością ryczałtową we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, jak również we wskazaniach pozarejestracyjnych, takich jak: 1) premedykacja przed stosowaniem taksanów (docetaksel i paklitaksel) oraz

pemetreksedu w ramach chemioterapii nowotworów złośliwych; 2) przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w zawiązku z CTH lub RTH w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi); 3) postępowanie wspomagające u chorych z objawowymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym; 4) wspomaganie leczenia bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory.

- Deksametazon w postaci roztworu do wstrzykiwań (produkt leczniczy Dexaven) nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych, może być stosowany w ramach leczenia szpitalnego.

## 4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

### 4.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki pierwotnych randomizowanych badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:



### 4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

#### 4.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

##### Populacja

Pacjenci dorośli, wymagający profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o średnim (MEC) oraz wysokim (HEC) potencjale emetogennym.

Poszukiwano badań dotyczących populacji MEC oraz populacji HEC. W przypadku badań obejmujących populację mieszaną pod względem rodzaju CTH (MEC/HEC) dopuszczono włączenie badań, w których powyżej 65% pacjentów stosowało jeden z dwóch ww. typów CTH. Stopień

emetogenności CTH podawanej w badaniu oceniano względem aktualnie obowiązujących wytycznych [2, 3, 15, 16]. Skutkiem tego schemat AC/EC kwalifikowano jako HEC.

### Interwencja

- w populacji MEC:
  - 0,25 mg w podaniu dożylnym w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidem (CS),
  - 0,50 mg w podaniu doustnym w monoterapii lub w skojarzeniu z CS,
- w populacji otrzymującej HEC:
  - 0,25 mg w podaniu dożylnym w monoterapii lub w skojarzeniu z CS.

Kwalifikowano również badania porównujące między sobą różne drogi podania PAL.

### Komparatory

- MEC:
  - ondansetron (**OND**) stosowany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi w monoterapii lub w skojarzeniu z CS,
- HEC:
  - ondansetron (**OND**) stosowany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi w monoterapii lub w skojarzeniu z CS (dawka i droga podania zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi),
  - schemat trójlekowy: aprepitant, ondansetron i deksametazon stosowany zgodnie z zaleceniami wytycznych (**APR+OND+DEX**).

W chwili rozpoczynania prac nad analizą kliniczną dawka rejestracyjna OND wynosiła 8-32 mg. W międzyczasie organy nadzorujące (URPL, FDA) ze względów bezpieczeństwa terapii wydały zalecenie, aby dawka OND podawanego dożylnie nie przekraczała 16 mg. Ostatecznie do analizy włączano jednak wszystkie badania kliniczne, w których OND i.v. stosowano w zakresie dawek od 8 do 32 mg, gdyż w większości z nich stosowano OND i.v. w dawce 32 mg. Wykluczenie z analizy klinicznej danych dla OND 32 mg uniemożliwiłoby jej przeprowadzenie. [56, 57]

Do analizy klinicznej włączano badania, w których APR stosowano w dawkach zgodnych z wytycznymi (125 mg w dniu CTH i 80 mg w dniach kolejnych), przy czym dopuszczono możliwość uwzględnienia zarówno badań, w których oceniano 3-dniowy (125-80-80 mg), jak i 5-dniowy (125-80-80-80-80 mg) schemat podawania APR. Zgodnie z danymi literaturowymi kontynuacja leczenia APR po 1. dniu CTH przynosi dobre rezultaty, jednak tylko do 3. dnia włącznie z dniem podania cytostatyku. [58] Można zatem założyć, iż stosowanie 3-dniowego i 5-dniowego schematu dawkowania APR charakteryzuje się podobną skutecznością w prewencji CINV. Nie przyjęto żadnego ograniczenia w odniesieniu do sposobu dawkowania DEX w badaniach klinicznych.

W toku wyszukiwania badań klinicznych w pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących PAL względem komparatorów. Ponadto, ze względu na planowane przeprowadzenie

porównania pośredniego, poszukiwano badań, w których PAL oraz wymienione komparatory porównywano z innymi lekami z grupy antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub>.

### **Punkty końcowe**

- całkowita odpowiedź na leczenie (CR),
- całkowita kontrola nudności i wymiotów (CC),
- wymioty (odsetek pacjentów, liczba epizodów na pacjenta, czas do wystąpienia pierwszego epizodu),
- nudności (odsetek pacjentów, stopień nasilenia, czas do wystąpienia pierwszego epizodu),
- stosowanie leczenia ratunkowego (RM),
- jakość życia oceniana jako NIDL (*no impact of CINV on daily life*),
- zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie oraz przyczyniające się do wyłączenia z badania).

### **Metodyka badań klinicznych**

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- badania w schemacie grup równoległych lub w grupach naprzemiennych, pod warunkiem, że dostępne były dane z fazy przed pierwszą zmianą krzyżową,
- badania dotyczące podania jednego cyklu CTH,
- badania dotyczące podania wielu cykli CTH, pod warunkiem, że w badaniu przedstawiono dane po pierwszym cyklu CTH.

### **Pozostałe kryteria włączenia**

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz raporty z badań klinicznych.

#### **4.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy**

- badania przeprowadzone u dzieci,
- badania przeprowadzone wyłącznie lub w znacznej przewadze (>80%) w populacji azjatyckiej,
- badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub posterów konferencyjnych.

Zaplanowano przeprowadzenie analizy wrażliwości z uwzględnieniem wszystkich dostępnych badań niezależnie od uwzględnionej populacji (azjatycka/nieazjatycka), jak również bez względu na rodzaj 5-HT<sub>3</sub> RA stosowanego w ramach schematu trójlekowego.

### **4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych**

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań

do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

#### 4.3.1. Strategia wyszukiwania

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED] Pozwoliło to na stworzenie odpowiednio czulej strategii wyszukiwania, zapewniającej identyfikację wszystkich badań klinicznych porównujących PAL względem zdefiniowanych komparatorów, a także badań oceniających poszczególne komparatory między sobą.

[REDACTED]  
[REDACTED]

Ze względu na specyfikę ocenianej interwencji i komparatorów (profilaktyka wymiotów i nudności) nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących populacji. Nie zawężano także wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- efektywności rzeczywistej i eksperymentalnej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków [REDACTED] którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania ostatecznej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 18.1).

[REDACTED]  
[REDACTED]

<span style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</span>	<span style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</span>
<span style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</span>	<span style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</span>
<span style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</span>	<span style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</span>

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

### 5.1.1. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. [59] W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do analizy klinicznej, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- konsultacji z Zamawiającym.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Pierwsze kompleksowe przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w październiku 2012 roku. Weryfikacji aktualności przeszukania dokonano w marcu 2013 roku. Szczegółowe informacje na temat przeszukanych źródeł informacji medycznej oraz użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 18.1).

### 5.1.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED]. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy niezależnego eksperta [REDACTED]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji (IIA wg AOTM).

### 5.1.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad, według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wyłączenia z badania,
- charakterystyki populacji (liczebność, wiek, płeć, stopień sprawności, spożycie alkoholu, typ nowotworu, rodzaj stosowanej CTH, wcześniejsze stosowanie CTH),



- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, dawka, kointerwencje, okres stosowania interwencji),
- okresu interwencji i obserwacji,
- metodyki badania (równoległe/skrzyżowane, obecność zaślepienia, ukrycie kodu alokacji, rodzaj testowanej hipotezy badawczej),
- analizy wyników (ITT, PP),
- typu i podtypu badania (zgodnie z wytycznymi AOTM). [59]

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego analizowanego punktu końcowego w skali GRADE, korzystając z algorytmu zaimplementowanego w programie GradePro. [60]

## 5.2. Ekstrakcja danych z badań klinicznych



## 5.3. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed przystąpieniem do analizy statystycznej oceniano heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. Poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

W dalszej kolejności oceniano homogeniczność statystyczną na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjmowano, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym Cochran Q dla heterogeniczności wartość  $p$  była mniejsza od 0,1 ( $p < 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ( $p < 0,1$ ), przeprowadzono kumulację metodą efektów losowych (*random effect model*). W innych przypadkach stosowano metodę efektów stałych (*fixed effect model*).

## 5.4. Analiza statystyczna wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego z trzech analityków (JK, PN, BW). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez jednego z dwóch analityków (SS, MH).

### 5.4.1. Porównanie bezpośrednie

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (OR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie. Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości  $p$ . W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniając dane dla populacji ITT, a w przypadku ich braku korzystano z innych dostępnych wyników. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,

- xyExtract wersja 4.1 (2008).

### 5.4.2. Porównanie pośrednie

Metoda MTC (ang. *Mixed Treatment Comparison*) pozwala na porównanie dwóch interwencji (A i C) poprzez wspólny komparator (B), jak również uwzględnia informacje pochodzące z badań porównujących interwencje A i C z innymi komparatorami niż B.

Podstawą MTC jest model zależności statystycznych pomiędzy zmiennymi losowymi, obejmujący: ryzyko zdarzeń w grupie referencyjnej, efekt leczenia powodujący wzrost lub spadek ryzyka zdarzeń oraz wpływ zdarzeń losowych na uzyskiwane wyniki. Dla zmiennych losowych przyjmuje się rozkłady *a priori*, odpowiadające aktualnej wiedzy na temat zdarzeń uwzględnionych w analizie. Jeśli brak odpowiednich danych lub ich jakość jest niska, przyjmuje się zazwyczaj równomierny rozkład zmiennych losowych lub rozkład o wysokiej wariancji (tzw. rozkład nieinformacyjny), tzn. zakładający znaczną niepewność oszacowań dokonanych *a priori*. W trakcie symulacji dane z badań włączonych do MTC wpływają na rozkład zmiennych, kształtując rozkład *a posteriori*.

W analizie zastosowano zarówno modele efektów stałych, jak i losowych. Wyboru modelu dokonywano w zależności od heterogenności badań oraz wartości parametru DIC, (ang. *Deviance Information Criterion*) uwzględniającego złożoność modelu i adekwatność dopasowania (wskazane jest wybieranie modeli o niższym DIC). DIC to miara dopasowania estymowanego modelu statystycznego do rzeczywistości. Model DIC opiera się na pojęciu entropii, w efekcie oferując miarę straty informacji podczas opisu rzeczywistości za pomocą modelu statystycznego. Można powiedzieć, że DIC opisuje kompromis pomiędzy precyzją a złożonością modelu. Jest to metoda pozwalająca wybrać najlepszy spośród możliwych modeli opisujących dane zagadnienie. Mając zestaw danych,

możliwa jest estymacja kilku modeli. Ten, dla którego DIC ma najmniejszą wartość, jest uważany za najlepszy spośród wszystkich. Niemniej, w sytuacji, kiedy mniejsza wartość DIC wskazywała na model, którego wyniki były sprzeczne z wynikami porównania bezpośredniego (oraz wartość DIC dla modelu stałego i losowego nie różniła się o więcej niż 5), wybierano model przeciwny. Nie wskazano jednoznacznie na wartość różnicy, która byłaby ważna przy wyborze modelu. Przyjmuje się jednak, że różnica pomiędzy wartością DIC dla modelu stałego i losowego  $>10$  wyklucza model o wyższej wartości DIC, natomiast różnica w zakresie 5–10 jest uznawana za istotną. [61]

Rankingowanie leków przeprowadzono zgodnie z wartością parametru T. Dla pozytywnych punktów końcowych większa wartość parametru T oznacza wyższą pozycję leku pod względem skuteczności, dla negatywnych punktów końcowych – przeciwnie. [62]

[61] Wartości OR dla ocenianych interwencji uzyskano na podstawie średnich OR i ich 95-procentowych przedziałów ufności, oszacowanych na podstawie 100 000-elementowej próbki wylosowanej z rozkładu *a posteriori*. Kod programu użyty w niniejszej analizie zamieszczono w Aneksie (Rozdz. 18.6).

## 5.5. Interpretacja parametrów statystycznych

**Iloraz szans (Odds Ratio, OR)** – to stosunek szansy w grupie badanej do szansy w grupie kontrolnej. Parametr ten określa, ile razy wzrosła (lub spadła) szansa wystąpienia danego punktu końcowego po zastosowaniu interwencji (w porównaniu z interwencją kontrolną). Wartości OR większe od 1 należy interpretować jako wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia w grupie badanej. W przypadku punktów końcowych pozytywnych (np. wyzdrowienie)  $OR > 1$  oznacza przewagę interwencji badanej. W przypadku punktów końcowych negatywnych (np. zgon)  $OR > 1$  oznacza przewagę interwencji kontrolnej.

Wnioskowanie o istotności statystycznej ilorazu szans – jeżeli przedział ufności dla parametru OR nie zawiera wartości 1, to wówczas różnica jest znamienna statystycznie, natomiast jeśli zawiera 1, wówczas różnica jest nieistotna statystycznie.

**Różnica ryzyk (Risk Difference, RD)** – to różnica pomiędzy ryzykiem w grupie badanej i ryzykiem w grupie kontrolnej. Wartości większe od 0 oznaczają, że prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego w grupie badanej jest większe niż w grupie kontrolnej. W przypadku punktów końcowych pozytywnych  $RD > 0$  oznacza przewagę grupy badanej, a w przypadku punktów końcowych negatywnych  $RD > 0$  oznacza przewagę grupy kontrolnej.

Wnioskowanie o istotności statystycznej różnicy ryzyk – jeżeli przedział ufności dla parametru RD nie zawiera wartości 0, to wówczas różnica jest znamienna statystycznie, natomiast jeśli zawiera 0, wówczas różnica jest nieistotna statystycznie.

**NNT (Number Needed to Treat)** oznacza liczbę pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich, w określonym czasie. Obliczana jako odwrotność bezwzględnego zmniejszenia ryzyka (*Absolute Risk Reduction, ARR*).

**NNH (Number Needed to Harm)** oznacza liczbę pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. Obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka (*Absolute Risk Increase, ARI*).

## 6. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

### 6.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 4859 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 246 pozycji. Ponadto, szczegółowej weryfikacji poddano publikacje zidentyfikowane w drodze analizy referencji oraz 2 raporty z badań klinicznych dostarczone przez Zamawiającego.

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło łącznie 16 badań RCT (18 pozycji bibliograficznych), spośród których 2 dotyczyły populacji MEC i 14 populacji HEC.

Badania przeprowadzone w populacji pacjentów otrzymujących MEC obejmowały porównania:

- PAL i.v. vs OND (1 RCT),
- PAL p.o. vs PAL i.v. (1 RCT)

Badania przeprowadzone w populacji pacjentów otrzymujących HEC obejmowały porównania:

- PAL i.v. vs OND (1 RCT),
- PAL i.v. vs DOL (1 RCT),
- DOL vs GRA (1 RCT),
- DOL vs OND (1 RCT),
- GRA vs OND (2 RCT),
- APR+OND+DEX vs OND+DEX (8 RCT).

Zidentyfikowane publikacje zostały poddane dalszej pełnej ocenie wiarygodności w oparciu o kryteria przedstawione w Rozdz. 5.1.3. Ich szczegółowa charakterystyka znajduje się w Aneksie w Rozdz. 18.4.

Poza ww. badaniami, do analizy wrażliwości zakwalifikowano dodatkowo 24 próby RCT (24 publikacje), które nie spełniły kryteriów włączenia do analizy klinicznej z powodu niezgodności w zakresie populacji (przewaga pacjentów pochodzenia azjatyckiego) lub ze względów technicznych (brak odpowiedniego przejścia i/lub punktów końcowych umożliwiających włączenie do podstawowej analizy MTC). Proces selekcji doniesień naukowych przedstawia Rycina 2, natomiast szczegółowe zestawienie badań włączonych do podstawowej analizy klinicznej oraz do analizy wrażliwości zawiera Tabela 11.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Tabela 11.**  
**Zestawienie badań włączonych do podstawowej analizy klinicznej oraz do analizy wrażliwości**

<b>Badanie</b>	<b>Porównanie</b>	<b>Typ analizy</b>	<b>Referencje</b>
<b>MEC</b>			
<b>Gralla 2003</b>	PAL i.v. vs OND	H2H	[63, 64]
<b>Boccia 2013</b>	PAL 0,50 mg p.o. (+DEX) vs PAL 0,25 mg i.v.(+DEX)	H2H	[65]
<b>HEC</b>			
<b>Aapro 2006</b>	PAL i.v. (+DEX) vs OND (+DEX)	H2H i MTC	[66, 67]
<b>Eisenberg 2003</b>	PAL 0,25 mg i.v. (+DEX lub MCP) vs DOL (+DEX lub MCP)	MTC	[68]
<b>Audhuy 1996</b>	DOL 1,8 mg/kg vs DOL 2,4 mg/kg vs GRA	MTC	[69]
<b>Hesketh 1996</b>	DOL 1,8 mg/kg vs DOL 2,4 mg/kg vs OND	MTC	[70]
<b>Navari 1995</b>	GRA 10 µg/kg vs GRA 40 µg/kg vs OND	MTC	[71]
<b>Spector 1998</b>	OND vs GRA	MTC	[72]
<b>Chawla 2003</b>	APR+OND+DEX vs OND+DEX	MTC	[73]
<b>de Wit 2003</b>	APR+OND+DEX vs OND+DEX	MTC	[74]
<b>Hesketh 2003</b>	APR+OND+DEX vs OND+DEX	MTC	[58]
<b>Poli-Bigelli 2003</b>	APR+OND+DEX vs OND+DEX	MTC	[75]
<b>Rapoport 2010</b>	APR+OND+DEX vs OND+DEX	MTC	[76]
<b>Roila 2009</b>	APR+OND+DEX vs OND+DEX	MTC	[77]
<b>Schmoll 2006</b>	APR+OND+DEX vs OND+DEX	MTC	[78]
<b>Warr 2005</b>	APR+OND+DEX vs OND+DEX	MTC	[79]
<b>Dong 2011</b>	PAL i.v. vs OND	H2H i MTC – AW	[80]
<b>Yu 2009</b>	PAL i.v. vs GRA	MTC – AW	[81]
<b>Bonnetterre 1995</b>	OND vs GRA	MTC – AW	[82]
<b>Cheirsilpa 2005</b>	RAM+DEX vs GRA+DEX	MTC – AW	[83]
<b>Chiou 2000</b>	OND+DEX vs GRA+DEX	MTC – AW	[84]
<b>del Favero 1995</b>	OND+DEX vs GRA+DEX	MTC – AW	[85]
<b>Gebbia 1994</b>	OND vs GRA	MTC – AW	[86]
<b>Gralla 1998</b>	OND vs GRA	MTC – AW	[87]
<b>Herrington 2000</b>	OND+DEX vs GRA+DEX	MTC – AW	[88]
<b>Ho 2010</b>	RAM+DEX vs GRA+DEX	MTC – AW	[89]
<b>Huc 1998</b>	OND vs GRA	MTC – AW	[90]
<b>Kang 2002</b>	RAM vs GRA	MTC – AW	[91]
<b>Kim 2004</b>	OND vs DOL	MTC – AW	[92]
<b>Mabro 1999</b>	OND vs GRA <sup>a</sup>	MTC – AW	[93]
<b>Martoni 1996</b>	OND vs GRA	MTC – AW	[94]
<b>Marty 1995</b>	OND vs TRO	MTC – AW	[95]
<b>Noda 2002</b>	OND vs RAM	MTC – AW	[96]
<b>Oge 2000</b>	OND vs GRA vs TRO	MTC – AW	[97]

<b>Badanie</b>	<b>Porównanie</b>	<b>Typ analizy</b>	<b>Referencje</b>
<b>Park 1997</b>	OND vs GRA	MTC – AW	[98]
<b>Ruff 1994</b>	OND 8 mg vs OND 32 mg vs GRA	MTC – AW	[99]
<b>Zaluski 1997</b>	OND vs TRO	MTC – AW	[100]
<b>Zeidman 1998</b>	OND vs GRA	MTC – AW	[101]
<b>Yeo 2009</b>	APR+OND+DEX vs OND+DEX	MTC – AW	[102]
<b>Takahashi 2010</b>	APR+GRA+DEX vs DEX+GRA	MTC – AW	[103]

H2H – porównanie bezpośrednie; MTC – porównanie pośrednie metodą *Mixed Treatment Comparison*; AW – analiza wrażliwości; MCP – metoklopramid.

Przedstawiono wyłącznie ramiona włączone do analizy klinicznej.

Drogę podania określono wyłącznie dla PAL.

Dawkowanie określono jedynie w przypadku występowania w jednym badaniu dwóch ramion dla tej samej substancji aktywnej, różniących się dawkowaniem.

a) W ramieniu GRA podawano dodatkowo metoklopramid w dniach 2. i 3.; badanie to zostało włączone wyłącznie do analizy dla fazy ostrej.



## 6.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

### 6.2.1. Badania przeprowadzone w populacji pacjentów otrzymujących MEC

Zidentyfikowano dwa randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepiene, równoległe badania kliniczne dotyczące stosowania PAL w profilaktyce nudności i wymiotów u pacjentów otrzymujących MEC (Gralla 2003 oraz Boccia 2013).

Badanie Gralla 2003 dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa PAL i.v. w porównaniu z OND, natomiast w pracy Boccia 2013 porównywano profil kliniczny PAL podawanego doustnie względem formy dożylniej tego leku. W badaniu Gralla 2003 ocenie poddano dwie dawki PAL podawanego doustnie: 0,25 mg oraz 0,75 mg, a w pracy Boccia 2013 uczestniczyły cztery grupy pacjentów otrzymujące PAL doustnie w trzech dawkach: 0,25 mg, 0,50 mg i 0,75 mg oraz PAL dożylnie w dawce 0,25 mg. W obydwu przypadkach uwzględniono wyłącznie dane dla dawek będących przedmiotem niniejszej analizy, tj.: PAL 0,25 mg i.v. oraz PAL 0,50 mg p.o. Poniżej przedstawiono szczegółowy opis tych badań.

#### Porównanie PAL i.v. vs OND i.v.

W badaniu Gralla 2003 uczestniczyli dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym, zakwalifikowani do terapii MEC obejmującej dowolną dawkę karboplatyny, epirubicyny, idarubicyny, ifosfamidu, irinotekanu lub mitoksantronu, jak również metotreksatu w dawce  $>250 \text{ mg/m}^2$ , CCLP  $<1500 \text{ mg/m}^2$ , doksorubicyny  $>25 \text{ mg/m}^2$  lub CIS  $<50 \text{ mg/m}^2$ . Do grupy badanej przydzielono w wyniku randomizacji 189 pacjentów, natomiast do grupy kontrolnej – 185 chorych. Obie grupy były porównywalne pod względem średniego wieku (56 vs 55 lat), odsetka kobiet (71% vs 72%), stopnia sprawności fizycznej mierzonej w skali Karnofskiego (89% vs 89%), wcześniejszej ekspozycji na CTH (60% vs 58%) oraz odsetka pacjentów regularnie spożywających alkohol (5% vs 6%). Dominującym nowotworem był nowotwór piersi, który stanowił przyczynę CTH u 57% spośród wszystkich uczestników badania.

Protokół zakładał, że 30 min przed pierwszą zaplanowaną dawką MEC pacjenci otrzymali doustnie leki przeciwwymiotne: w grupie badanej PAL w pojedynczej dawce 0,25 mg, a w grupie kontrolnej OND w pojedynczej dawce 32 mg. Podanie CS w ramach profilaktyki nudności i wymiotów było niedozwolone. Skuteczność profilaktyki przeciwwymiotnej raportowano oddzielnie dla fazy ostrej (0–24 godz.), późnej (24–120 godz.) oraz dla obu faz łącznie (0–120 godz.). Pacjentów monitorowano łącznie przez 15 dni pod kątem zdarzeń niepożądanych i przez 30 dni pod kątem ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Gralla 2003 przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na płeć i wcześniejsze stosowanie CTH przy użyciu telefonicznego systemu reagującego na głos (IVRS). Badanie było podwójnie zaślepiene z wykorzystaniem metody maskowania (*double dummy*). Jego

wiarygodność oceniono na 5 pkt. w skali Jadad. Celem badania było wykazanie, że PAL jest nie mniej skuteczny niż OND w zakresie wpływu na całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) po 24 godz. od podania CTH. Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek. Ocenę wyników dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z faktycznie przyjętym leczeniem, w odniesieniu do pacjentów, dla których dostępne były dane. Sponsorem badania była firma Helsinn Healthcare, SA.

### **Porównanie PAL p.o. vs PAL i.v.**

W badaniu Boccia 2013 uczestniczyli dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym, zakwalifikowani do otrzymania MEC obejmującej dowolną dawkę oxaliplatyny, karboplatyny, epirubicyny, idarubicyny, doksorubicyny, ifosfamid, irinotekanu, daunorubicyny, CCLP < 1500 mg/m<sup>2</sup> lub cytarabiny > 1 g/m<sup>2</sup>. Do grupy badanej przydzielono w wyniku randomizacji 160 pacjentów, natomiast do grupy kontrolnej – 162 chorych. Obie grupy były porównywalne pod względem średniego wieku (56 vs 58 lat), odsetka kobiet (74% vs 72%), wcześniejszej ekspozycji na CTH (43% vs 41%) oraz odsetka pacjentów regularnie spożywających alkohol (4% vs 2%). Dominującym nowotworem był nowotwór piersi, który stanowił przyczynę CTH u 51,3% spośród wszystkich uczestników badania.

Przed pierwszą zaplanowaną dawką MEC pacjenci otrzymali jednorazowo PAL: w grupie badanej doustnie w dawce 0,50 mg, a w grupie kontrolnej dożylnie w dawce 0,25 mg. Dodatkowo, połowa pacjentów w obrębie każdego z analizowanych ramion otrzymała profilaktycznie pojedynczą, dożylną dawkę DEX wynoszącą 8 mg. Skuteczność profilaktyki przeciwwymiotnej raportowano oddzielnie dla fazy ostrej (0–24 godz.), późnej (24–120 godz.) oraz dla obu faz łącznie (0–120 godz.). Pacjentów monitorowano przez minimum 5 dni pod kątem zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Boccia 2013 przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na płeć i wcześniejsze stosowanie CTH. W obrębie każdej z grup przeprowadzono dodatkową randomizację (1:1) ze względu na jednoczesne stosowanie DEX lub PLC. Nie podano opisu metody randomizacji. Badanie było podwójnie zaślepienie z wykorzystaniem maskowania. Jego wiarygodność oceniono na 3 pkt. w skali Jadad. Celem badania było wykazanie, że co najmniej jedna z analizowanych doustnych dawek PAL jest nie mniej skuteczna niż PAL podawany dożylnie w dawce 0,25 mg w zakresie wpływu na całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) po 24 godz. od podania CTH. Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek. Ocenę wyników dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzono z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali badany lek. Sponsorem badania była firma Helsinn Healthcare, SA.

## 6.2.2. Badania przeprowadzone w populacji pacjentów otrzymujących HEC

Zidentyfikowano jedno randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne dotyczące porównania PAL i.v. z OND i.v. w profilaktyce nudności i wymiotów u pacjentów otrzymujących HEC (Aapro 2006).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących PAL ze schematem trójlekowym APR+OND+DEX. W toku przeszukania pod kątem porównania pośredniego MTC zidentyfikowano dodatkowo 13 badań RCT spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, w tym 5 pozycji oceniających poszczególne 5-HT<sub>3</sub> RA między sobą oraz 8 prac dla porównania APR+OND+DEX vs OND+DEX.

W niniejszym rozdziale przedstawiono charakterystykę badania Aapro 2006, w którym bezpośrednio oceniano PAL i.v. względem OND i.v. Szczegółowy opis pozostałych badań, uwzględnionych w ramach MTC, przedstawiono w ramach analizy homogeniczności (Rozdz. 6.3).

### Porównanie PAL i.v. vs OND i.v.

W badaniu Aapro 2006 uczestniczyli dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym, zakwalifikowani do terapii HEC obejmującej CIS w dawce  $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>, CCLP  $>1500$  mg/m<sup>2</sup>, karmustynę  $>250$  mg/m<sup>2</sup>, dakarbazynę lub chlormetynę. Do grupy badanej przydzielono w wyniku randomizacji 223 pacjentów, natomiast do grupy kontrolnej – 221 chorych. Obie grupy były porównywalne pod względem średniego wieku (53 vs 51 lat), odsetka kobiet (52% vs 51%), stopnia sprawności fizycznej mierzonej w skali Karnofskiego (88% vs 90%), wcześniejszej ekspozycji na CTH (40% vs 41%) oraz odsetka pacjentów regularnie spożywających alkohol (7% vs 5%). Dominującymi nowotworami były nowotwór jajnika i nowotwór płuc, które stanowiły przyczynę CTH u odpowiednio 17,3% i 15,3% spośród wszystkich uczestników badania.

Protokół zakładał, że 30 min przed pierwszą zaplanowaną dawką HEC pacjenci otrzymali dożylnie leki przeciwwymiotne: w grupie badanej PAL w pojedynczej dawce 0,25 mg, a w grupie kontrolnej OND w pojedynczej dawce 32 mg. Dodatkowo, 15 min przed CTH, 67,3% chorych w grupie PAL i 66,5% pacjentów w ramieniu OND otrzymało profilaktycznie pojedynczą, dożylną dawkę DEX wynoszącą 20 mg. Skuteczność profilaktyki przeciwwymiotnej raportowano oddzielnie dla fazy ostrej (0–24 godz.), późnej (24–120 godz.) oraz dla obu faz łącznie (0–120 godz.). Pacjentów monitorowano przez łącznie 15 dni pod kątem zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Aapro 2006 przeprowadzono randomizację z wykorzystaniem IVRS, zapewniając jednocześnie stratyfikację ze względu na płeć, wcześniejszą CTH oraz podanie DEX. Badanie było podwójnie zaślepienie metodą maskowania. Jego wiarygodność oceniono na 5 pkt. w skali Jadad. Celem badania było wykazanie, że PAL jest nie mniej skuteczny niż OND w zakresie wpływu na całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) po 24 godz. od podania CTH. Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając wszystkich

zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek. Z analizy skuteczności wykluczono także 6 pacjentów ze zdyskwalifikowanego ośrodka badawczego. Ocena wyników dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), do której zakwalifikowano wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek, oraz którzy przeszli co najmniej jedną ocenę bezpieczeństwa po leczeniu. Sponsorem badania była firma Helsinn Healthcare, SA.

### 6.3. Analiza homogeniczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono ocenę homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego metodą MTC. Uwzględniono:

- 6 badań dotyczących porównania 5-HT<sub>3</sub> RA pomiędzy sobą (w tym badanie Apro 2006 dla porównania PAL i.v. vs OND i.v., omówione indywidualnie w Rozdz. 6.2.2),
- 8 badań dotyczących porównania APR+OND+DEX vs OND+DEX.

Analizowano zgodność ww. badań w obszarze metodyki, cech populacji, stosowanego schematu terapeutycznego i komparatorów oraz raportowanych punktów końcowych.

#### 6.3.1. Metodyka

Wszystkie badania włączone do analizy zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. We wszystkich pracach zastosowano metodę podwójnego zaślepienia. Jakość metodologiczna badań była wysoka; 10 prac oceniono na 4 lub 5 pkt. w skali Jadad, a 4 badania uzyskały ocenę 3 pkt.

Wszystkie prace przeprowadzono na próbach o znacznej liczebności (>100 pacjentów); 5 badań obejmowało powyżej 500 chorych (Hesketh 1996, Hesketh 2003, Navari 1995, Poli-Bigelli 2003, Warr 2005). Okres interwencji różnił się w zależności od zastosowanego schematu leczenia i wynosił:

- 1 dzień dla porównań pomiędzy PAL, DOL, GRA, OND ( $\pm$ CS),
- 3, 4 lub 5 dni dla porównania APR+OND+DEX vs OND+DEX.

Sposób zdefiniowania fazy ostrej i późnej był taki sam we wszystkich badaniach i wynosił odpowiednio od 0 do 24 godz. i od 24 do 120 godz. od podania CTH. W większości prac wyniki raportowano osobno dla fazy ostrej i późnej, a także dla obu faz łącznie. Wyjątek stanowiły 4 badania (Audhuy 1996, Hesketh 1996, Navari 1995 i Spector 1998), w których przedmiotem oceny była tylko faza ostra oraz badanie De Wit 2003, w którym raportowano wyłącznie wyniki dla okresu od 0 do 120 godz. od podania CTH.

Większość badań ukierunkowano na wykrycie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Celem 2 prac (Apro 2006, Eisenberg 2003) było wykazanie, że interwencja badana jest nie mniej skuteczna

niż komparator, jedno (Hesketh 1996) miało na celu potwierdzenie równoważności ocenianych interwencji, a w 2 innych doniesieniach (Chawla 2003, Roila 2009) dokonywano oceny zależności dawka-efekt.

Tylko w 2 badaniach (Hesketh 1996, Roila 2009) analizę wyników dla skuteczności przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT). W pozostałych pracach estymacja wielkości efektu klinicznego odbywała się zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniającą wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy:

- otrzymali CTH i badany lek oraz dla których dostępny był co najmniej jeden wynik dotyczący skuteczności (6 badań),
- otrzymali CTH i badany lek (3 badania),
- otrzymali badany lek (1 badanie),
- otrzymali badany lek i dla których dostępne były dane (tzw. *assessable patients*; 1 badanie),
- otrzymali CTH i badany lek oraz dla których dostępny był co najmniej jeden wynik dotyczący skuteczności z dnia 1. (dla fazy ostrej) i z dnia 2. (dla fazy późnej i ogółem; 1 badanie).

Podsumowując, poszczególne badania charakteryzują się pewną heterogenicznością w obszarze metodyki oraz analizy wyników, aczkolwiek większość różnic wydaje się mieć niewielki wpływ na uzyskiwane efekty zdrowotne. Jedynym istotnym czynnikiem różnicującym jest okres oceny punktów końcowych, przy czym z uwagi na sposób zaplanowania analizy (oddzielna analiza dla fazy wczesnej, późnej oraz dodatkowo łącznie) nie będzie to miało wpływu na uzyskane rezultaty porównania pośredniego (Tabela 12).

**Tabela 12.**  
**Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do analizy klinicznej**

Badanie	Porównanie	Metodyka		Liczba pacjentów	Okres interwencji [dni]			Okresy raportowania [godz.]			Testowana hipoteza	Analiza wyników (Sk)	J
		RCT	Z		5-HT3 RA	CS	APR	FO	FP	FŁ			
<b>Aapro 2006</b>	PAL(+DEX) vs OND(+DEX)	TAK	TAK	223 vs 221	1	1	x	0–24	24–120	0–120	<i>non-inferiority</i>	mITT	5/5
<b>Eisenberg 2003</b>	PAL(+CS) vs DOL(+CS)	TAK	TAK	189 vs 191	1	1	x	0–24	24–120	0–120	<i>non-inferiority</i>	mITT	3/5
<b>Audhuy 1996</b>	DOL vs GRA	TAK	TAK	324 vs 150	1	x	x	0–24	x	x	<i>superiority; equivalence</i>	mITT	3/5
<b>Hesketh 1996</b>	DOL vs OND	TAK	TAK	403 vs 206	1 <sup>a</sup>	x	x	0–24	x	x	<i>equivalence</i>	ITT	4/5
<b>Navari 1995</b>	GRA vs OND	TAK	TAK	656 vs 331	1	x	x	0–24	x	x	<i>superiority</i>	mITT	3/5
<b>Spector 1998</b>	GRA vs OND	TAK	TAK	187 vs 184	1	x	x	0–24	x	x	<i>superiority</i>	mITT	3/5
<b>Chawla 2003</b>	APR+OND+DEX vs OND+DEX	TAK	TAK	134 vs 127	1	5	5	0–24	24–120	0–120	<i>d/e; superiority</i>	mITT	4/5
<b>De Wit 2003</b>	APR+OND+DEX vs OND+DEX	TAK	TAK	81 vs 86	1	5	5	x	x	0–120	<i>superiority</i>	mITT	4/5
<b>Hesketh 2003</b>	APR+OND+DEX vs OND+DEX	TAK	TAK	264 vs 266	1	4	3	0–24	24–120	0–120	<i>superiority</i>	mITT	5/5
<b>Poli-Bigelli 2003</b>	APR+OND+DEX vs OND+DEX	TAK	TAK	283 vs 286	1	4	3	0–24	24–120	0–120	<i>superiority</i>	mITT	4/5
<b>Rapoport 2010</b>	APR+OND+DEX vs OND+DEX	TAK	TAK	430 vs 418 (200 vs 204) <sup>b</sup>	1 (3) <sup>c</sup>	1	3	0–24	24–120	0–120	<i>superiority</i>	mITT	5/5
<b>Roila 2009</b>	APR+OND+DEX vs OND+DEX	TAK	TAK	82 vs 84	1	4	3	0–24	24–120	0–120	<i>d/e</i>	ITT	5/5
<b>Schmoll 2006</b>	APR+OND+DEX vs OND+DEX	TAK	TAK	244 vs 245	1 (4) <sup>c</sup>	4	3	0–24	24–120	0–120	<i>superiority</i>	mITT	5/5
<b>Warr 2005</b>	APR+OND+DEX vs OND+DEX	TAK	TAK	438 vs 428	1 (3) <sup>c</sup>	1	3	0–24	24–120	0–120	<i>superiority</i>	mITT	5/5

Z – podwójne zaślepienie; FO – faza ostra; FP – faza późna; FŁ – obie fazy łącznie; Sk – analiza skuteczności; J – Jadad; d/e – ocena zależności dawka-efekt. Dane dla różnych dawek tego samego 5-HT3 RA przedstawiono łącznie.

a) Pierwotnie protokół zakładał podanie 3 dawek OND 0,15 mg/kg i.v.; wkrótce po rozpoczęciu badania dokonano zmiany i administrowano pojedynczą dawkę OND 32 mg i.v., w rezultacie 12 pacjentów otrzymało OND 3 x 0,15 mg/kg, a pozostałych 194 pacjentów otrzymało zmienioną dawkę 32 mg.

b) Dane dla całej populacji włączonej do badania; do niniejszej analizy włączono jedynie podgrupę HEC, która liczyła odpowiednio 200 vs 204 pacjentów.

c) W ramieniu OND+DEX kontynuowano podawanie OND przez dodatkowe 2 (Rapoport 2010, Warr 2005) lub 3 dni (Schmoll 2006).

### 6.3.2. Populacja

We wszystkich badaniach uczestniczyli dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym, zakwalifikowani do otrzymania HEC. Zgodnie z protokołem do niniejszej analizy dopuszczono włączenie badań przeprowadzonych w populacji mieszanej pod względem typu CTH (MEC lub HEC), pod warunkiem, że liczba chorych otrzymujących HEC była nie mniejsza niż 65%. W 13 spośród odnalezionych prac wszyscy pacjenci otrzymywali wyłącznie lub niemal wyłącznie HEC<sup>2</sup>. Tylko w jednym badaniu (Eisenberg 2003) poza populacją HEC uczestniczyli chorzy otrzymujący MEC, których odsetek wyniósł 37% vs 31% odpowiednio dla grupy badanej i kontrolnej, a wyników nie zaprezentowano w podziale na odpowiednie podgrupy.

Stosowana CTH obejmowała w przeważającej większości przypadków CIS w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> lub wyższej. W części badań (Eisenberg 2003, Rapoport 2010, Warr 2005) pacjenci otrzymywali schematy oparte na łącznym podaniu antracykliny i cyklofosfamidu (schematy AC/EC), które zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi kwalifikowano jako HEC. [2, 3, 15, 16]

Badania różniły się pod względem odsetka pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali CTH. W badaniach dotyczących PAL oraz w jednym badaniu oceniającym DOL vs GRA (Audhuy 1996) odsetek osób leczonych uprzednio CTH wynosił ok. 40%. W pozostałych badaniach dla preparatów 5-HT<sub>3</sub> RA oraz w badaniach oceniających schemat trójlekowy z APR, odsetek ten był dużo niższy i zazwyczaj nie przekraczał 10% (tylko w jednym badaniu dla APR był wyższy i wynosił ok. 15%).

Średni wiek pacjentów z poszczególnych badań był zbliżony, w 11 pracach mieścił się w granicach 51–59 lat, natomiast w 3 wynosił 62–64 lata (Hesketh 1996, Navari 1995, Spector 1998). Odsetek kobiet uczestniczących w badaniach był bardzo różny i wahał się od 33% (Roila 2009) do niemal 100% (Warr 2005). Niemniej jednak, łącznie we wszystkich badaniach dla APR udział kobiet wynosił 59,8% i był nieco wyższy w porównaniu z badaniem Aapro 2006 (51,5%). W połowie badań włączonych do analizy klinicznej raportowano stopień spożycia alkoholu, z podaniem odsetka pacjentów niespożywających alkoholu, spożywających alkohol w sposób umiarkowany lub regularny i znaczny. Całkowitą abstynencję zachowywało od 52% do 85% pacjentów. Odsetek pacjentów, którzy określili spożycie alkoholu jako regularne lub znaczne, wahał się od 2% do 16%.

Podsumowując, najistotniejszym źródłem heterogeniczności wydaje się fakt, że niemal połowa pacjentów w badaniu Aapro 2006 była wcześniej eksponowana na CTH. Mogli oni w związku z tym być bardziej predysponowani do wystąpienia CINV niż chorzy w badaniach dla APR, gdzie odsetek ten był znikomy. Szczegółowe dane nt. cech populacji w poszczególnych badaniach włączonych do analizy klinicznej przedstawiono w zestawieniu tabelarycznym (Tabela 13).

<sup>2</sup> W badaniu Warr 2005 99% chorych otrzymywało HEC, a w badaniu Rapoport 2010, w którym uczestniczyła populacja mieszana zaprezentowano osobno wyniki dla podgrupy HEC.

**Tabela 13.**  
**Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej**

Badanie	Porównanie	Typ CTH		Wcześniejsze stosowanie CTH	Średni wiek [lata]	Odsetek kobiet	Spożycie alkoholu	
		MEC	HEC				Brak	Regularne/znaczące
Aapro 2006	PAL(+DEX) vs OND(+DEX)	0%	100%	40% vs 41%	53 vs 51	52% vs 51%	52% vs 53%	7% vs 5%
	PAL+DEX vs OND+DEX	0%	100%	39% vs 39%	54 vs 52	51% vs 52%	55% vs 54%	7% vs 7%
Eisenberg 2003	PAL(+CS) vs DOL(+CS)	37% vs 31%	63% vs 69% (AC/EC)	34% vs 35%	53 vs 54	82% vs 82%	66% vs 70%	5% vs 7%
Audhuy 1996	DOL vs GRA	0%	100%	40% vs 40%	54 vs 56	34% vs 33%	bd	bd
Hesketh 1996	DOL vs OND	0%	100%	9% vs 8%	62 vs 62 <sup>a</sup>	37% vs 41%	bd	bd <sup>b</sup>
Navari 1995	GRA vs OND	0%	100%	0%	63 vs 62	37% vs 36%	bd	bd <sup>c</sup>
Spector 1998	GRA vs OND	0%	100% <sup>d</sup>	0%	64 vs 64	46% vs 43%	bd	bd
Chawla 2003	APR+OND+DEX vs OND+DEX	0%	100%	0% dla CIS	56 vs 54	46% vs 43%	72% vs 74%	7% vs 5%
De Wit 2003	APR+OND+DEX vs OND+DEX	0%	100%	0% dla CIS	58 vs 58	38% vs 35%	63% vs 67%	11% vs 9%
Hesketh 2003	APR+OND+DEX vs OND+DEX	0%	100%	15% vs 14%	59 vs 58	37% vs 38%	58% vs 58%	17% vs 15%
Poli-Bigelli 2003	APR+OND+DEX vs OND+DEX	0%	100%	7% vs 10%	54 vs 53	48% vs 49%	84% vs 87%	2% vs 1%
Rapoport 2010	APR+OND+DEX vs OND+DEX	0%	100% <sup>e</sup> (AC/EC)	0% dla MEC i HEC	57 vs 56	76% vs 79%	bd	bd
Roila 2009	APR+OND+DEX vs OND+DEX	0%	100%	0%	57 vs 58	33% vs 33%	bd	bd
Schmoll 2006	APR+OND+DEX vs OND+DEX	0%	100%	0% dla CIS	59 vs 58	39% vs 35%	71% vs 67%	11% vs 11%
Warr 2005	APR+OND+DEX vs OND+DEX	1% vs 1%	99% vs 99% (AC/EC)	0% dla CTH ≥3 w skali Hesketh	53 vs 52	99,5% vs 100%	bd	bd

a) Mediana.

b) Odsetek pacjentów spożywających ≥5 jednostek alkoholu/dzień: 15% vs 19%.

c) Średnia liczba spożywanego alkoholu/tydzień (1 jednostka = 150 ml wina, 0,25 l piwa lub 50 ml likieru): 13,6 i 18,5.

d) Zgodnie z kryteriami włączenia rekrutowano pacjentów, którzy otrzymali 50–75 mg/m<sup>2</sup> CIS, jednak z charakterystyki wyjściowej wynika, że zakres podawanych dawek wynosi 31–100 mg/m<sup>2</sup> (GRA) oraz 42–76 mg/m<sup>2</sup> (OND); średnia i mediana (dla wszystkich pacjentów) wyniosły odpowiednio 65,4 mg/m<sup>2</sup> i 70 mg/m<sup>2</sup>; 1 pacjent otrzymał karboplatynę zamiast CIS.

e) W badaniu wyniki dla skuteczności podano z podziałem na podgrupy HEC i MEC; tylko wyniki dla podgrupy HEC zostały włączone do analizy klinicznej.



### 6.3.3. Komparatory

W odnalezionych badaniach PAL(+DEX) porównywano bezpośrednio z jednym z komparatorów będących przedmiotem niniejszej analizy, tj. OND(+DEX), a także z DOL(+DEX). W badaniach dla komparatora APR+OND+DEX grupę kontrolną stanowił OND+DEX. Wspólną grupę referencyjną dla PAL(+DEX) oraz komparatora APR+OND+DEX stanowi OND(+DEX). Badania, w których porównywano PAL(+DEX) z DOL(+DEX), OND(+DEX) z GRA lub DOL, a także badania, w których porównywano DOL vs GRA, umożliwiając rozbudowanie sieci połączeń pomiędzy poszczególnymi interwencjami w ramach porównania pośredniego metodą MTC (Rysunek 1, Tabela 14).

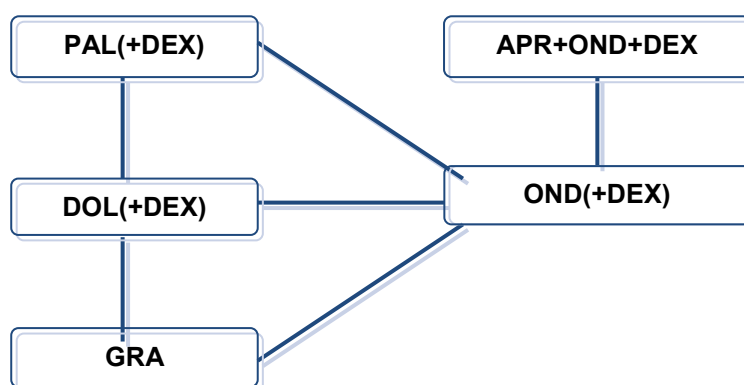


Tabela 14.  
Zestawienie porównań włączonych do podstawowej analizy klinicznej

Badanie(a)	Porównanie
Aapro 2006	PAL(+DEX) vs <b>OND(+DEX)</b>
Eisenberg 2003	PAL(+CS) vs DOL(+CS)
Audhuy 1996	DOL vs GRA
Hesketh 1996	DOL vs <b>OND</b>
Navari 1995	GRA vs <b>OND</b>
Spector 1998	GRA vs <b>OND</b>
Chawla 2003, De Wit 2003, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Rapoport 2010, Roila 2009, Schmoll 2006, Warr 2005	APR+OND+DEX vs <b>OND+DEX</b>

### 6.3.4. Dawkowanie

#### 5-HT3 RA

W badaniach włączonych do analizy klinicznej stosowano zróżnicowane dawki i drogi podania poszczególnych 5-HT3 RA (Tabela 15).

**Tabela 15.**  
**Dawkowanie 5-HT3 RA w badaniach włączonych do analizy klinicznej dla populacji HEC**

5-HT3 RA	Dawka dobową	
	i.v.	p.o.
<b>PAL</b>	0,25 mg	x
<b>OND</b>	32 mg, 0,45 mg/kg	16 mg, 24 mg
<b>DOL</b>	100 mg, 1,3 mg/kg, 1,8 mg/kg	x
<b>GRA</b>	3 mg, 10 µg/kg, 40 µg/kg	x

W większości prac stosowano pojedynczą dawkę 5-HT3 RA i podawano ją przed CTH. Niemniej jednak w części badań dotyczących OND dawkę dobową przewidzianą na dzień CTH podawano w dawkach podzielonych, z których pierwszą administrowano przed wlewem leku cytotoksycznego, a kolejne w odpowiednich odstępach czasowych po jego zakończeniu (Navari 1995, Rapoport 2010, Warr 2005). Ponadto w 3 pracach podawanie OND kontynuowano przez kolejne 2 (Rapoport 2010, Warr 2005) lub 3 dni (Schmoll 2006) po CTH. Należy podkreślić fakt, że dawka dożylna OND 32 mg została wycofana przez URPL oraz FDA. Niemniej jednak, ponieważ zakaz ten wynikał ze względów bezpieczeństwa, uznano, że włączenie OND 32 mg i.v. do analizy skuteczności nie będzie miało wpływu na jej wyniki. Istotny był również fakt, że dożylną dawkę OND 32 mg stosowano w przeważającej większości zidentyfikowanych badań klinicznych i jej wykluczenie uniemożliwiłoby przeprowadzenie analizy klinicznej. Zgodnie z danymi literaturowymi poszczególne leki z grupy 5-HT3 RA I generacji w zakresie dawek stosowanych w badaniach, niezależnie od schematu i drogi podania, charakteryzują się zbliżoną skutecznością. [56, 57, 104, 99, 69–71, 105–111, 56, 112] Umożliwia to analizowanie danych dla różnych dawek i dróg podania tego samego setronu łącznie.

#### Aprepitant

W badaniach włączonych do analizy klinicznej podawano APR doustnie w pojedynczej dawce 125 mg na ok. godzinę przed CTH, a następnie kontynuowano terapię dzienną dawką 80 mg przez kolejne dwa (Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Rapoport 2010, Roila 2009, Schmoll 2006, Warr 2005) lub 4 dni (Chawla 2003, De Witt 2003). Zgodnie z danymi literaturowymi, kontynuacja leczenia APR po 1. dniu CTH przynosi dobre rezultaty, jednak tylko do 3. dnia łącznie z dniem podania cytostatyku. [58] Można zatem założyć, iż stosowanie 3-dniowego i 5-dniowego schematu dawkowania APR

charakteryzuje się podobną skutecznością w prewencji CINV. Podobne założenie przyjęli autorzy innych przeglądów systematycznych Jin 2012 i Dos Santos 2012. [113, 114]

### **Kortykosteroidy**

Profilaktyczne stosowanie kortykosteroidów było zróżnicowane pomiędzy badaniami. Spośród prac dedykowanych porównaniom różnych 5-HT<sub>3</sub> RA pomiędzy sobą, wyłącznie w badaniu Aapro 2006 dozwolone było dodatkowe jednorazowe podanie i.v. 20 mg DEX w dniu 1. przed CTH, uzależnione od decyzji badacza podejmowanej przed randomizacją. Ostatecznie DEX otrzymało 67% pacjentów. Analizę skuteczności przedstawiono zarówno dla populacji ogólnej, jak i dla podgrupy leczonej DEX. W pozostałych pracach porównujących 5-HT<sub>3</sub> RA między sobą odsetek chorych otrzymujących dodatkową premedykację CS był albo znikomy (5% w pracy Eisenberg 2003), albo było to niedozwolone (Hesketh 1996, Navari 1995), albo nie podano na ten temat danych (Audhuy 1996).

We wszystkich badaniach dla APR stosowano DEX, którego podawanie rozpoczynano w 1. dniu przed CTH, a następnie, w większości przypadków, kontynuowano przez kolejne 3 (Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Roila 2009, Schmoll 2006,) lub 4 dni (Chawla 2003, De Witt 2003). W dwóch pracach podanie DEX ograniczono do dnia otrzymania CTH (Rapoport 2010, Warr 2005). W większości badań pacjenci z grup badanych, stosujący APR, otrzymywali odpowiednio mniejsze dawki DEX niż pacjenci w grupach kontrolnych (12 mg vs 20 mg w 1. dniu i 8 mg vs 16 mg w kolejnych dniach). Było to spowodowane faktem, iż przyjmowanie APR zwiększa stężenie kortykosteroidów w osoczu krwi, co oznacza konieczność zmniejszania dawek CS o około 25–50% przy równoczesnym stosowaniu APR. [34, 115, 116] W dwóch badaniach (Chawla 2003, De Witt 2003) stosowano taką samą dawkę DEX niezależnie od tego czy pacjenci byli leczeni APR. Uznano jednak, że może mieć to ewentualne znaczenie jedynie w przypadku analizy bezpieczeństwa, natomiast nie wpływa na skuteczność.

Dodanie kortykosteroidu do terapii przeciwwymiotnej wydaje się być istotnym źródłem heterogeniczności, mogącym wpływać na uzyskane rezultaty, co potwierdzają zalecenia aktualnych wytycznych postępowania klinicznego. [2] Z uwagi na zróżnicowanie wyników badań w zależności od obecności DEX w schemacie terapii, konieczne będzie zatem uwzględnienie tego czynnika w analizie wyników. Natomiast długość stosowania DEX wydaje się mieć mniejszy wpływ na skuteczność profilaktyki CINV. Zgodnie z danymi literaturowymi dodanie DEX do terapii PAL wyłącznie w dniu CTH jest nie mniej skuteczne niż kontynuowanie terapii DEX przez kolejne 2 dni. [117, 118] W związku z powyższym zaplanowano przeprowadzenie analizy w 3 scenariuszach wyróżnionych ze względu na obecność i długość podawania DEX w ramach terapii (szczegóły por. Rozdz. 6.3.6).

**Tabela 16.**  
Zestawienie schematów dawkowania leków przeciwwymiotnych w badaniach włączonych do analizy klinicznej (podano dawki dobowe)

Badanie	Ramię	5-HT3 RA	Dawka 5-HT3 RA		CS	Dawka CS		Odsetek stosujących CS	APR	Dawka APR	
			1. dzień	kolejne dni		1. dzień	kolejne dni			1. dzień	kolejne dni
Aapro 2006	1.	PAL	0,25 mg i.v.	x	(+/-) DEX	20 mg i.v.	x	67%	x	x	x
	2.	OND	32 mg i.v.	x	(+/-) DEX	20 mg i.v.	x	67%	x	x	x
Eisenberg 2003	1.	PAL	0,25 mg i.v.	x	(+/-) DEX, MTP	DEX: 20 mg i.v. lub p.o.; MTP: 125 mg i.v.	x	6%	x	x	x
	2.	DOL	100 mg i.v.	x	(+/-) DEX, MTP	DEX: 20 mg i.v. lub p.o.; MTP: 125 mg i.v.	x	4%	x	x	x
Audhuy 1996	1.	DOL	1,8 mg/kg i.v. <sup>a</sup>	x	x	bd	x	bd	x	x	x
	2.	DOL	2,4 mg/kg i.v. <sup>b</sup>	x	x	bd	x	bd	x	x	x
	3.	GRA	3 mg i.v.	x	x	bd	x	bd	x	x	x
Hesketh 1996	1.	DOL	1,8 mg/kg i.v. <sup>a</sup>	x	x	x	x	0%	x	x	x
	2.	DOL	2,4 mg/kg i.v. <sup>b</sup>	x	x	x	x	0%	x	x	x
	3.	OND	32 mg i.v.	x	x	x	x	0%	x	x	x
Navari 1995	1.	OND	0,45 mg/kg i.v.	x	x	x	x	0%	x	x	x
	2.	GRA	10 µg/kg i.v.	x	x	x	x	0%	x	x	x
	3.	GRA	40 µg/kg i.v.	x	x	x	x	0%	x	x	x
Spector 1998	1.	OND	24 mg p.o.	x	x	x	x	0%	x	x	x
	2.	GRA	10 µg/kg i.v.	x	x	x	x	0%	x	x	x

Badanie	Ramię	5-HT3 RA	Dawka 5-HT3 RA		CS	Dawka CS		Odsetek stosujących CS	APR	Dawka APR	
			1. dzień	kolejne dni		1. dzień	kolejne dni			1. dzień	kolejne dni
Chawla 2003	1.	OND	32 mg i.v.	x	DEX	20 mg p.o.	2–5: 8 mg p.o.	100%	APR	125 mg p.o.	2–5: 80 mg p.o.
	2.	OND	32 mg i.v.	x	DEX	20 mg p.o.	2–5: 8 mg p.o.	100%	x	x	x
De Wit 2003	1.	OND	32 mg i.v.	x	DEX	20 mg p.o.	2–5: 8 mg p.o.	100%	APR	125 mg p.o.	2–5: 80 mg p.o.
	2.	OND	32 mg i.v.	x	DEX	20 mg p.o.	2–5: 8 mg p.o.	100%	x	x	x
Hesketh 2003	1.	OND	32 mg i.v.	x	DEX	12 mg p.o.	2–4: 8 mg p.o.	100%	APR	125 mg p.o.	2, 3: 80 mg p.o.
	2.	OND	32 mg i.v.	x	DEX	20 mg p.o.	2-4: 16 mg p.o.	100%	x	x	x
Poli-Bigelli 2003	1.	OND	32 mg i.v.	x	DEX	12 mg p.o.	2–4: 8 mg p.o.	100%	APR	125 mg p.o.	2, 3: 80 mg p.o.
	2.	OND	32 mg i.v.	x	DEX	20 mg p.o.	2-4: 16 mg p.o.	100%	x	x	x
Rapoport 2010	1.	OND	16 mg p.o.	x	DEX	12 mg p.o.	x	100%	APR	125 mg p.o.	2, 3: 80 mg p.o.
	2.	OND	16 mg p.o.	2–3: 16 mg p.o.	DEX	20 mg p.o.	x	100%	x	x	x
Roila 2009	1.	OND	32 mg i.v.	x	DEX	12 mg p.o.	2–4: 8 mg p.o.	100%	APR	125 mg p.o.	2, 3: 80 mg p.o.
	2.	OND	32 mg i.v.	x	DEX	20 mg p.o.	2–4: 16 mg p.o.	100%	x	x	x
Schmoll 2006	1.	OND	32 mg i.v.	x	DEX	12 mg p.o.	2–4: 8 mg p.o.	100%	APR	125 mg p.o.	2, 3: 80 mg p.o.
	2.	OND	32 mg i.v.	2–4: 16 mg p.o.	DEX	20 mg p.o.	2–4: 16 mg p.o.	100%	x	x	x
Warr 2005	1.	OND	16 mg p.o.	x	DEX	12 mg p.o.	x	100%	APR	125 mg p.o.	2, 3: 80 mg p.o.
	2.	OND	16 mg p.o.	2, 3: 16 mg p.o.	DEX	20 mg p.o.	x	100%	x	x	x

a) Dotyczy metanosulfonianu dolasetronu, co odpowiada 1,3 mg dolasetronu.

b) Dotyczy metanosulfonianu dolasetronu, co odpowiada 1,8 mg dolasetronu.

