



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Aprepitant  
we wskazaniu  
wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych  
związane z silnie emetogenną chemioterapią  
z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu  
– profilaktyka**

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

Raport nr: AOTMiT-OT-434-35/2015

Data ukończenia: 20 stycznia 2016 r.

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>5</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	6
2.2. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....	7
2.2.1. Interwencja oceniana .....	7
2.2.2. Alternatywne technologie medyczne.....	7
<b>3. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....</b>	<b>8</b>
<b>4. Wskazanie dowodów naukowych.....</b>	<b>9</b>
4.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna.....	9
4.2. Bezpieczeństwo stosowania .....	9
<b>5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....</b>	<b>10</b>
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	10
5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce.....	12
<b>6. Podsumowanie .....</b>	<b>12</b>
<b>7. Załączniki .....</b>	<b>14</b>
7.1. Wcześniejsze opracowania Agencji.....	14
7.2. Strategie wyszukiwania publikacji.....	14
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>15</b>

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2015-12-29  
PLA.4600.512.2015.2.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

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

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

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Wnioskowana technologia medyczna:

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

Tabela 1. Zestawienie ocenianych produktów leczniczych – na podstawie wykazu załączonego do pisma z dnia 14.01.2015 r. znak PLA.4600.512.2015.4.ISU

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Emend, kaps. twarde, 125 mg, 80 mg	3 kaps. (1 kaps. 125 mg + 2 kaps. 80 mg)	5909990007387	Merck Sharp & Dohme Ltd. Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN 11 9BU Wielka Brytania

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

Zgodnie z załącznikiem do modyfikacji zlecenia otrzymanej pismem PLA.4600.512.2015.3.ISU, ocena substancji czynnej odnosi się do wskazania: wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu – profilaktyka.

## 2. Problem decyzyjny

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

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

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

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

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

- weryfikację informacji dotyczących ocenianej technologii medycznej względem aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny rozważanej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.2.ISU.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszego opracowania:

weryfikacja informacji dotyczących ocenianej technologii medycznej względem aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego	W wyniku weryfikacji ChPL nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w raporcie nr AOTM-OT-434-20/2013. Aktualne dane na temat działań niepożądanych opisane zostały w rozdziale 4.2. niniejszego raportu.
przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne praktyki klinicznej. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi wytycznymi opisano w rozdziale 0niniejszego raportu.

przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie, zawartych w raporcie nr AOTM-OT-434-20/2013. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania nowych dowodów naukowych opisano w rozdziale 5. niniejszego raportu.
aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	Ze względu na brak danych dla ocenianej technologii medycznej w piśmie z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, nie możliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

W ramach opracowywania niniejszego raportu zwrócono się z prośbą o opinie do 3 ekspertów, z których na czas zakończenia prac odpowiedziało 2. Ich wypowiedzi przedstawiono w rozdziale 3.1. oraz 3.2.

## 2.1. Problem zdrowotny

### Aktualizacja danych

W odniesieniu do potencjału emetogennego leków stosowanych w onkologii, w wytycznych PUO 2015 wykorzystanych w niniejszym raporcie, względem wytycznych tej samej organizacji z 2011 roku wykorzystanych do przygotowania raportu nr AOTM-OT-434-20/2013, zaszły pewne zmiany – **obecnie cyklofosamid w dawce >1500mg/m<sup>2</sup> oraz doksorubicynę w dawce >60mg/m<sup>2</sup> zalicza się do leków o najwyższym potencjale wywołania wymiotów** (występujących u >90% pacjentów). Ponadto uznaje się teraz, że „wszystkie schematy złożone z doksorubicyny (...) oraz cyklofosfamidu (...) (np. AC, EC, FAC, FEC, TAC i inne) należą obecnie do kategorii wysokiego ryzyka”. Z kolei **oba w/w leki podawane w dawkach niższych niż wyżej wskazane należą do grupy średniego potencjału emetogennego** (wymioty u 30-90% pacjentów). (PUO 2015)

Ze względu na fakt, że zlecenie nie precyzuje, czy oceniane wskazanie odnosi się do wymiotów, które mają być związane tylko z zastosowaniem chemioterapii będącej skojarzeniem doksorubicyny i cyklofosfamidu, w niniejszym raporcie analizowano zarówno stosowanie aprepitantu w profilaktyce wymiotów wywołanych skojarzeniem doksorubicyny i cyklofosfamidu, jak i wywołanych stosowaniem jednego z tych leków, w tym w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami.

W odniesieniu do innych zagadnień dotyczących problemu zdrowotnego – patrz raport nr AOTM-OT-434-20/2013.

### Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości

Podstawowe informacje na temat wcześniejszych stanowisk Rady Przejrzystości w przedmiotowym temacie przedstawia tabela poniżej.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości – zestawienie

S. czynna	Postać	Zakres wskazań pozarej.	Nr opinii	Data opinii	Treść (meritum) opinii	Uzasadnienie opinii
Aprepitant	doustna	wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu - profilaktyka	364/2013	16.12.2013	Rada uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aprepitantum, dexamethasonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: 1) dla aprepitantu we wskazaniu: wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu – profilaktyka; 2) dla deksametazonu we wskazaniach: przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w związku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi), premedykacja przed stosowaniem taksoidów (docetaksel i paklitaksel) oraz pemetreksedu w ramach chemioterapii nowotworów złośliwych.	Wyniki badań klinicznych i codzienna praktyka potwierdzają skuteczność obu leków w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z podaniem chemioterapii o średnim bądź wysokim potencjale emetogennym. Oba leki są rekomendowane w wymienianych wskazaniach w zaleceniach klinicznych wielu towarzystw naukowych. W przypadku aprepitantu warunkiem dalszego finansowania jest zapewnienie efektywności kosztowej interwencji.
			382/2013	30.12.2013	Rada uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: aprepitantum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. we wskazaniu: wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu – profilaktyka.	Wyniki badań klinicznych i codzienna praktyka potwierdzają skuteczność aprepitantu w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z podaniem chemioterapii o średnim bądź wysokim potencjale emetogennym. Leki są rekomendowane w wymienianych wskazaniach w zaleceniach klinicznych wielu towarzystw naukowych. Warunkiem dalszego finansowania jest zapewnienie efektywności kosztowej interwencji.

### 3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

#### 3.1. Interwencja oceniana

Patrz raport nr AOTM-OT-434-20/2013.

Prof. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej oraz Prof. Dariusz Wołowicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii, do których zwrócono się z prośbą o opinię w ramach opracowywania niniejszego raportu, formułując stanowisko własne w kwestii dalszego finansowania ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych stwierdzili, że jest to uzasadnione.

#### 3.2. Alternatywne technologie medyczne

##### Aktualizacja danych

Alternatywną technologią medyczną dla aprepitantu, który powinien być podawany w skojarzeniu z antagonistą receptora 5-HT<sub>3</sub> i kortykosteroidem, wg wytycznych może być podanie samego skojarzenia antagonisty receptora 5-HT<sub>3</sub> i kortykosteroidu. Ponadto, wg wytycznych komarotorem dla aprepitantu mogą być inne leki należące do grupy antagonistów receptora NK-1, np. fosaprepitant zarejestrowany w



procedurze centralnej pod nazwą handlową Ivemend (wytyczne amerykańskie NCCN wskazują także na rolapitant, dopuszczony do obrotu na rynku amerykańskim, ale nie europejskim).<sup>12</sup>

Prof. Maciej Krzakowski, na pytanie o alternatywne dla aprepitantu technologie medyczne w rozważanym wskazaniu, odpowiedział „nie dotyczy – aprepitant jest niezbędnym elementem postępowania w omawianym wskazaniu.” Z kolei prof. Dariusz Wołowicz wskazał „ewentualnie fosaprepitant – lek dożylny”.