### 6.3.5. Punkty końcowe

Punktami końcowymi raportowanymi w większości analizowanych badań były:

- całkowita odpowiedź na leczenie (CR),
- całkowita kontrola nudności i wymiotów (CC),
- brak wymiotów,
- brak konieczności (lub opcjonalnie konieczność) zastosowania leczenia ratunkowego (RM).

W zależności od badania, ww. punkty końcowe raportowano w odniesieniu do fazy ostrej (0–24 godz.) fazy późnej (24–120 godz.) lub obu faz łącznie (0–120 godz.).

W ramach analizy homogeniczności, w pierwszej kolejności oceniano zgodność definicji wymiotów oraz nudności, jako składowych złożonych punktów końcowych – CR oraz CC. Stwierdzono, że były one spójne pomiędzy badaniami. W skład definicji wymiotów wchodziły zazwyczaj także odruchy wymiotne. Poziom nasilenia nudności oceniali pacjenci, w prawie wszystkich przypadkach stosując do tego celu skalę VAS lub 4-stopniową skalę Likerta (Aneks, Rozdz. 18.5).

Definicje złożonych punktów końcowych, CR i CC, w większości przypadków także były spójne (Tabela 17). Tabela 18 prezentuje poszczególne badania ze wskazaniem raportowanych w nich punktów końcowych z podziałem na fazę i wyszczególnieniem typu definicji oraz wskazuje liczbę badań, która ostatecznie spełniła kryteria włączenia do porównania [REDACTED]

Tabela 17.  
Definicje punktów końcowych raportowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Punkt końcowy	Definicja	Możliwość analizowania łącznie
CR	1. brak wymiotów i konieczności zastosowania RM	TAK
	2. brak wymiotów, odruchów wymiotnych i konieczności zastosowania RM	TAK
	3. brak wymiotów, odruchów wymiotnych i konieczności zastosowania RM oraz ukończenie 120-godzinne okresu obserwacji	TAK
CC	1. brak wymiotów i konieczności zastosowania RM oraz co najwyżej łagodne nudności	TAK
	2. brak wymiotów i konieczności zastosowania RM oraz nasilenie nudności <25 mm w skali VAS	TAK
	3. brak wymiotów, odruchów wymiotnych i konieczności zastosowania RM oraz nasilenie nudności <25 mm w skali VAS	TAK
	4. brak wymiotów, odruchów wymiotnych, nudności o jakimkolwiek nasileniu i konieczności zastosowania RM	NIE
Brak wymiotów	1. nie dotyczy	x
Brak konieczności stosowania RM	1. nie dotyczy	x

Tabela 18.  
Zestawienie punktów końcowych raportowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	CS	CR [godz.]			CC [godz.]			Brak wymiotów [godz.]			Brak stosowania RM [godz.]		
		0–24	24–120	0–120	0–24	24–120	0–120	0–24	24–120	0–120	0–24	24–120	0–120
Aapro 2006	-	1.	1.	1.	1.	x	1.	1.	1.	1.	1.	x	1.
	+CS [≥1]	1.	1.	1.	1.	x	1.	1.	1.	1.	1.	x	1.
	+CS [=1]	1.	1.	1.	1.	x	1.	1.	1.	1.	1.	x	1.
Eisenberg 2003	-	1.	1.	1.	x	1.	1.	1.	x	x	x	x	x
	+CS [≥1]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	+CS [=1]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Audhuy 1996	-	1.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	+CS [≥1]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	+CS [=1]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Hesketh 1996	-	1.	x	x	x	x	x	x	x	x	1.	x	x
	+CS [≥1]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	+CS [=1]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Navari 1995	-	2.	x	x	4.	x	x		x	x	1.	x	x
	+CS [≥1]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	+CS [=1]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Spector 1998	-	1.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	+CS [≥1]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	+CS [=1]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Chawla 2003	-	1.	1.	1.	2.	2.	2.	1.	1.	1.	1.	1.	1.
	+CS [≥1]	1.	1.	1.	2.	2.	2.	1.	1.	1.	1.	1.	1.
	+CS [=1]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
De Wit 2003	-	x	x	1.	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	+CS [≥1]	x	x	1.	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Badanie	CS	CR [godz.]			CC [godz.]			Brak wymiotów [godz.]			Brak stosowania RM [godz.]		
		0-24	24-120	0-120	0-24	24-120	0-120	0-24	24-120	0-120	0-24	24-120	0-120
Hesketh 2003	+CS [=1]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	-	1.	1.	1.	2.	2.	2.	1.	1.	1.	1.	1.	1.
	+CS [≥1]	1.	1.	1.	2.	2.	2.	1.	1.	1.	1.	1.	1.
Poli-Bigelli 2003	+CS [=1]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	-	1.	1.	1.	2.	2.	2.	1.	1.	1.	1.	1.	1.
	+CS [≥1]	1.	1.	1.	2.	2.	2.	1.	1.	1.	1.	1.	1.
Rapoport 2010	+CS [=1]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	-	1.	1.	1.	x	x	x	1.	1.	1.	x	x	x
	+CS [≥1]	1.	1.	1.	x	x	x	1.	1.	1.	x	x	x
Roila 2009	+CS [=1]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	-	3.	3.	3.	3.	3.	3.	x	x	1.	x	x	x
	+CS [≥1]	3.	3.	3.	3.	3.	3.	x	x	1.	x	x	x
Schmoll 2006	+CS [=1]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	-	1.	1.	1.	x	x	x	1.	1.	1.	1.	1.	1.
	+CS [≥1]	1.	1.	1.	x	x	x	1.	1.	1.	1.	1.	1.
Warr 2005	+CS [=1]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	-	1.	1.	1.	x	x	x	1.	1.	1.	1.	1.	1.
	+CS [≥1]	1.	1.	1.	x	x	x	1.	1.	1.	1.	1.	1.
RAZEM <sup>a</sup>	+CS [=1]	3 (3)	3 (3)	3 (3)	1 (0)	0 (0)	1 (0)	3 (3)	3 (3)	3 (3)	2 (2)	1 (0)	2 (2)
	-	13 (13)	9 (8)	10 (9)	6 (4)	5 (0)	6 (5)	8 (7)	7 (7)	8 (8)	8 (6)	5 (0)	6 (6)
	+CS [≥1]	8 (7)	8 (8)	9 (9)	5 (4)	4 (0)	5 (5)	7 (7)	7 (7)	8 (8)	6 (6)	5 (0)	6 (6)

a) Łączna liczba badań, w których raportowano dany punkt końcowy wg jednakowej lub bardzo zbliżonej definicji. W nawiasach podano liczbę punktów końcowych, które spełniły kryteria wejścia do MTC (odpowiednia definicja PK, zamknięta pętla w MTC).



### 6.3.6. Podsumowanie

Analiza homogeniczności wykazała, że badania odnalezione w toku systematycznego przeszukania baz danych i włączone do analizy klinicznej dla populacji HEC są różnorodne, głównie w obszarach związanych z terapią stosowaną w prewencji CINV i populacją docelową. Niemniej jednak, pomimo istnienia rozbieżności zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego.

Za najistotniejsze źródło heterogeniczności uznano niejednorodność w zakresie stosowania dodatkowej premedykacji za pomocą kortykosteroidu (DEX). Premedykacja taka stosowana była u części pacjentów (67%) w badaniu dla porównania PAL i.v. vs OND i.v. (Aapro 2006) oraz we wszystkich badaniach dla APR. Ponadto występowało zróżnicowanie w odniesieniu do ilości dni podawania DEX. W badaniu Aapro 2006 oraz dwóch badaniach dla APR (Raport 2010, Warr 2005) stosowanie dodatkowej premedykacji DEX ograniczono wyłącznie do pierwszego dnia CTH, natomiast w pozostałych pracach podawanie DEX kontynuowano przez kolejne 3 lub 4 dni po wlewie cytostatyku.

W związku z powyższym, mając na uwadze dostępność danych z badania Aapro 2006 dla podgrupy otrzymującej DEX, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy klinicznej w trzech scenariuszach:

- **scenariusz I:** analiza w populacji **mieszanej** pod względem stosowania DEX, uwzględniająca wszystkie zidentyfikowane badania,
- **scenariusz II:** analiza w populacji stosującej DEX **co najmniej** w 1. dniu w oparciu o wyniki dla podgrupy stosującej CS z badania Aapro 2006 i wszystkie badania dla APR,
- **scenariusz III:** analiza w populacji stosującej DEX **wyłącznie** w 1. dniu. w oparciu o wyniki dla podgrupy stosującej CS z badania Aapro 2006 oraz dwóch badań dla APR (Raport 2010 i Warr 2005).

Za najbardziej wiarygodny uznano scenariusz II – ze względu na fakt, że o ile samo dodanie DEX może znacząco wpływać na skuteczność terapii, o tyle długość jego stosowania wydaje się mieć niewielkie znaczenie. [117, 118]

Należy mieć na uwadze również fakt, że ok. 40% pacjentów w badaniu Aapro 2006 było wcześniej eksponowanych na CTH. Mogli oni w związku z tym być bardziej predysponowani do wystąpienia CINV niż chorzy w badaniach dla APR, gdzie odsetek ten był znikomy. Dodatkowo istnieje prawdopodobieństwo, że podgrupa badania Aapro 2006 otrzymująca DEX mogła być nieco bardziej obciążona czynnikami ryzyka CINV niż populacja ogólna. W badaniu tym podanie DEX uzależnione było od decyzji badacza, można zatem przypuszczać, że albo zależało ono od rutynowego postępowania w danym ośrodku, albo otrzymywali go ci chorzy, u których indywidualne ryzyko CINV zostało ocenione jako wyższe niż u pozostałych. W odniesieniu do powyższych czynników nie można było przeprowadzić analizy wrażliwości z uwagi na brak odpowiednich danych.

## 7. ANALIZA SKUTECZNOŚCI W POPULACJI MEC

### 7.1. Porównanie PAL i.v. vs OND i.v.

Ocenę skuteczności PAL i.v. względem OND i.v. w populacji MEC przeprowadzono w oparciu o wyniki jednego badania RCT (Gralla 2003). W badaniu Gralla 2003 stosowanie CS w ramach profilaktyki było niedozwolone.

#### **Całkowita odpowiedź na leczenie (CR; *Complete Response*)**

Całkowitą odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako brak wymiotów i brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego, zaobserwowano u:

- 81% pacjentów otrzymujących PAL i.v. oraz 69% leczonych OND i.v. w fazie ostrej<sup>3</sup>,
- 74% pacjentów otrzymujących PAL i.v. oraz 55% leczonych OND i.v. w fazie późnej,
- 69% pacjentów otrzymujących PAL i.v. oraz 50% leczonych OND i.v. dla obu faz łącznie.

We wszystkich przypadkach wykazano istotną statystycznie przewagę PAL i.v. nad OND i.v. Uzyskane wartości parametru OR wyniosły odpowiednio dla kolejnych okresów obserwacji OR = 1,94 [1,20; 3,13], OR = 2,32 [1,50; 3,59] oraz OR = 2,23 [1,46; 3,41], wskazując tym samym, że lepszą kontrolę wymiotów uzyskiwano u chorych otrzymujących PAL i.v. (Tabela 19).

Czas do niepowodzenia leczenia, zdefiniowany jako czas do pierwszego epizodu wymiotów lub pierwszego użycia leczenia ratunkowego (zależnie od tego, które ze zdarzeń miało miejsce wcześniej), również był istotnie statystycznie dłuższy po podaniu PAL i.v. niż OND i.v. ( $p = 0,0003$ ). Pomimo tego, że mediana czasu do niepowodzenia leczenia w każdym z ramion była zbliżona i wyniosła >120 godz., wynik dla 25% obserwacji w grupie PAL i.v. (1 kwartył) był dwukrotnie dłuższy niż analogiczny rezultat uzyskany w ramieniu OND i.v. (odpowiednio 46,5 vs 19,5 godz.).

#### **Całkowita kontrola nudności i wymiotów (CC; *Complete Control*)**

Całkowitą kontrolę nudności i wymiotów, zdefiniowaną jako brak wymiotów, konieczności zastosowania leczenia ratunkowego oraz wystąpienie co najwyżej łagodnych nudności zaobserwowano u:

- 76% pacjentów otrzymujących PAL i.v. oraz 65% leczonych OND i.v. w fazie ostrej,
- 67% pacjentów otrzymujących PAL i.v. oraz 50% leczonych OND i.v. w fazie późnej,
- 63% pacjentów otrzymujących PAL i.v. oraz 45% leczonych OND i.v. dla obu faz łącznie.

<sup>3</sup> I° punkt końcowy w badaniu.

We wszystkich przypadkach wykazano istotną statystycznie przewagę PAL i.v. nad OND i.v.. Uzyskane wartości parametru OR wyniosły odpowiednio dla kolejnych okresów obserwacji OR = 1,69 [1,08; 2,66], OR = 1,98 [1,30; 3,00] oraz OR = 2,09 [1,38; 3,16], wskazując tym samym, że lepszą kontrolę wymiotów i nudności uzyskiwano u chorych otrzymujących PAL i.v. (Tabela 19).

Analiza z podziałem na poszczególne dni obserwacji ujawniła również, że PAL i.v. był istotnie statystycznie lepszy niż OND i.v. w dniu 2. ( $p = 0,001$ ), dniu 3. ( $p = 0,001$ ) i dniu 4. ( $p = 0,003$ ).

### **Brak wymiotów**

PAL i.v. był istotnie statystycznie skuteczniejszy niż OND i.v. w odniesieniu do obserwowanej liczby epizodów wymiotnych w fazie ostrej, późnej, ogółem, jak również w 2. i 3. dniu obserwacji ( $p \leq 0,05$ ). Liczba pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów wyniosła:

- 85% w ramieniu PAL i.v. oraz 71% w ramieniu OND i.v. w fazie ostrej,
- 80% w ramieniu PAL i.v. oraz 62% w ramieniu OND i.v. w fazie późnej,
- 76% w ramieniu PAL i.v. oraz 55% w ramieniu OND i.v. dla obu faz łącznie.

We wszystkich przypadkach zaobserwowana różnica była istotna statystycznie na korzyść PAL i.v. Uzyskane wartości parametru OR wyniosły odpowiednio dla kolejnych okresów obserwacji OR = 2,31 [1,38; 3,85], OR = 2,56 [1,61; 4,08] oraz OR = 2,53 [1,63; 3,93], wskazując tym samym na lepszą kontrolę wymiotów u chorych otrzymujących PAL i.v. (Tabela 19).

Czas do wystąpienia pierwszego epizodu wymiotów był istotnie statystycznie dłuższy po podaniu PAL i.v. niż OND i.v. ( $p < 0,001$ ).

### **Brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego (RM; *Rescue Medication*)**

Istotnie statystycznie więcej pacjentów nie wymagało zastosowania leczenia ratunkowego w fazie późnej w ramieniu PAL i.v. w porównaniu z OND i.v. (84% vs 76%; OR = 1,70 [1,02; 2,85]). W przypadku obu faz analizowanych łącznie parametr względny nie był statystycznie istotny (OR = 1,63 [0,9985; 2,66]) natomiast parametr bezwzględny wskazywał na statystycznie znamienne przewagę PAL i.v. nad OND i.v. (NNT = 12 [6; 2197]; Tabela 19).

### **Kontrola nudności**

Brak nudności lub wystąpienie łagodnych nudności w fazie ostrej raportowało numerycznie więcej pacjentów, którzy otrzymali PAL i.v. niż OND i.v., jednocześnie w ramieniu OND i.v. numerycznie większy był odsetek pacjentów z nudnościami umiarkowanymi lub poważnymi. Niemniej jednak, w żadnym przypadku obserwowana różnica nie była statystycznie istotna (Tabela 19). Odsetek pacjentów całkowicie wolnych od nudności był natomiast istotnie statystycznie wyższy w ramieniu PAL i.v. niż grupie OND i.v. w 3.–5. dniu obserwacji ( $p \leq 0,05$ ).

**Tabela 19.**  
**Wyniki porównania bezpośredniego PAL i.v. vs OND i.v. w populacji MEC**

PK	OB [godz.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
CR	0–24	153/189 (81%)	127/185 (69%)	<b>1,94 [1,20; 3,13]</b>	<b>NNT = 9 [5; 28]</b>	0,0085	W
	24–120	140/189 (74%)	102/185 (55%)	<b>2,32 [1,50; 3,59]</b>	<b>NNT = 6 [4; 11]</b>	<0,001	W
	0–120	131/189 (69%)	93/185 (50%)	<b>2,23 [1,46; 3,41]</b>	<b>NNT = 6 [4; 11]</b>	<0,001	W
CC	0–24	144/189 (76%)	121/185 (65%)	<b>1,69 [1,08; 2,66]</b>	<b>NNT = 10 [6; 62]</b>	x	W
	24–120	126/189 (67%)	93/185 (50%)	<b>1,98 [1,30; 3,00]</b>	<b>NNT = 7 [4; 16]</b>	0,001	W
	0–120	119/189 (63%)	83/185 (45%)	<b>2,09 [1,38; 3,16]</b>	<b>NNT = 6 [4; 13]</b>	0,001	W
Brak wymiotów <sup>b</sup>	0–24	161/189 (85%)	132/185 (71%)	<b>2,31 [1,38; 3,85]</b>	<b>NNT = 8 [5; 18]</b>	≤0,05	W
	24–120	152/189 (80%)	114/185 (62%)	<b>2,56 [1,61; 4,08]</b>	<b>NNT = 6 [4; 11]</b>	≤0,05	W
	0–120	143/189 (76%)	102/185 (55%)	<b>2,53 [1,63; 3,93]</b>	<b>NNT = 5 [4; 10]</b>	≤0,05	W
Brak konieczności stosowania RM	0–24	168/189 (89%)	161/185 (87%)	1,19 [0,64; 2,23]	RD = 0,02 [-0,05; 0,08]	≥0,05	S
	24–120	159/189 (84%)	140/185 (76%)	<b>1,70 [1,02; 2,85]</b>	<b>NNT = 12 [7; 273]</b>	≥0,05	W
	0–120	154/189 (81%)	135/185 (73%)	1,63 [0,9985; 2,66]	<b>NNT = 12 [6; 2197]</b>	≥0,05	W
Brak nudności <sup>c</sup>	0–24	115/189 (61%)	106/185 (57%)	1,16 [0,77; 1,75]	RD = 0,04 [-0,06; 0,14]	x	S
Łagodne nudności <sup>c</sup>	0–24	47/189 (25%)	37/185 (20%)	1,32 [0,81; 2,16]	RD = 0,05 [-0,04; 0,13]	x	S
Umiarkowane nudności <sup>c</sup>	0–24	19/189 (10%)	31/185 (17%)	0,56 [0,30; 1,02]	RD = -0,07 [-0,14; 0,002]	x	S
Poważne nudności <sup>c</sup>	0–24	8/189 (4%)	11/185 (6%)	0,70 [0,27; 1,78]	RD = -0,02 [-0,06; 0,03]	x	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Wynik analizy statystycznej z badania.

b) Odsetki odczytano z wykresu.

c) Odsetki odczytano z wykresu zamieszczonego w raporcie.

### **Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na płeć i wcześniejszą ekspozycję na CTH**

Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na płeć wykazała trend wskazujący na to, że płeć męska w porównaniu z żeńską zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie,
- całkowitej kontroli nudności i wymiotów,
- mniej nasilonych nudności,
- wydłużenia czasu do niepowodzenia leczenia,
- mniejszej potrzeby stosowania leczenia ratunkowego.

Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wcześniejsze stosowanie CTH wykazała trend wskazujący na to, że pacjenci nieotrzymujący wcześniej CTH doświadczają mniej uciążliwych nudności niż pacjenci z wcześniejszą ekspozycją na CTH.

## 7.2. Porównanie PAL p.o. (+DEX) vs PAL i.v. (+DEX)

Ocenę skuteczności PAL p.o. względem PAL i.v. w populacji MEC przeprowadzono w oparciu o wyniki jednego badania RCT (Boccia 2013). W badaniu Boccia 2013 dozwolone było profilaktyczne stosowanie DEX, który przyjęło 50% uczestników badania. W publikacji przedstawiono wyniki w odniesieniu do populacji ogółem, tj. mieszanej pod względem profilaktycznego stosowania DEX. W odniesieniu do I<sup>o</sup> punktu końcowego zaprezentowano dodatkowo dane dla podgrupy, która otrzymała monoterapię PAL oraz dla podgrupy otrzymującej terapię złożoną (PAL + DEX).

### Całkowita odpowiedź na leczenie (CR; *Complete Response*)

Odsetek pacjentów osiągających całkowitą odpowiedź na leczenie zdefiniowaną jako brak wymiotów i brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego był zbliżony w analizowanych grupach i wyniósł:

- 76% w ramieniu PAL p.o. i 70% w grupie PAL i.v. w fazie ostrej<sup>4</sup>,
- 63% w ramieniu PAL p.o. i 65% w grupie PAL i.v. w fazie późnej,
- 59% w ramieniu PAL p.o. i 59% w grupie PAL i.v. dla obu faz łącznie.

W żadnym przypadku różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Uzyskane wartości parametru OR wyniosły odpowiednio dla kolejnych okresów obserwacji OR = 1,35 [0,82; 2,22], OR = 0,88 [0,56; 1,39] oraz OR = 0,98 [0,63; 1,53] (Tabela 20).

Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania w odniesieniu do I<sup>o</sup> punktu końcowego wykazały, że PAL podawany doustnie w dawce 0,50 mg jest nie mniej skuteczny niż PAL podawany dożylnie w dawce 0,25 mg w zakresie wpływu na możliwość osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie w fazie ostrej.

Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na profilaktyczne stosowanie DEX wykazała, że odsetek pacjentów osiągających całkowitą odpowiedź na leczenie po zastosowaniu PAL p.o. był zbliżony jak w przypadku stosowania formy dożylnej, zarówno w podgrupie leczonej DEX, jak również w podgrupie otrzymującej wyłącznie monoterapię PAL (Tabela 20).

---

<sup>4</sup> I<sup>o</sup> punkt końcowy w badaniu.

**Tabela 20.**  
**Całkowita odpowiedź na leczenie dla porównania bezpośredniego PAL p.o. (+DEX) vs PAL i.v. (+DEX) w populacji MEC**

PK	OB [godz.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
<b>Populacja mieszana pod względem stosowania DEX</b>							
CR	0–24	122/160 (76%)	114/162 (70%)	1,35 [0,82; 2,22]	0,06 [-0,04; 0,16]	non-inferior	W
	24–120	100/160 (63%)	106/162 (65%)	0,88 [0,56; 1,39]	-0,03 [-0,13; 0,08]	x <sup>b</sup>	S
	0–120	94/160 (59%)	96/162 (59%)	0,98 [0,63; 1,53]	-0,01 [-0,11; 0,10]	non-inferior	W
<b>Podgrupa otrzymująca DEX<sup>c</sup></b>							
CR	0–24	68/79 (86%)	68/82 (83%)	1,27 [0,54; 3,00]	0,03 [-0,08; 0,14]	x	S
	24–120	50/79 (63%)	56/82 (68%)	0,80 [0,42; 1,54]	-0,05 [-0,20; 0,10]	x	S
	0–120	50/79 (63%)	54/82 (66%)	0,89 [0,47; 1,71]	-0,03 [-0,17; 0,12]	x	S
<b>Podgrupa <u>nie</u>otrzymująca DEX<sup>c</sup></b>							
CR	0–24	54/81 (67%)	46/80 (58%)	1,48 [0,78; 2,80]	0,09 [-0,06; 0,24]	x	S
	24–120	50/81 (62%)	50/80 (63%)	0,97 [0,51; 1,83]	-0,01 [-0,16; 0,14]	x	S
	0–120	44/81 (54%)	42/80 (53%)	1,08 [0,58; 2,00]	0,02 [-0,14; 0,17]	x	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Wynik analizy statystycznej z badania.

b) Nie wykazano non-inferiority.

c) Z braku innych źródeł danych, liczebność podgrupy otrzymującej/nieotrzymującej DEX określono na podstawie ryciny 1. z publikacji Boccia 2013, która prawdopodobnie zawiera pewne nieścisłości co do przepływu pacjentów w badaniu.

## Brak wymiotów

Odsetek pacjentów wolnych od wymiotów był zbliżony w analizowanych grupach i wyniósł:

- 83% w ramieniu PAL p.o. i 77% w grupie PAL i.v. w fazie ostrej,
- 74% w ramieniu PAL p.o. i 75% w grupie PAL i.v. w fazie późnej,
- 71% w ramieniu PAL p.o. i 67% w grupie PAL i.v. dla obu faz łącznie.

W żadnym przypadku różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Uzyskane wartości parametru OR wyniosły odpowiednio dla kolejnych okresów obserwacji OR = 1,40 [0,81; 2,42], OR = 0,95 [0,58; 1,57] oraz OR = 1,17 [0,73; 1,88] (Tabela 21).

## Brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego (RM; *Rescue Medication*)

W całym okresie badania (tj. dla obu faz łącznie) odsetek pacjentów, którzy nie wymagali leczenia ratunkowego nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupami (70,6% vs 71,0%; OR = 0,98 [0,61; 1,59]; Tabela 21).

## Kontrola nudności

Odsetek pacjentów wolnych od nudności był zbliżony w analizowanych grupach i wyniósł:

- 59% w ramieniu PAL p.o. i 57% w grupie PAL i.v. w fazie ostrej,
- 49% w ramieniu PAL p.o. i 48% w grupie PAL i.v. w fazie późnej,
- 46% w ramieniu PAL p.o. i 43% w grupie PAL i.v. dla obu faz łącznie

W żadnym przypadku różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Uzyskane wartości parametru OR wyniosły odpowiednio dla kolejnych okresów obserwacji OR = 1,06 [0,68; 1,65], OR = 1,08 [0,70; 1,67] oraz OR = 1,13 [0,73; 1,76] (Tabela 21).

**Tabela 21.**  
Pozostałe wyniki dla porównania bezpośredniego PAL p.o. (+DEX) vs PAL i.v. (+DEX) w populacji MEC

PK	OB [godz.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
Brak wymiotów	0–24	132/160 (83%)	125/162 (77%)	1,40 [0,81; 2,42]	0,05 [-0,03; 0,14]	x	S
	24–120	118/160 (74%)	121/162 (75%)	0,95 [0,58; 1,57]	-0,01 [-0,10; 0,09]	x	S
	0–120	113/160 (71%)	109/162 (67%)	1,17 [0,73; 1,88]	0,03 [-0,07; 0,13]	x	S
Brak konieczności stosowania RM	0–120	113/160 (71%)	115/162 (71%)	0,98 [0,61; 1,59]	-0,00 [-0,10; 0,10]	x	S
Brak nudności	0–24	94/160 (59%)	93/162 (57%)	1,06 [0,68; 1,65]	0,01 [-0,09; 0,12]	0,807	S
	24–120	79/160 (49%)	77/162 (48%)	1,08 [0,70; 1,67]	0,02 [-0,09; 0,13]	0,740	S
	0–120	73/160 (46%)	69/162 (43%)	1,13 [0,73; 1,76]	0,03 [-0,08; 0,14]	0,583	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Wynik analizy statystycznej z badania.

## Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na płeć i wcześniejszą ekspozycję na CTH

W publikacji nie przedstawiono analizy w podgrupach wyodrębnionych ze względu na płeć i wcześniejszą ekspozycję na CTH.



## 8. ANALIZA SKUTECZNOŚCI W POPULACJI HEC

### 8.1. Porównanie bezpośrednie

Ocenę skuteczności PAL i.v. względem OND i.v. w populacji HEC przeprowadzono w oparciu o wyniki jednego badania RCT (Aapro 2003), w którym dozwolone było również stosowanie DEX. Ostatecznie decyzją badaczy 67% pacjentów otrzymywało terapię dwulekową (5-HT3 RA + DEX), natomiast pozostali monoterapię 5-HT3 RA. Rezultaty przedstawiono w odniesieniu do populacji ogółem, tj. mieszanej pod względem profilaktycznego stosowania DEX oraz w odniesieniu do podgrupy, która otrzymywała terapię złożoną z 5-HT3 RA oraz DEX.

Nie odnaleziono badań porównujących w sposób bezpośredni PAL i.v. ze schematem trójlekowym APR+OND+DEX.

#### 8.1.1. Porównanie PAL i.v. (+DEX) vs OND i.v. (+DEX)

##### Całkowita odpowiedź na leczenie (CR; *Complete Response*)

Całkowitą odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako brak wymiotów i brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego, odnotowano u:

- 59% pacjentów otrzymujących PAL i.v. oraz 57% leczonych OND i.v. w fazie ostrej<sup>5</sup>,
- 45% pacjentów otrzymujących PAL i.v. oraz 39% leczonych OND i.v. w fazie późnej,
- 41% pacjentów otrzymujących PAL i.v. oraz 33% leczonych OND i.v. dla obu faz łącznie.

Pomimo numerycznej przewagi PAL i.v. nad OND i.v., zaobserwowana różnica w żadnym przypadku nie była istotna statystycznie. Uzyskane wartości parametru OR wyniosły odpowiednio dla kolejnych okresów obserwacji OR = 1,09 [0,75; 1,59], OR = 1,30 [0,89; 1,90] oraz OR = 1,40 [0,95; 2,06] (Tabela 22).

Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania w odniesieniu do I<sup>o</sup> punktu końcowego wykazały, że PAL i.v. jest nie mniej skuteczny niż OND i.v. w zakresie wpływu na możliwość osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie w fazie ostrej.

Różnice pomiędzy PAL i.v. a OND i.v. w odniesieniu do CR były silniej zaznaczone w podgrupie pacjentów otrzymujących dodatkowo DEX i wyniosły:

- 65% w ramieniu PAL i.v. oraz 56% w grupie OND i.v. w fazie ostrej,
- 42% w ramieniu PAL i.v. oraz 29% w grupie OND i.v. w fazie późnej,

<sup>5</sup> I<sup>o</sup> punkt końcowy w badaniu.

- 41% w ramieniu PAL i.v. oraz 25% w grupie OND i.v. dla obu faz łącznie.

Zaobserwowano istotną statystycznie przewagę PAL i.v. nad OND i.v. w fazie późnej (OR = 2,09 [1,28; 3,43]) oraz dla obu faz łącznie (OR = 1,81 [1,12; 2,93]), natomiast różnica w fazie ostrej, pomimo wyraźnej tendencji na korzyść PAL i.v., nie osiągnęła poziomu znamienności statystycznej (OR = 1,45 [0,91; 2,31]). Uzyskane wyniki wskazują, że schemat PAL+DEX zapewnia lepszą kontrolę wymiotów w fazie późnej niż OND+DEX (Tabela 22).

Czas do niepowodzenia leczenia, zdefiniowany jako czas do pierwszego epizodu wymiotów lub pierwszego użycia leczenia ratunkowego (zależnie od tego, które ze zdarzeń miało miejsce wcześniej), był dłuższy po podaniu PAL i.v. niż OND i.v., zarówno w populacji ogólnej (mediana: 45,3 godz. vs 34,2 godz.), jak i w podgrupie otrzymującej dodatkowo DEX (mediana: 48,2 vs 27,4).

**Tabela 22.**  
Całkowita odpowiedź na leczenie dla porównania bezpośredniego PAL i.v. (+DEX) vs OND i.v. (+DEX) w populacji HEC

PK	OB [godz.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
<b>Populacja mieszana pod względem stosowania DEX</b>							
CR	0–24	132/223 (59%)	126/221 (57%)	1,09 [0,75; 1,59]	RD = 0,02 [-0,07; 0,11]	0,701	S
	24–120	101/223 (45%)	86/221 (39%)	1,30 [0,89; 1,90]	RD = 0,06 [-0,03; 0,16]	0,180	S
	0–120	91/223 (41%)	73/221 (33%)	1,40 [0,95; 2,06]	RD = 0,08 [-0,01; 0,17]	0,095	S
<b>Podgrupa otrzymująca DEX</b>							
CR	0–24	97/150 (65%)	82/147 (56%)	1,45 [0,91; 2,31]	RD = 0,09 [-0,02; 0,20]	NS	S
	24–120	63/150 (42%)	42/147 (29%)	<b>1,81 [1,12; 2,93]</b>	<b>NNT = 8 [5; 38]</b>	0,021	W
	0–120	62/150 (41%)	37/147 (25%)	<b>2,09 [1,28; 3,43]</b>	<b>NNT = 7 [4; 18]</b>	0,005	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Wynik analizy statystycznej z badania.

### Całkowita kontrola nudności i wymiotów (CC; *Complete Control*)

Całkowitą kontrolę nudności i wymiotów, zdefiniowaną jako brak wymiotów, konieczności zastosowania leczenia ratunkowego oraz wystąpienie co najwyżej łagodnych nudności, zaobserwowano u:

- 57% pacjentów otrzymujących PAL i.v. oraz 52% leczonych OND i.v. w fazie ostrej,
- 38% pacjentów otrzymujących PAL i.v. oraz 29% leczonych OND i.v. dla obu faz łącznie.

Pomimo numerycznej przewagi PAL i.v. nad OND i.v., zaobserwowana różnica w żadnym przypadku nie była istotna statystycznie. Uzyskane wartości parametru OR wyniosły odpowiednio dla kolejnych okresów obserwacji OR = 1,22 [0,84; 1,77] oraz OR = 1,48 [0,9964; 2,21] (Tabela 23).

Różnice pomiędzy PAL i.v. a OND i.v. w odniesieniu do CC były silniej zaznaczone w podgrupie pacjentów otrzymujących dodatkowo DEX i wyniosły:

- 62% w ramieniu PAL i.v. oraz 51% w grupie OND i.v. w fazie ostrej,
- 37% w ramieniu PAL i.v. oraz 22% w grupie OND i.v. dla obu faz łącznie.

Zaobserwowana różnica w analizie dla obu faz łącznie wskazuje na przewagę PAL i.v. nad OND i.v. (OR = 2,06 [1,24; 3,43]), natomiast w fazie ostrej, pomimo wyraźnej tendencji na korzyść PAL i.v., różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu znamienności statystycznej (OR = 1,57 [0,99; 2,49]). Uzyskane rezultaty wskazują na lepszą kontrolę nudności i wymiotów w fazie późnej u chorych otrzymujących PAL i.v. w terapii dwulekowej w porównaniu z analogicznym schematem zawierającym OND i.v. (Tabela 23).

**Tabela 23.**  
Całkowita kontrola nudności i wymiotów dla porównania bezpośredniego PAL i.v. (+DEX) vs OND i.v. (+DEX) w populacji HEC

PK	OB [godz.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
<b>Populacja mieszana pod względem stosowania DEX</b>							
CC	0–24	126/223 (57%)	114/221 (52%)	1,22 [0,84; 1,77]	RD = 0,05 [-0,04; 0,14]	x	S
	0–120	84/223 (38%)	64/221 (29%)	1,48 [0,9964; 2,21]	RD = 0,09 [-0,00 0,17]	x	S
<b>Podgrupa otrzymująca dodatkowo DEX</b>							
CC	0–24	93/150 (62%)	75/147 (51%)	1,57 [0,99; 2,49]	RD = 0,11 [-0,002; 0,22]	x	S
	0–120	56/150 (37%)	33/147 (22%)	<b>2,06 [1,24; 3,43]</b>	<b>NNT = 7 [4; 22]</b>	x	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Wynik analizy statystycznej z badania.

## Brak wymiotów

Odsetek pacjentów wolnych od wymiotów był wyższy po zastosowaniu PAL i.v. niż OND i.v. wynosząc:

- 68% w ramieniu PAL i.v. oraz 60% w grupie OND i.v. w fazie ostrej,
- 57% w ramieniu PAL i.v. oraz 47% w grupie OND i.v. w fazie późnej,
- 51% w ramieniu PAL i.v. oraz 39% w grupie OND i.v. dla obu faz łącznie.

Zaobserwowano istotną statystycznie przewagę PAL i.v. nad OND i.v. w fazie późnej (OR = 1,49 [1,02; 2,16]) oraz dla obu faz łącznie (OR = 1,61 [1,11; 2,35]), natomiast różnica w fazie ostrej, pomimo wyraźnej tendencji na korzyść PAL i.v., nie osiągnęła poziomu znamienności statystycznej (OR = 1,42 [0,96; 2,09]). Uzyskane wyniki wskazują, że schemat PAL+DEX zapewnia lepszą kontrolę wymiotów w fazie późnej niż OND+DEX (Tabela 24).

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu wymiotów była istotnie statystycznie dłuższa po podaniu PAL i.v. niż OND i.v., wynosząc odpowiednio >120 godz. i 42,7 godz. ( $p = 0,023$ ).

Różnice pomiędzy PAL i.v. a OND i.v. w odniesieniu do braku wymiotów uwidoczniły się jeszcze wyraźniej w podgrupie pacjentów otrzymujących terapię dwulekową z DEX, wynosząc:

- 75% w ramieniu PAL i.v. oraz 59% w grupie OND i.v. w fazie ostrej,
- 55% w ramieniu PAL i.v. oraz 39% w grupie OND i.v. w fazie późnej,
- 53% w ramieniu PAL i.v. oraz 33% w grupie OND i.v. dla obu faz łącznie.

We wszystkich trzech okresach obserwacji wykazano istotną statystycznie przewagę PAL i.v. nad OND i.v. w terapii dwulekowej. Uzyskane wartości parametru OR wyniosły  $OR = 2,11 [1,28; 3,46]$ ,  $OR = 1,90 [1,20; 3,02]$  oraz  $OR = 2,29 [1,43; 3,66]$ , odpowiednio dla fazy ostrej, fazy późnej oraz obu faz łącznie, wskazując tym samym na lepszą kontrolę wymiotów u chorych otrzymujących PAL i.v. (Tabela 24).

**Tabela 24.**  
Brak wymiotów dla porównania bezpośredniego PAL i.v. (+DEX) vs OND i.v. (+DEX) w populacji HEC

PK	OB [godz.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	$p^a$	G
<b>Populacja mieszana pod względem stosowania DEX</b>							
Brak wymiotów	0–24	152/223 (68%)	133/221 (60%)	1,42 [0,96; 2,09]	RD = 0,08 [-0,01; 0,17]	0,079	S
	24–120	126/223 (57%)	103/221 (47%)	<b>1,49 [1,02; 2,16]</b>	<b>NNT = 11 [6; 156]</b>	0,037	W
	0–120	114/223 (51%)	87/221 (39%)	<b>1,61 [1,11; 2,35]</b>	<b>NNT = 9 [5; 40]</b>	0,013	W
<b>Podgrupa otrzymująca dodatkowo DEX</b>							
Brak wymiotów	0–24	113/150 (75%)	87/147 (59%)	<b>2,11 [1,28; 3,46]</b>	<b>NNT = 7 [4; 18]</b>	<0,05	W
	24–120	83/150 (55%)	58/147 (39%)	<b>1,90 [1,20; 3,02]</b>	<b>NNT = 7 [4; 22]</b>	<0,05	W
	0–120	80/150 (53%)	49/147 (33%)	<b>2,29 [1,43; 3,66]</b>	<b>NNT = 5 [4; 12]</b>	<0,05	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Wynik analizy statystycznej z badania.

### Brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego (RM; *Rescue Medication*)

Brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego stwierdzono u:

- 80% w ramieniu PAL i.v. oraz 77% w grupie OND i.v. w fazie ostrej,
- 61% w ramieniu PAL i.v. oraz 55% w grupie OND i.v. dla obu faz łącznie.

W obu przypadkach, pomimo numerycznie wyższych wartości w ramieniu PAL i.v., zaobserwowane różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (Tabela 25).

Podobną tendencję obserwowano w podgrupie pacjentów otrzymujących DEX, w której mediana czasu do pierwszego zastosowania leczenia ratunkowego była dłuższa w ramieniu PAL i.v. niż OND i.v. (>120 godz. vs 102,9 godz.), a odsetek chorych niewymagających RM wyniósł:

- 81% w ramieniu PAL i.v. oraz 78% w grupie OND i.v. w fazie ostrej,
- 60% w ramieniu PAL i.v. oraz 50% w grupie OND i.v. dla obu faz łącznie.

Odnotowane różnice również w tym przypadku nie były statystycznie istotne (Tabela 25).

Tabela 25.

Brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego dla porównania bezpośredniego PAL i.v. (+DEX) vs OND i.v. (+DEX) w populacji HEC

PK	OB [godz.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
<b>Populacja mieszana pod względem stosowania DEX</b>							
<b>Brak konieczności stosowania RM</b>	0–24	179/223 (80%)	171/221 (77%)	1,19 [0,75; 1,88]	RD = 0,03 [-0,05; 0,10]	x	S
	0–120	136/223 (61%)	121/221 (55%)	1,29 [0,89; 1,88]	RD = 0,06 [-0,03; 0,15]	x	S
<b>Podgrupa otrzymująca dodatkowo DEX</b>							
<b>Brak konieczności stosowania RM</b>	0–24	122/150 (81%)	115/147 (78%)	1,21 [0,69; 2,14]	RD = 0,03 [-0,06; 0,12]	x	S
	0–120	90/150 (60%)	74/147 (50%)	1,48 [0,93; 2,34]	RD = 0,10 [-0,02; 0,21]	x	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Wynik analizy statystycznej z badania.

## Kontrola nudności

Brak nudności lub wystąpienie łagodnych nudności w fazie ostrej raportowało numerycznie więcej pacjentów, którzy otrzymali PAL i.v. niż pacjentów otrzymujących OND i.v., podczas gdy w ramieniu OND i.v. numerycznie więcej pacjentów skarżyło się na nudności umiarkowane. Taki sam odsetek chorych w obydwu grupach zgłaszał poważne nudności. Różnica w zakresie wpływu terapii na wystąpienie nudności o umiarkowanym nasileniu była statystycznie istotna (OR = 0,55 [0,33; 0,92]), wskazując na przewagę PAL i.v. (Tabela 26).

W podgrupie otrzymującej dodatkowo DEX zaobserwowano podobną zależność. Numerycznie więcej pacjentów otrzymujących PAL i.v. niż OND i.v. było zupełnie wolnych od nudności i jednocześnie mniej zgłaszało nudności o nasileniu umiarkowanym lub poważnym. Niemniej jednak w żadnym przypadku różnica nie była istotna statystycznie (Tabela 26).

**Tabela 26.**  
**Kontrola nudności dla porównania bezpośredniego PAL i.v. (+DEX) vs OND i.v. (+DEX) w populacji HEC**

PK	OB [godz.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
<b>Populacja mieszana pod względem stosowania DEX</b>							
<b>Brak nudności<sup>b</sup></b>	0–24	120/223 (54%)	109/221 (49%)	1,20 [0,82; 1,74]	RD = 0,04 [-0,05; 0,14]	x	S
<b>Łagodne nudności<sup>b</sup></b>	0–24	52/223 (23%)	43/221 (19%)	1,26 [0,80; 1,98]	RD = 0,04 [-0,04; 0,11]	x	S
<b>Umiarkowane nudności<sup>b</sup></b>	0–24	29/223 (13%)	47/221 (21%)	<b>0,55 [0,33; 0,92]</b>	<b>NNT = 13 [7; 78]</b>	x	W
<b>Poważne nudności<sup>b</sup></b>	0–24	22/223 (10%)	22/221 (10%)	0,99 [0,53; 1,85]	RD = -0,00 [-0,06; 0,05]	x	S
<b>Podgrupa otrzymująca dodatkowo DEX</b>							
<b>Brak nudności</b>	0–24	87/150 (58%)	75/147 (51%)	1,33 [0,84; 2,10]	RD = 0,07 [-0,04; 0,18]	NS	S
<b>Nudności umiarkowane do poważnych</b>	0–24	29/150 (19%)	41/147 (28%)	0,62 [0,36; 1,07]	RD = -0,09 [-0,18; 0,01]	x	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Wynik analizy statystycznej z badania.

b) Odsetki odczytano z wykresu w raporcie.

## Jakość życia

Brak wpływu CINV na jakość życia pacjentów (NIDL – *no impact of CINV on daily life*) definiowany był jako wynik >6 punktów w 7-stopniowej skali FLIE (*Functional Living Index – Emesis*), oceniającej nasilenie nudności, wymiotów oraz nudności i wymiotów łącznie. Pacjenci wypełniali odpowiednie ankiety w 2. i 5. dniu po CTH, odzwierciedlające ich samopoczucie w pierwszej (0-24 godz.) oraz w 3 kolejnych (24-96 godz.) dobach po otrzymaniu cytostatyku.

Zgodnie z danymi raportowanymi przez autorów publikacji wpływ CINV na codzienne funkcjonowanie był mniej widoczny w podgrupie pacjentów, którzy obok 5-HT3 RA zastosowali dodatkową premedykację DEX, w porównaniu z grupą otrzymującą monoterapię 5-HT3 RA.

W obrębie podgrupy otrzymującej DEX (Tabela 27) wyższy odsetek chorych z ramienia PAL i.v. niż z ramienia OND i.v. raportował brak wpływu nudności, wymiotów oraz nudności i wymiotów łącznie na codzienne funkcjonowanie. Najwyraźniej zaznaczoną różnicę obserwowano w odniesieniu do odsetka pacjentów raportujących brak wpływu wymiotów na codzienne funkcjonowanie w fazie ostrej (OR = 1,80 [1,05; 3,10]; Tabela 27). W publikacji nie zaprezentowano wyników dla populacji ogólnej.

**Tabela 27.**  
**Jakość życia dla porównania bezpośredniego PAL i.v. +DEX vs OND i.v. +DEX w populacji HEC**

NIDL	OB [godz.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
Nudności	0–24	111/150 (74%)	97/147 (66%)	1,47 [0,89; 2,42]	RD = 0,08 [-0,02; 0,18]	x	S
	24–96	83/150 (55%)	68/147 (46%)	1,44 [0,91; 2,27]	RD = 0,09 [-0,02; 0,20]	x	S
Wymioty	0–24	122/150 (81%)	104/147 (71%)	1,80 [1,05; 3,10]	NNT = 10 [5; 107]	x	S
	24–96	101/150 (67%)	97/147 (66%)	1,06 [0,66; 1,72]	RD = 0,01 [-0,09; 0,12]	x	S
Nudności i wymioty	0–24	117/150 (78%)	100/147 (68%)	1,67 [0,99; 2,80]	RD = 0,10 [-0,001; 0,20]	x	S
	24–96	89/150 (59%)	76/147 (52%)	1,36 [0,86; 2,16]	RD = 0,08 [-0,04; 0,19]	x	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Wynik analizy statystycznej z badania.

### Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na płeć i wcześniejszą ekspozycję na CTH

Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na płeć wykazała trend wskazujący, że płeć męska w porównaniu z żeńską zwiększa prawdopodobieństwo:

- uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie,
- uzyskania całkowitej kontroli nudności i wymiotów,
- wydłużenia czasu do wystąpienia pierwszego epizodu wymiotów lub niepowodzenia leczenia,
- mniejszej ingerencji CINV w codzienne funkcjonowanie.

W podgrupie kobiet obserwowano korzystniejsze rezultaty z zastosowania PAL i.v. niż OND i.v. w odniesieniu do: całkowitej odpowiedzi na leczenie, całkowitej kontroli nudności i wymiotów, liczby epizodów wymiotnych, czasu do pierwszego epizodu wymiotów. W publikacji nie podano tego rodzaju informacji w odniesieniu do podgrupy mężczyzn.

Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wcześniejsze stosowanie CTH wykazała trend wskazujący na to, że pacjenci otrzymujący wcześniej CTH lepiej odpowiadają na leczenie i rzadziej doświadczają wymiotów i nudności niż pacjenci bez wcześniejszej ekspozycji na CTH.

## 8.2. Porównanie pośrednie metodą MTC

Nie odnaleziono badań klinicznych porównujących bezpośrednio PAL i.v. ze schematem trójlekowym APR+OND+DEX. W związku z tym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego metodą MTC. Dodatkowo zaprezentowano wyniki porównania pośredniego PAL i.v. względem OND i.v.

[Redacted text block]

### 8.2.1. Porównanie PAL i.v. (+DEX) vs OND (+DEX)

[Redacted text block]

[Redacted] przeprowadzonej w oparciu o bezpośrednie porównanie PAL vs OND i.v. względem OND i.v. na podstawie wyników badania Apro 2006 (Rozdz. 8.1.1).

[Redacted text block]



## 8.2.2. Porównanie PAL i.v. (+DEX) vs APR+OND+DEX

### Całkowita odpowiedź na leczenie (CR; *Complete Response*)

[Redacted text block]

### Całkowita kontrola nudności i wymiotów (CC; *Complete Control*)

[Redacted text block]

### Brak wymiotów

[Redacted text block]

### Brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego (RM; *Rescue Medication*)

[Redacted text block]

[Redacted Table Content]

### 8.3. Analiza wrażliwości

Celem weryfikacji prawidłowości wyników uzyskanych w analizie dla populacji HEC przeprowadzono analizę wrażliwości, uwzględniając w niej wszystkie badania spełniające kryteria włączenia do analizy, jak również prace, które ze względu na charakterystykę populacji (azjatycka) oraz względy techniczne (brak przejść pomiędzy schematami w sieci) zostały wykluczone z analizy podstawowej. Włączenie do puli analizowanych badań prób klinicznych przeprowadzonych wyłącznie lub w przewadze w populacji pacjentów azjatyckich, [Redacted]

[Redacted] Podejście takie pozwoliło na zwiększenie łącznej liczby uwzględnionych w obliczeniach badań z 14 do 38.

Najważniejsze elementy charakterystyki badań dodatkowo włączonych do analizy wrażliwości, jak również szczegółowe wskazanie pozycji uwzględnionych w obliczeniach dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 18.8).

Analizę wrażliwości przeprowadzono w sposób analogiczny do analizy podstawowej. W przypadku porównania z OND zaprezentowano zarówno wyniki porównania H2H, jak i analizy pośredniej. W przypadku porównania ze schematem trójlekowym APR+5-HT3 RA+DEX w dalszym ciągu możliwe było wyłącznie porównanie pośrednie.

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Lp.	Imię i nazwisko	Przedmiotowe			Porównawcze		
		1	2	3	4	5	6
I							
1							
2							
II							
3							
4							
III							
5							

Grupa	Leczenie	Przedmiotowe			Porównawcze		
		1	2	3	1	2	3
Przedmiotowe							
I	1						
	2						
	3						
II	1						
	2						
	3						
Porównawcze							
I	1						
	2						
	3						
II	1						
	2						
	3						

## 9. ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

### 9.1. Bezpieczeństwo w populacji MEC

Ocenę bezpieczeństwa w populacji MEC przeprowadzono w oparciu o wyniki badania Gralla 2003, porównującego PAL i.v. względem OND i.v., oraz badania Boccia 2013, dotyczącego porównania doustnej i dożylniej postaci PAL.

#### 9.1.1. PAL i.v. vs OND i.v.

W badaniu Gralla 2003 obserwację pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzono przez odpowiednio 15 i 30 dni. Oceny funkcji życiowych, parametrów laboratoryjnych oraz EKG dokonywano 24 godz. oraz 1 tydzień po podaniu leku przeciwwymiotnego. Po upływie okresu obserwacji zbliżona liczba pacjentów w grupie badanej i kontrolnej doświadczyła co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (61% vs 64%). Większość zdarzeń miała charakter łagodny. Dominowały (84%) AE uznane za powiązane z chorobą nowotworową i/lub stosowaną przez pacjenta CTH.

Reakcje niepożądane, uznane za potencjalnie powiązane z leczeniem, wystąpiły u zbliżonej liczby pacjentów z grupy badanej i kontrolnej (16% vs 14%). Do najczęściej raportowanych (>2% pacjentów) należały ból głowy, zawroty głowy i zaparcia. Ciężkie działania niepożądane obserwowano rzadko. Wystąpiły z taką samą częstością w grupie PAL i.v. i OND i.v. (3% vs 3%). Wszystkie zostały ocenione przez badaczy jako niepowiązane z terapią przeciwwymiotną lub taki związek uznano za mało prawdopodobny.

Autorzy publikacji raportują, że nie zaobserwowano istotnych, powiązanych z leczeniem przeciwwymiotnym zmian w odniesieniu do parametrów laboratoryjnych, parametrów funkcji życiowych oraz zapisów EKG. Średnia zmiana w odcinku QTc po podaniu leku w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosiła 1 ms dla PAL i.v. i 5 ms dla OND i.v.

Nie odnotowano przypadków utraty z badania z powodu AE. U jednego pacjenta z ramienia OND i.v. doszło do wystąpienia zatorowości płucnej i zgonu (SAE). Zdarzenie to zostało uznane za niepowiązane z leczeniem (Tabela 31).

**Tabela 31.**  
**Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego PAL i.v. vs OND i.v. w populacji MEC**

PK	OI [dni]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
<b>AE ogółem</b>	1	114/187 (61%)	120/187 (64%)	0,87 [0,57; 1,33]	-0,03 [-0,13; 0,07]	x	S
<b>SAE ogółem</b>	1	5/187 (3%)	5/187 (3%)	1,00 [0,28; 3,51]	0,00 [-0,03; 0,03]	x	S
<b>AE uznane za powiązane z leczeniem CINV<sup>b</sup></b>							
<b>Ogółem</b>	1	30/187 (16%)	26/187 (14%)	1,18 [0,67; 2,09]	0,02 [-0,05; 0,09]	x	S
<b>Ból głowy</b>	1	9/187 (5%)	10/187 (5%)	0,89 [0,36; 2,26]	-0,01 [-0,05; 0,04]	x	S
<b>Zawroty głowy</b>	1	1/187 (1%)	6/187 (3%)	0,16 [0,02; 1,36]	-0,03 [-0,05; 0,001]	x	S
<b>Zaparcia</b>	1	3/187 (2%)	3/187 (2%)	1,00 [0,20; 5,02]	0,00 [-0,03; 0,03]	x	S
<b>Utrata z badania</b>							
<b>Ogółem</b>	1	1/189 (1%)	2/185 (1%)	0,49 [0,04; 5,41]	-0,01 [-0,02; 0,01]	x	S
<b>Z powodu AE</b>	1	0/189 (0%)	0/185 (0%)	ND	ND	x	S
<b>Z powodu SAE</b>	1	0/189 (0%)	1/185 (1%)	0,32 [0,01; 8,02]	-0,01 [-0,02; 0,01]	x	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Wynik analizy statystycznej z badania.

b) Zdarzenia niepożądane uznane za na pewno/możliwie/prawdopodobnie związane z podawanym leczeniem lub których związek był nieznan.

### 9.1.2. PAL p.o. vs PAL i.v.

W publikacji Boccia 2013 nie podano informacji na temat długości obserwacji pacjentów pod kątem bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane uznane za prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem wystąpiły u istotnie statystycznie mniejszego odsetka pacjentów przyjmujących PAL w postaci doustnej niż dożylniej (8% vs 16%). Najczęściej obserwowano ból głowy (4% vs 9%) i zaparcia (<1% vs 3%; Tabela 32). Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny.

Autorzy publikacji raportują, że nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic pomiędzy PAL podawanym doustnie i dożylnie w odniesieniu do parametrów laboratoryjnych, parametrów funkcji życiowych oraz zapisów EKG. Zdarzenia niepożądane możliwie powiązane z wpływem na EKG dotyczyły ≤1,2% spośród wszystkich chorych uczestniczących w badaniu<sup>6</sup>.

Jednego pacjenta z ramienia PAL 0,50 mg p.o. wycofano z badania z powodu wystąpienia łagodnej, niepowiązanej z leczeniem trombocytopenii. Zaobserwowano jedno SAE (nie podano informacji, w którym z ramion badania), które uznano za powiązane z terapią przeciwwymiotną. Dotyczyło ono pacjenta, u którego zarówno przed, jak i 3 godz. po podaniu leku obserwowano w obrazie EKG przewlekły blok lewej odnogi pęczka Hisa. Dolegliwości pacjenta ustąpiły po hospitalizacji i wszczęciu stymulatora pracy serca.

<sup>6</sup> Dotyczy to również ramion PAL 0,25 mg p.o. oraz PAL 0,75 mg p.o., niebędących przedmiotem niniejszej analizy.

**Tabela 32.**  
**Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego PAL p.o. (+DEX) vs PAL i.v. (+DEX) w populacji MEC**

PK	OI [dni]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
<b>AE uznane za związane z leczeniem CINV<sup>b</sup></b>							
<b>Ogółem</b>	1	13/161 (8%)	26/163 (16%)	<b>0,46 [0,23; 0,94]</b>	<b>NNT = 13 [7; 118]</b>	x	W
<b>Ból głowy</b>	1	6/161 (4%)	14/163 (9%)	0,41 [0,15; 1,10]	RD = -0,05 [-0,10; 0,003]	x	S
<b>Zaparcia</b>	1	1/161 (<1%)	5/163 (3%)	0,20 [0,02; 1,71]	RD = -0,02 [-0,05; 0,005]	x	S
<b>Utrata z badania</b>							
<b>Z powodu AE</b>	1	1/161 (<1%)	0/163 (0%)	3,06 [0,12; 75,58]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	x	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Wynik analizy statystycznej z badania.

b) Uznane przez badaczy za możliwie/prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem CINV.

## 9.2. Bezpieczeństwo w populacji HEC

Ocenę bezpieczeństwa w populacji HEC przeprowadzono w oparciu o wyniki badania Aapro 2006, porównującego PAL i.v. względem OND i.v., oraz 8 badań oceniających schemat trójlekowy APR+OND+DEX vs OND+DEX (Chawla/de Wit 2003<sup>7</sup>, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Rapoport 2010, Roila 2009, Schmoll 2006, Warr 2005).

### 9.2.1. PAL i.v. vs OND i.v.

W badaniu Aapro 2006 obserwację pod kątem oceny bezpieczeństwa terapii prowadzono przez 15 dni. Oceny funkcji życiowych, parametrów laboratoryjnych oraz EKG dokonywano po 24 godz. oraz pomiędzy 6. a 8. dniem po podaniu leku przeciwwymiotnego. Po upływie okresu obserwacji zbliżona liczba pacjentów w grupie badanej i kontrolnej doświadczyła co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (72% vs 73%). Większość z nich (>90%) miała łagodny lub umiarkowany charakter. Dominowały (ok. 80%) AE uznane za niepowiązane ze stosowaną przez pacjenta terapią przeciwwymiotną.

Zdarzenia niepożądane uznane za potencjalnie powiązane z leczeniem wystąpiły u zbliżonego odsetka pacjentów z grupy badanej i kontrolnej. Do najczęściej raportowanych (≥2% pacjentów) należały ból głowy, zaparcia i biegunka. Rozpowszechnienie i czas trwania ciężkich działań niepożądanych były niskie i porównywalne pomiędzy grupami. Wszystkie zostały ocenione przez badaczy jako niepowiązane z terapią przeciwwymiotną lub taki związek uznano za mało prawdopodobny.

Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy badanymi ramionami w zakresie wpływu na zmianę funkcji życiowych oraz parametrów laboratoryjnych. Średnia zmiana w odcinku QTc po podaniu leku w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosiła 3 ms dla PAL i.v. i 5 ms dla OND i.v.

<sup>7</sup> Wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badań Chawla 2003 i de Wit 2003 zostały przedstawione łącznie w publikacji Chawla 2003.



Nie odnotowano przypadków utraty z badania z powodu AE. U dwóch pacjentów w ramieniu PAL i.v. oraz dwóch w grupie OND i.v. doszło do wycofania z badania na skutek SAE, które zostały uznane za niepowiązane z leczeniem (Tabela 33).

**Tabela 33.**  
Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego PAL i.v. (+DEX) vs OND i.v. (+DEX) w populacji HEC

PK	OI [dni]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
<b>AE ogółem</b>	1	162/225 (72%)	163/223 (73%)	0,95 [0,62; 1,43]	-0,01 [-0,09; 0,07]	x	S
<b>AE uznane za powiązane z leczeniem CINV</b>							
<b>Ból głowy</b>	1	18/225 (8%)	24/223 (11%)	0,72 [0,38; 1,37]	-0,03 [-0,08; 0,03]	x	S
<b>Zaparcia</b>	1	10/225 (4%)	5/223 (2%)	2,03 [0,68; 6,03]	0,02 [-0,01; 0,06]	x	S
<b>Biegunka</b>	1	3/225 (1%)	5/223 (2%)	0,59 [0,14; 2,50]	-0,01 [-0,03; 0,02]	x	S
<b>Utrata z badania</b>							
<b>Ogółem</b>	1	13/225 (6%)	6/223 (3%)	2,22 [0,83; 5,94]	0,03 [-0,01; 0,07]	x	S
<b>Z powodu AE</b>	1	0/225 (0%)	0/223 (0%)	ND	ND	x	S
<b>Z powodu SAE</b>	1	2/225 (<1%) <sup>b</sup>	2/223 (<1%) <sup>c</sup>	0,99 [0,14; 7,10]	-0,00 [-0,02; 0,02]	x	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Wynik analizy statystycznej z badania.

b) Zatrzymanie moczu u 1 pacjenta oraz niewydolność oddechowa i zgon u drugiego.

c) Zawał serca u jednego pacjenta oraz progresja choroby nowotworowej, paraplegia, zaburzenia funkcji organów miednicy i zgon u drugiego.

### 9.2.2. APR+OND+DEX vs OND+DEX

Okres obserwacji pod kątem bezpieczeństwa w badaniach dla porównania APR+OND+DEX vs OND+DEX był zróżnicowany i w zależności od badania oraz rodzaju punktu końcowego wynosił od 5 do 29 dni. Szczegółowe informacje na ten temat przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 18.9.1).

Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w grupie otrzymującej APR był identyczny jak w grupie kontrolnej (70% vs 70%), a nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych odnotowano u zbliżonej liczby chorych w każdym z analizowanych ramion (22% vs 21%).

Do najczęściej zgłaszanych AE ( $\geq 10\%$  w przynajmniej jednym ramieniu) należały: zaparcia, nudności, brak łaknienia, czkawka, biegunka, osłabienie/zmęczenie, ból głowy oraz niestrawność. Dodanie APR do terapii OND i DEX istotnie statystycznie zwiększało prawdopodobieństwo wystąpienia czkawki (12% vs 8%), osłabienia lub zmęczenia analizowanych łącznie (18% vs 13%), niestrawności (10% vs 7%), infekcji układu moczowego (4% vs <1%) oraz zapalenia jamy ustnej (5% vs 1%). W grupie otrzymującej APR niższy był odsetek pacjentów doświadczających zaparć (11% vs 15%) oraz obrzęku obwodowego (<1% vs 4%).

Utrata z badania z powodu AE oraz LAE była niska (odpowiednio 3% vs 2% oraz <1% vs <1%). W obu grupach zbliżone było ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych (10% vs 9%) oraz ciężkich nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych (1% vs <1%). Tylko niewielki odsetek SAE (<1% vs

<1%) uznano za powiązany ze stosowaną terapią przeciwwymiotną i żadnego z przypadków LAE. W jednym badaniu (Chawla/de Witt 2003) obserwowano statystycznie istotny wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia SAE związanych z infekcją (OR = 3,40 [1,56; 7,38]). W innym z kolei (Poli Bigelli 2003) raportowano, że częstość SAE powiązanych z infekcją (w tym zapalenia płuc i posocznicy) nie różniła się znamienne pomiędzy grupami ( $p = 0,323$ ). Szczegółowe zestawienie ciężkich działań niepożądanych raportowanych w badaniach dla APR przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 18.9.2).

Tabela 34.  
Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego APR+OND+DEX vs OND+DEX

PK	N badań	OI [dni]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNH/NNT/RD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
AE ogółem	7	3–5	1055/1510 (70%)	1054/1506 (70%)	1,00 [0,85; 1,16]	RD = -0,00 [-0,03; 0,03]	x	W
LAE ogółem	5	3–5	220/998 (22%)	206/1002 (21%)	1,09 [0,88; 1,36]	RD = 0,01 [-0,02; 0,05]	x	W
SAE ogółem	7	3–5	180/1868 (10%)	173/1851 (9%)	1,02 [0,73; 1,42]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	x	S
LSAE ogółem	5	3–5	5/998 (1%)	3/1002 (<1%)	1,51 [0,42; 5,38]	RD = 0,00 [-0,00; 0,01]	x	S
AE związane z leczeniem CINV	7	3–5	333/1868 (18%)	307/1851 (17%)	1,10 [0,92; 1,30]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]	x	W
LAE związane z leczeniem CINV	5	3–5	54/998 (5%)	38/1002 (4%)	1,45 [0,95; 2,22]	RD = 0,02 [-0,002; 0,03]	x	S
SAE związane z leczeniem CINV	4	3	4/866 (<1%)	5/876 (<1%)	0,83 [0,24; 2,88]	RD = -0,00 [-0,01; 0,01]	x	S
LSAE związane z leczeniem CINV	1	3	0/243 (0%)	0/244 (0%)	ND	ND	x	S
Zaparcia	8	3–5	222/1948 (11%)	291/1934 (15%)	<b>0,72 [0,60; 0,87]</b>	<b>NNT = 28 [18; 66]</b>	x	W
Nudności	7	3–5	164/1510 (11%)	136/1506 (9%)	1,24 [0,98; 1,58]	RD = 0,02 [-0,002; 0,04]	x	S
Gorączka neutropeniczna	6	3–5	36/1625 (2%)	27/1607 (2%)	1,33 [0,80; 2,21]	RD = 0,01 [-0,004; 0,01]	x	S
Brak łaknienia	5	3–5	138/1169 (12%)	136/1159 (12%)	1,01 [0,79; 1,30]	RD = 0,00 [-0,02; 0,03]	x	S
Czkawka	5	3–5	95/798 (12%)	67/803 (8%)	<b>1,48 [1,07; 2,06]</b>	<b>NNH = 28 [15; 164]</b>	x	W
Biegunka	5	3–5	131/1169 (11%)	125/1159 (11%)	1,04 [0,81; 1,35]	RD = 0,00 [-0,02; 0,03]	x	S
Oslabienie/zmęczenie	4	3–5	140/757 (18%)	101/761 (13%)	<b>1,48 [1,12; 1,96]</b>	<b>NNH = 19 [11; 64]</b>	x	W
Oslabienie	3	3	68/753 (9%)	63/745 (8%)	1,08 [0,75; 1,55]	RD = 0,01 [-0,02; 0,03]	x	S
Zmęczenie	2	3	69/673 (10%)	56/662 (8%)	1,23 [0,85; 1,79]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]	x	S
Ból głowy	4	3–5	88/926 (10%)	105/915 (11%)	0,81 [0,60; 1,09]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]	x	S
Neutropenia	4	3–5	27/724 (4%)	38/713 (5%)	0,69 [0,41; 1,16]	RD = -0,02 [-0,04; 0,01]	x	S
Wymioty	3	3	56/955 (6%)	66/947 (7%)	0,84 [0,58; 1,22]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]	x	S
Niestrawność	2	3	70/681 (10%)	48/672 (7%)	<b>1,50 [1,02; 2,21]</b>	<b>NNH = 31 [16; 533]</b>	x	W

PK	N badań	OI [dni]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	NNH/NNT/RD [95% CI]	p <sup>a</sup>	G
Łysienie	1	3	28/430 (7%)	32/418 (8%)	0,84 [0,50; 1,42]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	x	S
Leukopenia	1	3	4/80 (5%)	6/83 (7%)	0,68 [0,18; 2,49]	RD = -0,02 [-0,10; 0,05]	x	S
Infekcja układu moczowego	1	3	9/243 (4%)	2/244 (<1%)	<b>4,65 [0,995; 21,77]</b>	<b>NNH = 34 [18; 393]</b>	x	W
Zapalenie jamy ustnej	1	3	12/243 (5%)	3/244 (1%)	<b>4,17 [1,16; 14,98]</b>	<b>NNH = 26 [14; 152]</b>	x	W
Obrzęk obwodowy	1	3	1/243 (<1%)	9/244 (4%)	<b>0,11 [0,01; 0,86]</b>	<b>NNT = 31 [18; 129]</b>	x	W
<b>Utrata z badania</b>								
Ogółem	6	3	220/1741 (13%)	215/1727 (12%)	1,03 [0,83; 1,26]	0,00 [-0,02; 0,02]	x	W
Z powodu AE	8	3–5	54/1950 (3%)	46/1935 (2%)	1,19 [0,80; 1,77]	0,00 [-0,01; 0,01]	x	S
Z powodu LAE	5	3–5	2/1000 (<1%)	4/1005 (<1%)	0,60 [0,14; 2,53]	-0,00 [-0,01; 0,004]	x	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Wynik analizy statystycznej z badania.

## 10. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

### 10.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania PAL, OND oraz APR opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Nie odnaleziono żadnego alertu ani komunikatu dotyczącego bezpieczeństwa stosowania PAL oraz APR. Zidentyfikowano natomiast opublikowane w sierpniu i grudniu 2012 r. na stronach URPL [51], MHRA [119] oraz FDA [120] ostrzeżenia dotyczące dożylnego podania OND w dawce 32 mg. OND powoduje wydłużenie skorygowanego odstępu QT (QTc) w stopniu zależnym od dawki, co może prowadzić do wystąpienia częstoskurczu komorowego (*torsade de pointes*). Z uwagi na potencjalne zagrożenie dla życia pacjentów pojedyncza dożylna dawka OND w profilaktyce CINV została ograniczona do 16 mg podawanych we wlewie dożylnym trwającym nie krócej niż 15 minut. Ponadto OND nie powinien być stosowany u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużenia odstępu QT. Dodatkowo zaleca się szczególną ostrożność przy podawaniu OND osobom z czynnikami ryzyka wystąpienia wydłużenia odstępu QT lub zaburzeń rytmu serca (zaburzenia elektrolitowe, zastoinowa niewydolność serca, bradyarytmia, przyjmowanie leków mogących wywoływać zaburzenia elektrolitowe). Zalecenia dotyczące dawkowania OND drogą doustną lub doodbytniczą w analizowanym wskazaniu nie uległy zmianie, nie zmieniono także zaleceń dotyczących dawkowania OND drogą dożylną lub doustną w jakimkolwiek wskazaniu u dzieci, jak również nie wprowadzono zmian w zakresie dawkowania OND w profilaktyce nudności i wymiotów pooperacyjnych.

### 10.2. Wpływ na czynność elektryczną serca

W związku z doniesieniami dotyczącymi ryzyka wydłużenia odstępu QT po zastosowaniu 5-HT<sub>3</sub> RA poszukiwano badań ukierunkowanych na ocenę wpływu PAL na czynność elektryczną serca.

Zidentyfikowano 3 prace (Dogan 2011<sup>2</sup>, Gonullu 2012, Yavas 2012 [121–123]), których celem była obserwacja zmian elektrokardiograficznych za pomocą 12-odprowadzeniowego zapisu EKG u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących dożylnie PAL w dawce 0,25 mg w profilaktyce CINV w porównaniu ze stanem sprzed podania interwencji.

We wszystkich badaniach wykazano, że podanie PAL nie jest związane z wystąpieniem poważnych zaburzeń rytmu ani objawowych zmian w czynności elektrycznej serca. W żadnym przypadku nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian w zakresie długości oraz dyspersji odstępu QTc, jak również długości oraz dyspersji załamka P. Autorzy wszystkich prac zgodnie uznali, że PAL w dawce terapeutycznej charakteryzuje się znacznym bezpieczeństwem stosowania i nie powoduje zaburzeń elektrokardiograficznych (Tabela 35).

**Tabela 35.**  
**Wyniki elektrokardiograficzne przed i 30 min po podaniu PAL**

PK	Dogan 2012			Gonullu 2012			Yavas 2012		
	N = 50; średnia (SD)			N = 50; średnia (SD)			N = 76; mediana (IQR)		
	0 min	30 min	p	0 min	30 min	p	0 min	30 min	p
<b>Rytm serca [uderzenia/min]</b>	83 (15)	77 (13)	0,01	83,36 (14,78)	76,22 (13,77)	0,000	84,2 (70,7–92,8)	84,5 (71,5–95)	0,6
<b>SBP [mm Hg]</b>	126 (12)	127 (12)	0,44	121 (11,82)	120 (10,05)	0,543	110 (100–115)	110 (100–113,8)	0,9
<b>DBP [mm Hg]</b>	79 (10)	80 (8)	0,57	71,80 (7,05)	71,60 (6,88)	0,527	80 (71,3–90)	80 (75–85)	0,3
<b>QTc</b>	419 (24)	423 (26)	0,40	525,1 (58,0)	522,3 (57,0)	>0,05	x	x	x
<b>QTc max</b>	444 (21)	446 (25)	0,58	434,2 (16,0)	435,8 (14,0)	>0,05	380 (360–400) <sup>a</sup>	390 (360–400) <sup>a</sup>	0,2
<b>QTc min</b>	383 (23)	384 (24)	0,77	385,1 (17,7)	386,2 (19,1)	>0,05	330 (320–360) <sup>a</sup>	340 (320–370)	0,6
<b>dQTc</b>	61 (18)	62 (20)	0,71	58,0 (42,4)	56,0 (43,2)	>0,05	40 (40–57,5) <sup>a</sup>	40 (30–50) <sup>a</sup>	0,3
<b>P max</b>	x	x	x	100,5 (14,7)	99,0 (15,8)	>0,05	110 (100–120)	110 (92,5–110)	0,3
<b>P min</b>	x	x	x	71,9 (12,1)	70,6 (10,7)	>0,05	70 (60–80)	70 (60–80)	0,9
<b>dP</b>	x	x	x	29,7 (14,6)	28,9 (11,8)	>0,05	40 (30–50)	40 (30–50)	0,3

SBP – skurczowe ciśnienie krwi; DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi;  
 QTc – skorygowany odstęp QT (względem częstości rytmu serca za pomocą formuły Bazetta);  
 QTc max – najdłuższy skorygowany odstęp QT;  
 QTc min – najkrótszy skorygowany odstęp QT;  
 dQTc – dyspersja odstępu QTc, zdefiniowana jako różnica QTc max i QTc min;  
 P max – najdłuższy załamek P;  
 P min – najkrótszy załamek P;  
 dP – dyspersja załamka P, zdefiniowana, jako różnica P max i P min;  
 a) Niejasne czy autorzy raportują wartość skorygowaną czy nieskorygowaną.

### 10.3. Bezpieczeństwo w podaniu wielokrotnym

Celem uzyskania pełnych danych dotyczących bezpieczeństwa PAL poszukiwano również badań obejmujących stosowanie PAL przez więcej niż jeden cykl CTH oraz prac, w których stosowano więcej niż jedno podanie PAL w pojedynczym cyklu CTH.

Zidentyfikowano 3 prace oceniające stosowanie PAL w więcej niż jednym cyklu CTH, przy czym we wszystkich PAL stosowano w dawce 0,75 mg, a więc wyższej niż aktualnie dopuszczona do obrotu.

Jedno badanie przeprowadzono w populacji MEC (Voisin 2012 [124]), jedno w populacji mieszanej (Cartmell 2003 [125]) i jedno w populacji HEC (Aogi 2012 [126]).

Łączna liczba cykli CTH w odnalezionych badaniach wynosiła od 654 do 1667. PAL podawano w postaci dożylniej lub doustnej. We wszystkich badaniach u części pacjentów stosowano dodatkową premedykację za pomocą kortykosteroidów (od 19% do 100% na cykl). Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa był zróżnicowany pomiędzy badaniami. Zdarzenia niepożądane obserwowano u większości chorych, jednak tylko część z nich została oceniona przez badaczy jako związane z terapią przeciwwymiotną (16% cykli i maksymalnie 44% chorych). Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadko (ok. 2% cykli CTH i 4% pacjentów) i w zdecydowanej przewadze nie miały związku z PAL (Tabela 36). Profil zdarzeń niepożądanych uznanych za powiązane z terapią był taki sam jak w badaniach RCT.

W badaniu **Voisin 2012** odsetek pacjentów raportujących AE powiązane ze stosowaną terapią malał w miarę kolejnych cykli CTH i wynosił odpowiednio 12,4%, 7,0%, 8,4% oraz 5,6% w cyklu 1., 2., 3. oraz 4. Do najczęściej zgłaszanych AE należały: ból głowy (4,9% wszystkich cykli), zaparcia (1,4% wszystkich cykli), gorączka (0,6% wszystkich cykli) oraz nadciśnienie tętnicze (0,6% wszystkich cykli).

W pracy **Cartmell 2003** reakcje niepożądane związane z terapią zaobserwowano podczas 16,1% cykli CTH. Najczęściej raportowano: ból głowy (9,7%, 7,4%, 5,0% cykli w 1., 2., 3. podaniu), zaparcia (4,6%, 2,7%, 1,8% cykli w 1., 2., 3. podaniu) oraz zawroty głowy (1,2%, 0,5%, 0,9% cykli w 1., 2., 3. podaniu). Z zaprezentowanych danych wynika, że AE miały tendencję malejącą wraz z kolejnymi cyklami CTH.

W badaniu **Aogi 2013** 44,1% pacjentów zgłosiło AE powiązane z leczeniem i były to zaparcia (24,0% pacjentów), wzrost stężenia enzymów wątrobowych<sup>8</sup> (12,6% pacjentów), wydłużenie odstępu QTc (7,6% pacjentów), angiopatia (7,1% pacjentów) oraz ból głowy (4,1% pacjentów). Częstość nowych AE, tj. takich, które obserwowano po raz pierwszy począwszy od 2. cyklu CTH, była bardzo niska i wynosiła <1,0%. Podobnie częstość AE, które w kolejnym cyklu wystąpiły z większym nasileniem w porównaniu do swojej pierwotnej manifestacji, była znikoma i wynosiła <0,5%.

Zidentyfikowano ponadto 3 badania, w których stosowano więcej niż jedno dożylnie podanie PAL w dawce 0,25 mg na pojedynczy cykl CTH (Giralt 2011, Mattiuzzi 2010, Noor 2012 [127–129]). W publikacjach nie przedstawiono szczegółowej analizy bezpieczeństwa, niemniej jednak we wszystkich podano informację o tym, że PAL był dobrze tolerowany, a najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi uznanymi za związane z terapią były: zaburzenia gastryczne (biegunka, zaparcia, wzdęcia), ból głowy oraz bezsenność.

<sup>8</sup> Podano wartość łączną dla aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginowej oraz gamma-glutamylotransferazy.

**Tabela 36.**  
**Wyniki analizy bezpieczeństwa po wielu cyklach CTH**

Badanie	CTH	PAL	CS	Liczba		AE	AE (TR)	SAE	SAE (TR)
				pacjentów	cykli				
<b>Voisin 2012</b>	MEC	0,75 mg p.o.	73,9% cykli	217	654	46,8% cykli <sup>a</sup>	12,4%, 7,0%, 8,4%, 5,6% pacjentów w cyklu 1., 2., 3., 4.	2,2% cykli	bd
<b>Cartmell 2003</b>	MEC/HEC	0,75 mg i.v.	19,4% cykli	875	1667	61,4% cykli MEC 72,0% cykli HEC	16,1% cykli <sup>b</sup>	2,5% cykli	0% <sup>c</sup>
<b>Aogi 2012</b>	HEC	0,75 mg i.v.	100%	538	1584	99,6% pacjentów	44,1% pacjentów	4,3% pacjentów	0%

TR – zdarzenia niepożądane uznane za związane ze stosowaną terapią CINV.

a) Zdarzenia niepożądane obserwowane podczas terapii lekiem (*treatment emergent*).

b) Reakcje niepożądane.

c) Podano, że w przypadku 99,9% cykli, w których wystąpiło SAE, zostało ono określone jako niezwiązane z PAL.



## 11. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA PALONOSETRONU

Celem określenia efektywności rzeczywistej PAL poszukiwano badań obserwacyjnych przeprowadzonych na dużych liczebnie próbach pacjentów (>1000). Zidentyfikowano łącznie 4 prace pozwalające ocenić skuteczność PAL względem 5-HT3 RA I generacji w ramach standardowej praktyki klinicznej (Hatoum 2012, Lin 2012, Balu 2011, Schwartzberg 2011).

### Wyniki badań Hatoum 2012 i Lin 2012 [130, 131]

Prace Hatoum 2012 i Lin 2012 obejmowały tę samą próbę pacjentów. Ich celem było określenie prawdopodobieństwa CINV u chorych otrzymujących cyklofosamid w ramach terapii adjuwantowej z powodu raka piersi (BC-CCLP) oraz leczonych karboplatiną (LC-CRB) lub cisplatiną z powodu raka płuc (LC-CIS). Ocenę przeprowadzono w oparciu o liczbę hospitalizacji lub wizyt w oddziałach ratunkowych zidentyfikowanych w drodze analizy bazy danych PharMetrics' (IMS LifeLink) dla okresu od 1 stycznia 2005 r. do 30 czerwca 2008 r. Prace Hatoum 2012 i Lin 2012 opierały się na danych z tego samego źródła i dotyczyły tego samego okresu obserwacji. Uwzględniono w nich taką samą liczbę chorych otrzymujących PAL, niemniej jednak różniły się wielkością populacji w grupie kontrolnej, tj. otrzymującej 5-HT3 RA I generacji. W związku z tym, w poniższej analizie wyniki obu prac zaprezentowano oddzielnie.

Do badania Hatoum 2012 włączono 4868 przypadków BC-CCLP, 5414 przypadków LC-CRB oraz 1692 przypadki LC-CIS, spośród których odpowiednio 1864 (38,5%), 1806 (33,4%) i 390 (23,0%) pacjentów w ramach profilaktyki przeciwwymiotnej otrzymało PAL, a pozostali terapię opartą na podaniu jednego z 5-HT3 RA I generacji. W badaniu Lin 2012 uwzględniono natomiast 3606 chorych z BC-CCLP, 4497 przypadków LC-CRB oraz 1154 przypadki LC-CIS, a odsetek stosujących PAL wyniósł odpowiednio 51,7%, 40,2% i 33,8%. W obu pracach, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej możliwe było stosowania monoterapii lub terapii skojarzonej z innym preparatem przeciwwymiotnym (DEX, APR lub DEX i APR). Okres obserwacji obejmował 6 miesięcy od podania CTH. Analizę wyników przeprowadzono metodą wieloczynnikowej regresji logistycznej, z dostosowaniem wyników do wieku, płci, współwystępujących schorzeń oraz całkowitej dawki chemioterapeutyku lub liczby dni CTH. Stosowanie PAL wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia CINV powiązanych z koniecznością hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym w każdej z analizowanych kohort:

- BC-CCLP:
  - Hatoum 2012: 3,5% vs 6,3%; OR = 0,550 CI<sub>95%</sub> [0,412; 0,733],
  - Lin 2012: 3,5% vs 5,5%; OR = 0,618 CI<sub>95%</sub> [0,447; 0,854],
- LC-CRB:
  - Hatoum 2012: 9,5% vs 13,8%; OR = 0,653 CI<sub>95%</sub> [0,543; 0,785],
  - Lin 2012: 9,5% vs 12,8%; OR = 0,712 CI<sub>95%</sub> [0,586; 0,864],

- LC-CIS:
  - Hatoum 2012: 16,4% vs 22,6%; OR = 0,689 CI<sub>95%</sub> [0,510; 0,931],
  - Lin 2012: 16,4% vs 21,7%; OR = 0,707 CI<sub>95%</sub> [0,514; 0,972].

### **Wyniki badania Balu 2011 [132]**

Celem pracy Balu 2011 było określenie prawdopodobieństwa wystąpienia niekontrolowanych CINV u pacjentów otrzymujących chemioterapię niezależnie od jej potencjału emetogennego. Dodatkowo przeprowadzono analizę dla podgrupy MEC/HEC. Przypadki CINV definiowano w oparciu o wystąpienie jednego z dwóch kryteriów: 1) konieczność hospitalizacji albo wizyty w oddziale ratunkowym lub 2) konieczność zastosowania leczenia ratunkowego (z wyłączeniem 1. dnia CTH). Analizę przeprowadzono w oparciu o szpitalną bazę danych w odniesieniu do pacjentów otrzymujących profilaktykę przeciwwymiotną po raz pierwszy w okresie od 1 kwietnia 2007 r. do 31 marca 2009 r.

Zidentyfikowano łącznie 9144 pacjentów, spośród których u 1775 (19,4%) w ramach profilaktyki przeciwwymiotnej stosowano PAL, a u pozostałych terapię opartą na podaniu jednego z 5-HT3 RA I generacji. Podgrupa MEC/HEC liczyła 6418 chorych, spośród których PAL otrzymały 1522 osoby (23,7%). Okres analizy obejmował 8 cykli CTH lub 6 miesięcy. Stosowanie PAL w porównaniu z grupą kontrolną wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia niekontrolowanych epizodów CINV w przeliczeniu na 1 cykl CTH zarówno w populacji ogólnej (1,03 vs 1,16;  $p < 0,001$ ), jak i podgrupie MEC/HEC (1,05 vs 1,17;  $p = 0,022$ ). Należy dodatkowo nadmienić, że w grupa PAL była istotnie statystycznie bardziej obciążona czynnikami ryzyka CINV takimi jak: niższy wiek, większy odsetek kobiet oraz wyższa emetogenność CTH. W modelu regresji wieloczynnikowej wykazano spadek prawdopodobieństwa wystąpienia CINV na cykl CTH po podaniu PAL względem grupy kontrolnej o 13,7% ( $p < 0,001$ ) w populacji ogólnej i o 12,5% ( $p = 0,0044$ ) w podgrupie MEC/HEC.

### **Wyniki badania Schwartzberg 2011 [133]**

Celem pracy Schwartzberg 2011 było określenie prawdopodobieństwa wystąpienia niekontrolowanych CINV u pacjentów otrzymujących jednodniową HEC i profilaktykę przeciwwymiotną obejmującą jednoczesne podanie APR (lub fosaprepitantu), 5-HT3 RA i DEX. Przypadki CINV definiowano w oparciu o wystąpienie co najmniej jednego z następujących kryteriów: 1) zdiagnozowanie nudności i/lub wymiotów; 2) konieczność nawadniania pacjenta (z wyłączeniem dnia CTH); 3) konieczność zastosowania leczenia ratunkowego (z wyłączeniem dnia CTH); 4) podanie leku przeciwwymiotnego (z wyłączeniem dnia CTH). Analizę przeprowadzono w oparciu o bazę danych IMS LifeLink dla okresu od 1 stycznia 2006 r. do 30 czerwca 2010 r.

Zidentyfikowano łącznie 4552 pacjentów (9944 cykle), spośród których 3574 (78,5%) w ramach profilaktyki przeciwwymiotnej otrzymało schemat złożony z APR, PAL i DEX, a pozostali analogiczną terapię opartą na podaniu jednego z 5-HT3 RA I generacji. Stosowanie schematu z PAL

w porównaniu z grupą kontrolną wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia niekontrolowanych epizodów CINV (17,5% vs 20,7% cykli,  $p = 0,0010$ ). W modelu regresji wieloczynnikowej wykazano spadek prawdopodobieństwa wystąpienia CINV na cykl CTH po podaniu PAL względem grupy kontrolnej, wynoszący 17% ( $p = 0,0042$ ).

## 12. WNIOSKI

### Skuteczność w populacji MEC

Palonosetron podawany dożylnie w pojedynczej dawce 0,25 mg jest skuteczny w profilaktyce nudności i wymiotów związanych ze stosowaniem chemioterapii o średnim potencjale emetogennym. W porównaniu z ondansetronem istotnie statystycznie zwiększa odsetek pacjentów osiągających całkowitą odpowiedź na leczenie, całkowitą kontrolę nudności i wymiotów, a także odsetek pacjentów wolnych od epizodów wymiotnych. Przewaga palonosetronu nad ondansetronem obserwowana jest zarówno w fazie ostrej (0–24 godz. po CTH), późnej (24–120 godz. po CTH), jak również w obu fazach analizowanych łącznie (0–120 godz. po CTH), przy czym różnica w skuteczności obu leków jest silniej zarysowana w odniesieniu do fazy późnej. Wartość  $NNT_{0-24}$  vs  $NNT_{24-120}$  wyniosła odpowiednio 9 vs 6, 10 vs 7 oraz 8 vs 6 dla całkowitej odpowiedzi na leczenie, całkowitej kontroli nudności i wymiotów oraz braku wymiotów.

W poprawnie zaprojektowanym badaniu typu *non-inferiority* wykazano, że doustne podanie palonosetronu w pojedynczej dawce 0,50 mg jest nie mniej skuteczne niż podanie dożylnie w dawce 0,25 mg i.v. Można zatem wnioskować, że niezależnie od postaci farmaceutycznej i drogi podania palonosetron będzie wykazywał przewagę nad ondansetronem w profilaktyce nudności i wymiotów związanych z chemioterapią średnioemetogenną.

### Skuteczność w populacji HEC

Palonosetron podawany dożylnie w pojedynczej dawce 0,25 mg jest skuteczny w profilaktyce nudności i wymiotów związanych ze stosowaniem chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym. W odniesieniu do nudności i wymiotów w fazie ostrej (0–24 godz. po CTH) jego skuteczność jest porównywalna z ondansetronem. Natomiast w fazie późnej (24–120 godz. po CTH) oraz w obu fazach analizowanych łącznie (0–120 godz. po CTH) obserwowano istotną statystycznie przewagę palonosetronu nad ondansetronem w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia epizodów wymiotnych. Różnica pomiędzy palonosetronem i ondansetronem była szczególnie wyraźna w przypadku, gdy leki te stosowano w schematach dwulekowych z deksametazonem. Stosowanie terapii złożonej z palonosetronu i deksametazonu w porównaniu z ondansetronem i deksametazonem prowadzi do istotnego statystycznie wzrostu prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, całkowitej kontroli nudności i wymiotów oraz zwiększenia odsetka pacjentów wolnych epizodów wymiotnych w fazie późnej (24–120 godz. po CTH).

## **Efektywność rzeczywista**

Korzyści ze stosowania palonosetronu zamiast 5-HT3 RA I generacji obserwowano również w dużych badaniach nieinterwencyjnych. Stosowanie palonosetronu wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia nudności i wymiotów powiązanych z koniecznością hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym oraz niekontrolowanych nudności i wymiotów. Dane te potwierdzają, że rezultaty pochodzące z badań eksperymentalnych znajdują odzwierciedlenie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

## **Bezpieczeństwo terapii**

Palonosetron jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym. Obserwowane zdarzenia niepożądane były typowe dla leków z grupy 5-HT3 RA i występowały ze zbliżoną częstością jak po podaniu ondansetronu. Za powiązane z leczeniem uznano: bóle głowy, zawroty głowy, zaparcia oraz biegunkę. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano sporadycznie i w większości przypadków uznawane były za niemające związku z podaniem palonosetronu.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa wykazała ponadto, że palonosetron nie powoduje istotnych zaburzeń elektrokardiograficznych, które obserwowano w przypadku OND, i które spowodowały wycofanie z obrotu dożylnej dawki 32 mg tego leku. Ma to istotne znaczenie w przypadku terapii pacjentów otrzymujących chemioterapię o działaniu kardiotoksycznym, często wchodzącą w skład MEC lub HEC (m.in. antracykliny, taksany, antymetabolity, leki alkilujące). Palonosetron charakteryzuje się ponadto znacznym bezpieczeństwem stosowania w dłuższym horyzoncie czasowym, obejmującym więcej niż jeden cykl chemioterapii, i jest dobrze tolerowany w przypadku wielokrotnego podania w pojedynczym cyklu CTH. W przypadku chemioterapii o średnim potencjale emetogennym istnieje możliwość podania palonosetronu w formie doustnej, która jest lepiej tolerowana niż forma dożylna.

## 13. OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 9 przeglądów systematycznych dedykowanych ocenie skuteczności i bezpieczeństwa prewencji nudności i wymiotów związanych z MEC i/lub HEC. Zestawienie odnalezionych prac prezentuje Tabela 37.

**Tabela 37.**  
Charakterystyka odnalezionych przeglądów systematycznych

Opracowanie	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Rodzaj porównań (N badań)	OB	N chorych	Główne wnioski
<b>Botrel 2011 [134]</b>	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa PAL w dawce 0,25 mg z innymi antagonistami receptora 5-HT <sub>3</sub> w prewencji nudności i wymiotów indukowanych HEC lub MEC	CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, LILACS, SCI, The National Cancer Institute Clinical Trials service, The Clinical Trials Register of Trials Central, ASCO, American Society of Hematology, ESMO (bd)	PAL vs OND (3 RCT) PAL vs DOL (1 RCT) PAL vs GRA (1 RCT)	0–120 godz. po CTH, w przypadku braku takich danych w badaniu: wyniki z drugiego dnia po CTH	2057	PAL jest skuteczniejszy od pozostałych ocenianych setronów w prewencji nudności i wymiotów indukowanych HEC lub MEC, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa.
<b>Billio 2010 [112] (Cochrane)</b>	Porównanie skuteczności poszczególnych antagonistów receptora 5-HT <sub>3</sub> w leczeniu ostrych i późnych nudności i wymiotów indukowanych HEC	CENTRAL, PubMed, EMBASE, LILACS, the Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Review Group Specialised Register <sup>a</sup> (marzec 2009)	PAL vs OND (1 RCT) PAL+DEX vs GRA + DEX (1 RCT) OND vs GRA (8 RCT) DOL vs GRA (1 RCT) OND vs DOL (1 RCT) RAM vs GRA (1 RCT) OND vs GRA vs TRO (1 RCT) OND vs TRO (1 RCT) RAM vs OND (1 RCT)	od CTH do ≥72 godz.	7808	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy OND i GRA w prewencji ostrych i późnych wymiotów. Metaanaliza nie wykazała przewagi któregośkolwiek z ocenianych setronów nad pozostałymi lekami z tej grupy w odniesieniu do ostrych nudności i wymiotów. W pojedynczym badaniu porównującym schemat PAL + DEX vs GRA + DEX wykazano przewagę PAL w kontrolowaniu późnych CINV.

Opracowanie	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Rodzaj porównań (N badań)	OB	N chorych	Główne wnioski
<b>Dos Santos 2012 [114]</b>	Porównanie skuteczności poszczególnych antagonistów receptora NK-1 w prewencji nudności i wymiotów indukowanych HEC lub MEC	MEDLINE (grudzień 2010), CENTRAL, EMBASE (wrzesień 2010) LILACS (sierpień 2010), The European Society for Medical Oncology, American Society of Hematology, American Society of Clinical Oncology (2010)	APR+GRA+DEX vs GRA+DEX (3 RCT) GRA+DEX vs GRA+DEX+EZ (1 RCT) APR+OND+DEX vs OND+DEX (9 RCT) OND+DEX vs OND+DEX+CAS (3 RCT) APR+OND+DEX vs OND+DEX+CAS vs OND+DEX (1 RCT)	0–120 godz.	8740	Leki z grupy antagonistów receptora NK-1 są skuteczne w prewencji ostrych, późnych i całkowitych nudności i wymiotów indukowanych HEC lub MEC, jednak wiążą się z istotnie statystycznym wzrostem ryzyka wystąpienia poważnych infekcji. Dodatkowo wykazano, że istnieje zależność między zapobieganiem i ograniczaniem nudności i wymiotów w fazie ostrej a ich rzadszym występowaniem w fazie późnej.
<b>Giglio 2000 [135]</b>	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa OND i GRA w prewencji ostrych i późnych nudności i wymiotów indukowanych HEC lub MEC	MEDLINE, CANCERLIT (maj 1999), referencje odnalezionych artykułów	OND vs GRA (14 RCT)	od CTH do >24 godz.	6467	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy OND i GRA w prewencji ostrych i późnych wymiotów. Tylko w jednym badaniu RCT wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia zawrotów głowy i nieostrego widzenia w przypadku stosowania wysokiej dawki OND w porównaniu z GRA.
<b>Jantunen 1997 [136]</b>	Porównanie skuteczności poszczególnych antagonistów receptora 5-HT <sub>3</sub> z innymi lekami przeciwwymiotnymi w prewencji CINV w MEC i HEC	MEDLINE (kwiecień 1996), książka abstraktów z listopadowego The European Society for Medical Oncology Meeting (listopad 1994)	OND vs: MCP (8 RCT), DEX (1 RCT), ALI (1 RCT), OND+DEX (5 RCT), DEX+MCP (1 RCT), LEV/MCP+LOR/LOR+DEX+MCP (1 RCT),  OND+DEX vs DEX+ : MCP (1 RCT), ALI (1 RCT), MCP+DIPH (1 RCT), MCP+LOR (1 RCT), MCP+DIPH+LOR (1 RCT),  GRA vs: MCP (1 RCT), PCPR (1 RCT), GRA+DEX (2 RCT), GRA+DEX vs DEX+MCP (1 RCT), DEX vs GRA+DEX (1 RCT), DEX+MCP vs DEX+CPR (1 RCT), DEX+ALI (1 RCT), DEX+MCP+DIPH (1 RCT), DEX+MCP+LOR+ORP (1 RCT),  TRO vs: DEX (2 RCT), DEX+MCP (2 RCT), MPC vs MCP+LOR (1 RCT), DEX+MCP+DIPH+LOR (1 RCT)	0–24 godz., 0–96 godz. lub 0–120 godz.	6542	Antagoniści receptora 5-HT <sub>3</sub> w porównaniu z wysokimi dawkami MCP mają istotną statystycznie przewagę w prewencji CINV przy znacząco rzadszych działaniach niepożądanych. Wykazano także, że najbardziej skuteczne w prewencji nudności i wymiotów indukowanych MEC jest zastosowanie schematu dwulekowego, złożonego z jednego z antagonistów receptora 5-HT <sub>3</sub> oraz DEX.

Opracowanie	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Rodzaj porównań (N badań)	OB	N chorych	Główne wnioski
Jin 2012 [113]	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii składającej się z APR, antagonisty receptora 5-HT3 i DEX z terapią dwulekową (5-HT3 RA + DEX)	MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, ASCO, NCI (marzec 2011), referencje odnalezionych artykułów	APR+OND+DEX vs OND+DEX (11 RCT) APR+GRA+DEX vs GRA+DEX (3 RCT) APR+PAL+DEX vs PAL+DEX (1 RCT)	od CTH do >120 godz.	4798	Dodanie APR do schematu leczenia składającego się z setronu i DEX w porównaniu ze schematem dwulekowym pozwala na uzyskanie istotnych statystycznie korzyści w aspekcie prewencji CINV zarówno w fazie ostrej, jak i późnej.
Jin 2013 [137]	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa PAL z innymi antagonistami receptora 5-HT3 w prewencji nudności i wymiotów indukowanych HEC lub MEC	MEDLINE, EMBASE, ASCO, NCI (czerwiec 2011)	PAL vs OND (5 RCT) PAL vs GRA (3 RCT) PAL vs DOL (1 RCT)	od CTH do >120 godz.	3463	Wykazano istotną statystycznie przewagę PAL nad pozostałymi ocenianymi setronami w prewencji CINV, przy braku istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa leków. Statystycznie istotna przewaga w prewencji ostrych CINV nie została wykazana jedynie przy zastosowaniu pojedynczej dawki PAL 0,75 mg i.v.
Jordan 2007 [56]	Porównanie skuteczności antagonistów receptora 5-HT3 (OND, GRA, DOL, TRO) w różnych dawkach w prewencji ostrych nudności i wymiotów indukowanych HEC	MEDLINE, EMBASE, CANCELRIT (bd)	OND vs GRA (17 RCT) OND vs TRO (2 RCT) OND vs GRA vs TRO (9 RCT) OND vs DOL (3 RCT) GRA vs TRO (3 RCT) OND (różne dawki) (5 RCT) GRA (różne dawki) (5 RCT) nie uwzględniono w metaanalizie: OND+DOL vs PAL (3 RCT)	bd	14 142 <sup>a</sup>	Metaanaliza badań, w których stosowano różne dawki setronów, wykazała, że skuteczność OND vs GRA oraz OND vs TRO/DOL jest porównywalna. Stwierdzono natomiast istotną statystycznie przewagę GRA nad TRO.
Likun 2011 [138]	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa PAL z innymi antagonistami receptora 5-HT3 w prewencji nudności i wymiotów indukowanych HEC lub MEC	CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, Chinese VIP database, Evidence-based Medicine Review, Current Controlled Trials, The National Research Register, Clinicaltrials (clinicaltrials.gov). (marzec 2010)	PAL vs GRA (4 RCT) PAL vs OND (3 RCT) PAL vs DOL (1 RCT)	Skuteczność: 0–120 godz. po CTH, bezpieczeństwo: bd	3592	W większości badań wykazano istotną statystycznie przewagę PAL nad pozostałymi ocenianymi setronami w prewencji CINV (ostrzych, późnych i ogółem). PAL i.v. w dawce 0,75 mg w porównaniu z 0,25 mg i.v. nie różnił się istotnie statystycznie w odniesieniu do skuteczności, natomiast przyczyniał się do istotnego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia zaparć.

EZ – ezlopitant, CAS – kasopitant (casopitant), MCP – metoklopramid, ALI – alizaprid, LEV – lewomepromazyna, LOR – lorazepam, CPR – chlorpromazyna, PCPR – prochlorperazyna, DIPH – difenhydramina.

a) W metaanalizie uwzględniono 12 343 pacjentów.



## 14. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

## 15. DYSKUSJA

Analiza kliniczna dotyczyła oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa palonosetronu (Aloxi®) stosowanego w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami w profilaktyce nudności i wymiotów u pacjentów dorosłych otrzymujących MEC lub HEC. Przedmiotem oceny było jednorazowe podanie palonosetronu na cykl chemioterapii w sposób zgodny ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. w dawce 0,25 mg i.v. u pacjentów otrzymujących MEC lub HEC lub w dawce 0,50 mg p.o. u pacjentów otrzymujących MEC. Wyboru komparatorów dokonano na podstawie przeprowadzonej uprzednio analizy problemu decyzyjnego, która wykazała, że w populacji MEC standardem postępowania jest stosowanie ondansetronu łącznie z deksametazonem. W populacji HEC wytyczne zalecają stosowanie terapii trójskładnikowej złożonej z aprepitantu, 5-HT<sub>3</sub> RA i deksametazonu, aczkolwiek dane sprzedażowe wskazują, że u znacznej części tych pacjentów nadal stosowana jest terapia dwuskładnikowa obejmująca podanie ondansetronu i deksametazonu. [1]

Zgodnie z wytycznymi AOTM [139] analizę poprzedzono systematycznym przeglądem literatury. Zaowocowało to identyfikacją dwóch badań RCT dla porównania palonosetronu względem ondansetronu (obu podawanych dożylnie), z których jedno przeprowadzone zostało w populacji MEC (Gralla 2003), a drugie w populacji HEC (Aapro 2006). Ponadto zidentyfikowano jedno badanie typu *non-inferiority* dla porównania doustnej i dożylnej postaci palonosetronu u pacjentów otrzymujących MEC (Boccia 2013). Ponieważ nie odnaleziono prób klinicznych bezpośrednio porównujących palonosetron ze schematem trójlekowym APR+OND+DEX, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MTC, które potraktowano jako główne źródło wnioskowania o skuteczności palonosetronu względem schematu APR+OND+DEX. Do analizy MTC włączono w sumie 14 badań RCT.

W analizie klinicznej wykazano, że palonosetron podawany dożylnie w pojedynczej dawce 0,25 mg w populacji MEC jest skuteczniejszy niż ondansetron pod względem odsetka pacjentów osiągających całkowitą odpowiedź na leczenie, całkowitą kontrolę nudności i wymiotów, a także odsetka pacjentów wolnych od epizodów wymiotnych. Różnice na korzyść palonosetronu obserwowano w obu fazach, przy czym wyraźniej widoczne były w fazie późnej, tj. 24–120 godz. po podaniu CTH. Wartość  $NNT_{0-24}$  vs  $NNT_{24-120}$  wyniosła odpowiednio 9 vs 6, 10 vs 7 oraz 8 vs 6 dla całkowitej odpowiedzi na leczenie, całkowitej kontroli nudności i wymiotów oraz braku wymiotów. Uzyskane wyniki dotyczą porównania obu leków w monoterapii (tzn. bez dodatkowej terapii DEX), przy czym dane z badań RCT w populacji HEC (Aapro 2006) wskazują, że w przypadku gdy oba preparaty 5-HT<sub>3</sub> RA stosowane są w ramach terapii dwuskładnikowej, różnica na korzyść palonosetronu może być nawet większa.

W pracy Boccia 2013 doustna forma palonosetronu nie różniła się pod względem skuteczności od formy dożylnej, przy mniejszym ryzyku działań niepożądanych związanych z leczeniem. Z uwagi na

fakt, że uzyskane wyniki pochodzą z badania typu *non-inferiority*, stanowią najlepsze i w pełni wystarczające źródło informacji do wykazania równoważności terapeutycznej obu form palonosetronu, a tym samym wyniki badań klinicznych dla formy dożyłnej odnoszą się również do formy doustnej. Wobec powyższego odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego palonosetronu podawanego doustnie z ondansetronem, które z uwagi na heterogeniczność badań Gralla 2003 oraz Boccia 2013 w zakresie kointerwencji (DEX) obarczone byłyby znacznego stopnia niepewnością.

Palonosetron podawany dożylnie w pojedynczej dawce 0,25 mg jest również skuteczny w profilaktyce nudności i wymiotów związanych ze stosowaniem HEC. Jego skuteczność jest porównywalna z ondansetronem w fazie ostrej, tj. 0–24 godz. po podaniu CTH, natomiast w fazie późnej obserwowano istotną statystycznie przewagę palonosetronu nad ondansetronem w odniesieniu do ryzyka wystąpienia epizodów wymiotnych ( $NNT_{24-120} = 11$   $CI_{95\%}$  [6; 156] oraz  $NNT_{0-120} = 9$   $CI_{95\%}$  [5; 40]). Różnica w skuteczności pomiędzy palonosetronem i ondansetronem w fazie późnej była szczególnie wyraźna w sytuacji, gdy leki te stosowano w skojarzeniu z DEX, tj. w sposób rekomendowany przez aktualne wytyczne postępowania klinicznego [redacted]

[redacted] Przewaga palonosetronu dotyczyła całkowitej odpowiedzi na leczenie ( $NNT_{24-120} = 8$   $CI_{95\%}$  [5; 38] oraz  $NNT_{0-120} = 7$   $CI_{95\%}$  [4; 18]), całkowitej kontroli nudności i wymiotów ( $NNT_{0-120} = 7$   $CI_{95\%}$  [4; 22]) oraz odsetka pacjentów wolnych od epizodów wymiotnych ( $NNT_{0-24} = 7$   $CI_{95\%}$  [4; 18],  $NNT_{24-120} = 7$   $CI_{95\%}$  [4; 22],  $NNT_{0-120} = 5$   $CI_{95\%}$  [4; 12]). Wnioski o przewadze palonosetronu nad ondansetronem pochodzące z badań RCT znajdują odzwierciedlenie również w badaniach nieeksperymentalnych, będących wiarygodnym źródłem danych na temat efektywności rzeczywistej leków. Oszacowana w retrospektywnej analizie przeprowadzonej na grupie 11 974 pacjentów przez Hatoum i wsp. w 2012 [130] redukcja ryzyka względnego nudności i wymiotów związanych z chemioterapią po zastosowaniu palonosetronu zamiast 5-HT<sub>3</sub> RA I generacji wynosiła ponad 40%<sup>9</sup> w przypadku MEC oraz 25,9% w przypadku HEC, i była nieco wyższa niż opisywana w warunkach eksperymentalnych przez Gralla i wsp. 2003 w populacji MEC (RRR = 38,2%; obliczenia Hatoum 2012), jak również przez Aapro i wsp. 2006 w populacji HEC (RRR = 20,7% dla podgrupy z DEX; obliczenia Hatoum 2012). Podobne rezultaty odnotowali autorzy badania Balu 2011 [132]. Z kolei Schwartzberg i wsp. 2011 [133] analizowali efektywność rzeczywistą terapii trójlekowej aprepitantem, palonosetronem i deksametazonem w porównaniu z analogicznym schematem zawierającym 5-HT<sub>3</sub> RA I generacji. Ryzyko niekontrolowanych nudności i wymiotów było 17% niższe w przypadku terapii opartej na palonosetronie ( $p = 0,0042$ ). Co więcej, w badaniu Massa 2009 [141], w którym oceniano skuteczność palonosetronu w połączeniu z deksametazonem w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z MEC lub HEC, u pacjentów którzy w czasie swojego pierwszego cyklu CTH doświadczyli nudności i wymiotów 3-4 stopnia, całkowitą odpowiedź na leczenie i całkowitą kontrolę nudności i wymiotów wykazano u 74–83% uczestników.

<sup>9</sup> 43,4% w kohorcie z rakiem piersi i 40,1% w kohorcie z rakiem płuc leczonym karboplatyną.

Palonosetron jest bezpieczny i dobrze tolerowany, co obserwowano zarówno w odniesieniu do pojedynczego cyklu chemioterapii, jak i w dłuższym horyzoncie czasowym czy w podaniu wielokrotnym na jeden cykl CTH. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem palonosetronu były typowe dla leków z grupy 5-HT<sub>3</sub> RA i występowały ze zbliżoną częstością jak po podaniu ondansetronu. Za powiązane z leczeniem uznano: bóle głowy, zawroty głowy, zaparcia oraz biegunkę. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano sporadycznie i w większości przypadków uznawane były za niemające związku z podaniem palonosetronu. Co istotne, dotychczasowe obserwacje wskazują, że ze stosowaniem palonosetronu nie wiąże się ryzyko wystąpienia istotnych zaburzeń elektrokardiograficznych, mogących prowadzić do wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, takich jak częstoskurcz *torsade de pointes*. Jest to szczególnie ważne, z uwagi na fakt, że w 2012 r. wycofano z obrotu dożylną dawkę ondansetronu 32 mg ze względu na ryzyko wydłużenia skorygowanego odstępu QT i tym samym potencjalne zagrożenie dla życia pacjentów, a wcześniej w 2010 r. (USA) i 2011 r. (Kanada, Niemcy, Szwajcaria, Tunezja, Maroko) wstrzymano obrót dożylnym dolasetronem ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca. [51, 120, 142, 143] Brak istotnego wpływu na czynność elektryczną serca obserwowany po podaniu palonosetronu ma istotne znaczenie w przypadku terapii pacjentów otrzymujących chemioterapię o działaniu kardiotoksycznym często wchodzącą w skład MEC lub HEC (m.in. antracykliny, taksany, antymetabolity, leki alkilujące). Ponadto należy podkreślić, że w MEC możliwe jest doustne podanie palonosetronu, które może przynosić znaczne korzyści pacjentom, ze względu na większy komfort stosowania oraz mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych powiązanych z leczeniem (Boccia 2013).

Jako ograniczenie niniejszej analizy wskazano, że wnioskowanie opiera się na wynikach pojedynczych badań RCT. Z tego względu poza podstawową analizą kliniczną przeprowadzono dodatkowo analizę wrażliwości z uwzględnieniem wszystkich dostępnych badań, niezależnie od charakterystyki populacji (azjatycka/nie-azjatycka), jak również bez względu na rodzaj 5-HT<sub>3</sub> RA stosowanego w ramach schematu trójlekowego. Wyniki analizy wrażliwości były spójne z rezultatami uzyskanymi w analizie podstawowej. Przewaga palonosetronu nad 5-HT<sub>3</sub> RA I generacji została ponadto wykazana przez autorów innych przeglądów systematycznych, które ze względu na odmienne kryteria włączenia i zastosowaną metodykę (uwzględnienie populacji mieszanej MEC/HEC, włączenie porównań z dowolnym 5-HT<sub>3</sub> RA, włączenie prac opublikowanych w języku chińskim i in.) obejmowały większą liczbę badań. W pracy Jin 2013 [137] w metaanalizie wyników 8 badań RCT wykazano istotną statystycznie przewagę palonosetronu 0,25 mg nad 5-HT<sub>3</sub> RA I generacji

w zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie w fazie ostrej (RR = 1,11 CI<sub>95%</sub> [1,05; 1,17]), późnej (RR = 1,26 CI<sub>95%</sub> [1,16; 1,36]) oraz obu fazach analizowanych łącznie (RR = 1,25 CI<sub>95%</sub> [1,14; 1,37]). Podobnie, w pracy Likun 2011 [138] w metaanalizie uwzględniającej łącznie 7 badań RCT wykazano, że całkowita odpowiedź na leczenie była istotnie statystycznie gorsza po podaniu jednego z 5-HT<sub>3</sub> RA I generacji niż palonosetronu 0,25 mg w fazie ostrej (OR = 0,68 CI<sub>95%</sub> [0,56; 0,83]), późnej (OR = 0,62 CI<sub>95%</sub> [0,51; 0,75]), jak również w całym okresie obserwacji (OR = 0,62 CI<sub>95%</sub> [0,51; 0,75]). Wyniki tych prac znalazły już swoje odzwierciedlenie w aktualnych wytycznych postępowania klinicznego, które wskazują na wyższość palonosetronu nad 5-HT<sub>3</sub> RA I generacji i rekomendują jego stosowanie w populacji MEC (ASCO, MASCC/ESMO, NCCN), jak również wskazują jako opcję preferowaną w HEC (NCCN). [3, 15, 16]

Za kolejne ograniczenie analizy należy uznać konieczność przeprowadzenia wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie palonosetronu względem ondansetronu w oparciu o badania, w których stosowano wycofaną obecnie z obrotu dożylną dawkę ondansetronu 32 mg. Należy jednak podkreślić, że dożylną dawkę ondansetronu 32 mg stosowano w przeważającej większości zidentyfikowanych badań klinicznych i jej wykluczenie uniemożliwiłoby przeprowadzenie analizy klinicznej. Zgodnie z większością doniesień skuteczność ondansetronu jest porównywalna w zakresie dawek od 8 mg do 32 mg (Seynaeve 1992 [104], Ruff 1994 [99]). Podobną skutecznością charakteryzują się także podanie dożylne i doustne (Kaizer 1994 [106], Stewart 1995 [107], Krzakowski 1998 [111], Fox-Geiman 2001 [105]). Porównanie z dawką najwyższą podawaną dożylnie jest podejściem konserwatywnym i można założyć, że w przypadku porównania z dawką niższą lub doustną skuteczność palonosetronu będzie taka sama lub wyższa.

Podsumowując, skuteczna kontrola nudności i wymiotów związanych z chemioterapią jest niezmiernie ważna w procesie terapii pacjenta z chorobą nowotworową. Nudności i wymioty stanowią istotny czynnik wpływający na jakość życia chorych oraz ich chęć do podejmowania i kontynuowania uciążliwej terapii cytotoksycznej. [27] Skuteczne zapobieganie nudnościom i wymiotom stanowi ważny czynnik redukujący ryzyko ich wystąpienia w kolejnym cyklu CTH i dodatkowo obniża koszty związane z potencjalną hospitalizacją i leczeniem ratunkowym. [33] Palonosetron przewyższa skutecznością leki z grupy 5-HT<sub>3</sub> RA I generacji, zapewniając jednocześnie znaczne bezpieczeństwo stosowania. Doniesienia na temat skuteczności palonosetronu, pochodzące zarówno z badań eksperymentalnych, jak i obserwacyjnych, są spójne i bazują na analizie klinicznie istotnych punktów końcowych. Jest on uznanym lekiem przeciwwymiotnym jednogłośnie rekomendowanym przez najważniejsze towarzystwa naukowe i organizacje zajmujące się terapią nowotworów: ASCO, MASCC/ESMO, NCCN. [3, 15, 16]

## 16. BIBLIOGRAFIA

1. Jaros P, Werens E, Niemczyk-Szechowska P, i in. Analiza problemu decyzyjnego. Palonosetron (Aloxi®) w profilaktyce nudności i wymiotów u pacjentów dorosłych otrzymujących chemioterapię o średnim lub wysokim potencjale emetogennym. HTA Consulting. 2013.
2. Krzakowski M, Dziadziuszko R, Fijuth J, i in. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2011 r.* Tom I. Gdańsk 2011.
3. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, i in. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2011; 29(31):4189–4198.
4. Laszlo J. Nausea and vomiting as major complications of cancer chemotherapy. *Drugs.* 1983; 25 Suppl 1:1–7.
5. Laszlo J. Treatment of nausea and vomiting caused by cancer chemotherapy. *Cancer treatment reviews.* 1982; 9 Suppl B:3–9.
6. Wilcox PM, Fetting JH, Nettesheim KM, i in. Anticipatory vomiting in women receiving cyclophosphamide, methotrexate, and 5-FU (CMF) adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer treatment reports.* 1982; 66(8):1601–1604.
7. Borison HL, McCarthy LE. Neuropharmacology of chemotherapy-induced emesis. *Drugs.* 1983; 25 Suppl 1:8–17.
8. Grunberg SM, Hesketh PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. *The New England Journal of Medicine.* 1993; 329(24):1790–1796.
9. Łuczak J, Leppert W. Leczenie nudności i wymiotów w zaawansowanej chorobie nowotworowej. *Współczesna Onkologia.* 2003; 7(7):504–527.
10. Krzakowski M. *Onkologia kliniczna.* Warszawa 2006.
11. Palacios JM, Wamsley JK, Kuhar MJ. The distribution of histamine H1-receptors in the rat brain: an autoradiographic study. *Neuroscience.* 1981; 6(1):15–37.
12. Wamsley JK, Lewis MS, Young WS 3rd, i in. Autoradiographic localization of muscarinic cholinergic receptors in rat brainstem. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience.* 1981; 1(2):176–191.
13. Andrews PL, Davis CJ, Bingham S, i in. The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, pharmacology, and plasticity. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* 1990; 68(2):325–345.
14. Krzakowski M. *Onkologia kliniczna. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz stany zapalne błon śluzowych.* Warszawa 2001.
15. Wytyczne NCCN 2012. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf) (14.2.2013).
16. Wytyczne MASCC/ESMO 2011. [http://data.memberclicks.com/site/mascc/MASCC\\_Guidelines\\_English\\_2011.pdf](http://data.memberclicks.com/site/mascc/MASCC_Guidelines_English_2011.pdf) (26.4.2012).
17. Rojas C, Li Y, Zhang J, i in. The antiemetic 5-HT3 receptor antagonist Palonosetron inhibits substance P-mediated responses in vitro and in vivo. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.* 2010; 335(2):362–368.
18. Sullivan JR, Leyden MJ, Bell R. Decreased cisplatin-induced nausea and vomiting with chronic alcohol ingestion. *The New England journal of medicine.* 1983; 309(13):796.
19. [Redacted]
20. [Redacted]
21. Coates A, Abraham S, Kaye SB, i in. On the receiving end—patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *European Journal of Cancer & Clinical Oncology.* 1983; 19(2):203–208.
22. Griffin AM, Butow PN, Coates AS, i in. On the receiving end. V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 1996; 7(2):189–195.
23. De Boer-Dennert M, de Wit R, Schmitz PI, i in. Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT3 antagonists. *British journal of cancer.* 1997; 76(8):1055–1061.
24. Lindley C, McCune JS, Thomason TE, i in. Perception of chemotherapy side effects cancer versus noncancer patients. *Cancer practice.* 1999; 7(2):59–65.

25. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, i in. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006; 24(27):4472–4478.
26. Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, i in. Nausea and vomiting remain a significant clinical problem: trends over time in controlling chemotherapy-induced nausea and vomiting in 1413 patients treated in community clinical practices. *Journal of pain and symptom management*. 2000; 20(2):113–121.
27. Sun CC, Bodurka DC, Weaver CB, i in. Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: insights from experienced patients with ovarian cancer. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2005; 13(4):219–227.
28. Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting. *The New England journal of medicine*. 2010; 362(10):865–869.
29. Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, i in. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer*. 2004; 100(10):2261–2268.
30. Rojas C, Stathis M, Thomas AG, i in. Palonosetron exhibits unique molecular interactions with the 5-HT3 receptor. *Anesthesia and analgesia*. 2008; 107(2):469–478.
31. Rojas C, Thomas AG, Alt J, i in. Palonosetron triggers 5-HT(3) receptor internalization and causes prolonged inhibition of receptor function. *European journal of pharmacology*. 2010; 626(2-3):193–199.
32. Navari RM. Palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with cancer. *Future oncology (London, England)*. 2010; 6(7):1073–1084.
33. Kostowski W. *FARMAKOLOGIA - podstawy farmakoterapii*. Tom I. Warszawa 2004.
34. ChPL Emend (aprepitant). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000527/WC500026537.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000527/WC500026537.pdf) (19.4.2012).
35. ChPL Ivemend (fosaprepitant). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000743/WC500037153.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000743/WC500037153.pdf) (20.4.2012).
36. DrugBank: Metoclopramide (DB01233). <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01233> (30.4.2012).
37. Indeks leków MP - Metoklopramid (metoclopramide) opis substancji. <http://indeks.mp.pl/desc.php?id=541> (30.4.2012).
38. WHOCC - ATC/DDD Index. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (20.4.2012).
39. ChPL Aloxi (palonosetron). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000563/WC500024259.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000563/WC500024259.pdf) (19.4.2012).
40. Aloxi. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation (EMA). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000563/WC500024258.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000563/WC500024258.pdf) (27.4.2012).
41. DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.15 (ogłoszony 12 kwietnia 2013 r.). Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf) (25.4.2013).
42. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=31579> (15.3.2013).
43. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=31839> (30.4.2013).
44. ChPL Zofran (ondansetron) roztwór do wstrzykiwań (tymczasowa ChPL wydana w związku z zakończeniem procedury Urgent Safety Restriction z 31.072012 - 01.08.2012).
45. ChPL Zofran (ondansetron) tabletki. [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2011-10-04\\_Zofran\\_tabletki%20\\_4mg\\_ChPL\\_28.09.2011.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2011-10-04_Zofran_tabletki%20_4mg_ChPL_28.09.2011.pdf) (26.2.2013).
46. ChPL Zofran (ondansetron) syrop. [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-03-14\\_Zofran\\_syrop\\_ChPL\\_03.03.2012.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-03-14_Zofran_syrop_ChPL_03.03.2012.pdf) (26.2.2013).
47. ChPL Zofran Zydis (ondansetron) liofilizat doustny. [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-03-14\\_Zofran\\_Zydis\\_ChPL\\_03.03.2012.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-03-14_Zofran_Zydis_ChPL_03.03.2012.pdf) (26.2.2013).
48. ChPL Ondansetron Bluefish 4 mg. <http://www.urpl.gov.pl/drugs/3009132> (26.2.2013).
49. ChPL Ondansetron Bluefish 8 mg. <http://www.urpl.gov.pl/drugs/3009133> (26.2.2013).
50. ChPL Zofran (ondansetron) czopki. [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-03-14\\_Zofran\\_czopki\\_ChPL\\_03.03.2012.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-03-14_Zofran_czopki_ChPL_03.03.2012.pdf) (26.2.2013).

51. URPL. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Ondansetron (Zofran i preparaty generyczne) powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT - nowe ograniczenia dotyczące dawkowania leku podawanego dożylnie. Sierpień 2012 r. [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/3478/original/Zofran-Komunikat\\_do\\_fachowych\\_pracownik\\_w\\_ochrony\\_zdrowia.pdf?1344949637](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3478/original/Zofran-Komunikat_do_fachowych_pracownik_w_ochrony_zdrowia.pdf?1344949637) (15.11.2012).
52. Emend. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation (EMA). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000527/WC500026536.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000527/WC500026536.pdf) (27.4.2012).
53. Roscoe JA, Heckler CE, Morrow GR, i in. Prevention of delayed nausea: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study of patients receiving chemotherapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30(27):3389–3395.
54. ChPL PabiDexamethason (deksametazon) tabletki. <http://leki.urpl.gov.pl/files/PabiDexamethason.pdf> (20.2.2013).
55. ChPL Dexaven (deksametazon) roztwór do wstrzykiwań. [http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/dexaven\\_spc.pdf](http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/dexaven_spc.pdf) (20.2.2013).
56. Jordan K, Hinke A, Grothey A, i in. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2007; 15(9):1023–1033.
57. Władysiek M, Mrozek M, Gąsiorowski M. Przegląd systematyczny. Ocena efektywności klinicznej ondansetronu 32 mg i.v. w porównaniu z ondansetronem 8 mg i.v. w profilaktyce nudności i wymiotów indukowanych chemioterapią. HTA Consulting. 2008.
58. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, i in. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003; 21(22):4112–4119.
59. Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA) kwiecień 2009.
60. Brozek J, Oxman A, Schunemann H. GRADEpro v. 3.2.2.
61. The BUGS Project - DIC. <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/winbugs/dicpage.shtml#q9> (1.6.2012).
62. Ades A, Welton N, Lu G. Introduction to Mixed Treatment Comparisons. <http://www.bristol.ac.uk/social-community-medicine/media/mpes/intro-to-mtc.pdf> (4.6.2012).
63. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, i in. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003; 14(10):1570–1577.
64. Raport do badania Gralla 2003 (PALO-99-03).
65. Boccia R, Grunberg S, Franco-Gonzales E, i in. Efficacy of oral palonosetron compared to intravenous palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: a phase 3 trial. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2013;
66. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, i in. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2006; 17(9):1441–1449.
67. Raport do badania Aapro 2006 (PALO-99-05).
68. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, i in. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer*. 2003; 98(11):2473–2482.
69. Audhuy B, Cappelaere P, Martin M, i in. A double-blind, randomised comparison of the anti-emetic efficacy of two intravenous doses of dolasetron mesilate and granisetron in patients receiving high dose cisplatin chemotherapy. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 1996; 32A(5):807–813.
70. Hesketh P, Navari R, Grote T, i in. Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. Dolasetron Comparative Chemotherapy-induced Emesis Prevention Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996; 14(8):2242–2249.
71. Navari R, Gandara D, Hesketh P, i in. Comparative clinical trial of granisetron and ondansetron in the prophylaxis of cisplatin-induced emesis. The Granisetron Study Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995; 13(5):1242–1248.



72. Spector J, Lester E, Chevlen E, i in. A Comparison of Oral Ondansetron and Intravenous Granisetron for the Prevention of Nausea and Emesis Associated with Cisplatin-Based Chemotherapy. *The Oncologist*. 1998; 3(6):432–438.
73. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, i in. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer*. 2003; 97(9):2290–2300.
74. De Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, i in. Addition of the oral NK1 antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003; 21(22):4105–4111.
75. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, i in. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer*. 2003; 97(12):3090–3098.
76. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, i in. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2010; 18(4):423–431.
77. Roila F, Rolski J, Ramlau R, i in. Randomized, double-blind, dose-ranging trial of the oral neurokinin-1 receptor antagonist casopitant mesylate for the prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009; 20(11):1867–1873.
78. Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, i in. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2006; 17(6):1000–1006.
79. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, i in. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005; 23(12):2822–2830.
80. Dong X, Huang J, Cao R, i in. Palonosetron for prevention of acute and delayed nausea and vomiting in non-small-cell lung carcinoma patients. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2011; 28(4):1425–1429.
81. Yu Z, Liu W, Wang L, i in. The efficacy and safety of palonosetron compared with granisetron in preventing highly emetogenic chemotherapy-induced vomiting in the Chinese cancer patients: a phase II, multicenter, randomized, double-blind, parallel, comparative clinical trial. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2009; 17(1):99–102.
82. Bonnetterre J, Hecquet B. Granisetron (IV) compared with ondansetron (IV plus oral) in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately-emetogenic chemotherapy. A cross-over study. *Bulletin du cancer*. 1995; 82(12):1038–1043.
83. Cheirsilpa A, Sinthusake T, Songsakkaesorn A, i in. Comparison of ramosetron and granisetron for the prevention of acute and delayed emesis in Cisplatin-based chemotherapy: a randomized controlled trial. *Japanese journal of clinical oncology*. 2005; 35(12):695–699.
84. Chiou TJ, Tzeng WF, Wang WS, i in. Comparison of the efficacy and safety of oral granisetron plus dexamethasone with intravenous ondansetron plus dexamethasone to control nausea and vomiting induced by moderate/severe emetogenic chemotherapy. *Zhonghua yi xue za zhi = Chinese medical journal; Free China ed*. 2000; 63(10):729–736.
85. Ondansetron versus granisetron, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced emesis. Italian Group of Antiemetic Research. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1995; 6(8):805–810.
86. Gebbia V, Cannata G, Testa A, i in. Ondansetron versus granisetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results of a prospective randomized trial. *Cancer*. 1994; 74(7):1945–1952.
87. Gralla RJ, Navari RM, Hesketh PJ, i in. Single-dose oral granisetron has equivalent antiemetic efficacy to intravenous ondansetron for highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998; 16(4):1568–1573.
88. Herrington JD, Kwan P, Young RR, i in. Randomized, multicenter comparison of oral granisetron and oral ondansetron for emetogenic chemotherapy. *Pharmacotherapy*. 2000; 20(11):1318–1323.
89. Ho C-L, Su W-C, Hsieh R-K, i in. A randomized, double-blind, parallel, comparative study to evaluate the efficacy and safety of ramosetron plus dexamethasone injection for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Japanese journal of clinical oncology*. 2010; 40(4):294–301.
90. Huc P, Block S, Carlier D, i in. [Granisetron (per os) compared with ondansetron (per os) in the prevention of nausea and vomiting induced by mildly emetogenic chemotherapies. Groupe de Recherches en Cancerologie du Nord]. *Bulletin du cancer*. 1998; 85(6):562–568.

91. Kang YK, Park YH, Ryoo BY, i in. Ramosetron for the prevention of cisplatin-induced acute emesis: a prospective randomized comparison with granisetron. *The Journal of international medical research*. 2002; 30(3):220–229.
92. Kim J-S, Baek JY, Park SR, i in. Open-label, randomized comparison of the efficacy of intravenous dolasetron mesylate and ondansetron in the prevention of acute and delayed cisplatin-induced emesis in cancer patients. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*. 2004; 36(6):372–376.
93. Mabro M, Granisetron PK. [Comparative trial of oral granisetron and intravenous ondansetron in patients receiving chemotherapy for breast cancer. Study Group of Granisetron]. *Bulletin du cancer*. 1999; 86(3):295–301.
94. Martoni A, Angelelli B, Guaraldi M, i in. An open randomised cross-over study on granisetron versus ondansetron in the prevention of acute emesis induced by moderate dose cisplatin-containing regimens. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 1996; 32A(1):82–85.
95. Marty M, Kleisbauer JP, Fournel P, i in. Is Navoban (tropisetron) as effective as Zofran (ondansetron) in cisplatin-induced emesis? The French Navoban Study Group. *Anti-Cancer Drugs*. 1995; 6 Suppl 1:15–21.
96. Noda K, Ikeda M, Taguchi T, i in. Clinical assessment of ramosetron HCl oral preparation in the treatment of nausea and vomiting induced by cisplatin: A multicenter, randomized, parallel design, double-blind comparative study with ondansetron HCl. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental*. 2002; 63:636–648.
97. Oge A, Alkiş N, Oge O, i in. Comparison of granisetron, ondansetron and tropisetron for control of vomiting and nausea induced by cisplatin. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*. 2000; 12(1):105–108.
98. Park JO, Rha SY, Yoo NC, i in. A comparative study of intravenous granisetron versus intravenous and oral ondansetron in the prevention of nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy. *American journal of clinical oncology*. 1997; 20(6):569–572.
99. Ruff P, Paska W, Goedhals L, i in. Ondansetron compared with granisetron in the prophylaxis of cisplatin-induced acute emesis: a multicentre double-blind, randomised, parallel-group study. The Ondansetron and Granisetron Emesis Study Group. *Oncology*. 1994; 51(1):113–118.
100. Zaluski J, Puistola M, Madej G. Ondansetron plus dexamethasone, ondansetron and tropisetron in the prophylaxis of cisplatin-induced acute emesis: a multicentre, double-blind, randomized, parallel group study. The Emesis Study Group. *European Journal of Clinical Research*. 1997; 9:21–31.
101. Zeidman A, Ben Dayan D, Ben Zion T, i in. Granisetron and ondansetron for chemotherapy-related nausea and vomiting. *Haematologia*. 1998; 29(1):25–31.
102. Yeo W, Mo F, Suen J, i in. A randomized study of aprepitant, ondansetron and dexamethasone for chemotherapy-induced nausea and vomiting in Chinese breast cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Breast cancer research and treatment*. 2009; 113(3):529–535.
103. Takahashi T, Hoshi E, Takagi M, i in. Multicenter, phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized study of aprepitant in Japanese patients receiving high-dose cisplatin. *Cancer science*. 2010; 101(11):2455–2461.
104. Seynaeve C, Schuller J, Buser K, i in. Comparison of the anti-emetic efficacy of different doses of ondansetron, given as either a continuous infusion or a single intravenous dose, in acute cisplatin-induced emesis. A multicentre, double-blind, randomised, parallel group study. Ondansetron Study Group. *British journal of cancer*. 1992; 66(1):192–197.
105. Fox-Geiman MP, Fisher SG, Kiley K, i in. Double-blind comparative trial of oral ondansetron versus oral granisetron versus IV ondansetron in the prevention of nausea and vomiting associated with highly emetogenic preparative regimens prior to stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2001; 7(11):596–603.
106. Kaizer L, Warr D, Hoskins P, i in. Effect of schedule and maintenance on the antiemetic efficacy of ondansetron combined with dexamethasone in acute and delayed nausea and emesis in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: a phase III trial by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1994; 12(5):1050–1057.
107. Stewart A, McQuade B, Cronje JD, i in. Ondansetron compared with granisetron in the prophylaxis of cyclophosphamide-induced emesis in out-patients: a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised, parallel-group study. Emesis Study Group for Ondansetron and Granisetron in Breast Cancer Patients. *Oncology*. 1995; 52(3):202–210.
108. Beck TM, York M, Chang A, i in. Oral ondansetron 8 mg twice daily is as effective as 8 mg three times daily in the prevention of nausea and vomiting associated with moderately emetogenic cancer chemotherapy. S3A-376 Study Group. *Cancer investigation*. 1997; 15(4):297–303.
109. Davidson NG, Paska W, Van Belle S, i in. Ondansetron suppository: a randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group comparison with oral ondansetron for the prevention of cyclophosphamide-induced emesis and nausea. The Ondansetron Suppository emesis study group. *Oncology*. 1997; 54(5):380–386.

110. Pectasides D, Mylonakis A, Varthalitis J, i in. Comparison of two different doses of ondansetron plus dexamethasone in the prophylaxis of cisplatin-induced emesis. *Oncology*. 1997; 54(1):1–6.
111. Krzakowski M, Graham E, Goedhals L, i in. A multicenter, double-blind comparison of i.v. and oral administration of ondansetron plus dexamethasone for acute cisplatin-induced emesis. Ondansetron Acute Emesis Study Group. *Anti-cancer drugs*. 1998; 9(7):593–598.
112. Billio A, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2010; (1):CD006272.
113. Jin Y, Wu X, Guan Y, i in. Efficacy and safety of aprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pooled analysis. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012; 20(8):1815–1822.
114. Dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, i in. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012; 104(17):1280–1292.
115. McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR, i in. Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2003; 74(1):17–24.
116. Majumdar AK, McCrea JB, Panebianco DL, i in. Effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 activity using midazolam as a probe. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2003; 74(2):150–156.
117. Aapro M, Fabi A, Nolè F, i in. Double-blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010; 21(5):1083–1088.
118. Celio L, Frustaci S, Denaro A, i in. Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone for prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, multicenter, phase III trial. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2011; 19(8):1217–1225.
119. MHRA. Drug Safety Update. Sierpień 2012. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con180638.pdf> (13.3.2013).
120. FDA. Ondansetron (Zofran) 32 mg, Single Intravenous (IV) Dose: Updated Safety Communication – Product Removal due to Potential For Serious Cardiac Risks. Grudzień 2012. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm330772.htm?source=govdelivery> (13.3.2013).
121. Dogan U, Yavas G, Tekinalp M, i in. Evaluation of the acute effect of palonosetron on transmural dispersion of myocardial repolarization. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2012; 16(4):462–468.
122. Gonullu G, Demircan S, Demirag MK, i in. Electrocardiographic findings of palonosetron in cancer patients. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012; 20(7):1435–1439.
123. Yavas C, Dogan U, Yavas G, i in. Acute effect of palonosetron on electrocardiographic parameters in cancer patients: a prospective study. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012; 20(10):2343–2347.
124. Voisin D, Grunberg S. Safety and efficacy of oral palonosetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) over multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy (MEC). *European Society for Medical Oncology*. 2012 (abstr 3236).
125. Cartmell A, Ferguson S, Yanagihara R, i in. Protection against chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is maintained over multiple cycles of moderately (MEC) or highly emetogenic chemotherapy (HEC) by palonosetron, a potent 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:2003 (abstr 3041).
126. Aogi K, Sakai H, Yoshizawa H, i in. A phase III open-label study to assess safety and efficacy of palonosetron for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in repeated cycles of emetogenic chemotherapy. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012; 20(7):1507–1514.
127. Giralt SA, Mangan KF, Maziarz RT, i in. Three palonosetron regimens to prevent CINV in myeloma patients receiving multiple-day high-dose melphalan and hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011; 22(4):939–946.
128. Mattiuzzi GN, Cortes JE, Blamble DA, i in. Daily palonosetron is superior to ondansetron in the prevention of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer*. 2010; 116(24):5659–5666.
129. Noor R, Bedikian AY, Mahoney S, i in. Comparison of two dosing schedules of palonosetron for the prevention of nausea and vomiting due to interleukin-2-based biochemotherapy. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012; 20(10):2583–2588.

130. Hatoum HT, Lin S-J, Buchner D, i in. Comparative clinical effectiveness of various 5-HT<sub>3</sub> RA antiemetic regimens on chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with hospital and emergency department visits in real world practice. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012; 20(5):941–949.
131. Lin S-J, Hatoum HT, Buchner D, i in. Impact of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists on chemotherapy-induced nausea and vomiting: a retrospective cohort study. *BMC health services research*. 2012; 12:215.
132. Balu S, Buchner D, Craver C, i in. Palonosetron versus other 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with cancer on chemotherapy in a hospital outpatient setting. *Clinical therapeutics*. 2011; 33(4):443–455.
133. Schwartzberg L, Jackson J, Jain G, i in. Impact of 5-HT<sub>3</sub> RA selection within triple antiemetic regimens on uncontrolled highly emetogenic chemotherapy-induced nausea/vomiting. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2011; 11(4):481–488.
134. Botrel TE, Clark OA, Clark L, i in. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT<sub>3</sub>R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2011; 19(6):823–832.
135. Del Giglio A, Soares HP, Caparroz C, i in. Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer*. 2000; 89(11):2301–2308.
136. Jantunen IT, Kataja VV, Muhonen TT. An overview of randomised studies comparing 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists to conventional anti-emetics in the prophylaxis of acute chemotherapy-induced vomiting. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 1997; 33(1):66–74.
137. Jin Y, Sun W, Gu D, i in. Comparative efficacy and safety of palonosetron with the first 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists for the chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis. *European journal of cancer care*. 2013; 22(1):41–50.
138. Likun Z, Xiang J, Yi B, i in. A systematic review and meta-analysis of intravenous palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults. *The Oncologist*. 2011; 16(2):207–216.
139. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). AOTM, kwiecień 2009 r. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf) (27.10.2011).
140. [REDACTED]
141. Massa E, Astaro G, Madeddu C, i in. Palonosetron plus dexamethasone effectively prevents acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly or moderately emetogenic chemotherapy in pre-treated patients who have failed to respond to a previous antiemetic treatment: comparison between elderly and non-elderly patient response. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2009; 70(1):83–91.
142. Drug Safety and Availability > FDA Drug Safety Communication: Abnormal heart rhythms associated with use of Anzemet (dolasetron mesylate). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm237081.htm> (3.4.2013).
143. Sanofi-Aventis withdrawing Anzemet from five countries - News - Pharmaceutical Markets. [http://www.pharmaceuticalmarkets.com/News\\_Item.aspx?nid=2217](http://www.pharmaceuticalmarkets.com/News_Item.aspx?nid=2217) (20.4.2012).
144. Aapro M, Macciocchi A. Palonosetron (PALO) versus ondansetron/dolasetron (OND/DOL) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in elderly patients: Combined results from 2 phase III trials. [Abstract]. *Annual Meeting Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. [Abstract]. 2004;737.
145. Aapro M, Street J, Carides A. Efficacy of aprepitant in management of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in cancers of the digestive and urogenital systems. [Abstract]. *Annals of Oncology*. 2008; 19:274.
146. Abali H, Celik I. Tropisetron, ondansetron, and granisetron for control of chemotherapy-induced emesis in Turkish cancer patients: a comparison of efficacy, side-effect profile, and cost. *Cancer investigation*. 2007; 25(3):135–139.
147. Abbrederis K, Lorenzen S, Rothling N, i in. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in the treatment of gastrointestinal tumors and secondary prophylaxis with aprepitant. *Onkologie*. 2009; 32(1-2):30–34.
148. Abenhardt W, Bosse D, Böning L, i in. [Treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2006; 131(48):2707–2712.
149. Adamo V. Ondansetron (OND) vs granisetron (GRA) in the control of chemotherapy-induced acute emesis [Abstract no: 1225]. *European Journal of Cancer*. 1995; 31A:S256.
150. Audhuy B, Cappelaere P, Claverie N. Double-blind, comparative trial of the anti-emetic efficacy of two IV doses of dolasetron mesilate (DM) and granisetron (G) after infusion of high-dose cisplatin chemotherapy (CT) [Abstract]. *European Journal of Cancer*. 1995; 31A:S253.

151. Audhuy B, Cappelaere P, Claverie N. Double-blind comparison of the antiemetic efficacy of two single IV doses of dolasetron and one IV dose of granisetron after cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup>) chemotherapy. [Abstract]. *Supportive Care in Cancer*. 2000; Suppl 3:338.
152. Augustin K, Hladnik L, Dietz R, i in. The efficacy of aprepitant added to ondansetron and dexamethasone for prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV) during autologous hematopoietic stem cell transplantation (aHSCT). [Abstract]. *J Oncol Pharm Pract*. 2010; 16(1):16.
153. Augustin K, Hladnik L, Dietz R, i in. The efficacy of aprepitant added to ondansetron and dexamethasone for prevention of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting (CINV) during autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). [Abstract]. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16(2):S190–S191.
154. Aziz Z, Russo M, Thorn S, i in. Neutropenia and hematologic sequelae in patients receiving casopitant-containing antiemetic therapy for cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy. [Abstract]. *Eur J Cancer Suppl*. 2009; 7(2-3):182.
155. Barrajon E, de las Peñas R. Randomised double blind crossover study comparing ondansetron, granisetron and tropisetron. A cost-benefit analysis. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2000; 8(4):323–333.
156. Bernardo G, Palumbo R, Frascaroli M, i in. Palonosetron compared to ondansetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: activity, safety, and cost-effectiveness evaluation. [Abstract]. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27:e20573.
157. Bianchi A, Maccio A, Curreli L, i in. Comparison of granisetron vs ondansetron vs tropisetron in the prophylaxis of acute nausea and vomiting induced by high-dose cisplatin for treatment of primary head and neck cancer: an open randomized controlled trial. [Abstract]. *Ann Oncol*. 1996; 7:135.
158. Boice J, Schmoll H, Brown C, i in. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: A randomized, double-blind study. [Abstract]. *J Clin Oncol*. 2009; 27(15):9626.
159. Bonnetterre J, Hecquet B. 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in the prophylaxis of acute vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy—a randomized study. [Abstract]. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 1994; 30A(7):1041–1042.
160. Botrel T, Clark O, Clark L, i in. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT<sub>3</sub>R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: An update of the previously published systematic review and meta-analysis. [Abstract]. *Value Health*. 2010; 13(7):A251.
161. Brames M, Johnson E, Nichols C, i in. Phase III study of granisetron + dexamethasone +/- aprepitant in patients with germ cell tumors undergoing 5 day courses of cisplatin based combination chemotherapy: A hoosier oncology group (H.O.G.) study. [Abstract]. *Supportive Care in Cancer* 2009. 2009; 17(7):871–872.
162. Brames M, Johnston E, Nichols C, i in. A double-blind, placebo-controlled, crossover study evaluating the oral neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant in combination with a 5HT<sub>3</sub> antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors undergoing 5-day cisplatin-based chemotherapy regimens. A hoosier oncology group study (H.O.G.). [Abstract]. *Supportive Care in Cancer*. 2010; 18:S78–S79.
163. Brames M, Picus J, Yu M, i in. Phase III, double-blind, placebo-controlled, crossover study evaluating a 5HT<sub>3</sub> antagonist plus dexamethasone with or without aprepitant in patients with germ cell tumor receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy: A Hoosier Oncology Group (HOG) study. [Abstract]. *J Clin Oncol*. 2011; 29(15):Abstract no 9013.
164. Bria E, Lesser M, Raftopoulos H, i in. Using two meta-analysis methods to determine whether common dose differences affect efficacy with the serotonin antagonist (5-HT<sub>3</sub>) palonosetron: An individual patient data (IPD) meta-analysis and an abstracted data (AD) meta-analysis of the 1947 patients entered into the 8 Double-blinded randomized clinical trials (RCTS). [Abstract]. *Supportive Care in Cancer* 2009. 2009; 17(7):872.
165. Brohee D. Comparison of dexamethasone (DXM) + granisetron (G) or + ondansetron (O) in cancer patients treated with moderately emetic cytotoxics. [Abstract no: 1231]. *European Journal of Cancer*. 1995; 31A:1038–1043.
166. Bubalo J, Leisch F, Curtin P, i in. A randomized, double-blinded, pilot trial of aprepitant added to standard antiemetics during conditioning therapy for hematopoietic stem cell transplant (HSCT). [Abstract No. 9112]. *Journal of Clinical Oncology : ASCO annual meeting proceedings*. 2007; 25:520.
167. Campora E, Simoni C, Rosso R. Tropisetron versus ondansetron in the prevention and control of emesis in patients undergoing chemotherapy with FAC/FEC for metastatic or surgically treated breast carcinoma. *Minerva medica*. 1994; 85(1-2):25–31.
168. Campos D, Rodriguez P, Carides A, i in. Prevention of chemotherapy-induced emesis (CIE) by the oral NK-1 antagonist MK- 869 [Abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 2000; 19:600a.
169. Campos D, Pereira JR, Reinhardt RR, i in. Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone.

- Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001; 19(6):1759–1767.
170. Celio L, Bajetta E, Denaro A, i in. Single-day regimen of palonosetron (PALO) and dexamethasone (DEX) for the prevention of emesis associated with moderately emetogenic chemotherapy (MEC): Subgroup analysis from a randomized phase III trial. [Abstract no. 4620]. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings*. 2009; 27:513.
  171. Celio L, Agustoni F, Testa I, i in. Palonosetron: an evidence-based choice in prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Tumori*. 2012; 98(3):279–286.
  172. Celio L, Bonizzoni E, Bajetta E, i in. Palonosetron plus single-dose dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting in women receiving anthracycline/cyclophosphamide-containing chemotherapy: meta-analysis of individual patient data examining the effect of age on outcome in two phase III trials. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012;
  173. Cheng Y, Zhang L, Zhang H. The effect of a 3-day oral aprepitant regimen on the prevention of CINV over standard therapy in Chinese patients receiving high-dose cisplatin. [Abstract]. *J Clin Oncol*. 2011; 29(15):Abstract no 9105.
  174. Cho J, Park J, Rha S, i in. A comparative study of granisetron i.v. versus ondansetron i.v./oral in the prevention of nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy. [Abstract]. *Ann Oncol*. 1996; 7:142.
  175. Choi B, Lee D, Kim K, i in. Effectiveness of palonosetron compared with the other serotonin antagonists in combination with aprepitant in preventing highly emetogenic chemotherapy induced emesis. [Abstract]. *Pharmacotherapy*. 2011; 31(10):433e.
  176. Chua DT, Sham JS, Kwong DL, i in. Comparative efficacy of three 5-HT<sub>3</sub> antagonists (granisetron, ondansetron, and tropisetron) plus dexamethasone for the prevention of cisplatin-induced acute emesis: a randomized crossover study. *American journal of clinical oncology*. 2000; 23(2):185–191.
  177. Clark O, Engel T, Clark L, i in. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT<sub>3</sub>R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatments: Systematic review and meta-analysis. [Abstract]. *J Clin Oncol*. 2009; 27(15):e20620.
  178. Conte P, Ricci S, Antonuzzo A. A double-blind randomized study comparing intramuscular (i.m.) granisetron with i.m. granisetron plus dexamethasone in the prevention of delayed emesis induced by cisplatin. The Italian Multicenter Study Group. *Anti-cancer drugs*. 1999; 10(5):465–470.
  179. Da Silveira Nogueira Lima JP, Nakamura RA, dos Santos LV. Japanese patients equally likely to benefit from aprepitant for chemotherapy-induced nausea and vomiting prevention. *Cancer science*. 2011; 102(5):1112; author reply 1113.
  180. Del Barrio A, Sadaba B, Gurrupide A. Randomized pharmacokinetic evaluation of subcutaneous versus intravenous palonosetron in cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. [Abstract]. *Annals of Oncology*. 2010; 21:381.
  181. Del Barrio A, Sadaba B, Gurrupide A. Randomized pharmacokinetic evaluation of subcutaneous versus intravenous palonosetron in cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. [Abstract]. *J Clin Oncol*. 2010; 28(15):e19514.
  182. De Wit R, de Boer AC, vd Linden GH, i in. Effective cross-over to granisetron after failure to ondansetron, a randomized double blind study in patients failing ondansetron plus dexamethasone during the first 24 hours following highly emetogenic chemotherapy. *British journal of cancer*. 2001; 85(8):1099–1101.
  183. De Wit R, de Boer A, van de Linden G, i in. Randomized double blind study of granisetron (G) vs continued treatment with ondansetron (O) in patients failing on O plus dexamethasone (D) during the first 24 hours following highly emetogenic chemotherapy [Abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 2001; 20 (Pt 1):400a.
  184. De Wit R, Stoter G, Sparreboom A, i in. Reply: Granisetron vs ondansetron: is it a question of duration of 5-HT<sub>3</sub> receptor blockade? *British Journal of Cancer*. 2002; 86:1664.
  185. De Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, i in. The oral NK(1) antagonist, aprepitant, given with standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting over multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy: a combined analysis of two randomised, placebo-controlled phase III clinical trials. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2004; 40(3):403–410.
  186. Del Favero A, Bergerat J, Chemaissani A, i in. Single oral doses of dolasetron versus multiple doses of ondansetron in preventing emesis after moderately emetogenic chemotherapy. [Abstract]. *Supportive Care in Cancer*. 1995; Suppl 3:337.
  187. Eisenberg P, MacKintosh FR, Ritch P, i in. Efficacy, safety and pharmacokinetics of palonosetron in patients receiving highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy: a dose-ranging clinical study. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2004; 15(2):330–337.
  188. Engel T, Clark O, Clark L, i in. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT<sub>3</sub>R) in preventing chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or

- highly emetogenic (MOHE) treatment: Systematic review and meta-analysis. [Abstract]. *Value Health*. 2009; 12(7):A492.
189. Engel T, Clark O, Paladini L, i in. Two different doses of palonosetron (PAL) for prevention of chemotherapy-induced vomiting (CIV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MOHE) treatment: Systematic review (SR) and meta-analysis (MA). [Abstract]. *Value Health*. 2009; 12(7):A288.
  190. Fang Z, Zhai S. A meta-analysis of aprepitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Beijing da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Peking University. Health sciences*. 2010; 42(6):756–763.
  191. Fauser A, Bergerat J, Cocquyt V, i in. Double-blind, comparative trial of four single oral doses of Dolasetron Mesilate (DM) and multiple doses of Ondansetron (OND) for emesis prevention after moderately emetogenic chemotherapy (CT). [Abstract]. *European Journal of Cancer*. 1995; 31A:S254.
  192. Fedele P, Spina M, Valentini M, i in. Ondansetron versus granisetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer*. 1995; 76(3):535–536.
  193. Fauser AA, Duclos B, Chemaissani A, i in. Therapeutic equivalence of single oral doses of dolasetron mesilate and multiple doses of ondansetron for the prevention of emesis after moderately emetogenic chemotherapy. European Dolasetron Comparative Study Group. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 1996; 32A(9):1523–1529.
  194. Feng F, Zhang P, He Y, i in. Comparison of the selective serotonin-3 antagonists ramosetron and granisetron in treating acute chemotherapy-induced emesis, nausea, and anorexia: A single-blind, randomized, crossover study. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental*. 2000; 61:901–909.
  195. Feng F, Zhang P, He Y, i in. Clinical comparison of the selective serotonin-3 antagonists ramosetron and granisetron in treating acute chemotherapy-induced emesis, nausea and anorexia. *Chinese medical sciences journal = Chung-kuo i hsüeh k'o hsüeh tsa chih / Chinese Academy of Medical Sciences*. 2002; 17(3):168–172.
  196. Forni C, Ferrari S, Loro L, i in. Granisetron, tropisetron, and ondansetron in the prevention of acute emesis induced by a combination of cisplatin-Adriamycin and by high-dose ifosfamide delivered in multiple-day continuous infusions. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2000; 8(2):131–133.
  197. Fox G, Fisher S, Kiley K, i in. Double-blind randomized comparison of oral granisetron, oral ondansetron and IV ondansetron for regimen-related nausea and vomiting (N/V) in patients undergoing stem cell transplants. [Abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 1999; 18:292a.
  198. Garcia-del-Muro X, Vadell C, Pérez Manga G, i in. Randomised double-blind study comparing tropisetron alone and in combination with dexamethasone in the prevention of acute and delayed cisplatin-induced emesis. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 1998; 34(1):193–195.
  199. Ghosh S, Dey S. Comparing different antiemetic regimens for chemotherapy induced nausea and vomiting. *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine and Public Health*. 2010; 2:142–156.
  200. Giordano G, Farina G, Sticca G, i in. Efficacy and cost analysis of palonosetron and tropisetron use in chemoinduced nausea and vomiting (CINV) in hematology patients [Abstract No. 0604]. *Haematologica, the hematology journal: abstract book*. 2007; 92:225.
  201. Giralt S, Mangan K, Maziarz R, i in. Palonosetron (PALO) for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving high-dose melphalan prior to stem cell transplant (SCT) [Abstract no. 9617]. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings*. 2008; 26:531.
  202. Goedhals L, Heron JF, Kleisbauer JP, i in. Control of delayed nausea and vomiting with granisetron plus dexamethasone or dexamethasone alone in patients receiving highly emetogenic chemotherapy: a double-blind, placebo-controlled, comparative study. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1998; 9(6):661–666.
  203. Gralla R, Popovic W, Strupp J, i in. Can an oral antiemetic regimen be as effective as a intravenous treatment against cisplatin: results of a 1054 patient randomized study of oral granisetron versus IV ondansetron [Abstract]. *ASCO Annual Meeting*. 1997; Abstract no 178.
  204. Gralla R, Warr D, Carides A, i in. Effect of aprepitant on antiemetic protection in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy plus high-dose cisplatin: Analysis of combined data from 2 phase III randomized clinical trials [Abstract]. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings*. 2004; 22:759.
  205. Gralla RJ, de Wit R, Herrstedt J, i in. Antiemetic efficacy of the neurokinin-1 antagonist, aprepitant, plus a 5HT3 antagonist and a corticosteroid in patients receiving anthracyclines or cyclophosphamide in addition to high-dose cisplatin: analysis of combined data from two Phase III randomized clinical trials. *Cancer*. 2005; 104(4):864–868.
  206. Gralla R, Rapoport B, Street J, i in. Aprepitant (APR) for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) associated with moderately emetogenic chemotherapy (MEC) in breast and non-breast cancers. [Abstract]. *Eur J Cancer Suppl*. 2009; 7(2-3):23–24.
  207. Gralla R, Jordan K, Rapoport B, i in. Does the NK1 antagonist aprepitant improve antiemetic efficacy in patients receiving carboplatin, oxaliplatin and cisplatin? Analyzing the results of nearly 2000 patients entered into prospective randomized clinical phase III trials. [Abstract]. *Supportive Care in Cancer*. 2010; 18:S79.

208. Grote T, Rubinstein E, Fauser A. Equivalence of 100 mg oral dolasetron (dol) and multiple oral doses of ondansetron (ond) in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy (MEC). [Abstract]. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1998.
209. Grous J, Riegel E, Gabrail N, i in. Phase III study of sustained release granisetron (APF530) compared to palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV). [Abstract]. *J Clin Oncol*. 2009; 27(15):9627.
210. Grunberg S, Voisin D, Zufferli M, i in. Oral palonosetron is as affective as intravenous palonosetron: a Phase 3 dose ranging trial in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy [Poster]. *14th European Conference of Clinical Oncology*. 2007;
211. Grunberg SM, Dugan M, Muss H, i in. Effectiveness of a single-day three-drug regimen of dexamethasone, palonosetron, and aprepitant for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting caused by moderately emetogenic chemotherapy. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2009; 17(5):589–594.
212. Grunberg S, Chua D, DeVandry S, i in. Evaluation of fosaprepitant in a single dose schedule for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A phase III randomized double-blind study. [Abstract]. *Supportive Care in Cancer*. 2010; 18:S79–S80.
213. Grunberg S, Chua D, Maru A, i in. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol--EASE. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011; 29(11):1495–1501.
214. Harris E, Shillington A, Dempsey C, i in. Benchmarking evaluation of 5-HT3-receptor antagonist use in emetogenic chemotherapy. *Formulary*. 1997; 32(5):515–522.
215. Herrington JD, Jaskiewicz AD, Song J. Randomized, placebo-controlled, pilot study evaluating aprepitant single dose plus palonosetron and dexamethasone for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer*. 2008; 112(9):2080–2087.
216. Herrstedt J, Muss HB, Warr DG, i in. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and emesis over multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer*. 2005; 104(7):1548–1555.
217. Hesketh PJ, Grunberg SM, Herrstedt J, i in. Combined data from two phase III trials of the NK1 antagonist aprepitant plus a 5HT 3 antagonist and a corticosteroid for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: effect of gender on treatment response. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2006; 14(4):354–360.
218. Hesketh P, Street J, Carides A. Impact of aprepitant (a) on antiemetic outcome in patients with adverse predictive factors receiving cisplatin-based chemotherapy (CC) [Abstract No. 891P]. *Annals of Oncology*. 2008; 19:274.
219. Hesketh PJ, Aapro M, Street JC, i in. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2010; 18(9):1171–1177.
220. Hesketh PJ, Warr DG, Street JC, i in. Differential time course of action of 5-HT3 and NK1 receptor antagonists when used with highly and moderately emetogenic chemotherapy (HEC and MEC). *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2011; 19(9):1297–1302.
221. Huang X, Hou M, Li H, i in. Randomized comparison of granisetron and ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by cisplatin. *West China Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2002; 17:419–421.
222. Isola L, Goldberg G, Chandra G. Effect of oral aprepitant in management of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting (DCINV) after high-dose chemotherapy (HDC) and hematopoietic stem cell transplant (HCT). [Abstract]. *J Clin Oncol*. 2009; 27(15):e20729.
223. Jantunen IT, Kataja VV, Johansson RT. Ondansetron and tropisetron with dexamethasone in the prophylaxis of acute vomiting induced by non-cisplatin-containing chemotherapy. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 1992; 31(5):573–575.
224. Jantunen IT, Muhonen TT, Kataja VV, i in. 5-HT3 receptor antagonists in the prophylaxis of acute vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy--a randomised study. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 1993; 29A(12):1669–1672.
225. Jantunen I, Muhonen T. 5-HT3 receptor antagonists in the prophylaxis of acute vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy - A randomised study. [Abstract]. *Eur J Cancer Part A Gen Top*. 1994; 30:1041–1042.
226. Jones J, Speer T, Nunes E, i in. The effects of the NK1 antagonist aprepitant on opioid withdrawal in patients maintained on methadone. *Neuropsychopharmacology*. 2011; 36:S426–S427.



227. Joshi A, Singh H, Chawla S. Prevention of chemotherapy induced delayed nausea and vomiting with aprepitant in patients receiving highly emetogenic-five day cisplatin regimens. [Abstract]. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (18s) Suppl:Abstract 14125.
228. Kalaycio M, Mendez Z, Pohlman B, i in. Continuous-infusion granisetron compared to ondansetron for the prevention of nausea and vomiting after high-dose chemotherapy. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 1998; 124(5):265–269.
229. Kaushal J, Gupta MC, Kaushal V, i in. Clinical evaluation of two antiemetic combinations palonosetron dexamethasone versus ondansetron dexamethasone in chemotherapy of head and neck cancer. *Singapore medical journal*. 2010; 51(11):871–875.
230. Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, i in. Granisetron vs ramosetron in the prevention of cisplatin (CDDP) based chemotherapy (CHE) induced emesis: a double- blind crossover study [Abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 1999; 18:599a.
231. Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, i in. A randomised double- blind crossover comparison of granisetron and ramosetron in the prevention of cisplatin based chemotherapy: assessment of patient preference as a primary end- point. [Abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 2000; 19:645a.
232. Koizumi W, Tanabe S, Nagaba S, i in. A double-blind, crossover, randomized comparison of granisetron and ramosetron for the prevention of acute and delayed cisplatin-induced emesis in patients with gastrointestinal cancer: is patient preference a better primary endpoint? *Chemotherapy*. 2003; 49(6):316–323.
233. Lacerda J, Martins C, Carmo J, i in. Randomized trial of ondansetron (OND), granisetron (GRA) and tropisetron (TRO) in the prevention of acute nausea and vomiting in stem cell transplantation (SCT) [Abstract]. *Blood*. 1999; 94:150a.
234. Lacerda JF, Martins C, Carmo JA, i in. Randomized trial of ondansetron, granisetron, and tropisetron in the prevention of acute nausea and vomiting. [Abstract]. *Transplantation proceedings*. 2000; 32(8):2680–2681.
235. Lajolo PP, de Camargo B, del Giglio A. Omission of day 2 of antiemetic medications is a cost saving strategy for improving chemotherapy-induced nausea and vomiting control: results of a randomized phase III trial. *American journal of clinical oncology*. 2009; 32(1):23–26.
236. Laugsand EA, Kaasa S, Klepstad P. Management of opioid-induced nausea and vomiting in cancer patients: systematic review and evidence-based recommendations. *Palliative medicine*. 2011; 25(5):442–453.
237. Leonardi V, Iannito E, Meli M, i in. Ondansetron (OND) vs granisetron (GRA) in the control of chemotherapy induced acute emesis. *Oncology reports*. 1996; 3(5):919–923.
238. Li Z, Xu Z, Yang D, i in. Clinical evaluation of ramosetron hydrochloride disintegrating buccal tablet in the prevention of gastrointestinal reaction induced by combined chemotherapy in patients with malignant blood diseases. *Pharmaceutical Care and Research*. 2008; 8:14–17.
239. Lofters W, Zee B. Dolasetron (DOL) vs ondansetron (OND) with and without dexamethasone (DEX) in the prevention of nausea (N) and vomiting (V) in patients (PTS) receiving moderately emetogenic chemotherapy (MEC). [Abstract]. *Supportive Care in Cancer*. 1995; Suppl 3:337.
240. Lofters W, Zee B. Dolasetron (DOL) vs Ondansetron (OND) with and without Dexamethasone (DEX) in the prevention of Nausea (N) and vomiting (V) in Patients (PTS) receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC). [Abstract]. *European Journal of Cancer*. 1995; 31A:S252.
241. Lofters WS, Pater JL, Zee B, i in. Phase III double-blind comparison of dolasetron mesylate and ondansetron and an evaluation of the additive role of dexamethasone in the prevention of acute and delayed nausea and vomiting due to moderately emetogenic chemotherapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997; 15(8):2966–2973.
242. Lordick F, Ehlken B, Ihbe-Heffinger A, i in. Health outcomes and cost-effectiveness of aprepitant in outpatients receiving antiemetic prophylaxis for highly emetogenic chemotherapy in Germany. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2007; 43(2):299–307.
243. Macciocchi A, Chemoff S, Gallagher S. A phase II dose- ranging study to assess single intravenous doses of palonosetron for the prevention of highly emetogenic chemotherapy- induced nausea and vomiting [Abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 2002; 21 (Pt 1):371a.
244. Maemondo M, Masuda N, Sekine I, i in. A phase II study of palonosetron combined with dexamethasone to prevent nausea and vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009; 20(11):1860–1866.
245. Mandanas RA, Beveridge R, Rifkin RM, i in. A randomized, multicenter, open-label comparison of the antiemetic efficacy of dolasetron versus ondansetron for the prevention of nausea and vomiting during high-dose myeloablative chemotherapy. *Supportive cancer therapy*. 2005; 2(2):114–121.
246. Mantovani G, Macciò A, Bianchi A, i in. Comparison of granisetron, ondansetron, and tropisetron in the prophylaxis of acute nausea and vomiting induced by cisplatin for the treatment of head and neck cancer: a randomized controlled trial. *Cancer*. 1996; 77(5):941–948.
247. Martin AR, Carides AD, Pearson JD, i in. Functional relevance of antiemetic control. Experience using the FLIE questionnaire in a randomised study of the NK-1 antagonist aprepitant. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2003; 39(10):1395–1401.

248. Mattiuzzi G, Cortes J, Cassat J, i in. An Interim Analysis of Phase II, Open Randomized Comparative Trial: Alternate or Multiple Day Dosing of Palonosetron (PALO) Is Effective and Safe in the Prevention of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Patients (pts) with Leukemia Receiving High Dose Ara C (HDAC). [Abstract]. *Blood*. 2007; 110:Abstract 2840.
249. Mattiuzzi G, Cortes J, McCue D, i in. Palonosetron (PALO) given daily for up to 5 days is significantly better than ondansetron (ONDA) in the prevention of delayed cinv in patients (PTS) with acute myelogenous leukemia (AML). [Abstract]. *Blood*. 2009; 114(22):Abstract 993.
250. Massidda B, Ionta M. Tropisetron vs granisetron vs ondansetron, all three in single i.v. bolus, in non-cisplatin acute and delayed emesis. A randomized study [Abstract]. *Ann Oncol*. 1996; 7:141.
251. Massidda B, Ionta MT. Prevention of delayed emesis by a single intravenous bolus dose of 5-HT<sub>3</sub>-receptor-antagonist in moderately emetogenic chemotherapy. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*. 1996; 8(3):237–242.
252. Monda M, Grazia M, De Vita F, i in. [Tropisetron vs granisetron in acute delayed emesis inuced by cisplatin: Preliminary data. [Abstract]. *Tumori*. 1994; 80 Suppl:150.
253. Morrow G, Ballinari G, Moresino C, i in. Palonosetron (PALO) versus ondansetron (OND) and dolasetron (DOL) for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: A subgroup analysis of two phase III studies. [Abstract]. *Supportive Care in Cancer*. 2010; 18:S81.
254. Morrow G, Roscoe J, Heckler C, i in. A phase III study for prevention of delayed nausea: A University of Rochester CCOP study of 1,021 patients receiving chemotherapy. [Abstract]. *J Clin Oncol*. 2011; 29(15):Abstract no 9012.
255. Motohashi S, Hori K, Ono T, i in. Comparison of 1 mg/body and 3 mg/body of intravenous granisetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting and adverse events in hematological malignancy patients. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*. 2012; 132(5):675–681.
256. Mylonakis N, Tsavaris N, Karabelis A, i in. A randomized comparative study of antiemetic activity of Ondansetron (Ond) vs Tropisetron (Tr) in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. [Abstract]. *Supportive Care in Cancer*. 1996; 4 Suppl:252.
257. Nakamura H, Taira O, Kodaira S. A multicenter randomized parallel comparison of granisetron injection (GRA) with ondansetron injection (OND) in the acute emesis induced by emetogenic chemotherapy. [Abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 1999; 18:601a.
258. Navari RM, Kaplan HG, Gralla RJ, i in. Efficacy and safety of granisetron, a selective 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in the prevention of nausea and vomiting induced by high-dose cisplatin. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1994; 12(10):2204–2210.
259. Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, i in. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. L-754,030 Antiemetic Trials Group. *The New England journal of medicine*. 1999; 340(3):190–195.
260. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *The journal of supportive oncology*. 2011; 9(5):188–195.
261. Noble A, Bremer K, Goedhals L, i in. A double-blind, randomised, crossover comparison of granisetron and ondansetron in 5-day fractionated chemotherapy: assessment of efficacy, safety and patient preference. The Granisetron Study Group. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 1994; 30A(8):1083–1088.
262. Okamoto S, Takahashi S, Tanosaki R, i in. Granisetron in the prevention of vomiting induced by conditioning for stem cell transplantation: a prospective randomized study. *Bone marrow transplantation*. 1996; 17(5):679–683.
263. Orchard P, Bums L, Rogosheske J, i in. A prospective randomized trial of the anti-emetic efficacy of ondansetron and granisetron during bone marrow transplant. [Abstract]. *Blood*. 1998; 92:279a.
264. Orchard PJ, Rogosheske J, Burns L, i in. A prospective randomized trial of the anti-emetic efficacy of ondansetron and granisetron during bone marrow transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 1999; 5(6):386–393.
265. Paech MJ, Rucklidge MWM, Banks SL, i in. The efficacy and cost-effectiveness of prophylactic 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> receptor antagonists: tropisetron, ondansetron and dolasetron. *Anaesthesia and intensive care*. 2003; 31(1):11–17.
266. Palonosetron. RS 25259, RS 25259 197. *Drugs in R&D*. 1999; 2(4):251–252.
267. Pater JL, Lofters WS, Zee B, i in. The role of the 5-HT<sub>3</sub> antagonists ondansetron and dolasetron in the control of delayed onset nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1997; 8(2):181–185.
268. Perez E, Chawla SP, Kaywin P, i in. Efficacy and safety of oral granisetron versus IV ondansetron in prevention of moderately emetogenic chemotherapy- induced nausea and vomiting [Abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 1997; 16:43a.

269. Perez EA, Hesketh P, Sandbach J, i in. Comparison of single-dose oral granisetron versus intravenous ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy: a multicenter, double-blind, randomized parallel study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998; 16(2):754–760.
270. Perez EA, Lembersky B, Kaywin P, i in. Comparable safety and antiemetic efficacy of a brief (30-second bolus) intravenous granisetron infusion and a standard (15-minute) intravenous ondansetron infusion in breast cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *The cancer journal from Scientific American*. 1998; 4(1):52–58.
271. Perwitasari DA, Gelderblom H, Atthobari J, i in. Anti-emetic drugs in oncology: pharmacology and individualization by pharmacogenetics. *International journal of clinical pharmacy*. 2011; 33(1):33–43.
272. Pierce D, Allen A, Asgill C, i in. Tolerance and pharmacokinetics of 3 repeated intravenous 30 minute infusions of granisetron. *EUR J PHARMACOL*. 1990; 183(5):1858–1859.
273. Piraccini G, Gallagher S, Macchiocchi A. Palonosetron: a phase II dose ranging study to assess, over a 7 day period, the single dose pharmacokinetic profile of palonosetron in patients receiving highly emetogenic chemotherapy [Abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 2002; 21 (Pt 1):113a.
274. Poon RT, Chow LW. Comparison of antiemetic efficacy of granisetron and ondansetron in Oriental patients: a randomized crossover study. *British journal of cancer*. 1998; 77(10):1683–1685.
275. Rapoport B, Boice J, Brown C, i in. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic (MEC) or highly emetogenic (HEC) chemotherapies in patients with lung cancer. [Abstract]. *Eur J Cancer Suppl*. 2009; 7(2-3):519–520.
276. Regidor-Brandau P, Schindler A. Granisetron, a new and potent antiemetic agent in the treatment of chemotherapy-induced vomiting. *Arch Gynecol Obstet*. 1993; 254(1-4):1068–1070.
277. Riess H. Tropisetron (TRO) vs. Ondansetron (OND) in prophylaxis of chemotherapy-induced emesis (CIE). [Abstract no: 1178]. *European Journal of Cancer & Clinical Oncology*. 1993; 29A:S211.
278. Roila F, De Angelis V, Moretti G, i in. Ondansetron vs granisetron, both combined with dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced emesis. [Abstract]. *European Journal of Cancer*. 1995; 31:S256.
279. Roila F. Dexamethasone, granisetron, or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer. The Italian Group for Antiemetic Research. *The New England journal of medicine*. 1995; 332(1):1–5.
280. Roila F, De Angelis V, De Marinis F, i in. Ondansetron vs granisetron, both combined with dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced emesis. The Italian Group for Antiemetic research. [Abstract]. *Supportive Care in Cancer*. 1995; Suppl 3:337.
281. Roila F, Fatigoni S. New antiemetic drugs. *Annals of Oncology*. 2006; 17 (Suppl 2):i96–ii100.
282. Roila F, Warr D, Aapro M, i in. Delayed emesis: moderately emetogenic chemotherapy (single-day chemotherapy regimens only). *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2011; 19 Suppl 1:S57–62.
283. Saito M, Aogi K, Sekine I, i in. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *The lancet oncology*. 2009; 10(2):115–124.
284. Sancuso (Granisetron transdermal delivery system): A new formulation for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *P T*. 2008; 33 (10 PART 2):2–27.
285. Sapro R, Grote T, Cartmell A. Safety of palonosetron (RS-25259) compared with dolasetron in preventing acute and delayed moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): results of a phase III, randomized, controlled trial. [Abstract]. *Blood*. 2002; 100 (suppl 1):499b, Abstract 5582.
286. Segawa Y, Aogi K, Inoue K, i in. A phase II dose-ranging study of palonosetron in Japanese patients receiving moderately emetogenic chemotherapy, including anthracycline and cyclophosphamide-based chemotherapy. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009; 20(11):1874–1880.
287. Sharma A, Julka P, Rastogi A, i in. Assessment of efficacy, safety, and tolerability of aprepitant in adult patients with chemotherapy-induced vomiting. [Abstract]. *J Clin Oncol*. 2009; 27(15):e20729.
288. Shi Y, He X, Yang S, i in. Ramosetron versus ondansetron in the prevention of chemotherapy-induced gastrointestinal side effects: A prospective randomized controlled study. *Chemotherapy*. 2007; 53(1):44–50.
289. Shiu JR, Romanick M, Stobart K. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adolescents. *Pediatric blood & cancer*. 2009; 53(7):1357; author reply 1358.
290. Slabý J, Trněný M, Procházka B, i in. Antiemetic efficacy of three serotonin antagonists during high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in malignant lymphoma. *Neoplasma*. 2000; 47(5):319–322.
291. Smith J, Julius J, Jhingran A, i in. Safety and efficacy of granisetron transdermal delivery system versus oral granisetron for prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting in patients treated for gynecologic malignancies. [Abstract]. *Gynecol Oncol*. 2012; 125:120.