#### 4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

##### Aktualizacja danych

Na potrzeby aktualizacji rekomendacji klinicznych dotyczących ocenianej technologii medycznej przeprowadzono wyszukiwanie, podobnie jak zrobiono to na potrzeby raportu nr AOTM-OT-434-20/2013, w następujących bazach informacji: National Guideline Clearinghouse, Guidelines International Network oraz TRIP Database. Dodatkowo wykonano manualne wyszukiwanie poprzez wyszukiwarkę internetową Google z wykorzystaniem słów kluczowych odpowiednich dla rozważanej populacji oraz wytycznych i rekomendacji: guide, guidelines, recommendations, a także przeszukano strony towarzystw naukowych dedykowanych chorobom nowotworowym oraz leczeniu wspomagającemu w nich stosowanym. Ponadto, ze względu na fakt, że doksorubicyna i cyklofosfamid wg polskich wytycznych PUO 2015 należą do chemioterapeutyków o wysokim lub średnim, w zależności od dawki, potencjale emetogennym, a oceniane wskazanie wspomina o „silnie emetogenicznej chemioterapii”, w niniejszym raporcie skupiono się na tych zapisach wytycznych, które odnoszą się do leczenia wymiotów wywołanych chemioterapią o wysokim lub średnim ryzyku wymiotów (tj. pominięto zapisy odnoszące się do leczenia wymiotów wywołanych chemioterapią o niskim i minimalnym ryzyku emetogennym).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 zaktualizowane względem raportu nr AOTM-OT-434-20/2013 wytyczne kliniczne: PUO 2015, ASCO 2015 oraz NCCN 2.2015. Przedstawione w powyższym raporcie wytyczne ESMO nie uległy zmianie. Wobec powyższego w tabeli poniżej przedstawiono wytyczne, które uległy aktualizacji.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Kraj/region, organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska PUO 2015	<p><b>Przeciwdziałanie wymiotom w wyniku stosowania CTH o wysokim potencjale emetogennym</b> Zaleca się <b>skojarzone podawanie antagonisty 5-HT<sub>3</sub>, aprepitantu i kortykosteroidu</b>, a postępowanie zapobiegawcze powinno być stosowane w każdej sytuacji klinicznej. Zasadność podawania aprepitantu jest oparta na dowodach o najwyższym stopniu wiarygodności w przypadku CTH z zastosowaniem cisplatyny w dawce powyżej 50 mg/m<sup>2</sup> oraz schematów CTH z użyciem antracyklin i cyklofosfamidu. U chorych otrzymujących CTH o wysokim potencjale emetogennym najczęściej występują równie intensywne NiW typu ostrego i późnego. Pełną kontrolę dolegliwości łatwiej można osiągnąć w przypadku NiW typu ostrego. Kontrola dolegliwości typu ostrego odgrywa nadzwyczaj ważną rolę, ponieważ warunkuje u około 75% chorych brak epizodów typu późnego. Skuteczność zapobiegania NiW typu ostrego oraz typu późnego jest mniejsza. Należy pamiętać, że eskalacja dawki oraz przedłużanie czasu stosowania leków przeciwwymiotnych ponad wartości zalecane nie zwiększają skuteczności.</p> <p><b>Przeciwdziałanie wymiotom w wyniku stosowania CTH o średnim potencjale emetogennym</b> Postępowanie jest zróżnicowane. Profilaktyka NiW jest obligatoryjna u wszystkich chorych od początku CTH. Większość schematów leczenia charakteryzuje się względnie wysokim ryzykiem NiW typu ostrego, natomiast prawdopodobieństwo dolegliwości późnych jest wyraźnie mniejsze. Z tego powodu <b>w ramach profilaktyki zaleca się stosowanie antagonisty receptora 5-HT<sub>3</sub> i kortykosteroidu</b> oraz dodatkowo benzodiazepiny lub chlorpernazyny. Wyjątek stanowią schematy z doksorubicyną (...) i cyklofosfamidem – wysokie ryzyko wystąpienia NiW ostrych i późnych — leczenie przeciwwymiotne jest w tym przypadku identyczne ze stosowanym w CTH o wysokim potencjale emetogennym.</p>
Stany Zjednoczone NCCN 2.2015	<p>Wytyczne NCCN 2.2015, podobnie jak wytyczne PUO 2015, zaliczają dożylny cyklofosfamid oraz doksorubicynę, w zależności od dawki, do chemioterapeutyków o wysokim lub średnim potencjale emetogennym (&gt; lub ≤1500mg/m<sup>2</sup> oraz ≥ lub &lt;60mg/m<sup>2</sup>, odpowiednio). Ponadto, do schematów o wysokim potencjale emetogennym wytyczne te zaliczają dożylny skojarzenie AC, czyli doksorubicynę lub epirubicynę z cyklofosfamidem. W odniesieniu do postaci doustnych, wg wytycznych tych cyklofosfamid w dawce ≥100mg/m<sup>2</sup>/doba jest substancją o średnim lub wysokim, natomiast w dawce mniejszej od w/w jest substancją o minimalnym lub niskim potencjale emetogennym.</p> <p><b>Przeciwdziałanie ostrym i opóźnionym wymiotom</b> W przypadku stosowania CTH w podaniu dożylnym o wysokim potencjale emetogennym rekomenduje się</p>

1

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000743/human\\_med\\_000860.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000743/human_med_000860.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (dostęp 12.02.2016)

<sup>2</sup> <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (dostęp 12.02.2016)

Kraj/region, organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>jedną z następujących opcji przed podaniem chemioterapii:</p> <p><b>A. Schemat obejmujący antagonistę NK-1 (aprepitant lub rolapitant lub fosaprepitant), antagonistę 5-HT3 oraz deksametazon (kat. 1)</b></p> <p>B. Schemat obejmujący netupitant/palonosetron i deksametazon (kat. 2A)</p> <p>C. Schemat obejmujący olanzapinę, palonosetron i deksametazon (kat. 2A)</p> <p>W przypadku stosowania <b>CTH w podaniu dożylnym o średnim potencjale emetogennym</b> rekomenduje się jedną z następujących opcji przed podaniem chemioterapii:</p> <p><b>A. Schemat obejmujący antagonistę 5-HT3, deksametazon (kat. 1) +/- antagonistę NK-1 (aprepitant, fosaprepitant, rolapitant)</b></p> <p>B. Schemat obejmujący netupitant/palonosetron i deksametazon (kat. 2A)</p> <p>C. Schemat obejmujący olanzapinę, palonosetron i deksametazon (kat. 2A)</p> <p>W przypadku stosowania <b>CTH w podaniu doustnym o wysokim lub średnim potencjale emetogennym</b> rekomenduje się przed podaniem chemioterapii zastosowanie antagonisty 5-HT3 (kat. 2A)</p>
<p><b>Stany Zjednoczone ASCO 2015</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W odniesieniu do <b>CTH o wysokim potencjale emetogennym</b> (w tym schematów złożonych z dokсорubicyny i cyklofosfamidu) rekomenduje się <b>stosowanie 3-lekowej terapii złożonej z antagonisty NK-1, antagonisty 5-HT3 oraz deksametazonu</b>. Doustne skojarzenie netupitant oraz palonosetron z deksametazonem jest dodatkową opcją w rozważanej sytuacji.</li> <li>Deksametazon i antagonistę 5-HT3 są zalecane u pacjentów otrzymujących chemioterapię wielolekową.</li> </ul>

CTH – chemioterapia, NiW – nudności i wymioty

\* poziom dowodów – kategoria 1 – w oparciu o dowody wysokiej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa, kategoria 2A – w oparciu o dowody niższej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa

Wszystkie odnalezione wytyczne (aktualne POU, NCCN oraz ASCO oraz wcześniejsze, pochodzące z 2013 roku, wytyczne ESMO) w leczeniu wymiotów wywoływanych chemioterapią o wysokim potencjale emetogennym zgodnie wskazują trzy grupy leków stosowanych w skojarzeniu: antagonistę receptora 5-HT3, kortykosteroid i antagonistę receptora NK-1, w tym aprepitant. Część z nich wymienia także inne skojarzenia, bez antagonisty receptora NK-1, które są opcją w rozważanym przypadku.