292. Spina M, Valentini M, Fedele P, i in. Randomized comparison of granisetron vs ondansetron in patients (pts) with HIV-related non-Hodgkin's lymphoma (HIV-NHL) receiving moderately emetogenic chemotherapy (CT) regimens [Abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 1995; 14:532.
293. Stewart L. A double-blind randomised trial of Granisetron + Dexamethasone (Dex) v Ondansetron + Dex in the treatment of cisplatin associated nausea and vomiting [Abstract]. *British Journal of Cancer*. 1996; 73:51.
294. Stiff P, Fox-Geiman M, Kiley K, i in. Aprepitant vs. placebo plus oral ondansetron and dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting associated with highly emetogenic preparative regimens prior to hematopoietic stem cell transplantation: A prospective, randomized double-blind phase III trial. [Abstract]. *Blood*. 2009; 114(22):
295. Stiff P, Fox-Geiman M, Kiley K, i in. A prospective, randomized double-blind phase III trial of aprepitant vs. placebo plus oral ondansetron and dexamethasone for the prevention of Nausea and Vomiting (N/V) associated with highly emetogenic preparative regimens prior to Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). [Abstract]. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16(2):S156.
296. Stiff PJ, Fox-Geiman MP, Kiley K, i in. Prevention of Nausea and Vomiting Associated with Stem Cell Transplant: Results of a Prospective, Randomized Trial of Aprepitant used with Highly Emetogenic Preparative Regimens. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012;
297. Stoltz R, Cyong J-C, Shah A, i in. Pharmacokinetic and safety evaluation of palonosetron, a 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in U.S. and Japanese healthy subjects. *Journal of clinical pharmacology*. 2004; 44(5):520–531.
298. Takahashi T, Nakamura Y, Tsuya A, i in. Pharmacokinetics of aprepitant and dexamethasone after administration of chemotherapeutic agents and effects of plasma substance P concentration on chemotherapy-induced nausea and vomiting in Japanese cancer patients. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2011; 68(3):653–659.
299. Tendas A, Niscola P, Cupelli L. Palonosetron versus ondansetron as prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A single centre experience. [Abstract]. *Bone marrow transplantation*. 2011; 46:S174.
300. Tian W, Wang Z, Zhou J, i in. Randomized, double-blind, crossover study of palonosetron compared with granisetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in a Chinese population. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2011; 28(1):71–78.
301. Tramèr MR, Reynolds DJ, Stoner NS, i in. Efficacy of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in radiotherapy-induced nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 1998; 34(12):1836–1844.
302. Tremont-Lukats IW, Teixeira GM. Comparison of Granisetron, ondansetron, and tropisetron in the prophylaxis of acute nausea and vomiting induced by cisplatin for the treatment of head and neck cancer. A randomized controlled trial. *Cancer*. 1996; 78(11):2450–2453.
303. Tremont-Lukats I, Bruera E, Gonzalez-Barboteo J. Neurokinin-1 receptor antagonists for prevention of chemotherapy-related nausea and vomiting in adults (Prolocol). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (4):1–8.
304. Tsavaris N, Kosmas C, Samarkos M, i in. Randomized comparative study of antiemetic activity of metoclopramide (M) vs ondansetron (Od) vs tropisetron vs granisetron (G) in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. [Abstract]. *Supportive Care in Cancer*. 1996; 4 Suppl:252.
305. Tsukada H, Hirose T, Yokoyama A, i in. Randomised comparison of ondansetron plus dexamethasone with dexamethasone alone for the control of delayed cisplatin-induced emesis. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2001; 37(18):2398–2404.
306. Uchida K, Akaza H, Hattori K, i in. Antiemetic efficacy of granisetron: a randomized crossover study in patients receiving cisplatin-containing intraarterial chemotherapy. *Japanese journal of clinical oncology*. 1999; 29(2):87–91.
307. Van Belle S. An NK1 antagonist versus a 5-HT<sub>3</sub> antagonist in patients receiving high dose cisplatin: comparison of the time course of acute emesis provides a rationale for combination therapy. [Abstract no: 1349]. *European Journal of Cancer*. 2001; 37:362.
308. Van Belle S, Lichinitser MR, Navari RM, i in. Prevention of cisplatin-induced acute and delayed emesis by the selective neurokinin-1 antagonists, L-758,298 and MK-869. *Cancer*. 2002; 94(11):3032–3041.
309. Vrabel M. Is ondansetron more effective than granisetron for chemotherapy-induced nausea and vomiting? A review of comparative trials. *Clinical journal of oncology nursing*. 2007; 11(6):809–813.
310. Walsh T, Morris AK, Holle LM, i in. Granisetron vs ondansetron for prevention of nausea and vomiting in hematopoietic stem cell transplant patients: results of a prospective, double-blind, randomized trial. *Bone marrow transplantation*. 2004; 34(11):963–968.
311. Wang J, Yang L, Cui C. [The clinical effect of Tropisetron in the prevention of nausea and vomiting induced by anti-cancer drugs]. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*. 2001; 23(3):251–253.
312. Warr DG, Street JC, Carides AD. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of phase 3 trial of aprepitant in patients receiving adriamycin-

- cyclophosphamide-based chemotherapy. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2011; 19(6):807–813.
313. Watters J, Riley M, Pedley I, i in. The development of a protocol for the use of 5-HT<sub>3</sub> antagonists in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2001; 13(6):422–426.
  314. Whitmore JB, Kris MG, Hesketh PJ, i in. Rationale for the use of a single fixed intravenous dolasetron dose for the prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. Pooled analysis of 14 clinical trials. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 1998; 6(5):473–478.
  315. Wickham R, Ferrans C, Shott S, i in. Control of nausea and vomiting (N&V) and quality of life (QOL): a randomized, double-blind, crossover trial of reduced dose intravenous (IV) ondansetron plus dexamethasone (ond + dex) and granisetron plus dexamethasone (gran + dex) [Abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 1998; 17:71a.
  316. Xie X, Zheng Z, Liu D, i in. [Effects of Nausea on prevention of gastrointestinal side effects caused by chemotherapeutic drugs]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2003; 83(13):1180–1182.
  317. Xu N, Cai J, Yu X. Single- dose Tropisetron for prevention of Cisplatin- induced emesis. *Chinese Journal of Clinical Oncology*. 1999; 26:675–677.
  318. Yağın S, Tekuzman G, Baltali E, i in. Serotonin receptor antagonists in prophylaxis of acute and delayed emesis induced by moderately emetogenic, single-day chemotherapy: a randomized study. *American journal of clinical oncology*. 1999; 22(1):94–96.
  319. Yang Y, Teng C, Zhou Q. Comparing the preventive effect of granisetron versus ondansetron (made in china) on chemotherapy-induced nausea and vomiting: report on a prospective multiple center randomized controlled trial. *Sichuan Medical Journal*. 2000;869–872.
  320. Yang J, Shu G, Han Q. Comparative study on granisetron and ondansetron in preventing the disorder of gastrointestinal tract induced by chemotherapy. *Hebei Medical Journal*. 2003; 25:422–423.
  321. Yang X, Zhang S. [A randomized control study on the clinical effects of ramosetron in prophylaxis of nausea and vomiting induced by cisplatin chemotherapy in patients with lung cancer]. *Zhongguo fei ai za zhi = Chinese journal of lung cancer*. 2005; 8(4):322–325.
  322. Yano S, Makino K, Nakamura H, i in. Comparative clinical study of the anti-emetic effects of oral ramosetron and injected granisetron in patients with malignant glioma undergoing ACNU chemotherapy. *Neurologia medico-chirurgica*. 2005; 45(6):294–298; discussion 298–299.
  323. Yoshizawa H, Saito M, Aogi K, i in. Palonosetron (PALO) is more effective than granisetron (g) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINIV) associated with cisplatin (CDDP) or anthracycline plus cyclophosphamide (AC/EC) based regimens: results of a phase III trial. PALO Japanese Cooperative Study Group [Abstract No. 894P]. *Annals of Oncology*. 2008; 19:257.
  324. Zeng XY, Wang AH, Liu YF, i in. Ramosetron for the management of chemotherapy-induced gastrointestinal events in patients with hematological malignancies. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*. 2001; 23(4):191–195.
  325. Zhang P, Sun Y, Zhang H. [A randomized trial of tropisetron in the prophylaxis of nausea and vomiting induced by chemotherapy]. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*. 1996; 18(2):154–156.
  326. Zhang S, Hu F, Yang X. A randomized trial of Zudan in the prophylaxis of chemotherapy induced nausea and vomiting. *Chinese Journal of Clinical Oncology*. 1999; 26:214–215.
  327. Zhang P, Feng F, He Y. [Nausea injection in the prophylaxis of gastrointestinal reaction induced by chemotherapeutic agents]. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*. 2000; 22(1):70–73.
  328. Zhang P, Feng F, He Y, i in. [Nausea disintegrating buccal tablet in the prevention of gastrointestinal reaction induced by anticancer drugs]. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*. 2002; 24(5):504–507.
  329. Zhang J, Liu Y, Teng Y, i in. [Preventive effects of ramosetron and granisetron in prevention of gastrointestinal reaction associated with chemotherapeutic agents: a comparative study]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2003; 83(23):2058–2060.
  330. Giglio A, Zatta S, Mota A, i in. Reducing the costs of chemotherapy antiemetic prophylaxis: results of a pilot single institution randomized double blind trial comparing standard dose ondansetron versus low dose granisetron. *Acta Oncologica Brasileira*. 2000; 20:121–126.



Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego PAL i.v. (+DEX) vs OND i.v. (+DEX) w populacji HEC.....	89
Tabela 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego APR+OND+DEX vs OND+DEX.....	91
Tabela 35. Wyniki elektrokardiograficzne przed i 30 min po podaniu PAL.....	94
Tabela 36. Wyniki analizy bezpieczeństwa po wielu cyklach CTH.....	96
Tabela 37. Charakterystyka odnalezionych przeglądów systematycznych.....	102
<b>[REDACTED]</b>	
<b>[REDACTED]</b>	
<b>[REDACTED]</b>	
<b>[REDACTED]</b>	
Tabela 42. Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad.....	135
Tabela 43. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	135
Tabela 44. Definicje epizodów wymiotów oraz nudności przyjęte w badaniach zakwalifikowanych do analizy głównej.....	162
<b>[REDACTED]</b>	
Tabela 46. Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań dodatkowo włączonych do analizy wrażliwości.....	166
Tabela 47. Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach dodatkowo włączonych do analizy wrażliwości.....	168
Tabela 48. Zestawienie schematów dawkowania leków przeciwwymiotnych w badaniach dodatkowo włączonych do analizy wrażliwości (podano dawki dobowe).....	170
Tabela 49. Zestawienie wszystkich badań włączonych do analizy wrażliwości ze wskazaniem prac, które zostały uwzględnione w analizie poszczególnych punktów końcowych.....	173
Tabela 50. Dodatkowe informacje nt. sposobu raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa w badaniach dla porównania APR+OND+DEX vs OND+DEX.....	176
Tabela 51. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa pochodzące z badań dla APR+OND+DEX vs OND+DEX.....	177
Tabela 52. Szczegółowe zestawienie ciężkich działań niepożądanych dla porównania APR+OND+DEX vs OND+DEX.....	181
Tabela 53. Opis badań w toku zidentyfikowanych na stronach Clinicaltrials.gov i EU Clinical Trials Register.....	192
Tabela 54. Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	193
Tabela 55. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej.....	201















[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 18.2. Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Tabela 42.  
Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad

Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu leczenia?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
<b>Suma</b>			

## 18.3. Formularze ekstrakcji danych z badania

Tabela 43  
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja		Kontrola		p <sup>a</sup>
				n	N	n	N	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

## 18.4. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

### 18.4.1. Chemioterapia o średnim potencjale emetogennym (MEC)

Gralla 2003 [63, 64]		
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania PAL i.v. u pacjentów poddawanych CTH. W badaniu uczestniczyły trzy grupy otrzymujące: PAL 0,25 mg, PAL 0,75 mg oraz OND 32 mg. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w tabeli zaprezentowano dane dla grup PAL 0,25 mg i OND 32 mg.		
Kryteria włączenia		
1) Wiek $\geq$ 18 r.ż.; 2) Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony nowotwór złośliwy; 3) Pacjenci nie stosujący lub stosujący wcześniej CTH (doświadczający uprzednio nudności o maksymalnie umiarkowanym nasileniu); 4) Planowane otrzymanie MEC, obejmujące dowolną dawkę karboplatyny, epirubicyny, idarubicyny, ifosfamid, irinotekanu lub mitoksantronu, metotreksat w dawce $>250$ mg/m <sup>2</sup> , CCLP $<1500$ mg/m <sup>2</sup> , doksorubicyny $>25$ mg/m <sup>2</sup> lub CIS $<50$ mg/m <sup>2</sup> (1–4 godz. infuzji); 5) Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby, nerek lub sercowo-naczyniowymi mogli zostać włączeni do badania według uznania badacza.		
Kryteria wyłączenia		
1) Niezdolność do zrozumienia i współpracy w procedurach związanych z uczestnictwem w badaniu; 2) Przyjęcie dowolnego leku przeciwwymiotnego (w tym CS) 24 godz. przed i w ciągu 5 dni trwania badania; 3) Udokumentowane napady drgawkowe wymagające przyjmowania leków przeciwdrgawkowych (chyba że pacjent jest stabilny klinicznie, bez napadów); 4) Wymioty, odruchy wymiotne lub nudności 2-3 stopnia wg NCI-CTC 24 godz. przed rozpoczęciem CTH; 5) Planowana RTH nadbrzusza lub czaszki w dniach 2-6.		
POPULACJA	PAL 0,25 mg i.v.	OND 32 mg i.v.
Liczebność grup <sup>a</sup>	189	185
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	56,1 (11,7)	55,3 (10,8)
Kobiety	71,4%	71,9%
Skala Karnofsky'ego: średnia (SD)	88,9% (9,6)	88,5% (10,9)
Spożycie alkoholu: brak / rzadko / okazjonalnie / regularnie	47,1% / 39,7% / 7,9% / 4,8%	42,2% / 39,5% / 12,4% / 5,9%
Lokalizacja nowotworu <sup>b</sup>	piers: 57%, płuco: 11%, okrężnica/odbył/żołądek: 10%, pęcherz moczowy: 5%, inne: 17%	
Wcześniejsza CTH	59,8%	57,8%
Stopień emetogenności: HEC / MEC	0% / 100%	0% / 100%
Typ CTH <sup>b</sup>	CIS: 18%, CCLP: 63%, doksorubicyna: 48%, metotreksat: 16%, karboplatyna: 12%	
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	Pojedyncza dawka PAL i.v. 0,25 mg 30 min. przed CTH	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	Pojedyncza dawka OND i.v. 32 mg 30 min. przed CTH	
Stosowanie kortykosteroidów	Niedozwolone	
Okres obserwacji	15 dni (30 dni dla SAE)	
Okresy raportowania wyników skuteczności	0–24 godz., 24–120 godz., 0–120 godz.	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	Non-inferiority	
I <sup>o</sup> punkt końcowy	CR po 24 godz.	



Gralla 2003 [63, 64]	
<b>Randomizacja (2 pkt.)</b>	TAK, z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego TriaLine® i stratyfikacją ze względu na płeć i wcześniejsze stosowanie CTH
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Prawidłowe
<b>Zaślepienie (2 pkt.)</b>	TAK, podwójne z maskowaniem
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek; w odniesieniu do 1° PK zaplanowano także analizę PP; Bezpieczeństwo: zgodnie z faktycznie przyjętym leczeniem, w odniesieniu do pacjentów, dla których dostępne były dane.
<b>Utrata z badania (1 pkt.)</b>	Wykluczenie z analizy (nieotrzymanie badanych leków): PAL: 3/192 (1,6%); OND: 3/188 (1,6%) Utrata z badania: PAL: 1/189 (0,5%; decyzja pacjenta: 1) OND: 2/185 (1,1%; decyzja pacjenta: 1, SAE: 1).
<b>Ocena w skali Jadad</b>	5/5
<b>Sponsor badania</b>	Helsinn Healthcare, SA, Lugano, Szwajcaria
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR (brak wymiotów i konieczności zastosowania RM)</li> <li>• CC (brak wymiotów, konieczności zastosowania RM oraz co najwyżej łagodne nudności)</li> <li>• czas do niepowodzenia leczenia (wystąpienie wymiotów lub konieczność zastosowania RM)</li> <li>• wymioty (brak, liczba epizodów, czas do wystąpienia), stosowanie RM,</li> <li>• nudności (brak, nasilenie w skali Likert),</li> <li>• satysfakcja z leczenia (w skali VAS),</li> <li>• jakość życia (FLIE),</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

a) Liczba pacjentów uwzględniona w analizie danych.

b) Wyniki dla pacjentów ze wszystkich grup uczestniczących w badaniu: PAL 0,25 mg, PAL 0,75 mg i OND 32 mg.

Boccia 2013 [65]		
<p>Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania różnych dawek i sposobów podania PAL oraz wpływu jednocześnie stosowanego DEX u pacjentów poddawanych CTH.</p> <p>W badaniu uczestniczyły cztery grupy otrzymujące: PAL 0,25 mg p.o., PAL 0,50 mg p.o., PAL 0,75 mg p.o. oraz PAL 0,25 mg i.v. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w tabeli zaprezentowano dane dla grup: PAL 0,50 mg p.o. i PAL 0,25 mg i.v.</p>		
<b>Kryteria włączenia</b>		
<p>1) Wiek <math>\geq</math> 18 r.ż.; 2) Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony nowotwór złośliwy; 3) Pacjenci stosujący lub niestosujący wcześniej CTH; 4) <math>\geq</math>50% w skali sprawności Karnofsky'ego; 5) Zaplanowane otrzymanie pojedynczej i.v. dawki MEC (w tym dowolnej dawki: oxilaplatyny, karboplatyny, epirubicyny, idarubicyny, doksorubicyny, ifosfamid, irinotekanu, daunorubicyny, CCCLP <math>&lt;</math>1500 mg/m<sup>2</sup> lub cytarabiny <math>&gt;</math> 1 g/m<sup>2</sup>); 6) Stosowanie skutecznych środków antykoncepcyjnych i negatywny wynik testu ciążowego przed rozpoczęciem badania, w przypadku kobiet w wieku rozrodczym.</p>		
<b>Kryteria wyłączenia</b>		
<p>1) Stosowanie komercyjnie dostępnego PAL i.v. w dawce 0,25 mg w czasie 2 tyg. przed przystąpieniem do badania; 2) Zaplanowane otrzymanie dowolnej dawki HEC i.v lub p.o., RTH nadbrzusza lub czaszki, napromieniowania całego ciała w 1-5 dniu badania; 3) Zaplanowane otrzymanie LEC (np. docetakselu, paklitakselu lub pemetreksedu) w 1-5 dniu badania, jeżeli w opinii badacza mogłoby to wpłynąć na konieczność zastosowania dodatkowych leków przeciwwymiotnych; 4) Znane zaburzenia czynności wątroby, nerek, zaburzenia sercowo-naczyniowe lub predyspozycje do zaburzeń przewodzenia w sercu (w tym wydłużony QTc), które w opinii badacza wykluczają pacjenta z badania.</p>		
<b>POPULACJA</b>	<b>PAL 0,50 mg p.o.<sup>a</sup></b>	<b>PAL 0,25 mg i.v.<sup>a</sup></b>
<b>Liczebność grup<sup>b</sup></b>	160	162
<b>Średni wiek pacjentów w latach (SD)</b>	56,1 (12,3)	57,7 (12,7)
<b>Kobiety</b>	73,8%	72,2%

<b>Boccia 2013 [65]</b>		
<b>Skala Karnofsky'ego</b>	≥50%	
<b>Spożycie alkoholu: brak / rzadko / okazjonalnie / regularnie</b>	53,8% / 25,6% / 16,9% / 3,8%	58,0% / 21,0% / 19,1% / 1,9%
<b>Lokalizacja nowotworu</b>	piers: 51,3% 52,5%, okrężnica: 5,0% vs 4,3%, płuco: 5,0% vs 7,4%	
<b>Wcześniejsza CTH</b>	43,1%	40,7%
<b>Stopień emetogenności: HEC / MEC</b>	0% / 100%	0% / 100%
<b>Typ CTH</b>	bd	
<b>SCHEMAT BADANIA</b>		
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	Pojedyncza dawka PAL 0,50 mg p.o. przed CTH	
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	Pojedyncza dawka PAL 0,25 mg i.v. przed CTH	
<b>Stosowanie kortykosteroidów</b>	Dozwolone, pojedyncza dawka DEX 8 mg i.v. pierwszego dnia: 49,1% vs 50,3%.	
<b>Okres obserwacji</b>	5 dni	
<b>Okresy raportowania wyników skuteczności</b>	0–24 godz., 24–120 godz., 0–120 godz.	
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>		
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTM)</b>	IIA	
<b>Zaprojektowane celem wykazania</b>	<i>Non-inferiority</i>	
<b>I<sup>o</sup> punkt końcowy</b>	CR po 24 godz.	
<b>Randomizacja (1 pkt.)</b>	TAK, ze stratyfikacją ze względu na płeć i wcześniejsze stosowanie CTH; dodatkowo w obrębie każdej z grup przeprowadzono randomizację (1:1) ze względu na jednoczesne stosowanie DEX lub PLC.	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Niejasne	
<b>Zasłepienie (2 pkt.)</b>	Tak, podwójne z maskowaniem	
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH (co najmniej MEC) i badany lek; Bezpieczeństwo: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali badany lek.	
<b>Utrata z badania (0 pkt.)</b>	Wykluczenie z analizy 12 pacjentów łącznie ze wszystkich grup (nieotrzymanie badanych leków). Utrata z badania: niejasne.	
<b>Ocena w skali Jadad</b>	3/5	
<b>Sponsor badania</b>	Helsinn Healthcare, SA, Lugano, Szwajcaria <sup>c</sup>	
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR (brak wymiotów i konieczności zastosowania leczenia RM),</li> <li>• CC (brak wymiotów, brak konieczności zastosowania RM oraz co najwyżej łagodna nudność),</li> <li>• brak konieczności zastosowania RM,</li> <li>• wymioty (brak, czas do wystąpienia),</li> <li>• nudności (brak, nasilenie w skali Likert),</li> <li>• satysfakcja z leczenia,</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	

a) Dodatkowo w obrębie każdej z grup pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do otrzymania DEX 8 mg i.v. lub PLC.

b) Liczba pacjentów uwzględniona w analizie danych.

c) Informacja pochodzi z rejestru badań EU Clinical Trials Register.

## 18.4.2. Chemioterapia o wysokim potencjale emetogennym (HEC)

### 18.4.2.1. PAL vs OND

Aapro 2006 [66, 67]		
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania PAL i.v. u pacjentów poddawanych CTH. W badaniu uczestniczyły trzy grupy otrzymujące: PAL 0,25 mg, PAL 0,75 mg oraz OND 32 mg. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w tabeli zaprezentowano dane dla grup PAL 0,25 mg i OND 32 mg.		
Kryteria włączenia		
1) Wiek $\geq$ 18 r.z.; 2) Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony nowotwór złośliwy; 3) Pacjenci stosujący lub niestosujący wcześniej CTH; 4) $\geq$ 50% w skali sprawności Karnofsky'ego; 5) Zaplanowane otrzymanie pojedynczej dawki HEC (np. CIS $\geq$ 60 mg/m <sup>2</sup> , CCLP >1500 mg/m <sup>2</sup> , karmustyny >250 mg/m <sup>2</sup> , dakarbazyny lub chlormetyny) dnia 1; 6) Pacjenci ze znanymi zaburzeniami czynności wątroby, nerek lub sercowo-naczyniowymi oraz pacjenci, którzy doświadczyli co najwyżej łagodnych nudności po dotychczasowej CTH, mogli zostać włączeni do badania według uznania badacza.		
Kryteria wyłączenia		
1) Otrzymanie lub zaplanowanie otrzymania dowolnego leku przeciwwymiotnego w ciągu 24 godz. przed rozpoczęciem badania i przez 5 dni jego trwania; 2) Wystąpienie 24 godz. przed CTH wymiotów, odruchów wymiotnych lub nudności 2-3 stopnia wg NCI-CTC; 3) Trwające wymioty o dowolnej organicznej etiologii lub umiarkowane/poważne nudności lub wymioty po dotychczasowej CTH; 4) Czynne napady drgawkowe, wymagające stosowania leków przeciwdrgawkowych; 5) Planowane podanie dowolnego chemioterapeutyku o potencjale emetogennym $\geq$ 4 lub RTH nadbrzusza lub czaszki pomiędzy dniem 2 a 6 (w dniach 2-6 dozwolona była CTH o umiarkowanym potencjale emetogennym, tj. $\leq$ 3 w skali Hesketh); 6) Przeciwwskazania do stosowania antagonistów receptorów 5-HT3.		
POPULACJA	PAL 0,25 mg i.v.	OND 32 mg i.v.
Liczebność grup <sup>a</sup>	223	221
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	53,4 (13,7)	50,9 (14,2)
Kobiety	51,6%	51,1%
Skala Karnofsky'ego: średnia (SD)	88,4% (11,0)	90,1% (10,3)
Spożycie alkoholu: brak / rzadko / okazjonalnie / regularnie	51,6% / 24,2% / 17,5% / 6,7%	52,5% / 26,2% / 15,8% / 5,4%
Lokalizacja nowotworu	jajnik: 16,9% vs 17,5%, płuco: 15,6% vs 14,8%, ziarnica Hodgkina: 10,2% vs 7,6%, żołądek: 4,0% vs 6,3%, piers: 5,8% vs 6,3%	
Wcześniejsza CTH	40,4%	40,7%
Stopień emetogenności: HEC / MEC	100% / 0%	100% / 0%
Typ CTH	CIS $\geq$ 60 mg/m <sup>2</sup> : 82,5% vs 81,9%, CCLP >1500 mg/m <sup>2</sup> : 25,6% vs 26,7%, dakarbazyna: 12,6% vs 13,6%	
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	Pojedyncza dawka PAL i.v. 0,25 mg 30 min. przed CTH	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	Pojedyncza dawka OND i.v. 32 mg, 30 min. przed CTH	
Stosowanie kortykosteroidów	Opcjonalnie; pojedyncza dawka DEX i.v. 20 mg, 15 min. przed CTH: 67,3% vs 66,5%	
Okres obserwacji	15 dni	
Okresy raportowania wyników skuteczności	0–24 godz.; 24–120 godz.; 0–120 godz.	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	

<b>Apro 2006 [66, 67]</b>	
<b>Zaprojektowane celem wykazania</b>	<i>Non-inferiority</i>
<b>I<sup>o</sup> punkt końcowy</b>	CR po 24 godz.
<b>Randomizacja (2 pkt.)</b>	TAK, z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego TrialLine <sup>®</sup> i stratyfikacją ze względu na stosowanie DEX, płeć, wcześniejsze stosowanie CTH
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Prawidłowe
<b>Zaślepienie (2 pkt.)</b>	TAK, podwójne z maskowaniem
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek; z analizy wykluczono także 6 pacjentów ze zdyskwalifikowanego ośrodka badawczego; Bezpieczeństwo: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek oraz którzy przeszli co najmniej jedną ocenę bezpieczeństwa po leczeniu.
<b>Utrata z badania (1 pkt.)</b>	Wykluczenie z analizy: PAL: 6/229 (2,6%; nieprzyjęcie badanego leku: 4, zdyskwalifikowanie ośrodka: 2), OND: 5/226 (2,2%; nieprzyjęcie badanego leku: 3, zdyskwalifikowanie ośrodka: 2) Utrata z badania: PAL: 13/225 (5,8%; decyzja pacjenta: 6, SAE: 2, utrata z okresu obserwacji: 3, naruszenie kryteriów wyłączenia: 1) OND: 6/223 (2,7%; decyzja pacjenta: 2, SAE: 2, utrata z okresu obserwacji 1, inne: 1).
<b>Ocena w skali Jadad</b>	5/5
<b>Sponsor badania</b>	Badanie wsparte przez Helsinn Healthcare, SA, Lugano, Szwajcaria
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR (brak wymiotów i konieczności zastosowania RM),</li> <li>• CC (brak wymiotów, konieczności zastosowania RM oraz co najwyżej łagodne nudności),</li> <li>• czas do niepowodzenia leczenia (wystąpienie wymiotów lub konieczność zastosowania RM),</li> <li>• wymioty (brak, liczba epizodów, czas do wystąpienia),</li> <li>• stosowanie RM,</li> <li>• nudności (brak, nasilenie w skali Likert),</li> <li>• jakość życia (FLIE),</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

a) Liczba pacjentów uwzględniona w analizie danych.

### 18.4.2.2. PAL vs inne RA 5-HT3 RA

#### Eisenberg 2003 [68]

Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania PAL i.v. u pacjentów poddawanych CTH.  
W badaniu uczestniczyły trzy grupy otrzymujące: PAL 0,25 mg, PAL0,75 mg oraz DOL 100 mg. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w tabeli zaprezentowano dane dla grup PAL 0,25 mg i DOL(100 mg).

#### Kryteria włączenia

1) Wiek  $\geq 18$  r.ż.; 2) Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony nowotwór złośliwy; 3) Wcześniejsze stosowanie lub niestosowanie CTH; 4)  $\geq 50\%$  w skali sprawności Karnofsky'ego; 5) Zaplanowane otrzymanie pojedynczej dawki MEC<sup>a</sup> (np. dowolna dawka karboplatyny, epirubicyny, idarubicyny, ifosfamid, iryrotekanu lub mitoksantronu lub metotreksatu  $>250$  mg/m<sup>2</sup>, CCLP  $<1500$  mg/m<sup>2</sup>, doksorubicyny  $>25$  mg/m<sup>2</sup> lub CIS  $\leq 50$  mg/m<sup>2</sup>) pierwszego dnia badania, podawanej przez 1-4 godz.; 6) Stosowanie skutecznych środków antykoncepcyjnych i negatywny wynik testu ciążowego w chwili rozpoczynania badania, w przypadku kobiet w wieku rozrodczym; 7) Pacjenci z niewydolnością wątroby, nerek lub sercowo-naczyniową dopuszczeni jedynie za zgodą badacza; 8) Pacjenci, którzy doświadczyli co najwyżej łagodnych nudności po wcześniejszej CTH, mogli zostać włączeni do badania za zgodą badacza.

#### Kryteria wyłączenia

1) Niezdolność do rozumienia i stosowania się do procedur związanych z uczestnictwem w badaniu; 2) Przyjmowanie badanych leków  $\leq 30$  dni przed przystąpieniem do badania; 3) Zaplanowane otrzymanie innego leku o aktywności przeciwwymiotnej 24 godz. przed i do 5 dni po otrzymaniu CTH; 4) Czynne napady drgawkowe, wymagające stosowania leków przeciwdrgawkowych chyba, że pacjent jest klinicznie stabilny; 5) Wymioty, odruchy wymiotne lub nudności 2-3 stopnia wg NCI-CTC  $\leq 24$  godz. przed CTH; 6) Trwające wymioty dowolnego organicznego pochodzenia; 7) Umiarkowane/poważne nudności i wymioty po wcześniejszej CTH; 8) Zaplanowane otrzymanie HEC (np. chlormetyny, dakarbazyny lub streptozotocyny, lomustyny  $>60$  mg/m<sup>2</sup>, karmustyny  $\geq 250$  mg/m<sup>2</sup> lub innej CTH o potencjale emetogennym wynoszącym 5); 9) Zaplanowane otrzymanie CTH o potencjale emetogennym  $\geq 3$  w 2-6 dniu badania; 10) Przeciwwskazania do stosowania antagonistów receptorów 5-HT3; 11) Wcześniejszy udział w innym badaniu z udziałem PAL (RS-25259; Syntex, Palo Alto, CA); 12) Początkowe QTc  $>500$  ms.

POPULACJA	PAL 0,25 mg i.v.	DOL 100 mg i.v.
Liczebność grup <sup>b</sup>	189	191
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	53,3 (13,1)	53,6 (12,7)
Kobiety	82,0%	81,7%
Skala Karnofsky'ego	$\geq 50\%$	
Spożycie alkoholu: brak / rzadko / okazjonalnie / regularnie	65,6% / 13,2% / 16,4% / 4,8%	70,2% / 12,6% / 10,5% / 6,8%
Lokalizacja nowotworu <sup>c</sup>	pierz: 64%, płuco: 8%, chłoniak niezziarnicy: 4%	
Wcześniejsza CTH	34,4%	34,6%
Stopień emetogenności HEC / MEC	63,5% (AC/EC) / 36,5%	69,1% (AC/EC) / 30,9%
Typ CTH	AC/EC: 63,5% vs 69,1%, oparta na karboplatynie: 15,9% vs 13,6%, oparta na CCLP $<1500$ mg/m <sup>2</sup> : 5,8% vs 5,8%, CIS $\leq 50$ mg/m <sup>2</sup> : 7,4% vs 3,7%, inne: 7,4% vs 7,9%	

#### SCHEMAT BADANIA

Schemat leczenia w grupie badanej	Pojedyncza dawka PAL i.v. 0,25 mg 30 min. przed CTH
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	Pojedyncza dawka DOL i.v. 100 mg 30 min. przed CTH
Stosowanie kortykosteroidów	Po wprowadzeniu zmian w protokole badania: opcjonalnie pojedyncza dawka DEX i.v. 20 mg (ewentualnie DEX p.o. 20 mg lub MTP i.v. 125 mg) 15 min. przed CTH: 5,8% vs 4,2%
Okres obserwacji	15 dni (30 dni dla SAE)
Okresy raportowania wyników dla skuteczności	0–24 godz., 24–120 godz., 0–120 godz.

#### OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
--------------------------------	-----

<b>Eisenberg 2003 [68]</b>	
<b>Zaprojektowane celem wykazania</b>	<i>Non-inferiority</i>
<b>I<sup>o</sup> punkt końcowy</b>	CR po 24 godz.
<b>Randomizacja (2 pkt.)</b>	TAK, z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego i stratyfikacją ze względu na płęć, wcześniejsze stosowanie CTH oraz stosowanie CS
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Prawidłowe
<b>Zaślepienie (1 pkt.)</b>	Tak, podwójne, brak opisu metody
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek; w odniesieniu do I <sup>o</sup> PK, danych demograficznych i charakterystyk wyjściowych zaplanowano także analizę PP. Bezpieczeństwo: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek oraz którzy przeszli co najmniej jedną ocenę bezpieczeństwa po leczeniu.
<b>Utrata z badania (0 pkt.)</b>	Wykluczenie z analizy: 23 pacjentów <sup>d</sup> (9 - nieotrzymanie badanego leku, 1 - otrzymanie CTH o niskim potencjale emetogennym, 13 - pacjenci ze zdyskwalifikowanego ośrodka) Utrata z badania: niejasne.
<b>Ocena w skali Jadad</b>	3/5
<b>Sponsor badania</b>	Helsinn Healthcare SA
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR (brak wymiotów i konieczności zastosowania RM),</li> <li>• CC (brak wymiotów i konieczności zastosowania RM oraz co najwyżej łagodna nudność),</li> <li>• czas do niepowodzenia leczenia (wystąpienie wymiotów lub konieczność zastosowania RM),</li> <li>• wymioty (brak, liczba epizodów, czas do wystąpienia),</li> <li>• stosowanie RM,</li> <li>• nudności (nasilenie w skali Likerta),</li> <li>• satysfakcja z leczenia,</li> <li>• jakość życia (FLIE)<sup>e</sup>,</li> <li>• profil bezpieczeństwa<sup>e</sup>.</li> </ul>

a) W dniu dzisiejszym schematy AC/EC są traktowane jako HEC.

b) Liczba pacjentów uwzględniona w analizie danych.

c) Dane dla populacji pacjentów ze wszystkich grup uczestniczących w badaniu (PAL 0,25 mg + PAL 0,75 mg + DOL 100 mg).

d) Liczba wykluczeń z analizy podana łącznie dla pacjentów ze wszystkich badanych grup.

e) Danych dla tego punktu końcowego nie przedstawiono w publikacji; informacja o planowaniu przeprowadzenia analizy dla tego punktu końcowego pochodzi z opisu metodyki badania.

### 18.4.2.3. Porównania pozostałych 5-HT3 RA pomiędzy sobą

<b>Audhuy 1996 [69]</b>			
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania DOL i.v. u pacjentów poddawanych CTH. W badaniu uczestniczyły trzy grupy otrzymujące DOL 1,8 mg/kg, DOL 2,4 mg/kg oraz GRA 3 mg.			
<b>Kryteria włączenia</b>			
1) Wiek > 18 r.z.; 2) Histologicznie potwierdzony nowotwór złośliwy; 3) $\geq 50\%$ w skali sprawności Karnofsky'ego; 4) Zaplanowane otrzymanie CTH z podaniem w pierwszej kolejności CIS w dawce $\geq 80$ mg/m <sup>2</sup> (podawanej nie dłużej niż 3 godz.); 5) Wcześniejsze stosowanie lub niestosowanie CTH; 6) Parametry laboratoryjne w normie lub adekwatne do pierwotnej choroby pacjenta.			
<b>Kryteria wyłączenia</b>			
1) Poważna choroba neurologiczna lub psychiczna w wywiadzie (z wyjątkiem a alkoholizmu); 2) Niewydolność serca, arytmia wymagająca leczenia, blok przedsionkowo-komorowy serca >1 stopnia, kardiotoksyczność spowodowana skumulowanymi dawkami antracyklin lub antracenodionów; nieprawidłowy poziom potasu lub wapnia w surowicy, istotna klinicznie choroba wątroby; 3) Przyjmowanie badanych leków przeciwwymiotnych w ciągu 21 dni przed badaniem; 4) Inna CTH 72 godz. przed podaniem CIS; 5) Przyjmowanie leków mogących wpłynąć na interpretację wyników badania; 6) Wymioty lub nudności o nasileniu 2-4 w skali Southwest Oncology Group (SWOG) lub wymioty o etiologii narządowej 24 godz. przed rozpoczęciem CTH; 6) Kobiety w ciąży lub niestosujące adekwatnej antykoncepcji; 7) Masa ciała >83 kg (z uwagi na problemy w przeprowadzeniu zaślepienia).			
POPULACJA	DOL <sup>a</sup> 1,8 mg/kg i.v.	DOL <sup>a</sup> 2,4 mg/kg i.v.	GRA 3 mg i.v.
Liczebność grup <sup>b</sup>	163	161	150
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	54 (11)	54 (13)	56 (12)
Kobiety	36%	32%	33%
Skala Karnofsky'ego: średnia (SD)	85% (11%)	86% (11%)	85% (11%)
Spożycie alkoholu	bd	bd	bd
Lokalizacja nowotworu <sup>c</sup>	głowa i szyja: 36%, płuco: 15%, układ pokarmowy: 14%, kobiecy układ rozrodczy: 14%, inne: 21%		
Wcześniejsza CTH	41%	39%	40%
Stopień emetogenności: HEC / MEC	100% / 0%	100% / 0%	100% / 0%
Typ CTH (%)	CIS $\geq 80$ mg/m <sup>2</sup> : 100%		
<b>SCHEMAT BADANIA</b>			
Schemat leczenia w grupie badanej	Pojedyncza dawka DOL i.v. 1,8 mg/kg lub 2,4 mg/kg 30 min przed CIS		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	Pojedyncza dawka GRA i.v. 3 mg 30 min. przed CIS		
Stosowanie kortykosteroidów	Brak danych		
Okres obserwacji	24 godz.		
Okresy raportowania wyników skuteczności	0–24 godz.		
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority / equivalence		
I <sup>o</sup> punkt końcowy	CR po 24 godz.		
Randomizacja (1 pkt.)	TAK, ze stratyfikacją ze względu na płeć i wcześniejsze stosowanie CTH		
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne		
Zaślepienie (2 pkt.)	TAK, podwójne z maskowaniem		

<b>Audhuy 1996 [69]</b>	
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali badany lek Bezpieczeństwo: j.w.
<b>Utrata z badania (0 pkt.)</b>	Brak danych nt. utraty z badania; z analizy danych wykluczono 2 pacjentów, którzy nie otrzymali badanego leku (brak informacji, do którego z ramion zostali oni przypisani w procesie randomizacji)
<b>Ocena w skali Jadad</b>	3/5
<b>Sponsor badania</b>	Badanie wsparte przez Hoechst Marion Roussel Inc.
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR (brak wymiotów i konieczności zastosowania RM),</li> <li>• znaczna odpowiedź na leczenie (<i>major response</i>; 1 lub 2 epizody wymiotów, bez konieczności zastosowania RM w ciągu 24 godz. od CTH),</li> <li>• niepowodzenie leczenia (<math>\geq 3</math> epizody wymiotów lub konieczność zastosowania RM w ciągu 24 godz. od CTH; do tej kategorii klasyfikowano także pacjentów, dla których nie dokonano oceny skuteczności w ciągu 23,5 godz. od CTH),</li> <li>• czas do pierwszego epizodu wymiotów lub zastosowania RM</li> <li>• nudności (brak, nasilenie w skali VAS, czas do wystąpienia),</li> <li>• satysfakcja z leczenia w ocenie pacjenta (w skali VAS) skuteczność leczenia w ocenie badacza (skala Likert),</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

a) Metanosulfonian dolasetronu: dawka 1,8 mg/kg odpowiada 1,3 mg/kg, natomiast dawka 2,4 mg/kg odpowiada 1,8 mg/kg dolasetronu.

b) Liczba pacjentów uwzględniona w analizie danych.

c) Wyniki łącznie dla pacjentów ze wszystkich grup uczestniczących w badaniu: DOL 1,8 mg/kg, DOL 2,4 mg/kg oraz GRA 3 mg.

<b>Hesketh 1996 [70]</b>			
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania DOL i.v. u pacjentów poddawanych CTH. W badaniu uczestniczyły trzy grupy otrzymujące: DOL 1,8 mg/kg, DOL 2,4 mg/kg oraz OND 32 mg.			
<b>Kryteria włączenia</b>			
1) Wiek $\geq 18$ r.ż.; 2) Histologicznie potwierdzony nowotwór złośliwy; 3) $\geq 50\%$ w skali sprawności Karnofsky'ego; 3) CTH obejmująca CIS w dawce $\geq 70$ mg/m <sup>2</sup> oraz niestosowanie wcześniejszej CTH opartej na związkach platyny			
<b>Kryteria wyłączenia</b>			
1) Poważna choroba neurologiczna lub psychiczna w wywiadzie (z wyjątkiem a alkoholizmu); 2) Niewydolność serca, kardiomiopatia, blok przedsionkowo-komorowy serca $> 1$ stopnia, istniejący całkowity blok odnogi pęczka Hisa lub przyjmowanie leków antyarytmicznych, istotna klinicznie choroba wątroby, istotne nieprawidłowości w poziomie elektrolitów; 3) Wymioty po uprzednio stosowanej CTH; 4) Kobiety w ciąży lub niestosujące adekwatnej antykoncepcji; 5) Wymioty lub znaczne nudności 24 godz. przed CTH; 6) Stosowanie innych leków o potencjale przeciwwymiotnym 24 godz. przed CTH lub w czasie badania (DEX dozwolony wyłącznie w ramach RM); 7) Terapia benzodiazepinami z wyjątkiem: alprazolamu (rozpoczętego 48 godz. przed badaniem, midazolamu (przyjętego 24 godz. przed, ale nie w czasie trwania badania), temazepamu lub triazolamu (24 godz. przed i w czasie badania); lorazepam nie był dozwolony 24 godz. przed i w czasie trwania badania, chyba że w ramach RM.			
POPULACJA	DOL <sup>a</sup> 1,8 mg/kg i.v.	DOL <sup>a</sup> 2,4 mg/kg i.v.	OND 32 mg i.v.
Liczebność grup	198	205	206
Mediana wieku pacjentów w latach [zakres]	62,0 [20-84]	62,0 [25-81]	62,0 [28-85]
Kobiety	35,9%	37,1%	41,3%
Skala Karnofsky'ego: średnia (SD)	90,0% (10,7)	90,0% (10,6)	90,0% (11,8)
Spożycie alkoholu: $< 5$ razy/dzień	82,3	87,8	81,1
Lokalizacja nowotworu	płuco: 56,1% vs 56,6% vs 51,0%, żołądek/jelita: 11,6% vs 7,8% vs 12,6%, kobiecego układu rozrodczego: 9,1% vs 9,8% vs 11,7%, głowa/szyja: 11,1% vs 10,7% vs 10,7%, inne: 12,1% vs 15,1% vs 14,1%		
Wcześniejsza CTH	7,6%	9,3%	7,8%



<b>Hesketh 1996 [70]</b>	
<b>Stopień emetogenności HEC / MEC</b>	100% / 0%                      100% / 0%                      100% / 0%
<b>Typ CTH</b>	CIS $\geq 70$ mg/m <sup>2</sup> : 100%
<b>SCHEMAT BADANIA</b>	
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	Pojedyncza dawka DOL i.v. 1,8 mg/kg lub DOL i.v. 2,4 mg/kg 30 min przed CIS
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	Pojedyncza dawka OND i.v. 32 mg 30 min przed CIS <sup>b</sup>
<b>Stosowanie kortykosteroidów</b>	Niedozwolone (wyłącznie w ramach RM)
<b>Okres obserwacji</b>	24 godz.
<b>Okresy raportowania wyników skuteczności</b>	0–24 godz.
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTM)</b>	IIA
<b>Zaprojektowane celem wykazania</b>	<i>Equivalence</i>
<b>I<sup>o</sup> punkt końcowy</b>	Odpowiedź na leczenie po 24 godz.
<b>Randomizacja (1 pkt.)</b>	TAK, ze stratyfikacją ze względu na planowaną dawkę CIS (<91 mg/m <sup>2</sup> oraz $\geq 91$ mg/m <sup>2</sup> )
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Prawidłowe, za ukrycie kodu odpowiedzialny był farmaceuta
<b>Zaślepienie (2 pkt.)</b>	TAK, podwójne; identycznie wyglądające roztwory stosowanych leków
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność: ITT; zaplanowano także analizę PP; Bezpieczeństwo: ITT
<b>Utrata z badania (1 pkt.)</b>	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie
<b>Ocena w skali Jadad</b>	4/5
<b>Sponsor badania</b>	Badanie wsparte przez Hoechst Marion Roussel, Kansas City, MO
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR (brak wymiotów i konieczności zastosowania RM w ciągu 24 godz. od CTH),</li> <li>• znaczna odpowiedź na leczenie (<i>major response</i>; 1 lub 2 epizody wymiotów, bez konieczności zastosowania RM w ciągu 24 godz. od CTH),</li> <li>• niepowodzenie leczenia (<math>\geq 3</math> epizody wymiotów lub konieczność zastosowania RM w ciągu 24 godz. od CTH),</li> <li>• czas do pierwszego epizodu wymiotów lub zastosowania RM, stosowanie RM,</li> <li>• nasilenie nudności (w skali VAS),</li> <li>• satysfakcja z leczenia w ocenie pacjenta (w skali VAS),</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

a) Metanosulfonian dolasetronu: dawka 1,8 mg/kg odpowiada 1,3 mg/kg natomiast dawka 2,4 mg/kg odpowiada 1,8 mg/kg dolasetronu.

b) Pierwotnie protokół zakładał podanie 3 dawek OND 0,15 mg/kg i.v.; wkrótce po rozpoczęciu badania dokonano zmiany protokołu i administrowano pojedynczą dawkę OND 32 mg i.v., w wyniku czego 12 pacjentów otrzymało OND 3 x 0,15 mg/kg, a pozostałych 194 pacjentów otrzymało zmienioną dawkę OND (32 mg).

### Navari 1995 [71]

Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo GRA i.v. u pacjentów stosujących CTH.

W badaniu uczestniczyły trzy grupy otrzymujące GRA 10 µg/kg, GRA 40 µg/kg oraz OND 0,15 mg/kg x3.

#### Kryteria włączenia

- 1) Wiek > 18 r.ż., 2) Nowotwór złośliwy; 3) ≥60% w skali sprawności Karnofsky'ego lub status 0, 1 lub 2 w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); 4) Niestosowanie wcześniej CTH; 5) Zaplanowane otrzymanie CIS ≥60 mg/m<sup>2</sup> w monoterapii lub w kombinacji z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

#### Kryteria wyłączenia

- 1) Niestabilna choroba ogólnoustrojowa, obrzęk mózgu, pierwotny lub wtórny nowotwór mózgu z objawami wzrastającego ciśnienia śródczaszkowego i/lub przerzuty do mózgu, wymagające leczenia w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania; 2) Wymioty lub nudności o dowolnym nasileniu 24 godz. przed podaniem CTH; 3) RTH brzucha 24 godz. przed i 24 godz. po podaniu leków przeciwwymiotnych; 4) Przyjmowanie leków o działaniu przeciwwymiotnym (np. benzodiazepin) w sposób ciągły przez >3 mies. lub jednocześnie z lekami badanymi; 5) Przyjmowanie leków wpływających na OUN bez istotnej aktywności przeciwwymiotnej, w przypadku których dawkowanie zostało zmienione w ciągu 1 tyg. przed rozpoczęciem badania.

POPULACJA	GRA 10 µg/kg i.v.	GRA 40 µg/kg i.v.	OND 0,15 mg/kg i.v.
<b>Liczebność grup</b>	328	328	331
<b>Średni wiek pacjentów w latach [zakres]</b>	62,6 [23–84]	62,74 [25–86]	61,5 [23–82]
<b>Kobiety</b>	37,2%	36,0%	36,3%
<b>Skala Karnofsky'ego</b>	≥60%		
<b>Lokalizacja nowotworu</b>	płuca: ok. 54%		
<b>Spżycie alkoholu [U/tydzień]<sup>a</sup></b>	15,3	11,8	18,5
<b>Wcześniejsza CTH</b>	0%	0%	0%
<b>Stopień emetogenności: HEC / MEC</b>	100% / 0%		
<b>Typ CTH</b>	CIS (≥60 mg/m <sup>2</sup> ): 100% równoczesna CTH: etopozyd (50%), fluorouracyl (23%), siarczan winblastyny (11%), doksorubicyna (8%)		

#### SCHEMAT BADANIA

<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	Pojedyncza dawka GRA i.v. 10 µg/kg lub 40 µg/kg 30 min. przed CTH.
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	3 dawki OND i.v. 0,15 mg/kg każda 30 min. przed, 4 i 8 godz. po CTH.
<b>Stosowanie kortykosteroidów</b>	Niedozwolone
<b>Okres obserwacji</b>	5–11 dni
<b>Okresy raportowania wyników skuteczności</b>	0–24 godz.

#### OCENA WIARYGODNOŚCI

<b>Typ i podtyp badania (wg AOTM)</b>	IIA
<b>Zaprojektowane celem wykazania</b>	<i>Superiority</i>
<b>I<sup>o</sup> punkt końcowy</b>	Całkowita kontrola ( <i>total control</i> ); brak wymiotów, brak nudności, czas do wystąpienia wymiotów, czas do wystąpienia nudności po 24 godz.
<b>Randomizacja (1 pkt.)</b>	TAK, ze stratyfikacją ze względu na płęć
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Niejasne
<b>Zaślepienie (2 pkt.)</b>	TAK, podwójne PLC naśladujące OND 4 i 8 godz. po podaniu CTH, ponadto czas podania leku taki sam grupach GRA i OND

Navari 1995 [71]	
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych, którzy otrzymali badany lek, i dla których dostępne były dane ( <i>assessable patients</i> ); zaplanowano także analizę PP Bezpieczeństwo: j.w.
<b>Utrata z badania (0 pkt.)</b>	Brak danych nt. utraty z badania; z analizy danych wykluczono 2 pacjentów, którzy nie otrzymali badanego leku oraz 5 pacjentów, dla których nie zebrano danych (brak informacji, do którego z ramion zostali oni przypisani w procesie randomizacji)
<b>Ocena w skali Jadad</b>	3/5
<b>Sponsor badania</b>	Brak danych <sup>b</sup>
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowita kontrola (<i>total control</i>; brak wymiotów, odruchów wymiotnych, nudności o jakimkolwiek nasileniu i konieczności zastosowania RM),</li> <li>• CR w tym badaniu określone jako <i>no emesis rate</i> (brak wymiotów, odruchów wymiotnych i konieczności zastosowania RM),</li> <li>• brak nudności oraz konieczności zastosowania RM,</li> <li>• czas do pierwszego epizodu wymiotów lub odruchów wymiotnych,</li> <li>• czas do wystąpienia nudności o jakimkolwiek nasileniu,</li> <li>• stosowanie RM,</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

a) 1 U = 150 ml wina, 0,25 l piwa lub 50 ml likieru.

b) Część badaczy była zatrudniona przez SmithKline Beecham Pharmaceuticals.

Spector 1998 <sup>a</sup> [72]		
Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania OND p.o. oraz GRA i.v. u pacjentów poddawanych CTH. W badaniu uczestniczyły dwie grupy otrzymujące OND 24 mg oraz GRA 10 µg/kg.		
<b>Kryteria włączenia</b>		
1) Wiek ≥ 12 r.ż.; 2) Histologicznie potwierdzony nowotwór złośliwy; 3) Niestosowanie wcześniej CTH; 4) Zaplanowane otrzymanie CIS w dawce 50-75 mg/m <sup>2</sup> i.v., w czasie ≤3 godz. <sup>b</sup> (późniejsza modyfikacja protokołu dopuszczała włączenie pacjentów, którym zaplanowano podanie karboplatyny >200 mg/m <sup>2</sup> ); 5) Kobiety po chirurgicznej sterylizacji, po menopauzie lub z negatywnym wynikiem testu ciążyowego.		
<b>Kryteria wyłączenia</b>		
1) <60% w skali sprawności Karnofsky'ego; 2) Przyjęcie badanego leku w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania (lub planowano u nich podanie badanego leku w czasie trwania badania); 3) Planowane otrzymanie jakiegokolwiek dodatkowej CTH zaliczanej do HEC; 4) Przewlekłe nudności i/lub wymioty, 5) Odruchy wymiotne, wymioty lub niekontrolowane nudności w ciągu 24 godz. przed podaniem badanych leków; 6) Stosowanie dodatkowych leków o potencjale przeciwwymiotnym 24 godz. przed i w trakcie trwania badania; 7) RTH brzucha lub miednicy 48 godz. przed i w czasie trwania badania.		
<b>POPULACJA</b>	<b>OND 24 mg</b>	<b>GRA 10 µg/kg</b>
<b>Liczebność grup</b>	184	187
<b>Średni wiek pacjentów w latach [zakres]</b>	63,8 [32–86]	64,3 [38–86]
<b>Kobiety</b>	43%	46%
<b>Skala Karnofsky'ego</b>	≥60%	
<b>Spożycie alkoholu</b>	bd	bd
<b>Lokalizacja nowotworu</b>	płuco: 60% vs 58%, kobiecy układ rozrodczy: 10% vs 10%, układ moczowo-pęciowy: 9% vs 9%, żołądek/jelito: 8% vs 8%, głowa/szyja: 8% vs 6%, inne: 4% vs 9%	
<b>Wcześniejsza CTH</b>	0%	0%
<b>Stopień emetogenności: HEC / MEC</b>	100% / 0%	100% / 0%
<b>Typ CTH</b>	CIS <sup>c</sup> 50-75 mg/m <sup>2</sup> : 100% równoczesna CTH: etopozyd: 49% vs 47%, 5-fluorouracyl: 14% vs 11%	

<b>Spector 1998<sup>a</sup> [72]</b>	
<b>SCHEMAT BADANIA</b>	
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	Pojedyncza dawka OND p.o. 24 mg
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	Pojedyncza dawka GRA i.v. 10 µg/kg
<b>Stosowanie kortykosteroidów</b>	Niedozwolone
<b>Okres obserwacji</b>	8 dni
<b>Okresy raportowania wyników skuteczności</b>	0–3 godz., 0–6 godz., 0–24 godz.
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTM)</b>	IIA
<b>Zaprojektowane celem wykazania</b>	<i>Superiority</i>
<b>I<sup>o</sup> punkt końcowy</b>	CR po 24 godz.
<b>Randomizacja (1 pkt.)</b>	TAK; brak opisu metody
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Niejasne
<b>Zaślepienie (2 pkt.)</b>	TAK, podwójne z maskowaniem
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali badany CTH i badany lek. Bezpieczeństwo: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali badany lek.
<b>Utrata z badania (0 pkt.)</b>	OND: 2/184 (1,1%; brak skuteczności) GRA: 2/187 (1,1%; brak skuteczności) Niejasne czy powyższe dane stanowią pełną informację o utracie z badania
<b>Ocena w skali Jadad</b>	3/5
<b>Sponsor badania</b>	Badania wsparte przez Glaxo Wellcome Inc.
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR (brak wymiotów i konieczności zastosowania RM),</li> <li>• znaczna odpowiedź na leczenie (<i>major response</i>; 1 lub 2 epizody wymiotów),</li> <li>• niepowodzenie leczenia (&gt;5 epizodów wymiotów w czasie 24 godz. od CTH, konieczność zastosowania RM lub wycofanie z badania z powodu braku skuteczności),</li> <li>• czas do pierwszego epizodu wymiotów, zastosowania RM lub wycofanie z badania,</li> <li>• nasilenie nudności (w skali od 0 do 10),</li> <li>• satysfakcja z leczenia w ocenie pacjenta,</li> <li>• apetyt,</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

a) Publikacja prezentuje łącznie dane z dwóch identycznie zaprojektowanych badań RCT.

b) Dodatkowa CTH była dozwolona za zgodą badacza, z wyjątkiem CCLP  $\geq 500$  mg/m<sup>2</sup>, iperytu azotowego, dakarbazyny, prokarbazyny, karmustyny i ifosfamidu.

c) Jeden z pacjentów otrzymał karboplatynę (>200 mg/m<sup>2</sup>) zamiast CIS.

#### 18.4.2.4. APR+OND+DEX vs OND+DEX

##### Chawla 2003 [73]

Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu APR + OND + DEX u pacjentów poddawanych CTH.  
W badaniu uczestniczyły trzy grupy otrzymujące: APR 375/250 mg + OND + DEX (zmieniona na APR 40/25 mg + SPT<sup>a</sup>), APR 125/80 mg + OND + DEX oraz OND + DEX. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w tabeli zaprezentowano dane dla grup APR 125/80 mg + OND + DEX i OND + DEX.

##### Kryteria włączenia

1) Wiek  $\geq$  18 r.ż., 2) Niestosowanie wcześniej CTH z CIS; 3) Histologicznie potwierdzony nowotwór lity; 4)  $\geq$ 60% w skali sprawności Karnofsky'ego; 5) Zaplanowane otrzymanie CTH obejmującej CIS w dawce  $\geq$ 70 mg/m<sup>2</sup>; 6) Negatywny wynik testu ciążyowego w przypadku kobiet w wieku rozrodczym.

##### Kryteria wyłączenia

1) Stosowanie niedozwolonego w badaniu leczenia w ciągu 4 tyg. przed przystąpieniem do badania; 2) Istotne nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych (w tym WBC  $<$ 3000/mm<sup>3</sup>; ANC  $<$ 1500/mm<sup>3</sup>, PLT  $<$ 100 000/mm<sup>3</sup>, ALT  $>$ 2,5 x ULN, AST  $>$ 2,5 x ULN, bilirubina  $>$ 1,5 x ULN, kreatynina  $>$ 1,5 x ULN); 3) Rozpoznany nowotwór złośliwy układu nerwowego; 4) Aktywna infekcja lub choroba, która w opinii badacza wyklucza pacjenta ze względów bezpieczeństwa; 5) Planowana wielodniowa CTH z wielokrotnym wykorzystaniem CIS w pojedynczym cyklu; 6) MEC lub HEC w dniu poprzedzającym lub/i w dniu po podaniu CIS; 7) RTH brzucha lub miednicy w ciągu 1 tyg. przed rozpoczęciem badania; 8) Stosowanie na leków przeciwwymiotnych (w tym: benzodiazepin, opiatów i in.: jak antagoniści 5-HT<sub>3</sub>, fenotiazyny, butyrofenony, benzamidy, domperidon, kanabinoidy), chyba, że zastosowano je w ramach terapii ratunkowej CIS; dozwolone było przyjmowanie CS w dawce odpowiadającej  $\leq$ 10 mg prednizonu, o ile nie zostało zaczęte w ciągu 72 godz. przed rozpoczęciem badania.

POPULACJA	APR + OND + DEX	OND + DEX
Liczebność grup <sup>b</sup>	134 (214)	127 (212)
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	56,0 (13,0)	53,7 (13,2)
Kobiety	45,5%	42,5%
Skala Karnofsky'ego	$\geq$ 60%	
Spżycie alkoholu: brak / umiarkowane / znaczne <sup>c</sup>	72,4% / 20,9% / 6,7%	74,0% / 21,2% / 4,7%
Lokalizacja nowotworu	układ oddechowy: 44,0% vs 42,5%, moczowo-płciowy: 26,9% vs 28,3%, inne: 28,9% vs 28,4%	
Wcześniejsza CTH	bd (0% dla CIS)	
Stopień emetogenności CTH: HEC / MEC	100% / 0%	100% / 0%
Typ CTH	CIS $\geq$ 70 mg/m <sup>2</sup> : 100,0%, równoczesna CTH o st. emetogenności $\geq$ 3 w skali Hesketh: 19,4% vs 17,3%	
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	APR	1 d: 125 mg p.o. 1 godz. przed CTH      2-5 d: 80 mg p.o.
	OND	1 d: 32 mg i.v. 30 min przed CTH      2-5 d: x
	DEX	1 d: 20 mg p.o. 30 min. przed CTH lub dla pacjentów, którzy poza CIS stosowali paklitaksel lub docetaksel 12 oraz 6 godz. przed ich podaniem      2-5 d: 8 mg p.o.
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	OND	1 d: 32 mg i.v. 30 min przed CTH      2-5 d: x
	DEX	1 d: 20 mg p.o. 30 min. przed CTH lub dla pacjentów, którzy poza CIS stosowali paklitaksel lub docetaksel 12 oraz 6 godz. przed ich podaniem      2-5 d: 8 mg p.o.
Okres obserwacji	19–29 dni	
Okresy raportowania wyników skuteczności	0–24 godz.; 24–120 godz.; 0–120 godz.	

<b>Chawla 2003 [73]</b>	
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTM)</b>	IIA
<b>Zaprojektowane celem wykazania</b>	Oceny zależności dawka-efekt; <i>superiority</i>
<b>I° punkt końcowy</b>	CR po 120 godz.
<b>Randomizacja (2 pkt.)</b>	TAK, komputerowa ze stratyfikacją ze względu na płeć oraz stopień emetogenności CTH podawanej równocześnie z CIS (w skali Hesketh)
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Niejasne
<b>Zaślepienie (1 pkt.)</b>	TAK, podwójne; w publikacji podano informację, że zarówno APR jak i PLC podawane były w postaci kapsułki, niemniej jednak nie odniesiono się do ich wyglądu (braku możliwości odróżnienia).
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek oraz dla których dostępny był co najmniej jeden wynik dot. skuteczności; ze względu na zmianę protokołu w trakcie badania w analizie skuteczności uwzględniono tylko pacjentów zrandomizowanych wg nowej, wygenerowanej po wprowadzeniu zmiany, listy randomizacyjnej; Bezpieczeństwo: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali badany lek.
<b>Utrata z badania (1 pkt.)</b>	APR+OND+DEX: 9/134 (6,7%; AE: 8; brak skuteczności: 1) OND+DEX: 4/127 (3,1%; AE: 3; nieprzyjęcie leczenia: 1)
<b>Ocena w skali Jadad</b>	4/5
<b>Sponsor badania</b>	Merck Research Laboratories
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR (brak wymiotów i konieczności zastosowania RM),</li> <li>• CC w tym badaniu określona jako <i>complete protection</i> (brak wymiotów, konieczności zastosowania RM oraz nasilenie nudności &lt;25 mm w skali VAS),</li> <li>• całkowita kontrola (<i>total control</i>; brak wymiotów, brak konieczności stosowania RM oraz nasilenie nudności &lt;5 mm w skali VAS),</li> <li>• wymioty (brak, liczba, czas do wystąpienia),</li> <li>• brak konieczności zastosowania RM,</li> <li>• brak nudności (&lt;5 mm w skali VAS),</li> <li>• brak znacznych nudności (&lt;25 mm w skali VAS),</li> <li>• jakość życia (kwestionariusz FLIE),</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

a) W trakcie badania pojawiło się doniesienie wskazujące na to, że dawka APR 375/250 mg jest wyższa niż wymagana do związania 90% centralnych receptorów NK-1, a ponadto wpływa na farmakokinetykę DEX. Schemat APR 375/250 mg dyskontynuowano i zastąpiono schematem 40/25 mg. Po wprowadzeniu zmiany do protokołu została wygenerowana nowa lista randomizacyjna. Wyniki dla pacjentów zrandomizowanych według starej listy randomizacyjnej zaprezentowano w publikacji de Wit 2003.

b) W nawiasie liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa.

c) Brak: 0 spożyć/tydzień, umiarkowane: 1-10 spożyć/tydzień, znaczne: >10 spożyć/tydzień.

### de Wit 2003<sup>a</sup> [74]

Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu APR + OND + DEX u pacjentów poddawanych wielu cyklom CTH. W badaniu uczestniczyły trzy grupy otrzymujące APR 375/250 mg +OND + DEX, APR 125/80 mg +OND + DEX oraz OND + DEX. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w tabeli zaprezentowano dane dla porównania grup APR 125/80 mg + OND + DEX i OND + DEX.

#### Kryteria włączenia

1) Wiek > 18 r.ż., 2) Niestosowanie wcześniej CTH z CIS; 3) Histologicznie potwierdzony nowotwór lity; 4)  $\geq 60\%$  w skali sprawności Karnofsky'ego; 5) Zaplanowane otrzymanie CTH, obejmującej CIS w dawce  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>; W przypadku, gdy pacjent z satysfakcjonującym wynikiem ukończył poprzedzający cykl CTH i wypełnił procedury związane z udziałem w badaniu (w tym ocenę skuteczności i wizytę w trakcie okresu obserwacji), mógł, za zgodą badacza, kontynuować uczestnictwo w badaniu przez max. 5 dodatkowych cykli CTH<sup>b</sup>.

#### Kryteria wyłączenia<sup>c</sup>

1) Stosowanie niedozwolonego w badaniu leczenia w ciągu 4 tyg. przed przystąpieniem do badania; 2) Istotne nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych (w tym WBC <3000/mm<sup>3</sup>; ANC <1500/mm<sup>3</sup>, PLT <100 000/mm<sup>3</sup>, ALT >2,5 x ULN, AST >2,5 x ULN, bilirubina >1,5 x ULN, kreatynina >1,5 x ULN); 3) Rozpoznany nowotwór złośliwy układu nerwowego; 4) Aktywna infekcja lub choroba, która w opinii badacza wyklucza pacjenta ze względów bezpieczeństwa; 5) Planowana wielodniowa CTH z wielokrotnym wykorzystaniem CIS w pojedynczym cyklu; 6) MEC lub HEC w dniu poprzedzającym lub/i w dniu po podaniu CIS; 7) RTH brzucha lub miednicy w ciągu 1 tyg. przed rozpoczęciem badania; 8) stosowanie na leków przeciwwymiotnych (w tym: benzodiazepin, opiatów i in.: jak antagoniści 5-HT<sub>3</sub>, fenotiazyny, butyrofenony, benzamidy, domperidon, kanabinoidy), chyba, że zastosowano je w ramach terapii ratunkowej CIS; dozwolone było przyjmowanie CS w dawce odpowiadającej  $\leq 10$  mg prednizonu, o ile nie zostało zaczęte w ciągu 72 godz. przed rozpoczęciem badania.

POPULACJA	APR + OND + DEX	OND + DEX	
Liczebność grup	81	86	
Średni wiek pacjentów w latach (SD) [zakres]	57,5 (12,5) [21–82]	58,1 (12,1) [27–79]	
Kobiety	38,3%	34,9%	
Skala Karnofsky'ego	$\geq 60\%$		
Lokalizacja nowotworu (%)	układ oddechowy: 42,0% vs 45,3%, moczowo-płciowy: 22,2% vs 16,3%, inne: 35,8% vs 38,5%		
Spżycie alkoholu: brak / umiarkowane / znaczne <sup>d</sup>	63,0% / 25,9% / 11,1%	67,4% / 23,3% / 9,3%	
Wcześniejsza CTH	bd (0% dla CIS)		
Stopień emetogenności CTH: HEC / MEC	100% / 0%	100% / 0%	
Typ CTH	CIS <100 mg/m <sup>2</sup> : 92,6% vs 93,0%, CIS $\geq 100$ mg/m <sup>2</sup> : 6,2% vs 7,0% równoczesna CTH o st. emetogenności $\geq 3$ w skali Hesketh: 18,5% vs 19,8%		
SCHEMAT BADANIA			
Schemat leczenia w grupie badanej	APR	1 d: 125 mg p.o. 1 godz. przed CTH	2-5 d: 80 mg p.o.
	OND	1 d: 32 mg i.v. 30 min przed CTH	2-5 d: x
	DEX	1 d: 20 mg p.o. 30 min. przed CTH	2-5 d: 8 mg p.o.
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	OND	1 d: 32 mg i.v. 30 min. przed CTH	2-5 d: x
	DEX	1 d: 20 mg p.o. 30 min. przed CTH	2-5 d: 8 mg p.o.
Okres obserwacji	19–29 dni po każdym cyklu CTH; zaplanowano max. 6 cykli		
Okresy raportowania wyników skuteczności	0–120 godz.		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority		
I <sup>o</sup> punkt końcowy	CR po 120 godz.		

de Wit 2003 <sup>a</sup> [74]	
<b>Randomizacja (2 pkt.)</b>	TAK, komputerowa ze stratyfikacją ze względu na płeć oraz stopień emetogenności CTH dodatkowej (wg skali Hesketh).
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Niejasne
<b>Zaślepienie (1 pkt.)</b>	TAK, podwójne; w publikacji podano informację, że zarówno APR jak i PLC podawane były w postaci kapsułki, niemniej jednak nie odniesiono się do ich wyglądu (braku możliwości odróżnienia)
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek oraz dla których dostępny był co najmniej jeden wynik dot. Skuteczności; Bezpieczeństwo: z uwzględnieniem pacjentów, którzy odbyli wizytę przed przyjęciem 2 cyklu CTH; bezpieczeństwo po 1 cyklu, analizowano w ramach publikacji Chawla 2003
<b>Utrata z badania (1 pkt.)</b>	Utrata z badania w odniesieniu do wszystkich cykli CTH: APR + OND + DEX: 54/81 (66,7%; AE: 11, utrata z okresu obserwacji: 2, zmiana CTH: 4, wycofanie zgody: 2, naruszenie protokołu: 2, zamknięcie ośrodka: 1, AE związane z CTH: 1, zakończenie CTH: 9, progresja choroby: 3, brak <i>compliance</i> : 1, niespełnienie kryteriów włączenia do badania przy kolejnym cyklu CTH ( <i>ineligible</i> ): 18), OND + DEX: 53/86 (61,6%; AE: 9, zmiana CTH: 1, wycofanie zgody: 6, naruszenie protokołu: 2, zamknięcie ośrodka: 1, AE związane z CTH: 2, zakończenie CTH: 8, progresja choroby: 3, brak <i>compliance</i> : 3, niespełnienie kryteriów włączenia do badania przy kolejnym cyklu CTH ( <i>ineligible</i> ): 18) Utrata z badania po 1. cyklu CTH: Ogółem dla wszystkich ramion uczestniczących w badaniu: 57/202 (28,2%; zakończenie udziału w badaniu dla schematu ARP 375/250 mg: 35, AE: 10, wycofanie zgody: 5, naruszenie protokołu: 3, inne: 4)
<b>Ocena w skali Jadad</b>	4/5
<b>Sponsor badania</b>	Merck Research Laboratories
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR (brak wymiotów i konieczności zastosowania RM),</li> <li>• częściowa odpowiedź na leczenie (<i>partial response</i>; 0-2 epizody wymiotów, bez konieczności stosowania RM),</li> <li>• niepowodzenie leczenia (&gt;2 epizody wymiotów i/lub zastosowanie RM),</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

- a) W badaniu de Wit 2003 zaprezentowano wyniki dla pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do grup według pierwszej listy randomizacyjnej przedstawionej w badaniu w badaniu Chawla 2003.  
b) W czasie kolejnych cykli CTH zaordynowana dawka CIS nie powinna być niższa od 70 mg/m<sup>2</sup>.  
c) Na podstawie publikacji Chawla 2003.  
d) Brak: 0 spożyć/tydzień, umiarkowane: 1-10 spożyć/tydzień, znaczne: >10 spożyć/tydzień.

Hesketh 2003 [58]		
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu APR + OND + DEX u pacjentów poddawanych CTH. W badaniu uczestniczyły dwie grupy otrzymujące: APR 125/80 mg + OND + DEX oraz OND + DEX.		
Kryteria włączenia		
1) Wiek ≥ 18 r.z.; 2) Niestosowanie wcześniej CTH z CIS; 3) Histologicznie potwierdzony lity nowotwór; 4) Zakwalifikowanie do otrzymania pierwszego cyklu CTH <sup>a</sup> , obejmującego CIS w dawce ≥70 mg/m <sup>2</sup> ; 5) ≥60% w skali sprawności Karnofsky'ego; 6) Negatywny wynik testu ciążowego w przypadku kobiet w wieku rozrodczym.		
Kryteria wyłączenia		
1) Stosowanie substancji niedozwolonych lub objawy uzależnienia od alkoholu; 2) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (w tym WBC <3000/mm <sup>3</sup> , ANC <1500/mm <sup>3</sup> , PLT <100 000/mm <sup>3</sup> , AST >2,5 x ULN, ALT >2,5 x ULN, bilirubina >1,5 x ULN, kreatynina >1,5 x ULN); 3) Niekontrolowane schorzenie, które w opinii badacza wyklucza pacjenta ze względów bezpieczeństwa; 4) Wielodniowa CTH z wielokrotnym wykorzystaniem CIS w pojedynczym cyklu; 5) RTH brzucha lub miednicy 1 tydzień przed rozpoczęciem badania lub pomiędzy 1-6 dniem badania.		
POPULACJA	APR + OND + DEX	OND + DEX
<b>Liczebność grup</b>	264	266



<b>Hesketh 2003 [58]</b>			
<b>Średni wiek pacjentów w latach (SD) [zakres]</b>	59 (12) [18–84]	58 (12) [19–83]	
<b>Kobiety</b>	37%	38%	
<b>Skala Karnofsky'ego</b>	≥60%		
<b>Spożycie alkoholu: brak / umiarkowane / znaczne<sup>b</sup></b>	58% / 24% / 17%	58% / 23% / 15%	
<b>Lokalizacja nowotworu</b>	układ oddechowy: 44% vs 40%, układ moczowo-płciowy: 21% vs 25%, inne: 35% vs 35%		
<b>Wcześniejsza CTH</b>	15%	14%	
<b>Stopień emetogenności CTH: HEC / MEC</b>	100% / 0%	100% / 0%	
<b>Typ CTH</b>	CIS ≥50 mg/m <sup>2</sup> : 100%; dodatkowa emetogenna CTH: 15% vs 16%		
<b>SCHEMAT BADANIA</b>			
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	<b>APR</b>	1 d: 125 mg p.o. 1 godz. przed CTH	2-3 d: 80 mg p.o.
	<b>OND</b>	1 d: 32 mg i.v. 30 min. przed CTH	2-4 d: x
	<b>DEX</b>	1 d: 12 mg p.o. 30 min. przed CTH lub 20 mg pacjentów, którzy poza CIS stosowali paklitaksel lub docetaksel	2-4 d: 8 mg p.o.
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	<b>OND</b>	1 d: 32 mg i.v. 30 min przed CTH	2-4 d: x
	<b>DEX</b>	1 d: 20 mg p.o. 30 min. przed CTH	2-4 d: 16 mg p.o. (8 mg bid)
<b>Okres obserwacji</b>	19–29 dni		
<b>Okresy raportowania wyników skuteczności</b>	0–24 godz., 24–120 godz., 0–120 godz.		
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>			
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTM)</b>	IIA		
<b>Zaprojektowane celem wykazania</b>	<i>Superiority</i>		
<b>I° punkt końcowy</b>	CR po 120 godz.		
<b>Randomizacja (2 pkt.)</b>	TAK, randomizacja komputerowa wg listy randomizacyjnej opracowanej przez niezależnego statystyka, ze stratyfikacją ze względu na płeć oraz stopień emetogenności CTH dodatkowej (wg skali Hesketh).		
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Prawidłowe		
<b>Zaślepienie (2 pkt.)</b>	TAK, podwójne, kapsułki PLC naśladujące APR oraz tabletki PLC naśladujące DEX		
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek oraz dla których dostępny był co najmniej jeden wynik dot. skuteczności. Bezpieczeństwo: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek.		
<b>Utrata z badania (1 pkt.)</b>	APR + OND + DEX: 69/264 (26,1%; AE:24, zakończenie CTH: 12, brak skuteczności CTH: 7, wycofanie zgody: 20, inne: 6) OND + DEX: 60/266 (22,6%; AE: 18, zakończenie CTH: 9, brak skuteczności CTH: 9, wycofanie zgody: 13, inne: 11)		
<b>Ocena w skali Jadad</b>	5/5		
<b>Sponsor badania</b>	Merck Research Laboratories, Whitehouse Station, NJ		

### Hesketh 2003 [58]

#### Parametry podlegające ocenie w badaniu

- CR (brak wymiotów i konieczności zastosowania RM),
- CC w tym badaniu określona jako *complete protection* (brak wymiotów, brak konieczności stosowania RM oraz nasilenie nudności <25 mm w skali VAS)
- całkowita kontrola (*total control*; brak wymiotów, brak konieczności stosowania RM oraz nasilenie nudności <5 mm w skali VAS),
- brak wymiotów,
- brak konieczności zastosowania RM,
- brak nudności (<5 mm w skali VAS),
- brak znacznych nudności (<25 mm w skali VAS), jakość życia (FLIE),
- profil bezpieczeństwa.

a) Dodatkowa HEC (≥3 wg Hesketh) była dozwolona wyłącznie 1 dnia, a niedozwolona 6 dni przed badaniem oraz przez 6 kolejnych dni od rozpoczęcia badania. Pacjenci nie mogli przyjmować dodatkowych leków przeciwwymiotnych 2 dni przed i pomiędzy 1-6 dniem badania, chyba że w ramach RM spowodowanego nasileniem CINV.

b) Brak: 0 spożyć/tydzień, umiarkowane: 1-10 spożyć/tydzień, znaczne: >10 spożyć/tydzień.

### Poli-Bigelli 2003 [75]

Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu APR + OND + DEX, u pacjentów poddawanych CTH.

W badaniu uczestniczyły dwie grupy otrzymujące: APR 125/80 mg + OND + DEX oraz OND + DEX.

#### Kryteria włączenia

- 1) Wiek ≥ 18 r.ż.; 2) Niestosowanie wcześniej CTH z CIS; 3) Histologicznie potwierdzony nowotwór lity, 4) Zakwalifikowanie do otrzymania pierwszego cyklu CTH obejmującego CIS w dawce ≥70 mg/m<sup>2</sup>; 5) ≥60% w skali sprawności Karnofsky'ego; 6) Negatywny wynik testu ciążowego w przypadku kobiet w wieku rozrodczym.

#### Kryteria wyłączenia

- 1) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (w tym WBC <3000/mm<sup>3</sup>, ANC <1500/mm<sup>3</sup>, PLT <100 000/mm<sup>3</sup>, ALT >2,5 x ULN, AST >2,5 x ULN, bilirubina >1,5 x ULN, kreatynina >1,5 x ULN); 2) Aktywna infekcja lub choroba, która w opinii badacza wyklucza pacjenta ze względów bezpieczeństwa; 3) Planowana wielodniowa CTH z wielokrotnym wykorzystaniem CIS w pojedynczym cyklu; 4) RTH brzucha lub miednicy 1 tydzień przed rozpoczęciem badania i pomiędzy 1-6 dniem trwania badania; 5) Dodatkowa MEC lub HEC 6 dni przed i 6 dni po podaniu CIS. Dodatkowa wysokoemetogenna CTH (≥3 wg Hesketh) była dozwolona wyłącznie 1 dnia badania. Pacjenci nie mogli przyjmować dodatkowych leków przeciwwymiotnych 2 dni przed i pomiędzy 1-6 dniem badania, chyba że w ramach RM spowodowanego nasileniem CINV.

POPULACJA	APR + OND +DEX	OND + DEX	
Liczebność grup	283	286	
Średni wiek pacjentów w latach (SD) [zakres]	54 (13) [18–82]	53 (14) [18–81]	
Kobiety	48%	49%	
Skala Karnofsky'ego	≥60%		
Spożycie alkoholu: brak / umiarkowane / znaczne <sup>a</sup>	84% / 14% / 2%	87% / 12% / 1%	
Lokalizacja nowotworu	układ oddechowy: 37% vs 36%, układ moczowo-płciowy: 35% vs 42%, oczy/uszy/nos/gardło: 11% vs 6%, inne: 17% vs 16%		
Wcześniejsza CTH	7%	10%	
Stopień emetogenności CTH: HEC / MEC	100% / 0%	100% / 0%	
Typ CTH	CIS ≥70 mg/m <sup>2</sup> : 100% dodatkowa emetogenna CTH: 17% vs 17%		
SCHEMAT BADANIA			
Schemat leczenia w grupie badanej	APR	1 d: 125 mg 1 godz. przed CIS	2-3 d: 80 mg p.o.
	OND	1 d: 32 mg i.v. 30 min. przed CIS	2-4 d: x

<b>Poli-Bigelli 2003 [75]</b>			
	<b>DEX</b>	1 d: 12 mg p.o. 30 min. przed CIS lub dla pacjentów, którzy poza CIS stosowali paklitaksel lub docetaksel 12 oraz 6 godz. przed ich podaniem	2-4 d: 8 mg p.o.
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	<b>OND</b>	1 d: 32 mg i.v. 30 min. przed CIS	2-4 d: x
	<b>DEX</b>	1 d: 20 mg p.o. 30 min. przed CIS	2-4 d: 16 mg (8 mg bid)
<b>Okres obserwacji</b>		19–29 dni	
<b>Okresy raportowania wyników skuteczności</b>		0–24 godz., 24–120 godz., 0–120 godz.	
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>			
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTM)</b>		IIA	
<b>Zaprojektowane celem wykazania</b>		<i>Superiority</i>	
<b>I° punkt końcowy</b>		CR po 120 godz.	
<b>Randomizacja (2 pkt.)</b>		TAK, randomizacja komputerowa ze stratyfikacją ze względu na płeć oraz stopień emetogenności CTH dodatkowej (innej niż CIS; wg skali Hesketh).	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>		Niejasne	
<b>Zaślepienie (1 pkt.)</b>		TAK, podwójne	
<b>Analiza wyników</b>		Skuteczność: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek oraz dla których dostępny był co najmniej jeden wynik dot. skuteczności; z analizy wykluczono także 40 pacjentów ze zdyskwalif kowanego ośrodka badawczego; Bezpieczeństwo: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek.	
<b>Utrata z badania (1 pkt.)</b>		APR + OND + DEX: 49/283 (17,3%; AE: 22, zakończenie CTH: 5, brak skuteczności: 1, brak odpowiedzi na CTH: 7, wycofanie zgody: 5, utrata z okresu obserwacji: 1, odmowa CTH: 1, inne: 7) OND + DEX: 40/286 (14,0%; AE: 17, zakończenie CTH: 7, brak skuteczności: 2, brak odpowiedzi na CTH: 3, wycofanie zgody: 5, utrata z okresu obserwacji: 1, odmowa CTH: 1, inne: 4)	
<b>Ocena w skali Jadad</b>		4/5	
<b>Sponsor badania</b>		Badanie wsparte przez Merck Research Laboratories	
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR (brak wymiotów i brak konieczności zastosowania RM),</li> <li>• CC w tym badaniu określona jako <i>complete protection</i> (brak wymiotów, brak konieczności zastosowania RM oraz nasilenie nudności &lt;25 mm w skali VAS),</li> <li>• TC (brak wymiotów, brak konieczności stosowania RM oraz nasilenie nudności &lt;5 mm w skali VAS),</li> <li>• brak wymiotów,</li> <li>• brak konieczności zastosowania RM,</li> <li>• brak nudności (&lt;5 mm w skali VAS),</li> <li>• brak znacznych nudności (&lt;25 mm w skali VAS),</li> <li>• jakość życia (FLIE),</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	

a) Brak: 0 spożyć /tydzień, umiarkowane: 1-10 spożyć /tydzień, znaczne: >10 spożyć/tydzień.

**Raport 2010 [76]**

Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu APR + OND + DEX, u pacjentów poddawanych CTH.  
W badaniu uczestniczyły dwie grupy otrzymujące: APR 125/80 mg +OND + DEX oraz OND + DEX.

**Kryteria włączenia**

- 1) Wiek  $\geq 18$  r.ż.; 2) Histologicznie potwierdzony nowotwór złośliwy; 3)  $\geq 60\%$  w skali sprawności Karnofsky'ego; 4) Niestosowanie wcześniej MEC lub HEC; 5) Przewidywana długość życia  $\geq 4$  mies.; 6) Planowana MEC z wykorzystaniem jednego lub więcej leków podawanych i.v.: oksaliplatyny, karboplatyny, epirubicyny, idarubicyny, ifosfamid, irynotekanu, daunorubicyny, doksorubicyny, CCCLP ( $< 1500 \text{ mg/m}^2$ ) lub cytarabiny ( $> 1 \text{ g/m}^2$ ).

**Kryteria wyłączenia**

- 1) Objawowy nowotwór złośliwy w obrębie OUN (pierwotny lub obecność przerzutów) (pacjenci bez objawów byli dopuszczeni do udziału w badaniu); 2) Zaplanowane otrzymanie dowolnej dawki CIS; 3) RTH brzucha lub miednicy 1 tydzień przed przystąpieniem do badania; 4) Wymioty 24 godz. przed przystąpieniem do badania; 5) Wcześniejsze stosowanie HEC lub MEC; 6) Aktywna infekcja lub inna niekontrolowana choroba (nienowotworowa); 7) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (w tym: ANC  $< 1500/\text{mm}^3$ , WBC  $< 3000/\text{m}^3$ , PLT  $< 100\,000/\text{mm}^3$ , AST  $> 2,5 \times \text{ULN}$ , ALT  $> 2,5 \times \text{ULN}$ , bilirubina  $> 1,5 \times \text{ULN}$ , kreatynina  $> 1,5 \times \text{ULN}$ ); 8) Terapia systemowymi CS w dowolnej dawce (dozwolone CS stosowane miejscowo i wziewnie).

POPULACJA	APR + OND + DEX	OND + DEX
Liczebność grup	430	418
Średni wiek pacjentów w latach (SD) [zakres]	57,1 (11,8)	55,9 (12,6)
Kobiety	76,0%	77,8%
Skala Karnofsky'ego	$\geq 60\%$	
Spżycie alkoholu	bd	bd
Lokalizacja nowotworu	piers: 50,1% vs 52,6%, jelito grube: 20,0% vs 20,0%, płuco: 11,8% vs 13,3%, jajnik: 5,8% vs 3,3%	
Wcześniejsza CTH	bd (0% dla MEC i HEC)	bd (0% dla MEC i HEC)
Stopień emetogenności CTH: HEC / MEC	46,5% vs 48,8% (AC) / 53,6% vs 51,2%	
Typ CTH	46,5% vs 48,8% (AC)	

**SCHEMAT BADANIA**

Schemat leczenia w grupie badanej	APR	1 d: 125 mg p.o. 1 godz. przed CTH	2-3 d: 80 mg p.o.
	OND	1 d: 16 mg p.o. (8 mg 30-60 min. przed CTH i 8 mg 8 godz. po pierwszej dawce)	2-3 d: x
	DEX	1 d: 12 mg p.o. 30 min. przed CTH lub dla pacjentów, którzy stosowali paklitaksel 2 dawki DEX 20 mg p.o. 12 i 6 godz. przed podaniem paklitakselu. Pacjenci stosujący docetaksel DEX p 16 mg p.o. (8 mg bid) dzień przed, w dniu podania i dzień po podaniu docetakselu	2-3 d: x
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	OND	1 d: 16 mg p.o. (8 mg 30-60 min. przed CTH i 8 mg 8 godz. po pierwszej dawce)	2-3 d: 16 mg p.o. (8 mg bid)
	DEX	1 d: 20 mg p.o. 30 min. przed CTH	2-3 d: x
Okres obserwacji	14–29 dni		
Okresy raportowania wyników skuteczności	0–24 godz., 24–120 godz., 0–120 godz.		

**OCENA WIARYGODNOŚCI**

Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority

Raport 2010 [76]	
I° punkt końcowy	Brak wymiotów po 120 godz.
Randomizacja (2 pkt.)	TAK, randomizacja komputerowa wg listy randomizacyjnej opracowanej przez niezależnego statystyka ze stratyfikacją ze względu na płeć
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe ( <i>in-house blinding</i> , kod randomizacji wygenerowany przez niezależnego statystyka).
Zaślepienie (2 pkt.)	Tak, podwójne – zespół badawczy, pacjenci oraz sponsor i jego przedstawiciele pozostali nieświadomi przydzielonego leczenia przez cały okres badania
Analiza wyników	Skuteczność: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek oraz dla których dostępny był co najmniej jeden wynik dot. skuteczności; Bezpieczeństwo: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek
Utrata z badania (1 pkt.)	APR + OND + DEX: 18/430 (4,21%; AE: 5, naruszenie protokołu: 4, utrata z okresu obserwacji: 5, wycofanie zgody: 3, inne: 1) OND + DEX: 12/418 (2,9%; AE: 3, utrata z okresu obserwacji: 4, wycofanie zgody: 5)
Ocena w skali Jadad	5/5
Sponsor badania	Merck & Co., Inc.
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR (brak wymiotów i konieczności zastosowania RM),</li> <li>• wymioty (brak, czas do wystąpienia),</li> <li>• brak znacznych nudności (&lt;25 mm w skali VAS),</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Roila 2009 [77]		
Randomizowane, podwójnie zaślepione, równoległe badanie kliniczne, oceniające zależność dawka-efekt CAS, u pacjentów poddawanych HEC.		
W badaniu uczestniczyło sześć grup: CAS 50 mg (x3) + OND + DEX, CAS 100 mg (x3) + OND + DEX, CAS 150 mg (x3) + OND + DEX, CAS 150 mg (x1) + OND + DEX, APR 125/80 mg + OND + DEX oraz OND + DEX. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w tabeli zaprezentowano dane dla grup APR 125/80 mg + OND + DEX oraz OND + DEX.		
Kryteria włączenia		
1) Wiek >18 r.ż., 2) Niestosowanie wcześniej CTH; 3) Zdiagnozowany lity nowotwór złośliwy; 4) Zakwalifikowanie do otrzymania pierwszego cyklu CTH obejmującego CIS w dawce $\geq 70$ mg/m <sup>2</sup> na cykl; 5) $\geq 70\%$ w skali sprawności Karnofsky'ego; 6) Odpowiednia kondycja hematologiczna i metaboliczna definiowana jako: WBC $> 3000/\text{mm}^3$ , PLT $> 100\ 000/\text{mm}^3$ , kreatynina osoczowa $< 1,5$ mg/dl (132,6 $\mu\text{mol/l}$ ), prawidłowa funkcja wątroby (AST i lub ALT $< 2,5$ x ULN, dla pacjentów bez znanych przerzutów do wątroby lub AST i/lub ALT $\leq 5$ x ULN w przypadku pacjentów z przerzutami do wątroby).		
Kryteria wyłączenia		
1) Wcześniejsze stosowanie CTH lub antagonistów NK-1; 2) Zaplanowane otrzymanie CIS przez > 1 dzień w czasie jednego cyklu; 3) CTH adjuwantowa oparta na CCLP; 4) Przeszczep szpiku kostnego i/lub autologiczny przeszczep komórek macierzystych z kursem CTH; 5) MEC lub HEC 48 godz. przed rozpoczęciem badania; 6) RTH brzucha lub miednicy 7 dni przed i 6 dni po podaniu CTH; 7) Pacjenci z przerzutami do OUN, chyba że zostali z sukcesem poddani leczeniu operacyjnemu lub RTH i byli w stanie stabilnym co najmniej 1 tydzień przed rozpoczęciem udziału w badaniu; 8) Stosowanie innych leków przeciwwymiotnych/preparatów o potencjale przeciwwymiotnym lub nudności i wymioty o podłożu innym niż CINV (nieδροżność jelit, zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, hiperkalcemia, aktywna choroba wrzodowa), 9) Stosowanie CS systemowych (z wyjątkiem premedykacji przed terapią taksanami) 72 godz. przed rozpoczęciem badania; 10) Stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych, jeżeli dawka była niestabilna przez 7 wcześniejszych dni i pacjent odczuwał działania niepożądane obejmujące nudności i wymioty; 11) Stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 i CYP3A5 w ciągu 2-14 dni lub induktorów CYP3A4 w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanych leków; 12) Stosowanie innych badanych leków w ciągu 30 dni lub okresu równego 5x ich T <sub>0,5</sub> przed rozpoczęciem bądź w czasie trwania badania; 13) Wymioty, odruchy wymiotne lub istotne klinicznie nudności w ciągu 24 godz. przed podaniem badanych leków.		
POPULACJA	APR + OND + DEX	OND + DEX
Liczebność grup	82	84
Średni wiek pacjentów w latach [zakres]	56,8 [21–79]	58,0 [26–80]

<b>Roila 2009 [77]</b>	
<b>Kobiety</b>	33% 33%
<b>Skala Karnofsky'ego</b>	≥70%
<b>Spożycie alkoholu</b>	bd bd
<b>Lokalizacja nowotworu</b>	płuco: 59% vs 73%, jajn k: 11% vs 2%, głowa/szyja: 7% vs 4%, inne: 23% vs 21%
<b>Wcześniejsza CTH</b>	0% 0%
<b>Stopień emetogenności: HEC / MEC</b>	100% / 0% 100% / 0%
<b>Typ CTH</b>	CIS: 98% vs 98%, etopozyd: 27% vs 32%, winorelbina: 15% vs 24%, gemcitabina: 27% vs 23%, inne: 32% vs 25%
<b>SCHEMAT BADANIA</b>	
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	<b>APR</b> 1 d: 125 mg p.o. 1 godz. przed CTH 2-3 d: 80 mg p.o.
	<b>OND</b> 1 d: 32 mg i.v. 30 min. przed CTH 2-4 d: x
	<b>DEX</b> 1 d: 12 mg p.o. 30 min. przed CTH Pacjenci przyjmujący taksany otrzymali CS zgodnie z praktyką stosowaną w danych ośrodkach, 2-4 d: 8 mg p.o.
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	<b>OND</b> 1 d: 32 mg i.v. 30 min. przed CTH 2-4 d: x
	<b>DEX</b> 1 d: 20 mg p.o. 30 min. przed CTH 2-4d: 16 mg p.o. (8 mg bid)
<b>Okres obserwacji</b>	5 dni
<b>Okresy raportowania wyników skuteczności</b>	0–24 godz., 24–120 godz., 0–120 godz.
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTM)</b>	IIA
<b>Zaprojektowane celem wykazania</b>	Ocena zależności dawka-efekt (dot. CAS)
<b>I° punkt końcowy</b>	CR po 120 godz.
<b>Randomizacja (2 pkt.)</b>	TAK, randomizacja centralna ze stratyfikacją ze względu na płeć
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Prawidłowe
<b>Zaślepienie (2 pkt.)</b>	TAK, podwójne – tabletki PLC imitujące CAS i DEX oraz kapsułki PLC imitujące APR
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku
<b>Utrata z badania (1 pkt.)</b>	APR + OND + DEX: 18/82 (22,0%; AE: 1, utrata z okresu obserwacji: 1, naruszenie protokołu: 1, wycofanie zgody: 4, inne: 11) OND + DEX: 18/84 (21,4%; AE: 4, wycofanie zgody: 6, brak skuteczności: 2, inne: 6)
<b>Ocena w skali Jadad</b>	5/5
<b>Sponsor badania</b>	GlaxoSmithKline

### Roila 2009 [77]

#### Parametry podlegające ocenie w badaniu

- CR (rak wymiotów, odruchów wymiotnych, konieczności zastosowania RM oraz ukończenie 120 godz. okresu obserwacji),
- CC w tym badaniu określona jako *complete protection* (brak wymiotów, odruchów wymiotnych, brak konieczności stosowania RM oraz nasilenie nudności <25 mm w skali VAS),
- całkowita kontrola (*total control*; brak wymiotów, brak odruchów wymiotnych, brak konieczności stosowania RM oraz nasilenie nudności <5 mm w skali VAS),
- czas do pierwszego epizodu wymiotów lub zastosowania RM,
- brak wymiotów,
- brak nudności (<5 mm w skali VAS),
- brak znacznych nudności (<25 mm w skali VAS),
- profil bezpieczeństwa.

CAS – kasopitant (casopitant).

### Schmoll 2006 [78]

Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu APR + OND + DEX, u pacjentów poddawanych CTH. W badaniu uczestniczyły dwie grupy otrzymujące: APR 125/80 mg + OND + DEX oraz OND + DEX.

#### Kryteria włączenia

- 1) Wiek  $\geq 18$  r.ż.;
- 2) Potwierdzony lity nowotwór złośliwy;
- 3) Niestosowanie wcześniej CTH opartej na CIS;
- 4) Zakwalifikowanie do otrzymania pierwszego cyklu CTH obejmującego CIS w dawce  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>;
- 5)  $\geq 60\%$  w skali sprawności Karnofsky'ego;
- 6) Przewidywana długość życia  $\geq 3$  mies.;
- 7) Negatywny wynik testu ciążowego w przypadku kobiet w wielu rozrodczym.

#### Kryteria wyłączenia

- 1) Zaplanowany autologiczny przeszczep komórek macierzystych lub wielodniowa CTH z wielokrotnym podaniem CIS w pojedynczym cyklu;
- 2) MEC lub HEC 6 dni przed i po podaniu CIS<sup>a</sup>;
- 3) Przyjęcie antagonistów receptorów 5-HT3 w ciągu 48 godz. przed podaniem CIS;
- 4) RTH brzucha lub miednicy w ciągu tyg. przed i 1-6 dni po podaniu CIS;
- 5) Aktywna infekcja;
- 6) Objawowy nowotwór złośliwy w obrębie OUN (pierwotny lub przerzuty);
- 7) Inne niekontrolowane schorzenie (nienowotworowe), które w opinii badacza mogłoby stwarzać dodatkowe ryzyko;
- 8) Wymioty lub odruchy wymiotne 24 godz. przed podaniem CIS;
- 8) Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych, w tym: ANC <1500/mm<sup>3</sup>, WBC <3000/mm<sup>3</sup>, PLT <100 000/mm<sup>3</sup>, AST >2,5 x ULN, ALT >2,5 x ULN, bilirubina >1,5 x ULN, kreatynina >1,5 x ULN

POPULACJA	APR + OND + DEX	OND + DEX	
Liczebność grup	244	245	
Średni wiek pacjentów w latach (SD) [zakres]	59 (11) [20–79]	58 (11) [23–82]	
Kobiety	39%	35%	
Skala Karnofsky'ego	$\geq 60\%$		
Spożycie alkoholu brak / umiarkowane / znaczne <sup>b</sup>	71% / 18% / 11%	67% / 23% / 11%	
Lokalizacja nowotworu	układ oddechowy: 43% vs 47%, układ moczowo-płciowy: 21% vs 17%, żołądek/jelita: 12% vs 12%, oczy/uszy/nos/gardło: 10% vs 10%, inne: 14% vs 14%		
Wcześniejsza CTH	bd (0% dla CIS)	bd (0% dla CIS)	
Stopień emetogenności: HEC / MEC	100% / 0%	100% / 0%	
Typ CTH	CIS $\geq 70$ mg/m <sup>2</sup> : 100% dodatkowa emetogenna CTH ( $\geq 3$ w skali Hesketh): 10% vs 10%		
SCHEMAT BADANIA			
Schemat leczenia w grupie badanej	APR	1 d: 125 mg p.o. 1 godz. przed CTH	2-3 d: 80 mg p.o.
	OND	1 d: 32 mg i.v. 30 min przed CTH	2-4 d: x

<b>Schmoll 2006 [78]</b>			
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	<b>DEX</b>	1 d: 12 mg p.o. 30 min. przed CIS lub, dla pacjentów, którzy poza CIS stosowali taksol: 20 mg 12 oraz 6 godz. przed jego podaniem	2-4 d: 8 mg p.o.
	<b>OND</b>	1 d: 32 mg i.v. 30-60 min przed CIS	2-4 d: 16 mg p.o. (8 mg bid)
	<b>DEX</b>	1 d: 20 mg p.o. 30 min. przed CIS lub, dla pacjentów, którzy poza CIS stosowali taksol: 20 mg 12 oraz 6 godz. przed jego podaniem	2-4 d: 16 mg p.o. (8 mg bid)
<b>Okres obserwacji</b>	19–29 dni		
<b>Okresy raportowania wyników skuteczności</b>	0–24 godz., 24–120 godz., 0–120 godz.		
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>			
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTM)</b>	IIA		
<b>Zaprojektowane celem wykazania</b>	<i>Superiority</i>		
<b>I° punkt końcowy</b>	CR po 120 godz.		
<b>Randomizacja (2 pkt.)</b>	TAK, randomizacja komputerowa ze stratyfikacją ze względu na stopień emetogenności dodatkowej CTH (innej niż CIS; $\geq 3$ wg Hesketh)		
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Niejasne		
<b>Zaślepienie (2 pkt.)</b>	TAK, podwójne z maskowaniem		
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek oraz dla których dostępny był co najmniej jeden wynik dot. Skuteczności; Bezpieczeństwo: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek		
<b>Utrata z badania (1 pkt.)</b>	APR + OND + DEX: 13/244 (5,3%; AE: 8, wycofanie zgody: 1, utrata z okresu obserwacji: 2, naruszenie protokołu: 1, inne: 1) OND + DEX: 16/245 (6,5%; AE: 9, brak skuteczności: 1, wycofanie zgody: 2, utrata z okresu obserwacji: 1, naruszenie protokołu: 2, inne: 1)		
<b>Ocena w skali Jadad</b>	5/5		
<b>Sponsor badania</b>	Merc & Co., Inc.		
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR (brak wymiotów i konieczności stosowania RM)</li> <li>• brak wymiotów,</li> <li>• brak konieczności zastosowania RM,</li> <li>• brak znacznych nudności (&lt;25 mm w skali VAS),</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>		

a) Dodatkowy MEC lub HEC dozwolony jedynie w dniu podania CIS. W przypadku leków o niskim potencjale emetogennym, czas podania nie był istotny, z wyjątkiem taksolu, którego podanie dozwolone było wyłącznie w tym samym dniu co CIS.

b) Brak: 0 spożyć/tydzień, umiarkowane: 1-7 spożyć/tydzień, znaczne: >7 spożyć/tydzień. Dane w odniesieniu do 241 pacjentów z grupy APR + OND + DEX oraz dla 240 pacjentów z grupy OND + DEX.

<b>Warr 2005 [79]</b>	
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu APR + OND + DEX u pacjentów poddawanych CTH. W badaniu uczestniczyły dwie grupy otrzymujące: APR 125/80 mg + OND + DEX oraz OND + DEX.	
<b>Kryteria włączenia</b>	
1) Wiek $\geq 18$ r.z.; 2) Rak piersi; 3) Niestosowanie wcześniej emetogennej CTH ( $\geq 3$ wg Hesketh); 4) Zakwalifikowanie do otrzymania pierwszego kursu MEC, obejmującego następujące leki: osobno lub w kombinacji: CCLP i.v. 750-1500 mg/m <sup>2</sup> ( $\pm 5\%$ ), CCLP i.v. 500-1500 mg/m <sup>2</sup> ( $\pm 5\%$ ) i doksorubicyna i.v. $\leq 60$ mg/m <sup>2</sup> ( $\pm 5\%$ ), CCLP i.v. 500-1500 mg/m <sup>2</sup> ( $\pm 5\%$ ) i epirubicyna $\leq 100$ mg/m <sup>2</sup> ( $\pm 5\%$ ); dozwolone było otrzymanie dodatkowo innej CTH o stopniu emetogenności $\leq 2$ wg Hesketh; 5) Przewidywana długość życia $\geq 4$ mies.; 6) $\geq 60\%$ w skali sprawności Karnofsky'ego.	



**Warr 2005 [79]**

**Kryteria wyłączenia**

1) Objawowy nowotwór złośliwy OUN; 2) RTH brzucha lub miednicy w ciągu 1 tygodnia przed przystąpieniem do badania; 3) Wymioty 24 godz. przed podaniem CTH; 4) Aktywna infekcja, aktywna ogólnoustrojowa infekcja grzybicza lub jakakolwiek poważna choroba (inna niż nowotwór złośliwy); 4) Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w tym: ANC <1500/mm<sup>3</sup>, WBC <3000/m<sup>3</sup>, PLT <100 000/mm<sup>3</sup>, AST >2,5 x ULN, ALT >2,5 x ULN, bilirubina >1,5 x ULN, kreatynina >1,5 x ULN; 5) Stosowanie CS systemowych w dowolnych dawkach; 6) Stosowanie leków przeciwwymiotnych w ciągu 48 godz. przed przystąpieniem do badania, z wyjątkiem pojedynczej dobowej dawki lorazepamu.

POPULACJA	APR + OND + DEX	OND + DEX
Liczebność grup	438	428
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	53,1 (10,7)	52,1 (10,9)
Kobiety	99,5%	100%
Skala Karnofsky'ego	≥60%	
Spożycie alkoholu	bd	bd
Lokalizacja nowotworu	pierś: 100%	
Wcześniejsza CTH	bd (0% dla CTH o emetogenności ≥3 wg Hesketh)	
Stopień emetogenności: HEC / MEC	98,6% / 1,4%	99,1% / 0,9%
Typ CTH (%)	AC (61,0 vs 60,3), AC + D (0,5 vs 0,9), AC + F (7,8 vs 7,0), AC + P (0,5 vs 0,0), EC (8,0 vs 8,4), EC + F (20,8 vs 22,4), CMF (1,4 vs 0,9)	

**SCHEMAT BADANIA**

Schemat leczenia w grupie badanej	APR	1 d: 125 mg p.o. 1 godz. przed CTH	2-3d: 80 mg p.o.
	OND	1 d: 16 mg p.o. (8 mg 30-60 min. przed CTH i 8 mg 8 godz. po pierwszej dawce)	2-3d: x
	DEX	1 d: 12 mg 30 min. przed CTH	2-3d: x
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	OND	1 d: 8 mg p.o. 30-60 min. przed CTH i 8 mg 8 godz. po pierwszej dawce	2-3d: 16 mg p.o. (8 mg bid)
	DEX	1 d: 20 mg p.o. 30 min. przed CTH	2-3d: x
Okres obserwacji	14–29 dni		
Okresy raportowania wyników skuteczności	0–24 godz., 24–120 godz., 0–120 godz.		

**OCENA WIARYGODNOŚCI**

Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority
I° punkt końcowy	CR po 120 godz.
Randomizacja (2 pkt.)	TAK, randomizacja komputerowa (bloki po 4)
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Zaślepienie (2 pkt.)	TAK, podwójne z maskowaniem
Analiza wyników	Skuteczność: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek przeciwwymiotny oraz dla których był dostępny co najmniej jeden wyn k dot. skuteczności z dnia 1. (dla fazy ostrej) i z dnia 2. (dla fazy późnej i ogółem); Bezpieczeństwo: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali badany lek.

<b>Warr 2005 [79]</b>	
<b>Utrata z badania (1 pkt.)</b>	APR + OND + DEX: 53/438 (12,1%; AE: 9, błędne zakwalifikowanie do badania: 3, brak skuteczności: 20, wycofanie zgody: 17, naruszenie protokołu: 3, inne: 1) OND + DEX: 69/428 (16,1%; AE: 7, błędne zakwalifikowanie do badania: 7, brak skuteczności: 33, wycofanie zgody: 18, naruszenie protokołu: 2, odmowa CTH: 1, inne: 1).
<b>Ocena w skali Jadad</b>	5/5
<b>Sponsor badania</b>	Badanie wsparte przez Merck & Co Inc.
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR (brak wymiotów i konieczności zastosowania leczenia RM)</li> <li>• wymioty (brak, czas do wystąpienia),</li> <li>• brak konieczności zastosowania RM,</li> <li>• brak nudności (&lt;5 mm w skali VAS),</li> <li>• brak znacznych nudności (&lt;25 mm w skali VAS),</li> <li>• jakość życia (FLIE),</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

AC – doksorubicyna + cyklofosfamid; D – docetaksel, F – fluorouracyl; P – paklitaksel; EC – epirubicyna + cyklofosfamid; CMF – cyklofosfamid + fluorouracyl + metotreksat.

## 18.5. Definicje nudności i wymiotów stosowane w badaniach włączonych do analizy klinicznej

**Tabela 44.**  
Definicje epizodów wymiotów oraz nudności przyjęte w badaniach zakwalifikowanych do analizy głównej

Badanie	Wymioty	Nudności
<b>MEC</b>		
<b>Gralla 2003</b>	Pojedynczy epizod wymiotów lub wiele epizodów następujących co $\leq 1$ min., dowolna liczba odruchów wymiotnych przez okres 5 min., odruchy wymiotne przez okres <5 min. połączone z wymiotami następującymi co <1 min.	Nasilenie nudności oceniano w 4-stopniowej skali Likerta, w której 0 to brak nudności, a 3 to poważne nudności.
<b>Boccia 2013</b>	bd	Nasilenie nudności oceniano w 4-stopniowej skali Likerta, w której 0 to brak nudności, a 3 to poważne nudności.
<b>HEC</b>		
<b>Aapro 2006</b>	Pojedynczy epizod wymiotów lub wiele epizodów następujących co $\leq 1$ min., dowolna liczba odruchów wymiotnych przez okres 5 min., odruchy wymiotne przez okres <5 min. połączone z wymiotami następującymi co <1 min.	Nasilenie nudności oceniano wg skali: brak nudności, nudności łagodne, umiarkowane lub poważne.
<b>Eisenberg 2003</b>	bd	Nasilenie nudności oceniano w 4-stopniowej skali Likerta, w której 0 to brak nudności a 3 to poważne nudności.
<b>Audhuy 1996</b>	Pojedynczy epizod wymiotów lub wiele epizodów następujących po sobie w krótkim przedziale czasowym, dowolna liczba odruchów wymiotnych przez okres 5 min., odruchy wymiotne przez okres <5 min. połączone z wymiotami następującymi po sobie w krótkim przedziale czasowym.	Nasilenie nudności oceniano w skali VAS (ocena pacjentów); dodatkowo przeprowadzano ocenę nasilenia nudności z perspektywy badacza w 4-stopniowej skali, w której 0 to brak nudności, a 3 to poważne nudności.
<b>Hesketh 1996</b>	Pojedynczy epizod wymiotów lub wiele epizodów następujących w krótkim przedziale czasowym, dowolna liczba odruchów wymiotnych przez okres 5 min., odruchy wymiotne przez okres <5 min. połączone z wymiotami następującymi po sobie w krótkim przedziale czasowym.	Nasilenie nudności oceniano w skali VAS.

Badanie	Wymioty	Nudności
Navari 1995	Wymioty lub odruchy wymiotne jako pojedynczy epizod lub dowolna liczba epizodów występujących w okresie <5 min.	bd
Spector 1998	Wymioty lub odruchy wymiotne jako pojedynczy epizod lub dowolna liczba epizodów występujących co ≤1 min.	Nasilenie nudności oceniano w 11-punktowej skali numerycznej, w której 0 to brak nudności a 10 to bardzo silne nudności.
Chawla 2003	Wymioty lub odruchy wymiotne, połączone z wymiotami występującymi co ≥1 min.	Nasilenie nudności oceniano w skali VAS.
De Wit 2003	bd <sup>a</sup>	bd <sup>a</sup>
Hesketh 2003	Pojedynczy epizod wymiotów lub wiele epizodów następujących po sobie co <1 min.	Nasilenie nudności oceniano w skali VAS.
Poli-Bigelli 2003	Wymioty lub odruchy wymiotne, z wymiotami występującymi rzadziej niż co 1 min.	Nasilenie nudności oceniano w skali VAS.
Rapoport 2010	Wymioty lub odruchy wymiotne, z wymiotami występującymi rzadziej niż co 1 min.	Nasilenie nudności oceniano w skali VAS.
Roila 2009	Wymioty i/lub odruchy wymiotne.	Nasilenie nudności oceniano w skali VAS.
Schmoll 2006	Wymioty i/lub odruchy wymiotne.	Nasilenie nudności oceniano w skali VAS.
Warr 2005	Wymioty lub odruchy wymiotne.	Nasilenie nudności oceniano w skali VAS.

a) Na potrzeby analizy przyjęto, że definicja jest taka sama jak w badaniu Chawla 2003, ze względu na fakt, że badania te miały częściowo jednakowy protokół.

## 18.6. Algorytmy zastosowane w MTC



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 18.7. Dodatkowe wyniki analizy MTC

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

## 18.8. Analiza wrażliwości

### 18.8.1. Charakterystyka badań dodatkowo włączonych do analizy wrażliwości

#### 18.8.1.1. Metodyka

Tabela 46.

Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań dodatkowo włączonych do analizy wrażliwości

Badanie	Porównanie	Metodyka		Liczba pacjentów <sup>a</sup>	Okres interwencji [dni]			Okres raportowania [godz.] <sup>b</sup>		
		RCT	Z		5-HT3 RA	CS	APR	FO	FP	FŁ
Dong 2011	PAL vs OND	TAK	NIE	44 vs 45	1 d	x	x	0–24	24–168	0–168
Yu 2009	PAL vs GRA	TAK	TAK	104 vs 104	1 d	x	x	0–24	x	x
Chiou 2000	GRA+DEX vs OND+DEX	TAK	NIE	25 vs 26	1	1	x	0–24	24–168	x
Del Favero 1995	GRA+DEX vs OND+DEX	TAK	TAK	483 vs 483	1	4	x	0–24	24–144	0–144
Gebbia 1994	GRA vs OND	TAK	NIE	82 vs 84	1	x	x	0–24	24–120	0–120
Gralla 1998	GRA(+DEX) vs OND(+DEX)	TAK	TAK	534 vs 520	1	1	x	0–24	x	x
Herrington 2000	GRA+DEX vs OND+DEX	TAK	NIE	28 vs 33	1	1	x	0–24	x	x
Martoni 1996	GRA vs OND	TAK	NIE	66 vs 58	1 (2) <sup>c</sup>	x	x	0–24	x	x
Ruff 1994	GRA vs OND	TAK	TAK	169 vs 327	1 d	x	x	0–24	x	x
Bonneterre 1995	GRA vs OND	TAK	NIE	77 vs 73	1 (4) <sup>d</sup>	x	x	0–24	x	0–120
Zeidman 1998	GRA vs OND	TAK	NIE	30 vs 28 <sup>e</sup>	1 d	x	x	0–24	x	x
Mabro 1999	GRA vs OND	TAK	NIE	100 vs 98	3 <sup>f</sup>	x	x	0–24	24–120	0–120
Huc 1998	GRA vs OND	TAK	TAK	94 vs 94	1	x	x	0–24	24–120	x
Park 1997	GRA vs OND	TAK	NIE	48 vs 49	1 (6) <sup>g</sup>	x	x	0–24	24–168	x
Oge 2000	GRA vs TRO vs OND	TAK	NIE	36 vs 35 vs 35	1	x	x	0–24	24–72	x

Badanie	Porównanie	Metodyka		Liczba pacjentów <sup>a</sup>	Okres interwencji [dni]			Okres raportowania [godz.] <sup>b</sup>		
		RCT	Z		5-HT3 RA	CS	APR	FO	FP	FŁ
<b>Marty 1995</b>	TRO vs OND	TAK	TAK	117 vs 114	6	x	x	0–24	24–144	0–144
<b>Zaluski 1997</b>	TRO vs OND	TAK	TAK	235 vs 218	1	x	x	0–24	x	x
<b>Noda 2002</b>	RAM vs OND	TAK	TAK	67 vs 69	1	x	x	0–24	x	x
<b>Ho 2010</b>	RAM+DEX vs GRA+DEX	TAK	TAK	144 vs 141	1	1	x	0–24	x	x
<b>Kang 2002</b>	RAM vs GRA	TAK	NIE	94 vs 100	1	x	x	0–24	x	x
<b>Cheirsilpa 2005</b>	RAM+DEX vs GRA+DEX	TAK	TAK	36 vs 37	1 (2–5) <sup>h</sup>	1 (2–5) <sup>h</sup>	x	0–24	x	x
<b>Kim 2004</b>	DOL vs OND	TAK	NIE	50 vs 55	1–5 <sup>i</sup>	x	x	0–24	24–120	x
<b>Yeo 2009</b>	APR+OND+DEX vs OND+DEX	TAK	TAK	62 vs 62	1 (2–3) <sup>j</sup>	1	3	0–24	24–120	0–120
<b>Takahashi 2010</b>	APR+GRA+DEX vs GRA+DEX	TAK	TAK	151 vs 151	1	3	5	0–24	24–120	0–120

Z – podwójne zaślepienie; FO – faza ostra; FP – faza późna; FŁ – faza łączna

a) Dane dla różnych dawek tego samego setronu zostały skumulowane, ze względu na stwierdzony brak różnic w skuteczności w fazie ostrej.

b) MTC przeprowadzono tylko dla PK związanych ze skutecznością, dlatego w analizie homogeniczności brano pod uwagę tylko okresy raportowania wyników dla skuteczności.

c) GRA stosowano przez 1 dzień, natomiast OND przez 2 dni.

d) GRA stosowano przez 1 dzień, natomiast OND przez 4 dni.

e) W podgrupie HEC odpowiednio 17 vs 15.

f) GRA w 1. dniu + metoklopramid w dniach 2. i 3. vs OND w dniach 1.–3; badanie włączono wyłącznie do analizy dla FO.

g) GRA stosowano przez 1 dzień, OND przez 6 dni.

h) Pacjenci otrzymywali CIS tylko w 1. lub w dniach 1–5, w takim przypadku 5-HT3 RA i CS stosowano przez 1 d. lub 1–5 d. Do analizy wrażliwości włączono wyniki po 1 cyklu CIS.

i) Pacjenci otrzymywali odpowiednie 5-HT3 RA do 5 dni po CTH.

j) W ramieniu OND+DEX kontynuowano podawanie OND przez dodatkowe 2 dni.

## 18.8.1.2. Populacja

Tabela 47.

Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach dodatkowo włączonych do analizy wrażliwości

Badanie	Porównanie	Typ CTH		Wcześniejsze stosowanie CTH	Odsetek kobiet
		MEC	HEC		
Dong 2011	PAL vs OND	0%	100%	68% vs 64%	32% vs 40%
Yu 2009	PAL vs GRA	14%	86%	56% vs 49%	37% vs 37%
Chiou 2000	GRA+DEX vs OND+DEX	0%	100%	0% dla MEC/HEC	36% vs 38%
Del Favero 1995	GRA+DEX vs OND+DEX	0%	100%	CIS: 0%; inne: 7% vs 7%	34% vs 30%
Gebbia 1994	GRA vs OND	0%	100%	0%	42% vs 31%
Gralla 1998	GRA(+DEX) vs OND(+DEX)	0%	100%	0%	35% vs 34%
Herrington 2000	GRA+DEX vs OND+DEX	34%	66%	0%	75% vs 76%
Martoni 1996	GRA vs OND	0%	100%	0%	25%
Ruff 1994	GRA vs OND	14%	86%	CIS: 0%, inne ≤6 mies. przed badaniem: 0%	42% vs 44% vs 46%
Bonneterre 1995	GRA vs OND	31%	69%	0%	91% vs 89%
Zeidman 1998	GRA vs OND	45%	55% <sup>a</sup>	0%	29%
Mabro 1999	GRA vs OND	23%	77%	0%	100% vs 100%
Huc 1998	GRA vs OND	31%	69%	0%	83% vs 92%
Park 1997	GRA vs OND	16%	84%	21% vs 31%	46% vs 49%
Oge 2000	GRA vs TRO vs OND	0%	100% <sup>b</sup>	bd	36%
Marty 1995	TRO vs OND	0%	100%	0%	29% vs 28%
Zaluski 1997	TRO vs OND	0%	100%	CIS: 0%, inne ≤6 mies. przed badaniem: 0%	44% vs 47%
Noda 2002	RAM vs OND	0%	100%	40% vs 33%	61% vs 49%
Ho 2010	RAM+DEX vs GRA+DEX	54%	46% <sup>a</sup>	CIS, doksorubicyna, epirubicyna, oksaliplatyna ≤6 mies. przed badaniem: 0%	63% vs 60%



Badanie	Porównanie	Typ CTH		Wcześniejsze stosowanie CTH	Odsetek kobiet
		MEC	HEC		
<b>Kang 2002</b>	RAM vs GRA	0%	100%	0% dla CIS	28% vs 29%
<b>Cheirsilpa 2005</b>	RAM+DEX vs GRA+DEX	0%	100%	0% dla CIS	50% vs 51%
<b>Kim 2004</b>	DOL vs OND	0%	100%	40% vs 31%	38% vs 36%
<b>Yeo 2009</b>	APR+OND+DEX vs OND+DEX	0%	100% <sup>c</sup>	0% dla AC/EC	100%
<b>Takahashi 2010</b>	APR+GRA+DEX vs GRA+DEX	0%	100%	CIS: 18% vs 17%; inne: 20% vs 19%	24% vs 25%

Dane raportowano jako średnia, chyba że podano inaczej.

a) W badaniu wyniki dla skuteczności podano z podziałem na podgrupy – HEC i MEC, tylko wyniki dla podgrupy HEC zostały włączone do analizy wrażliwości.

b) Stosowano schematy z CIS, średnia dawka – 50,17 mg.

c) Stosowano schematy AC/EC.

### 18.8.1.3. Dawkowanie

Tabela 48.

Zestawienie schematów dawkowania leków przeciwwymiotnych w badaniach dodatkowo włączonych do analizy wrażliwości (podano dawki dobowe)

Badanie	Ramię	5-HT3 RA	Dawka 5-HT3 RA [mg]		CS	Dawka CS [mg]		Stosujący CS	APR	Dawka APR [mg]	
			1. dzień	kolejne dni		1. dzień	kolejne dni			1. dzień	kolejne dni
Dong 2011	1.	PAL	0,25 i.v.	x	x	x	x	0%	x	x	x
	2.	OND	8 i.v.	x	x	x	x	0%	x	x	x
Yu 2009	1.	PAL	0,25 i.v.	x	x	x	x	0%	x	x	x
	2.	GRA	3 i.v.	x	x	x	x	0%	x	x	x
Chiou 2000	1.	OND	24 i.v.	x	DEX	10 i.v.	x	100%	x	x	x
	2.	GRA	2 p.o.	x	DEX	10 i.v.	x	100%	x	x	x
Del Favero 1995 <sup>a</sup>	1.	OND	8 i.v.	x	DEX	20 i.v.	<b>2-3:</b> 16 i.v.; <b>4:</b> 8 i.v.	100%	x	x	x
	2.	GRA	3 i.v.	x	DEX	20 i.v.	<b>2-3:</b> 16 i.v.; <b>4:</b> 8 i.v.	100%	x	x	x
Gralla 1998	1.	OND	32 i.v.	x	(+/-) DEX, MTP	DEX: średnio 16,1, MTP: bd	x	79%	x	x	x
	2.	GRA	2 p.o.	x	(+/-) DEX, MTP	DEX: średnio 16,1, MTP: bd	x	78%	x	x	x
Gebbia 1994	1.	OND	24 i.v.	x	x	x	x	0%	x	x	x
	2.	GRA	3 i.v.	x	x	x	x	0%	x	x	x
Herrington 2000	1.	GRA	1 p.o.	x	DEX	12 p.o.	x	100%	x	x	x
	2.	OND	16 p.o.	x	DEX	12 p.o.	x	100%	x	x	x
Martoni 1996	1.	OND	24 i.v.	<b>2:</b> 16 p.o.	x	x	x	0%	x	x	x
	2.	GRA	3 i.v.	x	x	x	x	0%	x	x	x
Ruff 1994	1.	OND	8 i.v.	x	x	x	x	0%	x	x	x
	2.	OND	32 i.v.	x	x	x	x	0%	x	x	x

Badanie	Ramię	5-HT3 RA	Dawka 5-HT3 RA [mg]		CS	Dawka CS [mg]		Stosujący CS	APR	Dawka APR [mg]	
			1. dzień	kolejne dni		1. dzień	kolejne dni			1. dzień	kolejne dni
Bonneterre 1995	3.	GRA	3 i.v.	x	x	x	x	0%	x	x	x
	1.	OND	8 i.v. i 16 p.o. <sup>b</sup>	2-3: 24 p.o.	x	x	x	0%	x	x	x
	2.	GRA	3 i.v.	x	x	x	x	0%	x	x	x
Zeidman 1998	1.	OND	8 i.v. i 8 p.o. <sup>b</sup>	x	x	x	x	0%	x	x	x
	2.	GRA	3 i.v.	x	x	x	x	0%	x	x	x
Mabro 1999 <sup>c</sup>	1.	GRA	2 p.o.	x	x	x	x	0%	x	x	x
	2.	OND	8 i.v.	2-3: 16 p.o.	x	x	x	0%	x	x	x
Huc 1998 <sup>d</sup>	1.	OND	16 p.o.	x	x	x	x	0%	x	x	x
	2.	GRA	2 p.o.	x	x	x	x	0%	x	x	x
Park 1997	1.	OND	24 i.v.	2-6: 16 p.o.	x	x	x	0%	x	x	x
	2.	GRA	3 i.v.	x	x	x	x	0%	x	x	x
Oge 2000	1.	OND	8 i.v.	x	x	x	x	0%	x	x	x
	2.	GRA	3 i.v.	x	x	x	x	0%	x	x	x
	3.	TRO	5 i.v.	x	x	x	x	0%	x	x	x
Marty 1995	1.	OND	32 i.v.	2-6: 24 p.o.	x	x	x	0%	x	x	x
	2.	TRO	5 i.v.	2-6: 5 p.o.	x	x	x	0%	x	x	x
Zaluski 1997	1.	OND	8 i.v.	x	x	x	x	0%	x	x	x
	2.	TRO	5 i.v.	x	x	x	x	0%	x	x	x
Noda 2002	1.	OND	4 p.o.	x	x	x	x	0%	x	x	x
	2.	RAM	0,1 p.o.	x	x	x	x	0%	x	x	x
Ho 2010	1.	GRA	3 i.v.	x	DEX	20 i.v.	x	100%	x	x	x
	2.	RAM	0,3 i.v.	x	DEX	20 i.v.	x	100%	x	x	x

Badanie	Ramię	5-HT3 RA	Dawka 5-HT3 RA [mg]		CS	Dawka CS [mg]		Stosujący CS	APR	Dawka APR [mg]	
			1. dzień	kolejne dni		1. dzień	kolejne dni			1. dzień	kolejne dni
Kang 2002	1.	GRA	3 i.v.	x	x	x	x	0%	x	x	x
	2.	RAM	0,3 i.v.	x	x	x	x	0%	x	x	x
Cheirsilpa 2005	1.	GRA	3 i.v.	2-5: 1 p.o.	DEX	20 i.v.	x	100%	x	x	x
	2.	RAM	0,3 i.v.	2-5: 1 p.o.	DEX	20 i.v.	x	100%	x	x	x
Kim 2004	1.	DOL	100 i.v.	2-5: 200 p.o.	x	x	x	0%	x	x	x
	2.	OND	24 i.v.	2-5: 16 p.o.	x	x	x	0%	x	x	x
Yeo 2009	1.	OND	16 i.v.	x	DEX	12 p.o.	x	0%	APR	125 p.o.	2-3: 80 p.o.
	2.	OND	16 i.v.	2-3: 16 p.o.	DEX	20 p.o.	x	0%	x	x	x
Takahashi 2010	1.	GRA	40 µg/kg i.v.	x	DEX	6 p.o.	2-3: 4 p.o.	100%	APR	125 p.o.	2-5: 80 p.o.
	2.	GRA	40 µg/kg i.v.	x	DEX	12 p.o.	2-3: 8 p.o.	100%	x	x	x

a) Pacjenci stosowali także metoklopramid w dniach 2-4. w dawce 80 mg p.o. (20 mg co 6 godz.).

b) Pacjenci otrzymali OND w postaci dożylniej CTH, a następnie co określoną liczbę godzin przyjmowali kolejne dawki OND w formie doustnej.

c) Pacjenci z grupy GRA w dniach 2-3 stosowali metoklopramid w dawce 60 mg p.o.; badanie włączono jedynie do analizy dla fazy ostrej.

d) Pacjenci z obu grup stosowali dodatkowo MTC, jednak nie podano dawek oraz odsetka pacjentów, która otrzymała ten lek.

## 18.8.2. Punkty końcowe we wszystkich badaniach włączonych do analizy wrażliwości

Tabela 49.

Zestawienie wszystkich badań włączonych do analizy wrażliwości ze wskazaniem prac, które zostały uwzględnione w analizie poszczególnych punktów końcowych

Badanie	Typ analizy		Ramię <sup>a</sup>			0–24 godz.				24–120 godz.				0–120 godz.				Scenariusz <sup>b</sup>
	AP	AW	1.	2.	3.	CR	CC	nW	nRM	CR	CC	nW	nRM	CR	CC	nW	nRM	
<b>Badania dla porównań różnych 5-HT3 RA między sobą</b>																		
<b>Aapro 2006</b>	TAK	TAK	PAL(+DEX)	OND(+DEX)	-	x	x	x	x	x		x		x	x	x	x	I
<b>Aapro 2006</b> [podgrupa DEX]	TAK	TAK	PAL+DEX	OND+DEX	-	x	x	x	x	x		x		x	x	x	x	II, III
<b>Dong 2011</b>	NIE	TAK	PAL	OND	-	x	x	x		x	x	x		x	x	x		I
<b>Eisenberg 2003</b>	TAK	TAK	PAL	DOL	-	x		x		x								I
<b>Yu 2009</b>	NIE	TAK	PAL	GRA	-	x												I
<b>Chiou 2000</b>	NIE	TAK	GRA	OND	-			x	x			x						I, II
<b>Del Favero 1995</b>	NIE	TAK	OND	GRA	-			x				x						I, II
<b>Gebbia 1994</b>	NIE	TAK	OND	GRA	-			x				x						I
<b>Gralla 1998</b>	NIE	TAK	OND	GRA	-				x									I
<b>Herrington 2000</b>	NIE	TAK	OND	GRA	-			x	x									I, II
<b>Martoni 1996</b>	NIE	TAK	OND	GRA	-			x										I
<b>Spector 1998</b>	TAK	TAK	OND	GRA	-	x												I
<b>Navari 1995</b>	TAK	TAK	OND	GRA	-	x			x									I
<b>Ruff 1994</b>	NIE	TAK	OND	GRA	-			x										I
<b>Bonneterre 1995</b>	NIE	TAK	OND	GRA	-			x								x		I
<b>Zeidman 1998</b>	NIE	TAK	OND	GRA	-			x										I
<b>Mabro 1999</b>	NIE	TAK	OND	GRA	-			x										I
<b>Huc 1998</b>	NIE	TAK	OND	GRA	-		x				x							I

Badanie	Typ analizy		Ramie <sup>a</sup>			0–24 godz.				24–120 godz.				0–120 godz.				Scenariusz <sup>b</sup>
	AP	AW	1.	2.	3.	CR	CC	nW	nRM	CR	CC	nW	nRM	CR	CC	nW	nRM	
Park 1997	NIE	TAK	OND	GRA	-	x			x	x								I
Oge 2000	NIE	TAK	OND	GRA	TRO			x				x						I
Marty 1995	NIE	TAK	OND	TRO	-			x				x						I
Zaluski 1997	NIE	TAK	OND	TRO	-			x										I
Noda 2002	NIE	TAK	OND	RAM	-			x										I
Ho 2010	NIE	TAK	GRA	RAM	-			x										I
Kang 2002	NIE	TAK	GRA	RAM	-			x										I
Cheirsilpa 2005	NIE	TAK	GRA	RAM	-			x										I
Hesketh 1996	TAK	TAK	OND	DOL	-	x												I
Audhuy 1996	TAK	TAK	GRA	DOL	-	x												I
Kim 2004 <sup>c</sup>	NIE	TAK	OND	DOL	-	x		x		x								I
<b>Badania dla porównania schematu APR+5-HT3 RA+DEX vs 5-HT3 RA+DEX</b>																		
Chawla 2003	TAK	TAK	APR+OND+DEX	OND+DEX	-	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	I, II
De Witt 2003	TAK	TAK	APR+OND+DEX	OND+DEX	-									x				I, II
Hesketh 2003	TAK	TAK	APR+OND+DEX	OND+DEX	-	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	I, II
Poli-Bigelli 2003	TAK	TAK	APR+OND+DEX	OND+DEX	-	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	I, II
Rapoport 2010	TAK	TAK	APR+OND+DEX	OND+DEX	-	x		x		x		x		x		x		I, II, III
Roila 2009	TAK	TAK	APR+OND+DEX	OND+DEX	-	x				x				x	x	x		I, II
Schmoll 2006	TAK	TAK	APR+OND+DEX	OND+DEX	-	x		x	x	x		x		x		x	x	I, II
Warr 2005	TAK	TAK	APR+OND+DEX	OND+DEX	-	x		x	x	x		x		x		x	x	I, II, III
Yeo 2009	NIE	TAK	APR+OND+DEX	OND+DEX	-	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	I, II, III
Takahashi 2010	NIE	TAK	APR+GRA+DEX	GRA+DEX	-	x	x	x	x	x	x	x				x		I, II

Badanie	Typ analizy		Ramię <sup>a</sup>			0–24 godz.				24–120 godz.				0–120 godz.				Scenariusz <sup>b</sup>
	AP	AW	1.	2.	3.	CR	CC	nW	nRM	CR	CC	nW	nRM	CR	CC	nW	nRM	
Łączna liczba badań uwzględnionych w analizie <sup>b</sup>			Scenariusz I: niezależnie od stosowania DEX.			19	8	28	13	14	7	15	0	11	7	12	7	-
			Scenariusz II: DEX co najmniej w 1. dniu.			9	5	12	11	9	0	11	0	10	6	9	7	-
			Scenariusz III: DEX wyłącznie w 1. dniu.			4	2	4	3	4	0	4	0	4	2	4	3	-

AP – analiza podstawowa, AW – analiza wrażliwości; CR – całkowita odpowiedź na leczenie; CC – całkowita kontrola nudności i wymiotów; nW – brak wymiotów; nRM – brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego.

a) W przypadku badań, w których uczestniczyły dwa ramiona otrzymujące ten sam lek z grupy 5-HT3 RA, lecz w różnych dawkach dane przedstawiano łącznie.

b) Po uwzględnieniu możliwości utworzenia odpowiednich połączeń „przejsć” w siatce MTC.

c) Przeprowadzono także analizę z wyłączeniem badania Kim 2004 ze względu na jego heterogeniczność w obrębie raportowanych wyników. W tabeli przedstawiono dane dla analiz z uwzględnieniem badania Kim 2004.

## 18.9. Analiza bezpieczeństwa

### 18.9.1. Sposób raportowania działań niepożądanych

Tabela 50.

Dodatkowe informacje nt. sposobu raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa w badaniach dla porównania APR+OND+DEX vs OND+DEX

Badanie	Okres raportowania AE	Kwalifikacja CINV jako AE	Sposób raportowania AE
Chawla/ De Wit 2003	do 14 dni od zakończenia leczenia	bd	≥10% <sup>a</sup>
Hesketh 2003	do 14 dni od zakończenia leczenia	CINV kwalifikowano jako AE jeżeli wystąpiły po 5. dniu od rozpoczęcia badania lub w dowolnym czasie trwania badania o ile były określone przez badacza jako ciężkie, związane z zastosowanym leczeniem lub były powodem wycofania z badania.	≥10%
Poli Bigelli 2003	do 14 dni od zakończenia leczenia	CINV kwalifikowano jako AE jeżeli wystąpiły po 5. dniu od rozpoczęcia badania lub w dowolnym czasie trwania badania o ile były określone przez badacza jako ciężkie, związane z zastosowanym leczeniem lub były powodem wycofania z badania.	≥10%
Rapoport 2010	do 14 dni od zakończenia leczenia	CINV kwalifikowano jako AE jeżeli wystąpiły po 6. dniu od rozpoczęcia badania lub w dowolnym czasie trwania badania o ile były określone przez badacza jako ciężkie, związane z zastosowanym leczeniem lub były powodem wycofania z badania.	≥5%
Roila 2009	do 5 dnia terapii	bd	>10%
Schmoll 2006	do 14 dni od zakończenia leczenia	Podczas stosowania terapii i prowadzenia dzienniczka CINV nie były traktowane jako AE, chyba że były przyczyną hospitalizacji – wtedy klasyfikowano je jako SAE. Po zakończeniu prowadzenia dzienniczka przez pacjenta (czyli w czasie późniejszym niż poranek dnia 6.), CINV kwalifikowano jako AE.	najczęstsze
Warr 2005	do 14–29 dnia terapii	bd	bd

a) W przynajmniej jednym z analizowanych ramion.



## 18.9.2. Szczegółowe obliczenia

Tabela 51.  
Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa pochodzące z badań dla APR+OND+DEX vs OND+DEX

Badanie	OI [dni]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI] <sup>a</sup>
<b>AE ogółem</b>					
Chawla, De Wit 2003	5	163/214 (76%)	153/212 (72%)	1,23 [0,80; 1,90]	0,04 [-0,04; 0,12]
Hesketh 2003	3	170/261 (65,1%)	162/264 (61,4%)	1,18 [0,82; 1,68]	0,04 [-0,04; 0,12]
Poli Bigelli 2003	3	205/282 (72,7%) <sup>b</sup>	207/285 (72,6%)	1,00 [0,69; 1,45]	0,00 [-0,07; 0,07]
Rapoport 2010	3	270/430 (62,8%)	281/418 (67,2%)	0,82 [0,62; 1,09]	-0,04 [-0,11; 0,02]
Roila 2009	3	55/80 (69%)	52/83 (63%)	1,31 [0,69; 2,51]	0,06 [-0,08; 0,21]
Schmoll 2006	3	192/243 (79,0%)	199/244 (81,6%)	0,85 [0,54; 1,33]	-0,03 [-0,10; 0,05]
<b>METAANALIZA</b>	3–5	1055/1510 (70%)	1054/1506 (70%)	1,00 [0,85; 1,16]	-0,00 [-0,03; 0,03]
<b>LAE ogółem</b>					
Chawla, De Wit 2003	5	49/214 (23%)	47/212 (22%)	1,04 [0,66; 1,64]	0,00 [-0,05; 0,06]
Hesketh 2003	3	37/261 (14,0%)	36/264 (13,5%)	1,05 [0,64; 1,72]	0,01 [-0,05; 0,06]
Poli Bigelli 2003	3	83/280 (29,6%)	71/282 (25,2%)	1,25 [0,86; 1,82]	0,04 [-0,03; 0,12]
Schmoll 2006	3	51/243 (21,1%)	52/244 (21,3%)	0,98 [0,63; 1,52]	-0,00 [-0,08; 0,07]
<b>METAANALIZA</b>	3–5	220/998 (22%)	206/1002 (21%)	1,09 [0,88; 1,36]	0,01 [-0,02; 0,05]
<b>SAE ogółem</b>					
Chawla, De Wit 2003	5	47/214 (22%)	25/212 (12%)	2,11 [1,24; 3,57]	NNH = 9 [5, 31]
Hesketh 2003	3	42/261 (16,1%)	45/264 (17,0%)	0,93 [0,59; 1,48]	-0,01 [-0,07; 0,05]
Poli Bigelli 2003	3	31/282 (11,0%)	28/285 (9,8%)	1,13 [0,66; 1,94]	0,01 [-0,04; 0,06]
Rapoport 2010	3	12/430 (2,8%)	20/418 (4,8%)	0,57 [0,28; 1,18]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Schmoll 2006	3	33/243 (13,6%)	37/244 (15,2%)	0,88 [0,53; 1,46]	-0,02 [-0,08; 0,05]
Warr 2005	3	15/438 (3,4%)	18/428 (4,2%)	0,81 [0,40; 1,62]	-0,01 [-0,03; 0,02]
<b>METAANALIZA</b>	3–5	180/1868 (10%)	173/1851 (9%)	1,02 [0,73; 1,42] <sup>R</sup>	0,00 [-0,03; 0,03] <sup>R</sup>
<b>LSAE ogółem</b>					
Chawla, De Wit 2003	5	0/214 (0%)	0/212 (0%)	ND	ND
Hesketh 2003	3	1/261 (<1%)	1/264 (<1%)	1,01 [0,06; 16,09]	0,00 [-0,01; 0,01]
Poli Bigelli 2003	3	0/280 (0%)	0/282 (0%)	ND	ND
Schmoll 2006	3	4/243 (1,7%)	2/244 (0,8%)	2,01 [0,37; 10,86]	0,01 [-0,01; 0,03]
<b>METAANALIZA</b>	3–5	5/998 (1%)	3/1002 (<1%)	1,51 [0,42; 5,38]	0,00 [-0,00; 0,01]
<b>AE związane z leczeniem CINV<sup>c</sup></b>					
Chawla, De Wit 2003	5	58/214 (27%)	55/212 (26%)	1,06 [0,69; 1,63]	0,01 [-0,07; 0,10]
Hesketh 2003	3	38/261 (14,6%)	29/264 (11,0%)	1,38 [0,82; 2,32]	0,04 [-0,02; 0,09]
Poli Bigelli 2003	3	55/282 (19,5%)	41/285 (14,4%)	1,44 [0,93; 2,25]	0,05 [-0,01; 0,11]
Rapoport 2010	3	31/430 (7,2%)	39/418 (9,3%)	0,76 [0,46; 1,24]	-0,02 [-0,06; 0,02]

Badanie	OI [dni]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI] <sup>a</sup>
Schmoll 2006	3	57/243 (23,5%)	59/244 (24,2%)	0,96 [0,63; 1,46]	-0,01 [-0,08; 0,07]
Warr 2005	3	94/438 (21,5%)	84/428 (19,6%)	1,12 [0,8; 1,56]	0,02 [-0,04; 0,07]
<b>METAANALIZA</b>	3–5	333/1868 (18%)	307/1851 (17%)	1,10 [0,92; 1,30]	0,01 [-0,01; 0,04]
<b>LAE związane z leczeniem CINV<sup>c</sup></b>					
Chawla, De Wit 2003	5	17/214 (8%)	19/212 (9%)	0,88 [0,44; 1,74]	-0,01 [-0,06; 0,04]
Hesketh 2003	3	6/261 (2,3%)	3/264 (1,2%)	2,05 [0,51; 8,27]	0,01 [-0,01; 0,03]
Poli Bigelli 2003	3	16/280 (5,7%)	11/282 (3,9%)	1,49 [0,68; 3,28]	0,02 [-0,02; 0,05]
Schmoll 2006	3	15/243 (6,2%)	5/244 (2,0%)	3,14 [1,12; 8,79]	NNH = 24 [13; 162]
<b>METAANALIZA</b>	3–5	54/998 (5%)	38/1002 (4%)	1,45 [0,95; 2,22]	0,02 [-0,002; 0,03]
<b>SAE związane z leczeniem CINV<sup>c</sup></b>					
Hesketh 2003 <sup>d</sup>	3	1/261 (<1%)	2/264 (1%)	0,50 [0,05; 5,59]	-0,00 [-0,02; 0,01]
Poli Bigelli 2003 <sup>e</sup>	3	1/282 (<1%)	2/285 (1%)	0,50 [0,05; 5,58]	-0,00 [-0,02; 0,01]
Roila 2009	3	0/80 (0%)	0/83 (0%)	ND	ND
Schmoll 2006 <sup>f</sup>	3	2/243 (0,8%)	1/244 (0,4%)	2,02 [0,18; 22,39]	0,00 [-0,01; 0,02]
<b>METAANALIZA</b>	3	4/866 (<1%)	5/876 (<1%)	0,83 [0,24; 2,88]	-0,00 [-0,01; 0,01]
<b>LSAE związane z leczeniem CINV<sup>c</sup></b>					
Schmoll 2006	3	0/243 (0%)	0/244 (0%)	ND	ND
<b>Zaparcia</b>					
Chawla, De Wit 2003	5	30/214 (14%)	28/212 (13%)	1,07 [0,62; 1,86]	0,01 [-0,06; 0,07]
Hesketh 2003	3	21/261 (8,0%)	32/264 (12,1%)	0,63 [0,36; 1,13]	-0,04 [-0,09; 0,01]
Poli Bigelli 2003	3	35/282 (12,4%)	35/285 (12,3%)	1,01 [0,61; 1,67]	0,00 [-0,05; 0,06]
Rapoport 2010	3	37/430 (8,6%)	56/418 (13,4%)	0,61 [0,39; 0,94]	NNT = 21 [12; 171]
Roila 2009	3	7/80 (9%)	9/83 (11%)	0,79 [0,28; 2,23]	-0,02 [-0,11; 0,07]
Schmoll 2006	3	38/243 (15,6%)	54/244 (22,1%)	0,65 [0,41; 1,03]	-0,06 [-0,13; 0,004]
Warr 2005	3	54/438 (12,3%)	77/428 (18,0%)	0,64 [0,44; 0,93]	NNT = 18 [10; 112]
<b>METAANALIZA</b>	3–5	222/1948 (11%)	291/1934 (15%)	0,72 [0,60; 0,87]	NNT = 28 [18; 66]
<b>Nudności</b>					
Chawla, De Wit 2003	5	28/214 (13%)	23/212 (11%)	1,24 [0,69; 2,23]	0,02 [-0,04; 0,08]
Hesketh 2003	3	28/261 (10,7%)	23/264 (8,7%)	1,26 [0,7; 2,25]	0,02 [-0,03; 0,07]
Poli Bigelli 2003	3	41/282 (14,5%)	41/285 (14,4%)	1,01 [0,63; 1,62]	0,00 [-0,06; 0,06]
Rapoport 2010	3	19/430 (4,4%)	11/418 (2,6%)	1,71 [0,80; 3,64]	0,02 [-0,01; 0,04]
Roila 2009	3	10/80 (13%)	14/83 (17%)	0,70 [0,29; 1,69]	-0,04 [-0,15; 0,06]
Schmoll 2006	3	38/243 (15,6%)	24/244 (9,8%)	1,70 [0,98; 2,93]	0,06 [-0,001; 0,12]
<b>METAANALIZA</b>	3–5	164/1510 (11%)	136/1506 (9%)	1,24 [0,98; 1,58]	0,02 [-0,002; 0,04]
<b>Gorączka neutropeniczna</b>					
Chawla, De Wit 2003	5	13/214 (6%)	8/212 (4%)	1,65 [0,67; 4,06]	0,02 [-0,02; 0,06]

Badanie	OI [dni]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI] <sup>a</sup>
<b>Hesketh 2003</b>	3	8/261 (3%)	5/264 (2%)	1,64 [0,53; 5,07]	0,01 [-0,01; 0,04]
<b>Poli Bigelli 2003</b>	3	1/282 (0,4%)	2/285 (0,7%)	0,50 [0,05; 5,58]	-0,00 [-0,02; 0,01]
<b>Rapoport 2010</b>	3	5/430 (1,2%)	3/418 (0,7%)	1,63 [0,39; 6,85]	0,00 [-0,01; 0,02]
<b>Warr 2005</b>	3	9/438 (2,1%)	9/428 (2,1%)	0,98 [0,38; 2,48]	-0,00 [-0,02; 0,02]
<b>METAANALIZA</b>	3–5	36/1625 (2%)	27/1607 (2%)	1,33 [0,80; 2,21]	0,01 [-0,004; 0,01]
<b>Brak łaknienia</b>					
<b>Chawla, De Wit 2003</b>	5	26/214 (12%)	23/212 (11%)	1,14 [0,63; 2,06]	0,01 [-0,05; 0,07]
<b>Poli Bigelli 2003</b>	3	43/282 (15,2%)	40/285 (14,0%)	1,10 [0,69; 1,76]	0,01 [-0,05; 0,07]
<b>Rapoport 2010</b>	3	35/430 (8,1%)	37/418 (8,9%)	0,91 [0,56; 1,48]	-0,01 [-0,04; 0,03]
<b>Schmoll 2006</b>	3	34/243 (14,0%)	36/244 (14,8%)	0,94 [0,57; 1,56]	-0,01 [-0,07; 0,05]
<b>METAANALIZA</b>	3–5	138/1169 (12%)	136/1159 (12%)	1,01 [0,79; 1,30]	0,00 [-0,02; 0,03]
<b>Czkawka</b>					
<b>Chawla, De Wit 2003</b>	5	26/214 (12%)	19/212 (9%)	1,40 [0,75; 2,62]	0,03 [-0,03; 0,09]
<b>Hesketh 2003</b>	3	36/261 (13,8%)	18/264 (6,8%)	2,19 [1,21; 3,96]	NNH = 14 [8; 55]
<b>Roila 2009</b>	3	9/80 (11%)	6/83 (7%)	1,63 [0,55; 4,80]	0,04 [-0,05; 0,13]
<b>Schmoll 2006</b>	3	24/243 (9,9%)	24/244 (9,8%)	1,00 [0,55; 1,82]	0,00 [-0,05; 0,05]
<b>METAANALIZA</b>	3–5	95/798 (12%)	67/803 (8%)	1,48 [1,07; 2,06]	NNH = 28 [15; 164]
<b>Biegunka</b>					
<b>Chawla, De Wit 2003</b>	5	24/214 (11%)	25/212 (12%)	0,94 [0,52; 1,71]	-0,01 [-0,07; 0,05]
<b>Poli Bigelli 2003</b>	3	34/282 (12,1%)	30/285 (10,5%)	1,17 [0,69; 1,96]	0,02 [-0,04; 0,07]
<b>Rapoport 2010</b>	3	42/430 (9,8%)	47/418 (11,2%)	0,85 [0,55; 1,33]	-0,01 [-0,06; 0,03]
<b>Schmoll 2006</b>	3	31/243 (12,8%)	23/244 (9,4%)	1,41 [0,79; 2,49]	0,03 [-0,02; 0,09]
<b>METAANALIZA</b>	3–5	131/1169 (11%)	125/1159 (11%)	1,04 [0,81; 1,35]	0,00 [-0,02; 0,03]
<b>Oslabienie/zmęczenie</b>					
<b>Chawla, De Wit 2003</b>	5	43/214 (20%)	36/212 (17%)	1,23 [0,75; 2,01]	0,03 [-0,04; 0,10]
<b>Hesketh 2003</b>	3	45/261 (17,2%)	25/264 (9,5%)	1,99 [1,18; 3,36]	NNH = 12 [7; 50]
<b>Poli Bigelli 2003</b>	3	52/282 (18,4%)	40/285 (14,0%)	1,38 [0,88; 2,17]	0,04 [-0,02; 0,10]
<b>METAANALIZA</b>	3–5	140/757 (18%)	101/761 (13%)	1,48 [1,12; 1,96]	NNH = 19 [11; 64]
<b>Oslabienie</b>					
<b>Rapoport 2010</b>	3	27/430 (6,3%)	23/418 (5,5%)	1,15 [0,65; 2,04]	0,01 [-0,02; 0,04]
<b>Roila 2009</b>	3	8/80 (10%)	3/83 (4%)	2,96 [0,76; 11,60]	0,06 [-0,01; 0,14]
<b>Schmoll 2006</b>	3	33/243 (13,6%)	37/244 (15,2%)	0,88 [0,53; 1,46]	-0,02 [-0,08; 0,05]
<b>METAANALIZA</b>	3–5	68/753 (9%)	63/745 (8%)	1,08 [0,75; 1,55]	0,01 [-0,02; 0,03]
<b>Zmęczenie</b>					
<b>Rapoport 2010</b>	3	47/430 (10,9%)	41/418 (9,8%)	1,13 [0,73; 1,76]	0,01 [-0,03; 0,05]
<b>Schmoll 2006</b>	3	22/243 (9,1%)	15/244 (6,1%)	1,52 [0,77; 3,01]	0,03 [-0,02; 0,08]

Badanie	OI [dni]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI] <sup>a</sup>
<b>METAANALIZA</b>	3	69/673 (10%)	56/662 (8%)	1,23 [0,85; 1,79]	0,02 [-0,01; 0,05]
<b>Ból głowy</b>					
<b>Chawla, De Wit 2003</b>	5	17/214 (8%)	21/212 (10%)	0,78 [0,40; 1,53]	-0,02 [-0,07; 0,03]
<b>Poli Bigelli 2003</b>	3	28/282 (9,9%)	33/285 (11,6%)	0,84 [0,49; 1,43]	-0,02 [-0,07; 0,03]
<b>Rapoport 2010</b>	3	43/430 (10,0%)	51/418 (12,2%)	0,80 [0,52; 1,23]	-0,02 [-0,06; 0,02]
<b>METAANALIZA</b>	3–5	88/926 (10%)	105/915 (11%)	0,81 [0,60; 1,09]	-0,02 [-0,05; 0,01]
<b>Neutropenia</b>					
<b>Chawla, De Wit 2003</b>	5	6/214 (3%)	13/212 (6%)	0,44 [0,16; 1,18]	-0,03 [-0,07; 0,01]
<b>Rapoport 2010</b>	3	11/430 (2,6%)	11/418 (2,6%)	0,97 [0,42; 2,27]	-0,00 [-0,02; 0,02]
<b>Roila 2009</b>	3	10/80 (13%)	14/83 (17%)	0,70 [0,29; 1,69]	-0,04 [-0,15; 0,06]
<b>METAANALIZA</b>	3–5	27/724 (4%)	38/713 (5%)	0,69 [0,41; 1,16]	-0,02 [-0,04; 0,01]
<b>Wymioty</b>					
<b>Poli Bigelli 2003</b>	3	25/282 (8,9%)	36/285 (12,6%)	0,67 [0,39; 1,15]	-0,04 [-0,09; 0,01]
<b>Rapoport 2010</b>	3	9/430 (2,1%)	6/418 (1,4%)	1,47 [0,52; 4,16]	0,01 [-0,01; 0,02]
<b>Schmoll 2006</b>	3	22/243 (9,1%)	24/244 (9,8%)	0,91 [0,50; 1,68]	-0,01 [-0,06; 0,04]
<b>METAANALIZA</b>	3	56/955 (6%)	66/947 (7%)	0,84 [0,58; 1,22]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<b>Niestrawność</b>					
<b>Schmoll 2006</b>	3	33/243 (13,6%)	27/244 (11,1%)	1,26 [0,73; 2,17]	0,03 [-0,03; 0,08]
<b>Warr 2005</b>	3	37/438 (8,4%)	21/428 (4,9%)	1,79 [1,03; 3,11]	NNH = 28 [14; 437]
<b>METAANALIZA</b>	3	70/681 (10%)	48/672 (7%)	1,50 [1,02; 2,21]	NNH = 31 [16; 533]
<b>Łysienie</b>					
<b>Rapoport 2010</b>	3	28/430 (6,5%)	32/418 (7,7%)	0,84 [0,5; 1,42]	-0,01 [-0,05; 0,02]
<b>Leukopenia</b>					
<b>Roila 2009</b>	3	4/80 (5%)	6/83 (7%)	0,68 [0,18; 2,49]	-0,02 [-0,10; 0,05]
<b>Infekcja układu moczowego</b>					
<b>Schmoll 2006</b>	3	9/243 (3,7%)	2/244 (0,8%)	4,65 [0,995; 21,77]	NNH = 34 [18; 393]
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>					
<b>Schmoll 2006</b>	3	12/243 (4,9%)	3/244 (1,2%)	4,17 [1,16; 14,98]	NNH = 26 [14; 152]
<b>Obrzęk obwodowy</b>					
<b>Schmoll 2006</b>	3	1/243 (0,4%)	9/244 (3,7%)	0,11 [0,01; 0,86]	NNT = 31 [18; 129]
<b>Utrata z badania ogółem</b>					
<b>Hesketh 2003</b>	3	69/264 (26%)	60/266 (23%)	1,21 [0,82; 1,81]	0,04 [-0,04; 0,11]
<b>Poli-Bigelli 2003</b>	3	49/283 (17%)	40/286 (14%)	1,29 [0,82; 2,03]	0,03 [-0,03; 0,09]
<b>Rapoport 2010</b>	3	18/430 (4,2%)	12/418 (2,9%)	1,48 [0,70; 3,11]	0,01 [-0,01; 0,04]
<b>Roila 2009</b>	3	18/82 (22%)	18/84 (21%)	1,03 [0,49; 2,16]	0,01 [-0,12; 0,13]
<b>Schmoll 2006</b>	3	13/244 (5%)	16/245 (7%)	0,81 [0,38; 1,71]	-0,01 [-0,05; 0,03]

Badanie	OI [dni]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI] <sup>a</sup>
Warr 2005	3	53/438 (12%)	69/428 (16%)	0,72 [0,49; 1,05]	-0,04 [-0,09; 0,01]
<b>METAANALIZA</b>	3	220/1741 (13%)	215/1727 (12%)	1,03 [0,83; 1,26]	0,00 [-0,02; 0,02]
<b>Utrata z badania z powodu AE</b>					
Chawla, De Wit 2003	5	4/214 (2%)	2/212 (1%)	2,00 [0,36; 11,04]	0,01 [-0,01; 0,03]
Hesketh 2003	3	21/261 (8,0%)	14/264 (5,3%)	1,56 [0,78; 3,14]	0,03 [-0,02; 0,07]
Poli-Bigelli 2003	3	20/282 (7,1%)	15/285 (5,3%)	1,37 [0,69; 2,74]	0,02 [-0,02; 0,06]
Rapoport 2010	3	1/430 (0,2%)	2/418 (0,5%)	0,48 [0,04; 5,37]	-0,00 [-0,01; 0,01]
Roila 2009	3	1/82 (1%)	4/84 (5%)	0,25 [0,03; 2,26]	-0,04 [-0,09; 0,02]
Schmoll 2006	3	0/243 (0,0%)	4/244 (1,6%)	0,11 [0,01; 2,05]	-0,02 [-0,03; 0,001]
Warr 2005	3	7/438 (1,6%)	5/428 (1,2%)	1,37 [0,43; 4,36]	0,00 [-0,01; 0,02]
<b>METAANALIZA</b>	3-5	54/1950 (3%)	46/1935 (2%)	1,19 [0,80; 1,77]	0,00 [-0,01; 0,01]
<b>Utrata z badania z powodu LAE</b>					
Chawla, De Wit 2003	5	0/214 (0%)	0/212 (0%)	ND	ND
Hesketh 2003	3	1/261 (<1%)	3/264 (1%)	0,33 [0,03; 3,24]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Poli-Bigelli 2003	3	1/282 (<1%)	1/285 (<1%)	1,01 [0,06; 16,24]	0,00 [-0,01; 0,01]
Schmoll 2006	3	0/243 (0%)	0/244 (0%)	ND	ND
<b>METAANALIZA</b>	3-5	2/1000 (<1%)	4/1005 (<1%)	0,60 [0,14; 2,53]	-0,00 [-0,01; 0,004]

Okres interwencji podano w odniesieniu do APR; R – model random.

a) W kolumnie podano wartość RD, chyba że zaznaczono inaczej.

b) W abstrakcie autorzy podali wartość 206/283 (72,8%).

c) Uznane przez badaczy za możliwe, prawdopodobnie lub zdecydowanie związane z zastosowanym leczeniem CINV.

d) Grupa badana: perforacja wrzodu dwunastnicy związana z podaniem DEX, grupa kontrolna: hiponatremia oraz dreszcze i ból nogi.

e) Grupa badana: dezorientacja (pacjent otrzymywał także furosemid 6 dni przed pojawieniem się tego objawu), grupa kontrolna: zaostrzenie cukrzycy oraz hiperglikemia.

f) Grupa badana: ból górnej części brzucha oraz przedawkowanie OND (pacjent przyjął 3 tabletki OND zamiast 2), grupa kontrolna: krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Tabela 52.

Szczegółowe zestawienie ciężkich działań niepożądanych dla porównania APR+OND+DEX vs OND+DEX

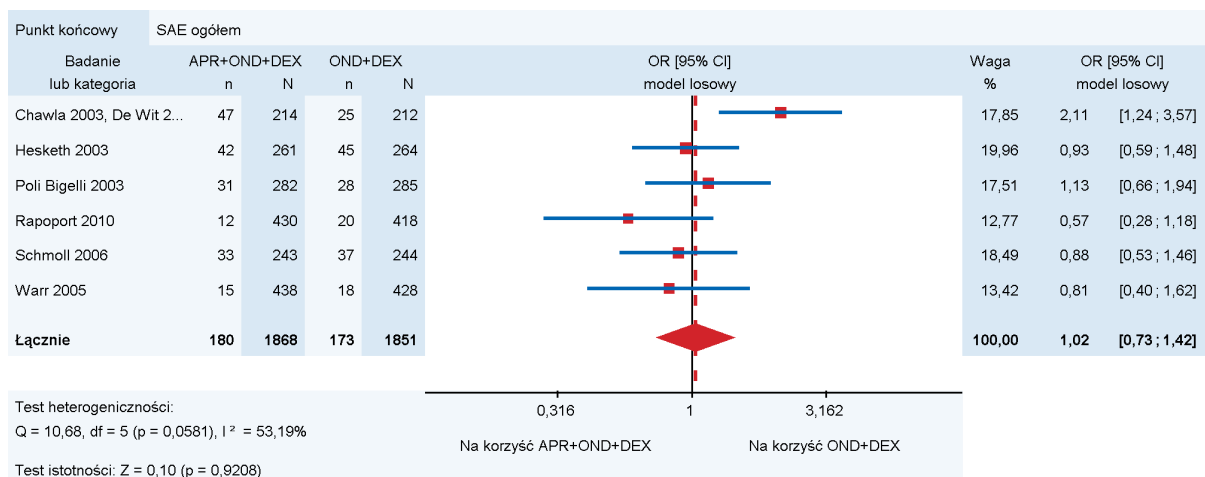
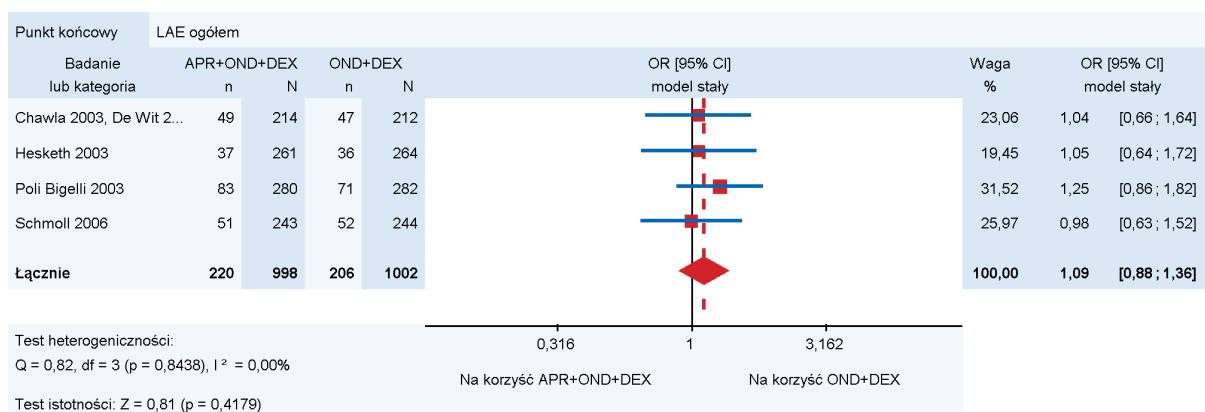
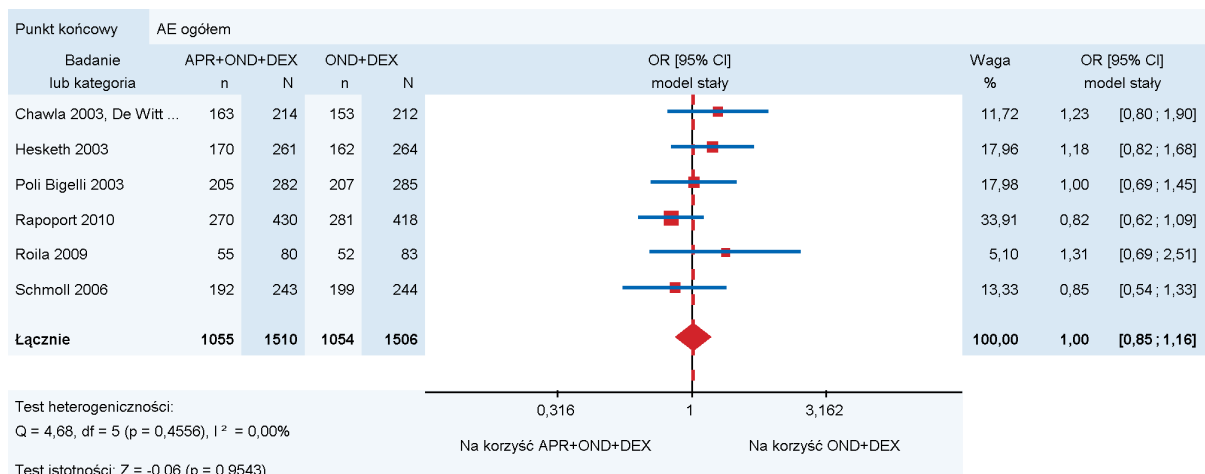
PK	Badanie	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI] <sup>a</sup>
<b>Neutropenia (SAE)</b>	Hesketh 2003	7/261 (2,7%)	0/264 (0%)	15,59 [0,89; 274,37]	NNH = 37 [20; 167]
	Poli Bigelli 2003	5/282 (1,8%)	6/285 (2,1%)	0,84 [0,25; 2,78]	-0,00 [-0,03; 0,02]
	Schmoll 2006	3/243 (1,2%)	4/244 (1,6%)	0,75 [0,17; 3,39]	-0,00 [-0,03; 0,02]
	<b>METAANALIZA</b>	15/786 (2%)	10/793 (1%)	1,50 [0,68; 3,29]	0,01 [-0,01; 0,02]
<b>Odwodnienie (SAE)</b>	Hesketh 2003	5/261 (1,9%)	3/264 (1,1%)	1,70 [0,40; 7,18]	0,01 [-0,01; 0,03]
	Poli Bigelli 2003	5/282 (1,8%)	2/285 (0,7%)	2,55 [0,49; 13,28]	0,01 [-0,01; 0,03]
	Schmoll 2006	5/243 (2,1%)	3/244 (1,2%)	1,69 [0,40; 7,14]	0,01 [-0,01; 0,03]
	<b>METAANALIZA</b>	15/786 (2%)	8/793 (1%)	1,91 [0,80; 4,53]	0,01 [-0,00; 0,02]
<b>Podwyższony poziom ALT lub AST (3 lub 4 st. NCI)</b>	Chawla, De Wit 2003	0/214 (0%)	0/212 (0%)	ND	ND
	Hesketh 2003	5/261 (2%)	1/264 (<1%)	5,14 [0,60; 44,27]	0,02 [-0,003; 0,03]
	Poli Bigelli 2003	1/280 (0%)	4/282 (1%)	0,25 [0,03; 2,24]	-0,01 [-0,03; 0,005]
	<b>METAANALIZA</b>	6/755 (<1%)	5/758 (<1%)	1,19 [0,38; 3,72]	0,00 [-0,01; 0,01]

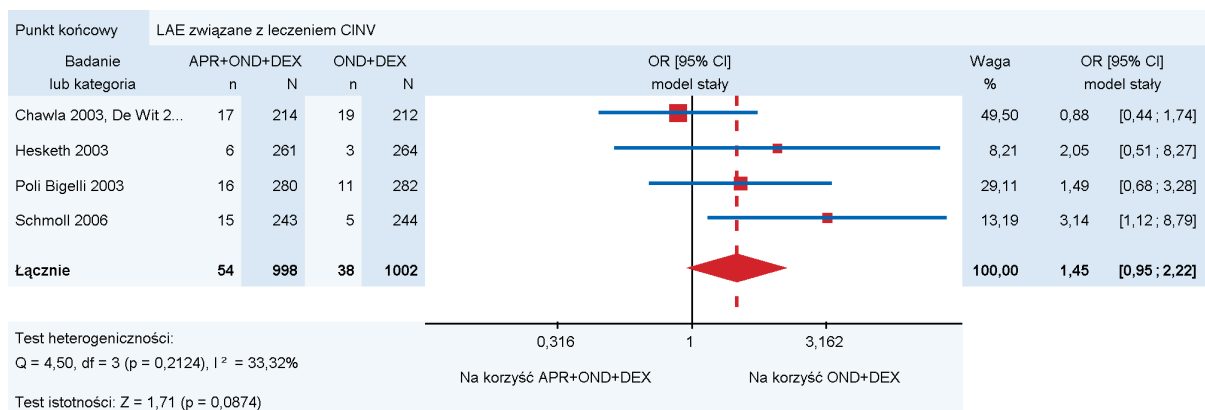
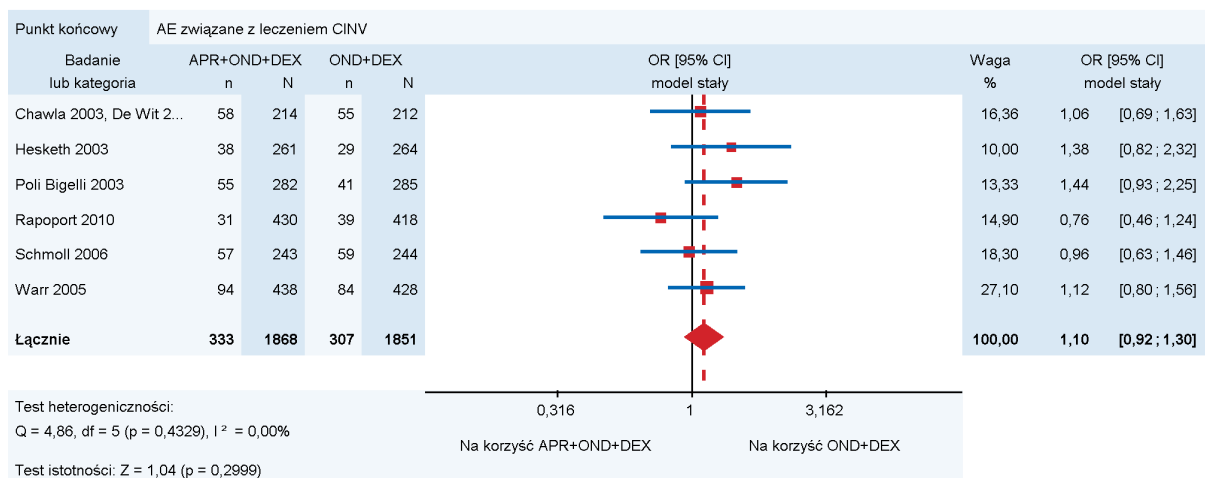
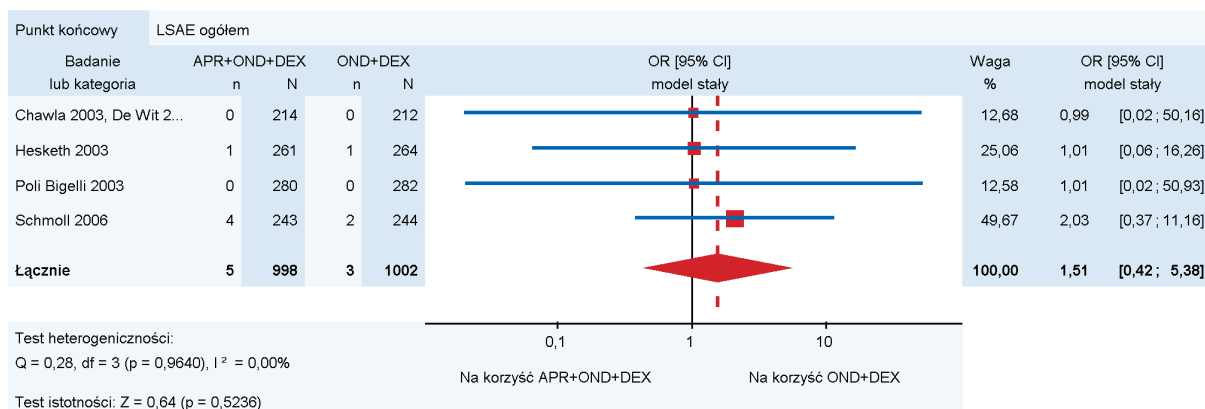
PK	Badanie	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI] <sup>a</sup>
<b>Podwyższony poziom kreatyniny (3 lub 4 st. NCI)</b>	Chawla, De Wit 2003	2/214 (1%)	0/212 (0%)	5,00 [0,24; 104,77]	0,01 [-0,01; 0,03]
	Hesketh 2003	0/261 (0%)	3/264 (1%)	0,14 [0,01; 2,78]	-0,01 [-0,03; 0,003]
	Poli Bigelli 2003	1/280 (<1%)	0/282 (0%)	3,03 [0,12; 74,75]	0,00 [-0,01; 0,01]
	<i>METAANALIZA</i>	3/755 (<1%)	3/758 (<1%)	1,00 [0,27; 3,72]	0,00 [-0,01; 0,01]
<b>Gorączka neutropeniczna (SAE)</b>	Hesketh 2003	6/261 (2,3%)	5/264 (1,9%)	1,22 [0,37; 4,04]	0,00 [-0,02; 0,03]
	Schmoll 2006	1/243 (0,4%)	3/244 (1,2%)	0,33 [0,03; 3,21]	-0,01 [-0,02; 0,01]
	<i>METAANALIZA</i>	7/504 (1%)	8/508 (2%)	0,88 [0,32; 2,45]	-0,00 [-0,02; 0,01]
<b>SAE związane z infekcją</b>	Chawla, De Wit 2003	28/214 (13%)	9/212 (4%)	3,40 [1,56; 7,38]	NNH = 11 [7; 28]
<b>Biegunka (SAE)</b>	Schmoll 2006	3/243 (1,2%)	1/244 (0,4%)	3,04 [0,31; 29,41]	0,01 [-0,01; 0,02]
<b>Nudności (SAE)</b>	Schmoll 2006	3/243 (1,2%)	3/244 (1,2%)	1,00 [0,2; 5,02]	0,00 [-0,02; 0,02]
<b>Nudności (4 st. NCI)</b>	Rapoport 2009	3/430 (1%)	0/418 (0%)	6,85 [0,35; 133,07]	0,01 [-0,002; 0,02]
<b>Wymioty (SAE)</b>	Schmoll 2006	7/243 (2,9%)	4/244 (1,6%)	1,78 [0,51; 6,16]	0,01 [-0,01; 0,04]
<b>Wymioty (4 st. NCI)</b>	Rapoport 2009	1/430 (0%)	0/418 (0%)	2,92 [0,12; 71,96]	0,00 [-0,004; 0,01]
<b>Duszność (SAE)</b>	Poli Bigelli 2003	3/282 (1,1%)	2/285 (0,7%)	1,52 [0,25; 9,18]	0,00 [-0,01; 0,02]
<b>Zapalenie płuc (SAE)</b>	Schmoll 2006	4/243 (1,6%)	2/244 (0,8%)	2,03 [0,37; 11,16]	0,01 [-0,01; 0,03]
<b>Niewydolność oddechowa (SAE)</b>	Poli Bigelli 2003	5/282 (1,8%)	1/285 (0,4%)	5,13 [0,60; 44,16]	0,01 [-0,003; 0,03]
<b>Wstrząs septyczny (SAE)</b>	Poli Bigelli 2003	3/282 (1,1%)	2/285 (0,7%)	1,52 [0,25; 9,18]	0,00 [-0,01; 0,02]
<b>Neutropenia (4 st. NCI)</b>	Rapoport 2009	4/430 (1%)	4/418 (1%)	0,97 [0,24; 3,91]	-0,00 [-0,01; 0,01]
<b>Neutropenia (5 st. NCI)</b>	Rapoport 2009	1/430 (<1%)	0/418 (<1%)	2,92 [0,12; 71,96]	0,00 [-0,004; 0,01]
<b>Gorączka neutropeniczna (4 st. NCI)</b>	Rapoport 2009	1/430 (<1%)	1/418 (<1%)	0,97 [0,06; 15,59]	-0,00 [-0,01; 0,01]
<b>Trombocytopenia (SAE)</b>	Hesketh 2003	4/261 (1,5%)	0/264 (0%)	9,24 [0,50; 172,57]	0,02 [-0,001; 0,03]

R – model random; NCI – National Cancer Institute; ALT/AST – aminotransferaza alaninowa/aminotransferaza asparaginianowa.