W odniesieniu do chemioterapii o średnim potencjale emetogennym, wszystkie w/w wytyczne zgodnie rekomendują terapię dwulekową składającą się z: antagonisty receptora 5-HT3 oraz kortykosteroidu. Dodatkowo, wytyczne NCCN wskazują na możliwość dodania do takiego schematu antagonisty NK-1, w tym aprepitantu. Część z nich wymienia także inne skojarzenia, które są opcją w rozważanym przypadku.

Wszystkie wytyczne wskazują, że skojarzenia dokсорubicyny i cyklofosfamidu powinny być traktowane zawsze jako terapie o wysokim potencjale emetogennym.

## 5. Wskazanie dowodów naukowych

### Aktualizacja danych

W ramach przygotowywania opracowywania nr AOTM-OT-434-20/2013 przeprowadzono wyszukiwanie opracowań wtórnych (badania pierwotne miały być włączane w przypadku braku opracowań wtórnych) w trzech bazach informacji medycznej – Medline, Embase oraz Cochrane i ostatecznie w raporcie powyższym przedstawiono 3 przeglądy systematyczne. W niniejszym raporcie przeprowadzono wyszukiwanie o takich samych założeniach, jak w w/w raporcie, w odniesieniu do schematu PICOS w celu identyfikacji opracowań opublikowanych po dacie przeszukiwania wykonanego na potrzeby w/w raportu. Przeszukiwanie to wykonano, ze względu na ograniczenia czasowe, w jednej bazie – Medline. Wykorzystana strategia wyszukiwania znajduje się w Rozdziale 7. W ramach wyszukiwania uzyskano 12 wyników.

### 5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

#### Aktualizacja danych

Nie wyszukano opracowań wtórnych spełniających wymogi opisane powyżej.

### 5.2. Bezpieczeństwo stosowania

#### Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Emend – podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa aprepitantu określono u około 6500 osób.

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych



Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym, obserwowanym z większą częstością u pacjentów leczonych aprepitantem w dawce 40 mg (1,1%) w porównaniu z ondansetronem (1,0%) było zwiększenie aktywności AIAT. W badaniach dotyczących występowania nudności i wymiotów po zabiegach chirurgicznych (ang. PONV) oraz w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane występujące z większą częstością u pacjentów leczonych aprepitantem niż w przypadku stosowania ondansetronu.

Częstości określane są jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne	nieznana
Zaburzenia psychiczne	bezsenność	niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	zaburzenie wymowy, niedoczułica, zaburzenia czucia	niezbyt często
Zaburzenia oka	zwężenie źrenicy, zmniejszenie ostrości widzenia	niezbyt często
Zaburzenia serca	bradykardia	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, świszczący oddech	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	ból w nadbrzuszu, nieprawidłowe dźwięki w jelitach, suchość jamy ustnej, nudności, dolegliwości żołądkowe, zaparcie*, niedrożność przepuszczająca*	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, pokrzywka, zespół Stevensa-Johnsona/martwica toksyczno-rozplywna naskórka	nieznana
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności AIAT	często

\*Zgłaszano u pacjentów przyjmujących większe dawki aprepitantu.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów leczonych aprepitantem w schemacie (125 mg/80 mg) podczas chemioterapii wywołującej nudności i wymioty (ang. CINV) obserwowano dodatkowe działania niepożądane występujące z większą częstością niż w przypadku standardowego leczenia: wzdęcie brzucha, ból brzucha, trądzik, niedokrwistość, niepokój, zwiększenie aktywności AspAT, osłabienie, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, obniżenie stężenia sodu we krwi, drożdżycza, zaburzenia sercowo-naczyniowe, dolegliwości w obrębie klatki piersiowej, zaburzenia funkcji poznawczych, zapalenie spojówek, kaszel, zmniejszenie łaknienia, dezorientacja, zawroty głowy, perforujący wrzód dwunastnicy, zaburzenie smaku, niestrawność, utrudnione oddawanie moczu, kwaśne odbijanie, euforia, twarde stolce, zmęczenie, neutropenia gorączkowa, wzdęcie z oddawaniem gazów, zaburzenia chodu, refluks żołądkowo-przełykowy, obecność glukozy w moczu, czkawka, uderzenia gorąca, nadmierne pocenie się, letarg, złe samopoczucie, skurcz mięśni, słabość mięśni, nudności\*, zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii, zmniejszenie liczby neutrofilii, obrzęk, ból jamy ustnej i gardła, kołatanie serca, nadwrażliwość na światło, częstomocz, nadmierne pragnienie, spływanie wydzieliny po tylnej stronie gardła, swędząca wysypka, obecność krwinek czerwonych w moczu, łojotok, uszkodzenie skóry, kichanie, senność, zakażenie gronkowcowe, zapalenie jamy ustnej, podrażnienie gardła, szum w uszach, wzmożone wydalanie moczu, wymioty\*, spadek masy ciała.

\* Nudności i wymioty stanowiły parametry skuteczności w ciągu pierwszych 5 dni po leczeniu chemioterapią i zgłaszane były jako działania niepożądane dopiero po tym okresie. (ChPL Emend)

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

### 6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

#### Aktualizacja danych

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

Tabela 5. Finansowanie aprepitantu w ramach obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia

S. czynna	A.1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym													
	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Aprepitant	Emend, kaps. twarde, 125 mg, 80 mg	3 kaps. (1 kaps. 125 mg + 2 kaps. 80 mg)	5909990 007387	2016-01-01 – dla kol. 12, 2014-03-01 – dla kol. 13	3 lata – Dla kol. 12, 2 lata – dla kol. 13	8.0, Leki przeciwwymiotne - inne - aprepitant	199,80 zł	209,79 zł	227,53 zł	227,53 zł	Wczesne albo opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny w dawce >70 mg/m <sup>2</sup> – profilaktyka	wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu – profilaktyka	ryczałt	3,20 zł
	C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym													
	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)		PO	WDŚ	
Emend, kaps. twarde, 125 mg; 80 mg	kaps. (1 kaps. 125 mg + 2 kaps. 80 mg)	5909990 007387	2015-05-01	2 lata	1114.0, Aprepitant	199,80 zł	209,79 zł	209,79 zł	Załącznik C.0.12.: Wczesne albo opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny w dawce >70 mg/m <sup>2</sup> – profilaktyka		bezpłatny	0 zł		

UCZ – urzędowa cena zbytu, CD – cena detaliczna, CHB – cena hurtowa brutto, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WLF – wysokość limitu finansowania

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

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

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

## 7. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną aprepitant we wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu – profilaktyka. Z uwagi na fakt, że wskazana technologia medyczna w tym samym problemie decyzyjnym była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych, tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania raportu nr AOTM-OT-434-20/2013.

### Problem zdrowotny

Wymioty to gwałtowne wyrzucenie treści żołądka przez usta w wyniku silnych skurczów mięśni brzucha i klatki piersiowej. Stwierdzono, iż w następstwie chemioterapii występują u 70-80% chorych. Ich nasilenie jest ściśle związane z zastosowaniami chemioterapeutykami, które w związku z tym dzieli się na leki o wysokim, średnim, niskim i minimalnym potencjale emetogennym. Obecnie cyklofosfamid w dawce >1500mg/m<sup>2</sup> oraz doksorubicynę w dawce >60mg/m<sup>2</sup> zalicza się do leków o najwyższym potencjale wywołania wymiotów. Z kolei oba w/w leki podawane w dawkach niższych niż wyżej wskazane należą do grupy średniego potencjału emetogennego. Ponadto uznaje się, że wszystkie schematy złożone z doksorubicyny oraz cyklofosfamidu należą obecnie do kategorii wysokiego ryzyka.