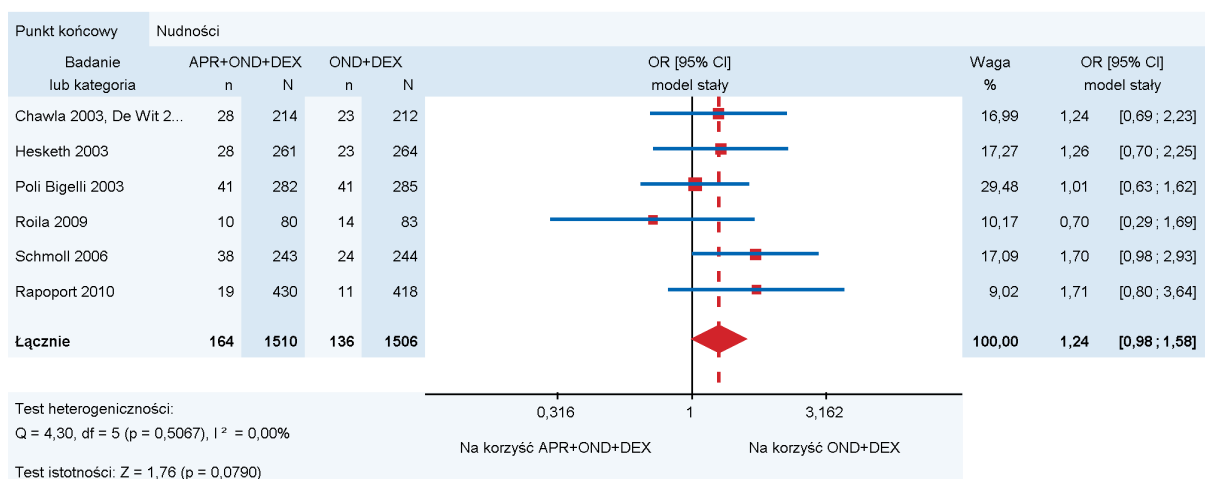
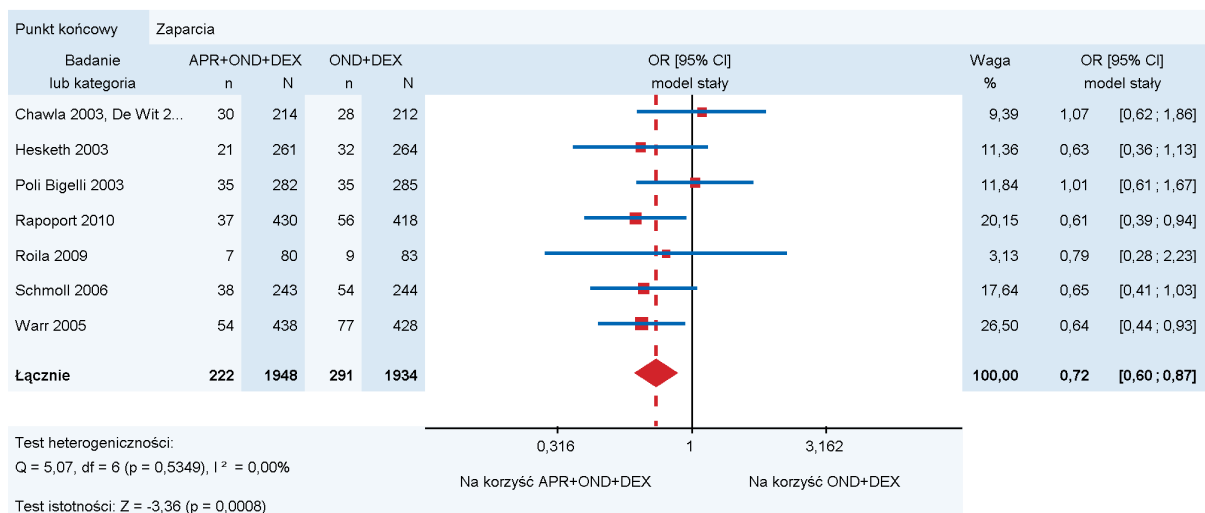
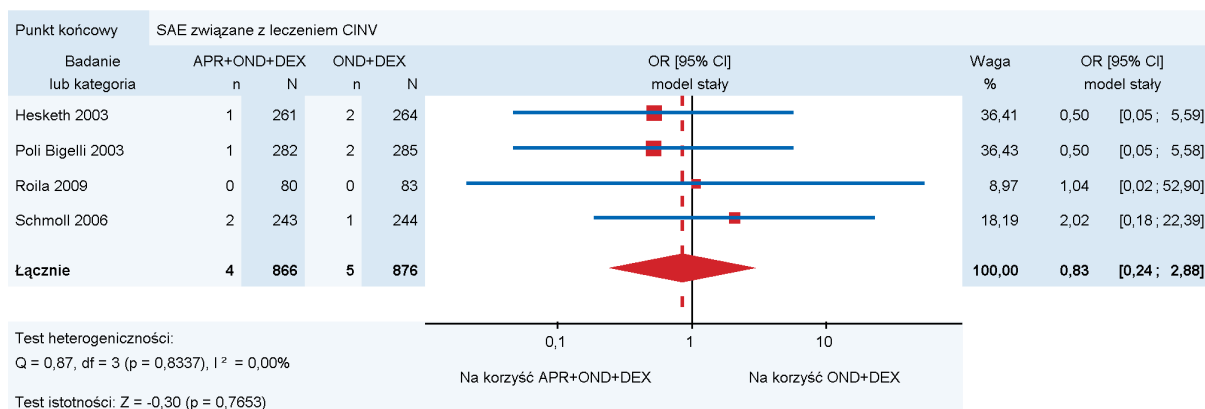
a) W kolumnie podano wartość RD, chyba że zaznaczono inaczej.

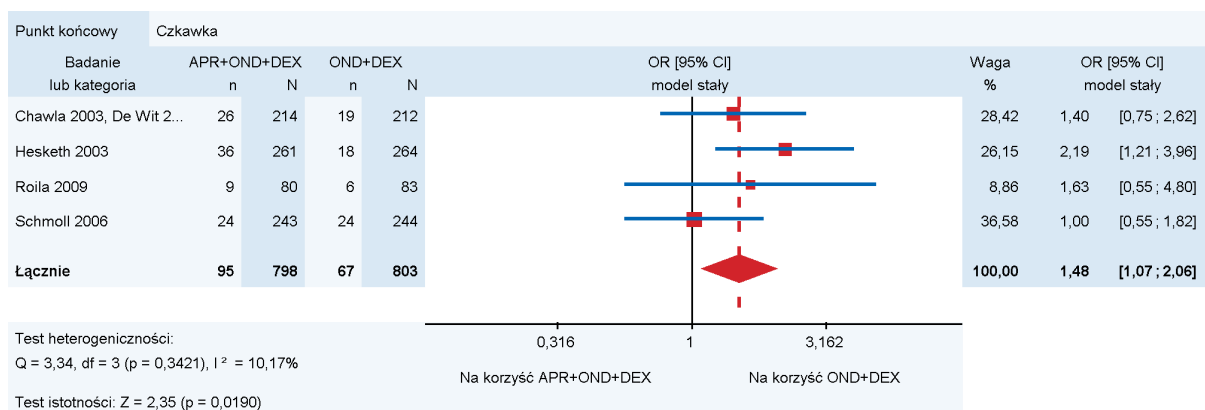
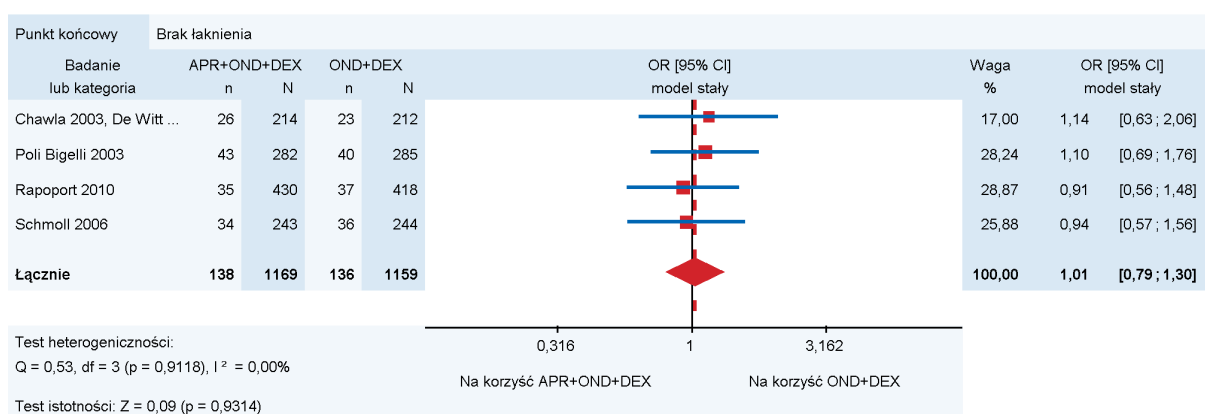
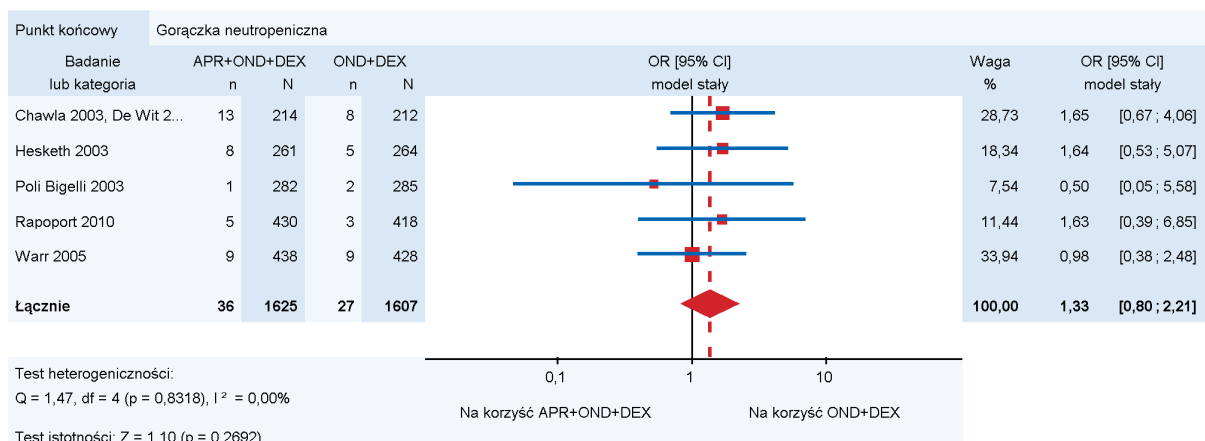
### 18.9.3. Wykresy leśne

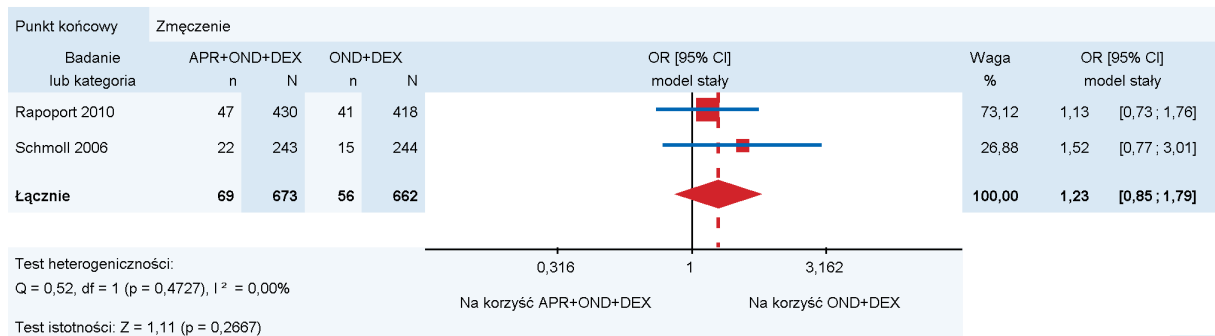
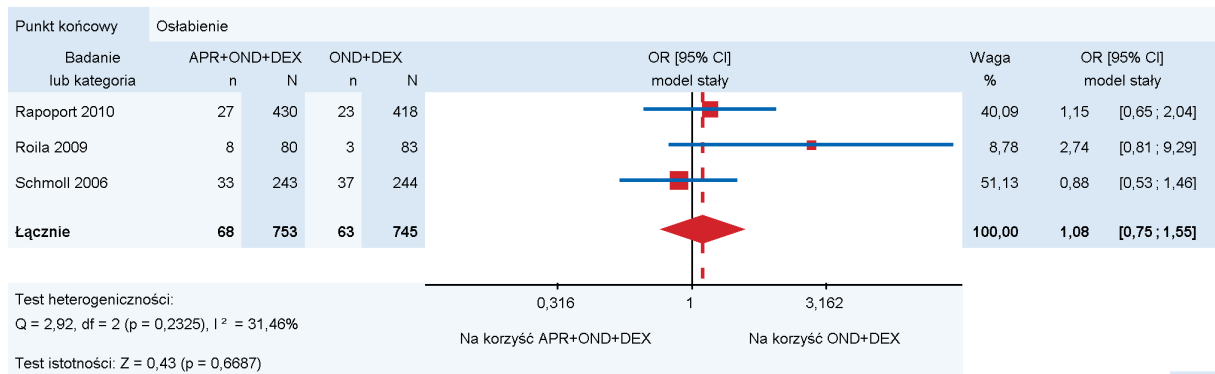
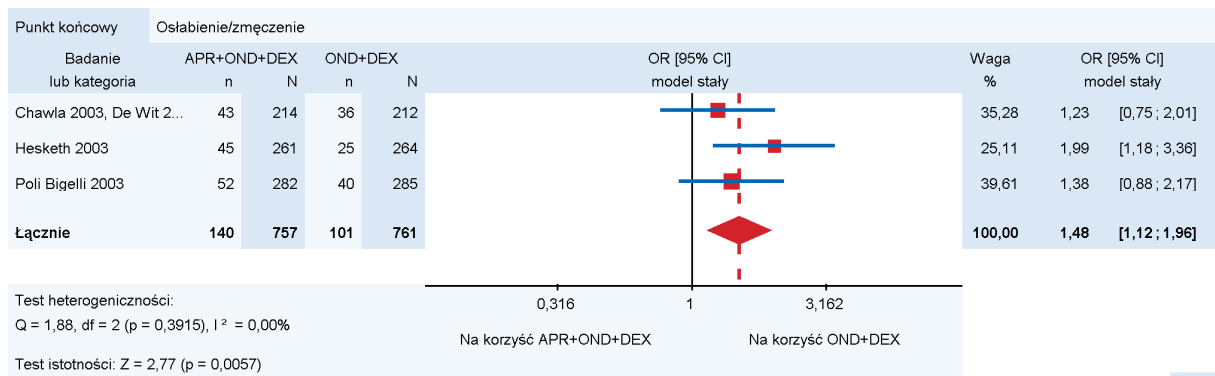
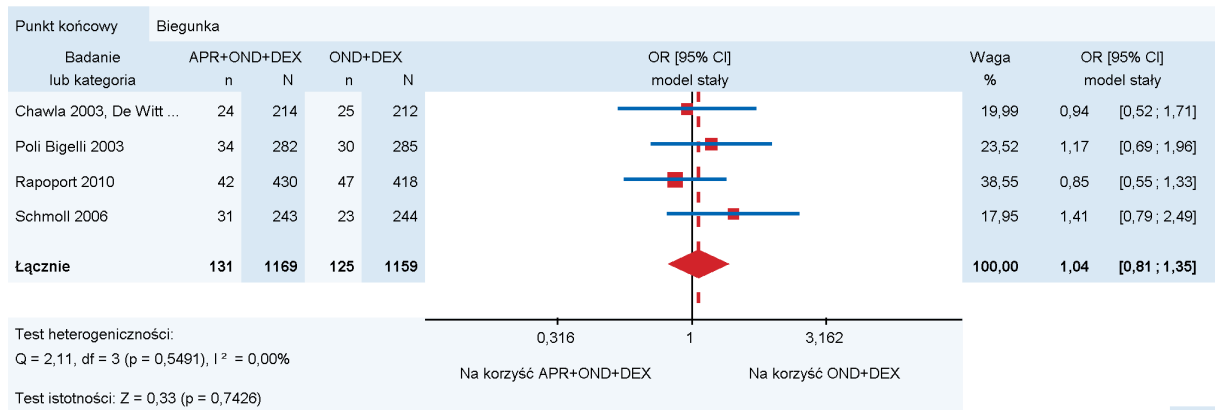


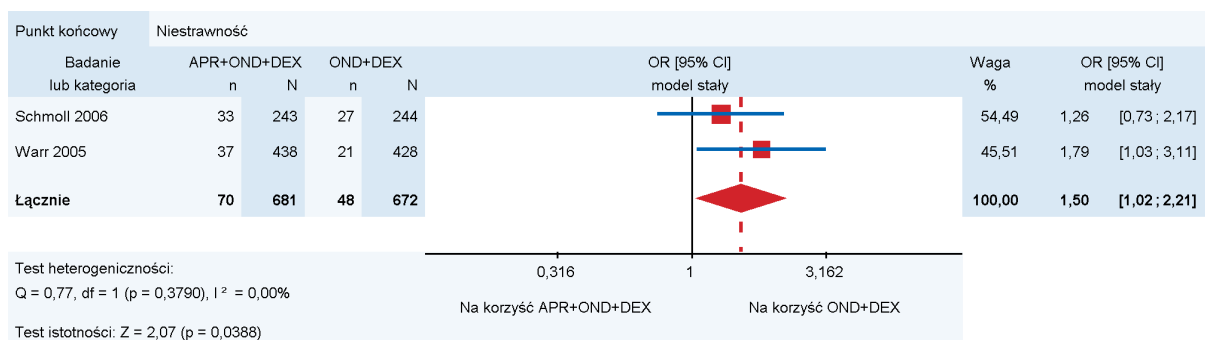
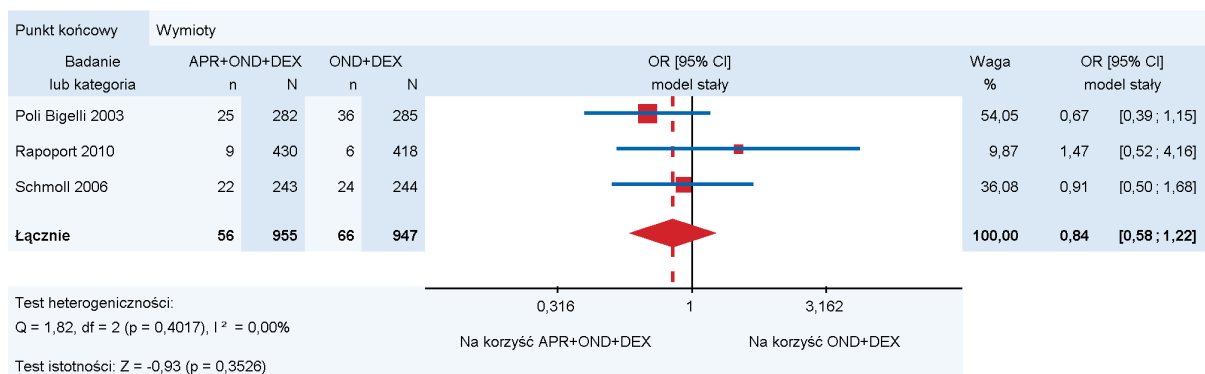
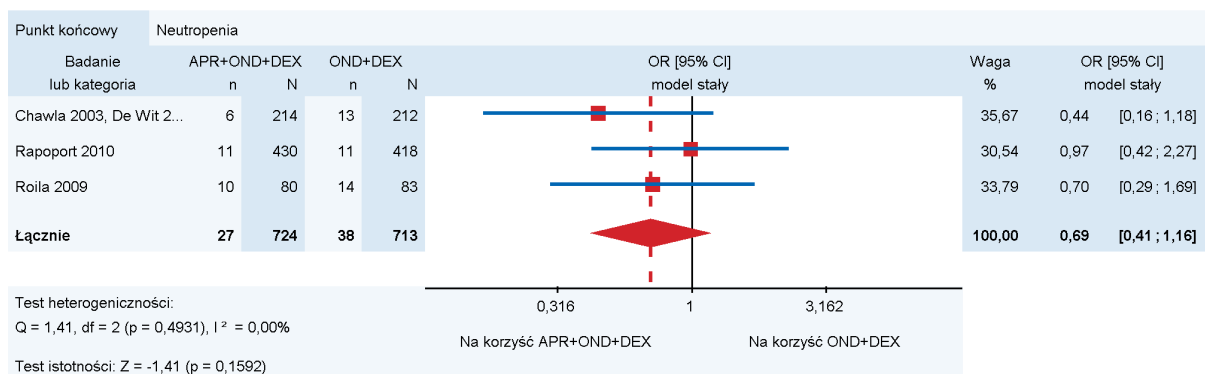
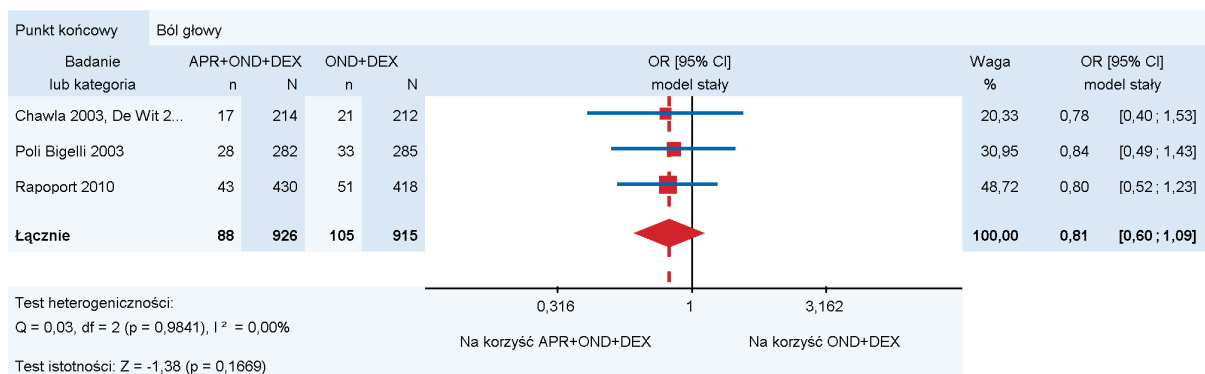


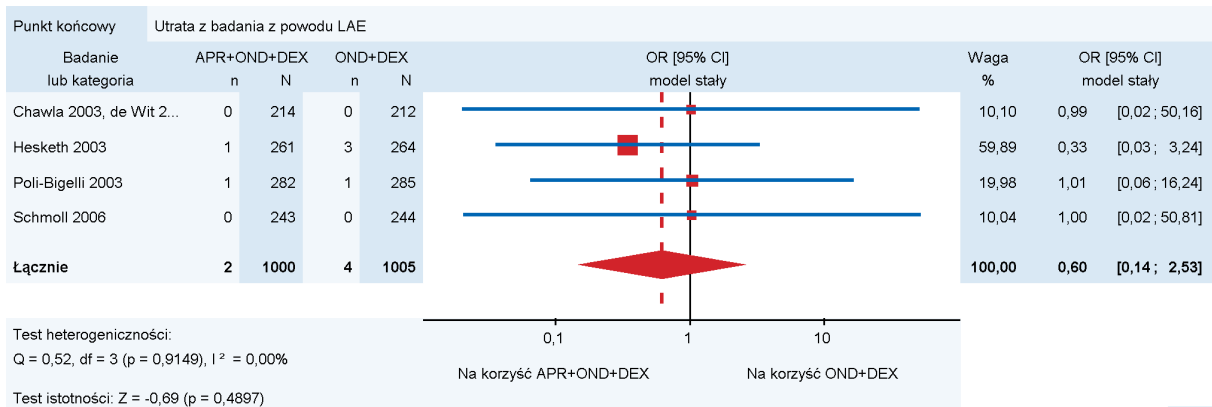
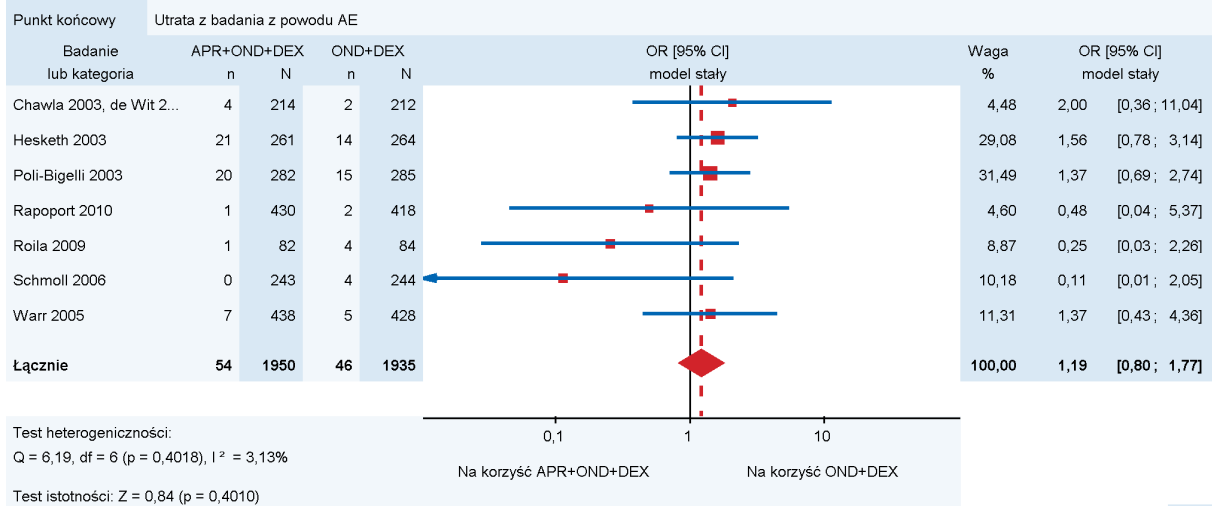
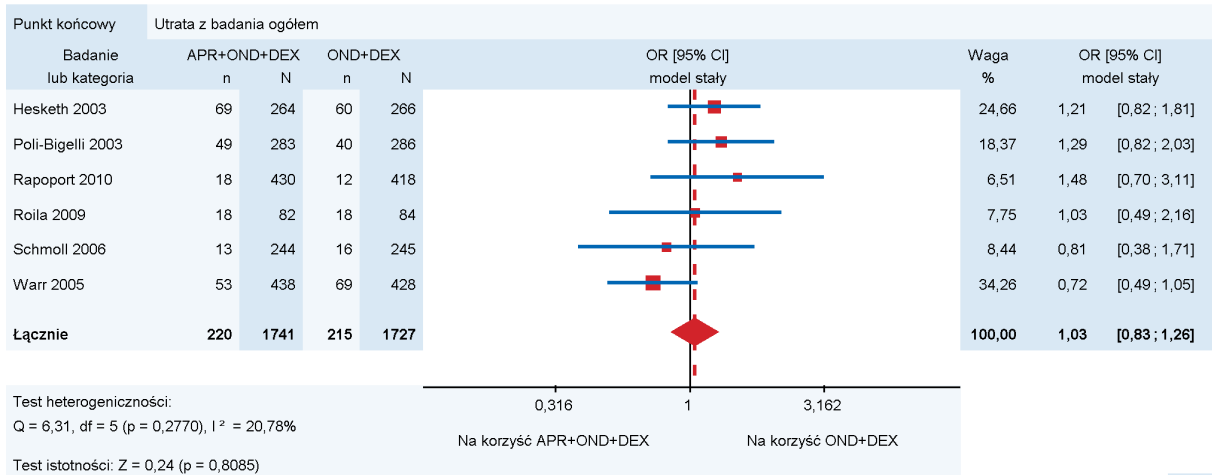


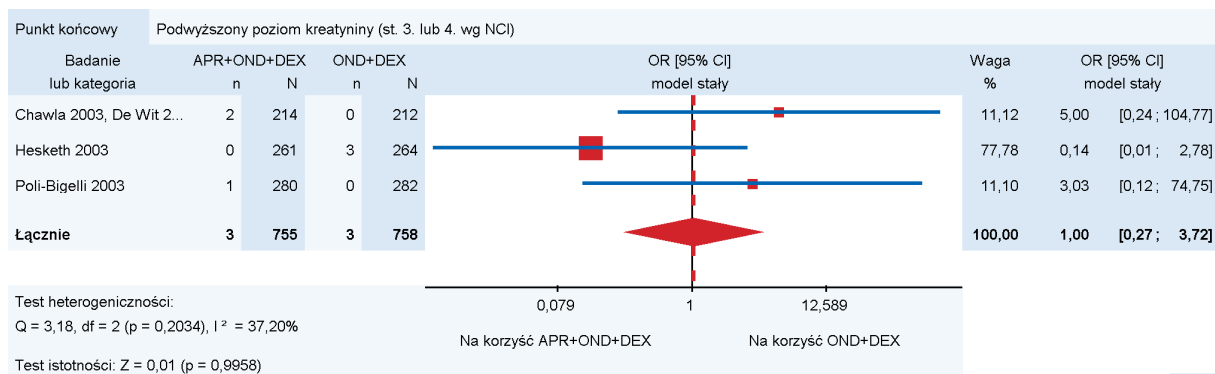
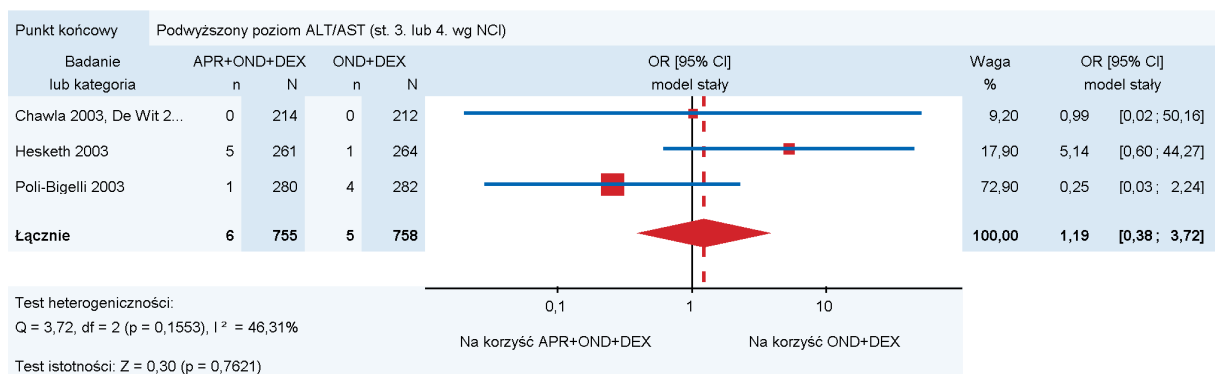
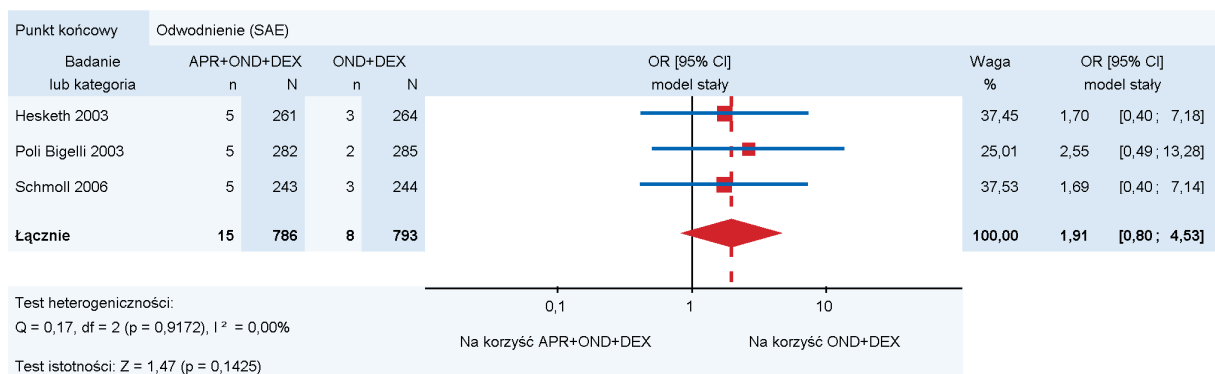
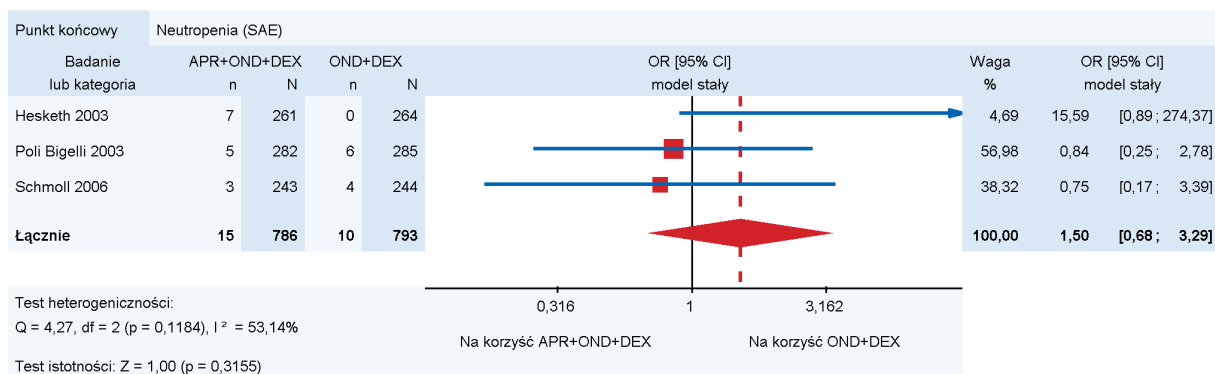


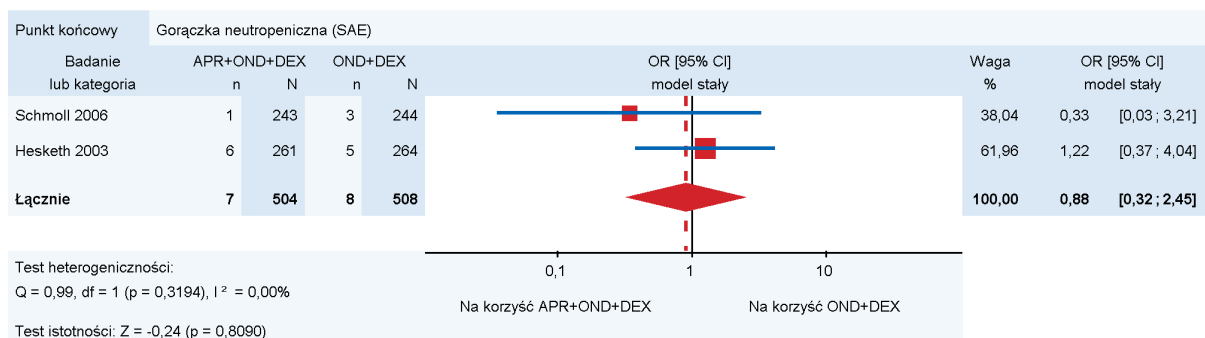












## 18.10. Badania w toku

Tabela 53.  
Opis badań w toku zidentyfikowanych na stronach Clinicaltrials.gov i EU Clinical Trials Register

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja		Planowana wielkość próby	Ramię badania			Rok rozpoczęcia/ zakończenie badania
			HEC/MEC	Wyłącznie azjatycka		1.	2.	3.	
<b>NCT00343460</b> (III faza)	RCT, Z	Zakończone (brak publ kacji)	MEC/HEC	NIE	1338	d1: PAL+DEXa	d1: APF530+DEXb (niższa dawka APF530)	d1: APF530+DEXb (wyższa dawka APF530)	7/2006 – 9/2008
<b>NCT00666783</b> (II faza)	RCT, Z	Zakończone (brak publ kacji)	HEC	TAK	208	1d: PAL	1d: GRA	x	4/2008 – bd
<b>NCT01363479</b> (III faza)	RCT, Z	Zakończone (brak publ kacji)	HEC	NIE	743	1d: PAL 0,50 mg p.o.. +DEX d2-4: DEX	1d: PAL 0,25 mg i.v. +DEX d2-4: DEX	x x	7/2011 – 7/2012
<b>NCT01640340</b> (bd)	RCT, O	Zakończone (brak publ kacji)	HEC	NIE	40	d1: PAL+APR+DEX d2-3: APR+DEX d4: DEX	d1: OND+APR+DEX d2-3: APR+DEX d4: DEX	x x x	01/2011 – 08/2011

APF530 – GRA o spowolnionym uwalnianiu; O – badanie otwarte; Z – badanie podwójnie zaślepiene  
Badania dotyczą PAL w dawce 0,25 mg podawanego i.v., chyba że w poszczególnych przypadkach zaznaczono inaczej.  
a) Pacjenci otrzymujący wysoka dawkę CTH przyjmowali DEX także w dniach 2-4.  
b) Leczenie było powtórzone w 2-4 cyklu CTH; pacjenci otrzymujący wysoką dawkę CTH przyjmowali DEX także w dniach 2-4.



## 18.11. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 54.  
Badania wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Analiza wrażliwości
1.	Aapro 2004	[144]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
2.	Aapro 2008	[145]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
3.	Aapro 2010	[117]	Interwencja	Porównanie PAL(1d) + DEX(1d) vs PAL(1d) + DEX(3d)	NIE
4.	Abali 2007	[146]	Metodyka	Badanie nRCT	NIE
5.	Abbrederis 2009	[147]	Metodyka	Badanie nRCT	NIE
6.	Abenhardt 2006	[148]	Metodyka	Wyniki zaprezentowane łącznie dla 738 cykli CTH	NIE
7.	Adamo 1995	[149]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
8.	Audhuy 1995	[150]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
9.	Audhuy 2000	[151]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
10.	Augustin 2010a	[152]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
11.	Augustin 2010b	[153]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
12.	Aziz 2009	[154]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
13.	Barrajon 2000	[155]	Metodyka	Brak PK umożliwiających włączenie badania do analizy MTC	NIE
14.	Basch 2011	[3]	Metodyka	Opracowanie wtórne (zbiór rekomendacji)	NIE
15.	Bernardo 2009	[156]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
16.	Bianchi 1996	[157]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
17.	Billio 2010	[112]	Metodyka	Przegląd systematyczny	NIE
18.	Boice 2009	[158]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
19.	Bonneterre 1994	[159]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
20.	Bonneterre 1995	[82]	Metodyka	Brak przejścia i/lub brak PK umożliwiającego włączenie badania do analizy MTC	TAK
21.	Botrel 2010	[160]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
22.	Botrel 2011	[134]	Metodyka	Przegląd systematyczny	NIE
23.	Brames 2009	[161]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
24.	Brames 2010	[162]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
25.	Brames 2011	[163]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
26.	Bria 2009	[164]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
27.	Brohee 1995	[165]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
28.	Bubalo 2007	[166]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
29.	Campora 1994	[167]	Język publikacji	Język włoski	NIE
30.	Campos 2000	[168]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
31.	Campos 2001	[169]	Interwencja	Wysokie dawki APR (400 mg, 300 mg)	NIE

Lp.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Analiza wrażliwości
32.	<b>Celio 2009</b>	[170]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
33.	<b>Celio 2011</b>	[118]	Interwencja	Porównanie PAL(1d) + DEX(1d) vs PAL(1d) + DEX(3d)	NIE
34.	<b>Celio 2012a</b>	[171]	Metodyka	Praca pogładowa	NIE
35.	<b>Celio 2012b</b>	[172]	Metodyka	Opracowanie wtórne	NIE
36.	<b>Cheirsilpa 2005</b>	[83]	Populacja	Populacja azjatycka (Tajlandia)	TAK
37.	<b>Cheng 2011</b>	[173]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
38.	<b>Chiou 2000</b>	[84]	Populacja	Populacja azjatycka (Tajwan)	TAK
39.	<b>Cho 1996</b>	[174]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
40.	<b>Choi 2011</b>	[175]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
41.	<b>Chua 2000</b>	[176]	Metodyka	Wyniki po 3 cyklach CTH (populacja azjatycka – Chiny)	NIE
42.	<b>Clark 2009</b>	[177]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
43.	<b>Conte 1999</b>	[178]	Interwencja	Porównanie GRA vs GRA + DEX	NIE
44.	<b>da Silveira 2011</b>	[179]	Typ publikacji	Komentarz do badania Takahashi et al. 2010	NIE
45.	<b>del Barrio 2010a</b>	[180]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
46.	<b>del Barrio 2010b</b>	[181]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
47.	<b>del Giglio 2000</b>	[135]	Metodyka	Przegląd systematyczny	NIE
48.	<b>de Wit 2001a</b>	[182]	Interwencja	Pacjenci, którzy zmienili OND na GRA ze względu na brak skuteczności OND	NIE
49.	<b>de Wit 2001b</b>	[183]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
50.	<b>de Wit 2002</b>	[184]	Typ publikacji	Odpowiedź autora na list dotyczący jego publikacji	NIE
51.	<b>de Wit 2004</b>	[185]	Metodyka	Opracowanie wtórne	NIE
52.	<b>del Favero 1995</b>	[186]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
53.	<b>del Favero</b>	[85]	Metodyka	Brak przejścia i/lub brak PK umożliwiającego włączenie badania do analizy MTC	TAK
54.	<b>Dong 2011</b>	[80]	Populacja	Populacja azjatycka (Chiny)	TAK
55.	<b>dos Santos 2012</b>	[114]	Metodyka	Przegląd systematyczny	NIE
56.	<b>Eisenberg 2004</b>	[187]	Interwencja	Porównanie różnych dawek PAL i.v. (0,3; 1; 3; 10; 30; 90 µg/kg)	NIE
57.	<b>Engel 2009a</b>	[188]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
58.	<b>Engel 2009b</b>	[189]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
59.	<b>Fang 2010</b>	[190]	Język publikacji	Język chiński	NIE
60.	<b>Fauser 1995</b>	[191]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
61.	<b>Fedele 1995</b>	[192]	Typ publikacji	Komentarz do badania Gebbia et al. 1994	NIE
62.	<b>Fauser 1996</b>	[193]	Populacja i interwencja	Populacja MEC; porównanie DOL vs OND	NIE
63.	<b>Feng 2000</b>	[194]	Metodyka	Wyniki po 2 cyklach CTH (populacja azjatycka – Japonia)	NIE

Lp.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Analiza wrażliwości
64.	Feng 2002	[195]	Metodyka	Wyniki po 2 cyklach CTH (populacja azjatycka – Chiny)	NIE
65.	Forni 2000	[196]	Metodyka	Wyniki po 2 cyklach CTH	NIE
66.	Fox 1999	[197]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
67.	Fox-Geiman 2001	[105]	Populacja	Pacjenci przed przeszczepem szpiku kostnego	NIE
68.	Garcia-del-Muro 1998	[198]	Interwencja	Porównanie TRO vs TRO + DEX	NIE
69.	Gebbia 1994	[86]	Metodyka	Brak przejścia i/lub brak PK umożliwiającego włączenie badania do analizy MTC	TAK
70.	Ghosh 2010	[199]	Interwencja	Porównanie PAL 0,75 mg + DEX vs OND + DEX vs GRA + DEX (populacja azjatycka – Indie; HEC 40%)	NIE
71.	Giordano 2007	[200]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
72.	Giralt 2008	[201]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
73.	Giralt 2011	[127]	Interwencja	Porównanie różnych schematów podawania PAL (1d, 2d, 3d przed frakcjonowaną CTH; pacjenci przed przeszczepem szpiku kostnego)	NIE
74.	Goedhals 1998	[202]	Interwencja	Porównanie DEX vs DEX + GRA	NIE
75.	Grala 1997	[203]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
76.	Grala 1998	[87]	Metodyka	Brak przejścia i/lub brak PK umożliwiającego włączenie badania do analizy MTC	TAK
77.	Grala 2004	[204]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
78.	Grala 2005	[205]	Metodyka	Opracowanie wtórne	NIE
79.	Grala 2009	[206]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
80.	Grala 2010	[207]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
81.	Grote 1998	[208]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
82.	Grous 2009	[209]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
83.	Grunberg 2007	[210]	Typ publikacji	Poster	NIE
84.	Grunberg 2009	[211]	Metodyka	Badanie nRCT, jednoramienne	NIE
85.	Grunberg 2010	[212]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
86.	Grunberg 2011	[213]	Interwencja	Porównanie dożyłnej i doustnej formy APR	NIE
87.	Harris 1997	[214]	Metodyka	Badanie nRCT	NIE
88.	Hatoum 2012	[130]	Metodyka	Badanie nRCT	NIE
89.	Herrington 2000	[88]	Metodyka	Brak przejścia i/lub brak PK umożliwiającego włączenie badania do analizy MTC	TAK
90.	Herrington 2008	[215]	Interwencja	Porównanie PAL(1d) + DEX (4d) + APR(3d) vs PAL(1d) + DEX (4d) + APR(1d) vs PAL(1d) + DEX (4d) + PLC	NIE
91.	Herrstedt 2005	[216]	Metodyka	Kontynuacja badania Warr 2005, wyniki raportowane po kolejnych 4 cyklach CTH	NIE
92.	Hesketh 2006	[217]	Metodyka	Opracowanie wtórne	NIE
93.	Hesketh 2008	[218]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE

Lp.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Analiza wrażliwości
94.	Hesketh 2010	[219]	Metodyka	Opracowanie wtórne	NIE
95.	Hesketh 2011	[220]	Metodyka	Opracowanie wtórne	NIE
96.	Ho 2010	[89]	Populacja	Populacja azjatycka (Chiny)	TAK
97.	Huang 2001	[221]	Język publikacji	Język chiński	NIE
98.	Huc 1998	[90]	Metodyka	Brak przejścia i/lub brak PK umożliwiającego włączenie badania do analizy MTC	TAK
99.	Isola 2009	[222]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
100.	Jantunen 1992	[223]	Metodyka	Badanie <i>cross-over</i> , wyniki po 2 cyklach CTH	NIE
101.	Jantunen 1993	[224]	Populacja i interwencja	Populacja mieszana MEC/HEC (HEC 30%); porównanie OND vs GRA vs TRO	NIE
102.	Jantunen 1994	[225]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
103.	Jantunen 1997	[136]	Metodyka	Przegląd systematyczny	NIE
104.	Jin 2012	[113]	Metodyka	Przegląd systematyczny	NIE
105.	Jin 2013	[137]	Metodyka	Przegląd systematyczny	NIE
106.	Jones 2011	[226]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
107.	Jordan 2007	[56]	Metodyka	Przegląd systematyczny	NIE
108.	Joshi 2007	[227]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
109.	Kalaycio 1998	[228]	Populacja i interwencja	Populacja MEC; porównanie GRA + DEX vs OND + DEX	NIE
110.	Kang 2002	[91]	Populacja	Populacja azjatycka (Korea)	TAK
111.	Kaushal 2010	[229]	Metodyka	Wyniki po 2 cyklach CTH (populacja azjatycka – Indie)	NIE
112.	Kim 2004	[92]	Populacja	Populacja azjatycka (Korea)	TAK
113.	Koizumi 1999	[230]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
114.	Koizumi 2000	[231]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
115.	Koizumi 2003	[232]	Metodyka	Wyniki po 2 cyklach CTH (populacja azjatycka – Japonia)	NIE
116.	Lacerda 1999	[233]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
117.	Lacerda 2000	[234]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
118.	Lajolo 2009	[235]	Interwencja	Ocena wpływu pominięcia dawki GRA w 2. dniu leczenia na skuteczność terapii: OND + DEX w dniu 1., w kolejnych dniach DEX + ranitydyna + metoklopramid oraz GRA w dniach 2. i 3. vs GRA w dniach 3. i 4.	NIE
119.	Laugsand 2011	[236]	Metodyka	Przegląd systematyczny	NIE
120.	Leonardi 1996	[237]	Metodyka	Wyniki po 2 cyklach CTH	NIE
121.	Li 2008	[238]	Język publikacji	Język chiński	NIE
122.	Likun 2011	[138]	Metodyka	Przegląd systematyczny	NIE
123.	Lofters 1995a	[239]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
124.	Lofters 1995b	[240]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE

Lp.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Analiza wrażliwości
125.	<b>Lofters 1997</b>	[241]	Populacja i interwencja	Populacja MEC/HEC (HEC ok. 35%); porównanie DOL + DEX vs OND + DEX	NIE
126.	<b>Lordick 2007</b>	[242]	Metodyka	Opracowanie wtórne	NIE
127.	<b>Mabro 1999</b>	[93]	Metodyka	Brak przejścia i/lub brak PK umożliwiającego włączenie badania do analizy MTC	TAK
128.	<b>Macciocchi 2002</b>	[243]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
129.	<b>Maemondo 2009</b>	[244]	Interwencja	Porównanie różnych dawek PAL i.v. 0,075 , 0,25, 0,75 mg (populacja azjatycka – Japonia)	NIE
130.	<b>Mandanas 2005</b>	[245]	Populacja	Pacjenci przed przeszczepem szpiku kostnego	NIE
131.	<b>Mantovani 1996</b>	[246]	Metodyka	Brak PK umożliwiających włączenie badania do analizy MTC	NIE
132.	<b>Martin 2003</b>	[247]	Metodyka	Badanie dodatkowe do badania Chawla 2003, dot. jakości życia, brak PK umożliwiających włączenie badania do analizy MTC	NIE
133.	<b>Martoni 1996</b>	[94]	Metodyka	Brak przejścia i/lub brak PK umożliwiającego włączenie badania do analizy MTC	TAK
134.	<b>Marty 1995</b>	[95]	Metodyka	Brak przejścia i/lub brak PK umożliwiającego włączenie badania do analizy MTC	TAK
135.	<b>Mattiuzzi 2007</b>	[248]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
136.	<b>Mattiuzzi 2009</b>	[249]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
137.	<b>Mattiuzzi 2010</b>	[128]	Populacja	Pacjenci z AML otrzymujący frakcjonowaną CTH	NIE
138.	<b>Massidda 1996a</b>	[250]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
139.	<b>Massidda 1996b</b>	[251]	Populacja i interwencja	Populacja MEC/HEC (niejasny odsetek HEC); porównanie OND vs TRO	NIE
140.	<b>Monda 1994</b>	[252]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
141.	<b>Morrow 2010</b>	[253]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
142.	<b>Morrow 2011</b>	[254]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
143.	<b>Motohashi 2012</b>	[255]	Metodyka	Badanie nRCT (populacja azjatycka – Japonia)	NIE
144.	<b>Mylonakis 1996</b>	[256]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
145.	<b>Nakamura 1999</b>	[257]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
146.	<b>Navari 1994</b>	[258]	Interwencja	Porównanie różnych dawek GRA (5, 10, 20 i 40 µg/kg)	NIE
147.	<b>Navari 1999</b>	[259]	Interwencja	Wysokie dawki APR (300 mg, 400 mg)	NIE
148.	<b>Navari 2011</b>	[260]	Interwencja	Porównanie olanzapina + PAL + DEX vs APR + PAL + DEX	NIE
149.	<b>Noble 1994</b>	[261]	Populacja	CTH frakcjonowana	NIE
150.	<b>Noda 2002</b>	[96]	Populacja	Populacja azjatycka (Japonia)	TAK
151.	<b>Noor 2012</b>	[129]	Interwencja	Różne schematy podawania PAL (1–4 d vs 1,3,5 d)	NIE
152.	<b>Oge 2000</b>	[97]	Metodyka	Brak przejścia i/lub brak PK umożliwiającego włączenie badania do analizy MTC	TAK
153.	<b>Okamoto 1996</b>	[262]	Populacja	Populacja azjatycka (Japonia) / pacjenci przed przeszczepem szpiku kostnego	NIE

Lp.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Analiza wrażliwości
154.	Orchard 1998	[263]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
155.	Orchard 1999	[264]	Populacja	Dzieci i dorośli przed przeszczepem szpiku kostnego	NIE
156.	Paech 2003	[265]	Populacja	Pacjenci z pooperacyjnymi nudnościami i wymiotami	NIE
157.	Palonosetron. RS 25259, RS 25259 197. 1999	[266]	Metodyka	Praca pogładowa	NIE
158.	Park 1997	[98]	Populacja	Populacja azjatycka (Korea)	TAK
159.	Pater 1997	[267]	Populacja	Populacja MEC/HEC (HEC 35%); porównanie DOL + DEX vs OND + DEX	NIE
160.	Perez 1997	[268]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
161.	Perez 1998a	[269]	Populacja i interwencja	Populacja MEC; porównanie OND vs GRA	NIE
162.	Perez 1998b	[270]	Metodyka	Badanie cross-over, wyniki po 2 cyklach CTH	NIE
163.	Perwitasari 2011	[271]	Metodyka	Przegląd systematyczny	NIE
164.	Pierce 1990	[272]	Populacja	Zdrowi ochotnicy	NIE
165.	Piraccini 2002	[273]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
166.	Poon 1998	[274]	Metodyka	Wyniki po wielu cyklach CTH (populacja azjatycka – Hong Kong, Chiny; MEC; porównanie GRA vs OND)	NIE
167.	Rapoport 2009	[275]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
168.	Regidor-Brandau 1993	[276]	Metodyka	Badanie nRCT, jednoramienne	NIE
169.	Riess 1993	[277]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
170.	Roila 1995a	[278]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
171.	Roila 1995b	[279]	Interwencja	Porównanie GRA vs DEX vs GRA + DEX	NIE
172.	Roila 1995c	[280]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
173.	Roila 2006	[281]	Metodyka	Praca pogładowa	NIE
174.	Roila 2011	[282]	Metodyka	Opracowanie wtórne	NIE
175.	Roscoe 2012	[53]	Populacja i interwencja	Populacja mieszana MEC/HEC (HEC <20%; porównanie PAL + DEX + prochlorperazyne vs GRA + DEX + prochlorperazyne)	NIE
176.	Ruff 1994	[99]	Metodyka	Brak przejścia i/lub brak PK umożliwiającego włączenie badania do analizy MTC.	TAK
177.	Saito 2009	[283]	Interwencja	Porównanie PAL 0,75 mg + DEX vs GRA + DEX (populacja azjatycka – Japonia)	NIE
178.	Sancuso 2008	[284]	Typ publikacji	Product profiler (opis produktu), GRA w postaci transdermalnej	NIE
179.	Sapra 2002	[285]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
180.	Segawa 2009	[286]	Interwencja	Porównanie różnych dawek PAL i.v. 0,075 , 0,25, 0,75 mg (populacja azjatycka – Japonia; HEC 38%)	NIE
181.	Sharma 2009	[287]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE

Lp.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Analiza wrażliwości
182.	Shi 2007	[288]	Metodyka	Badanie <i>cross-over</i> , wyniki po 2 cyklach CTH (populacja azjatycka – Chiny)	NIE
183.	Shiu 2009	[289]	Typ publikacji	Komentarz do badania Gore et al. 2009	NIE
184.	Slaby 2000	[290]	Populacja	CTH wysokodawkowa przed przeszczepem szpiku kostnego	NIE
185.	Smith 2012	[291]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
186.	Spina 1995	[292]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
187.	Stewart 1995	[107]	Populacja i interwencja	Populacja mieszana MEC/HEC (HEC 20%); porównanie OND vs GRA	NIE
188.	Stewart 1996	[293]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
189.	Stiff 2009	[294]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
190.	Stiff 2010	[295]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
191.	Stiff 2012	[296]	Populacja	Pacjenci przed przeszczepem szpiku kostnego	NIE
192.	Stoltz 2004	[297]	Populacja	Zdrowi ochotnicy	NIE
193.	Takahashi 2010	[103]	Populacja	Populacja azjatycka (Japonia)	TAK
194.	Takahashi 2011	[298]	Metodyka	Ocena farmakokinetyki APR i DEX	NIE
195.	Tendas 2011	[299]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
196.	Tian 2011	[300]	Metodyka	Badanie <i>cross-over</i> , wyniki po 2 cyklach CTH (populacja azjatycka – Chiny)	NIE
197.	Tramer 1998	[301]	Metodyka	Przegląd systematyczny	NIE
198.	Tremont-Lukats 1996	[302]	Typ publikacji	Komentarz do badania Mantovani et al. 1996	NIE
199.	Tremont-Lukats 2007	[303]	Typ publikacji	Protokół do przeglądu	NIE
200.	Tsavaris 1996	[304]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
201.	Tsukada 2001	[305]	Interwencja	W dniu 1. GRA + DEX, następnie w dniach 2–4 porównanie DEX vs OND + DEX (populacja azjatycka – Japonia)	NIE
202.	Uchida 1999	[306]	Interwencja	Badanie <i>cross over</i> , wyniki po 2 cyklach CTH (populacja azjatycka – Japonia; porównanie GRA vs PLC)	NIE
203.	van Belle 2001	[307]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
204.	van Belle 2002	[308]	Interwencja	Porównanie dożyłnej i doustnej formy APR	NIE
205.	Vrabel 2007	[309]	Metodyka	Przegląd systematyczny	NIE
206.	Walsh 2004	[310]	Populacja	Pacjenci przed przeszczepem szpiku kostnego	NIE
207.	Wang 2001	[311]	Język publikacji	Język chiński	NIE
208.	Warr 2011	[312]	Metodyka	Analiza <i>post hoc</i> , analiza regresji, brak PK umożliwiających włączenie badania do analizy MTC	NIE
209.	Watters 2001	[313]	Metodyka	Badanie nRCT	NIE
210.	Whitmore 1998	[314]	Metodyka	Opracowanie wtórne	NIE
211.	Wickham 1998	[315]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE

Lp.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Analiza wrażliwości
212.	<b>Xie 2003</b>	[316]	Język publikacji	Język chiński	NIE
213.	<b>Xu 1999</b>	[317]	Język publikacji	Język chiński	NIE
214.	<b>Yalcin 1999</b>	[318]	Populacja i interwencja	Populacja mieszana MEC/HEC (HEC 30%); porównanie OND vs TRO vs GRA	NIE
215.	<b>Yang 2000</b>	[319]	Język publikacji	Język chiński	NIE
216.	<b>Yang 2003</b>	[320]	Język publikacji	Język chiński	NIE
217.	<b>Yang 2005</b>	[321]	Język publikacji	Język chiński	NIE
218.	<b>Yano 2005</b>	[322]	Populacja	74% pacjentów otrzymało RTH + CTH (populacja azjatycka – Japonia)	NIE
219.	<b>Yeo 2009</b>	[102]	Populacja	Populacja azjatycka (Chiny)	TAK
220.	<b>Yoshizawa 2008</b>	[323]	Typ publikacji	Abstrakt	NIE
221.	<b>Yu 2009</b>	[81]	Populacja	Populacja azjatycka (Chiny)	TAK
222.	<b>Zaluski 1997</b>	[100]	Metodyka	Brak przejścia i/lub brak PK umożliwiającego włączenie badania do analizy MTC	TAK
223.	<b>Zeidman 1998</b>	[101]	Metodyka	Brak przejścia i/lub brak PK umożliwiającego włączenie badania do analizy MTC	TAK
224.	<b>Zeng 2001</b>	[324]	Metodyka	Część pacjentów otrzymała 2 cykle CTH (populacja azjatycka – Chiny; MEC)	NIE
225.	<b>Zhang 1996</b>	[325]	Język publikacji	Język chiński	NIE
226.	<b>Zhang 1999</b>	[326]	Język publikacji	Język chiński	NIE
227.	<b>Zhang 2000</b>	[327]	Język publikacji	Język chiński	NIE
228.	<b>Zhang 2002</b>	[328]	Język publikacji	Język chiński	NIE
229.	<b>Zhang 2003</b>	[329]	Język publikacji	Język chiński	NIE
<b>Badania niedostępne</b>					
230.	<b>Giglio 2000</b>	[330]	x	Brak dostępu do pełnego tekstu; dostęp do abstraktu w języku portugalskim, z którego wynika, że w badaniu brak PK umożliwiających włączenia go do analizy MTC	x



## 19. OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 r.

Tabela 55.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
<b>§ 2.</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 5.1.1	str. 39
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>		
1. opis problemu zdrowotnego	Rozdz. 2	str. 17
2. opis technologii opcjonalnych	Rozdz. 2.1	str. 29, 31 oraz 32
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 4.3	str. 37
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 4.2	str. 35
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 13	str. 102
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>		
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 6.2 oraz 18.4	str. 49 oraz 136
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 6.2 oraz 18.4	str. 49 oraz 136
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 7, 8 oraz 8.3	str. 66, 73 oraz 86
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 6.1	str. 45
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Rozdz. 18.1	str. 128
4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 6.1	str. 45
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 18.4	str. 136
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 7, 8, 8.3 oraz 18.9.2	str. 66, 73, 86 oraz 177
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 10.1	str. 93
<b>§ 4.4</b>		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	nd	nd