Wyróżnia się m.in. wymioty typu wczesnego (inaczej ostre, najczęstsze, pojawiają się w przeciągu pierwszej doby od momentu zastosowania leczenia chemioterapeutycznego) oraz późne (pojawiające się po upływie 24 godz. od rozpoczęcia chemioterapii).

### Alternatywne technologie medyczne

Alternatywną technologią medyczną dla aprepitantu, który powinien być podawany w skojarzeniu z antagonistą receptora 5-HT<sub>3</sub> i kortykosteroidem, wg wytycznych może być podanie samego skojarzenia antagonisty receptora 5-HT<sub>3</sub> i kortykosteroidu. Ponadto, wg wytycznych komarotorem dla aprepitantu mogą być inne leki należące do grupy antagonistów receptora NK-1.

Prof. Maciej Krzakowski, na pytanie o alternatywne dla aprepitantu technologie medyczne, odpowiedział „nie dotyczy – aprepitant jest niezbędnym elementem postępowania w omawianym wskazaniu.” Z kolei prof. Dariusz Wołowicz wskazał „ewentualnie fosaprepitant – lek dożylny”.

### Rekomendacja kliniczne

Wszystkie odnalezione wytyczne (aktualne PUO, NCCN oraz ASCO oraz wcześniejsze, pochodzące z 2013 roku, wytyczne ESMO) w leczeniu wymiotów wywoływanych chemioterapią o wysokim potencjale emetogennym zgodnie wskazują trzy grupy leków stosowanych w skojarzeniu: antagonistai receptora 5-HT<sub>3</sub>, kortykosteroid i antagonistai receptora NK-1, w tym aprepitant. Część z nich wymienia także inne skojarzenia, bez antagonisty receptora NK-1, które są opcją w rozważanym przypadku.

W odniesieniu do chemioterapii o średnim potencjale emetogennym, wszystkie w/w wytyczne zgodnie rekomendują terapię dwulekową składającą się z: antagonisty receptora 5-HT<sub>3</sub> oraz kortykosteroidu. Dodatkowo, wytyczne NCCN wskazują na możliwość dodania do takiego schematu antagonisty NK-1, w tym aprepitantu. Część z nich wymienia także inne skojarzenia, które są opcją w rozważanym przypadku.

Wszystkie wytyczne wskazują, że skojarzenia doksorubicyny i cyklofosfamidu powinny być traktowane zawsze jako terapie o wysokim potencjale emetogennym.

**Analiza kliniczna**

Autorzy odnalezionych w ramach opracowania nr AOTM-OT-434-20/2013 przeglądów zgodnie wskazują, iż schemat obejmujący antagonistę receptora 5-HT<sub>3</sub>, kortykosteroid oraz aprepitant jest skuteczny w zapobieganiu wymiotom związanym z podaniem chemioterapii o średnim bądź wysokim potencjale emetogennym. W ramach niniejszego raportu nie wyszukano aktualniejszych opracowań wtórnych na temat ocenianej technologii medycznej.

**Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce**

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

## 8. Załączniki

### 8.1. Wczesniejsze opracowania Agencji

Opracowywanie nr AOTM-OT-434-20/2013

### 8.2. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania oceanicznych technologii medycznych

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

### 8.3. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania – Medline via Pubmed, na dzień 05.01.2016

Search	Query	Items found
#48	Search (((((((((((("aprepitant"[Supplementary Concept]) OR aprepitant) OR MK-0517) OR MK0517) OR "MK 0517") OR L-754,030) OR "L 754,030") OR L-754030) OR "L 754030") OR MK-869) OR MK-0869) OR "MK 869") OR "MK 0869") OR Emend)) AND (((("Doxorubicin"[Mesh]) OR Doxorubicin*)) OR (("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR Cyclophosphamid*)) AND (((("Vomiting"[Mesh]) OR vomit*) OR emesis) OR sickness) <b>Filters: Publication date from 2013/12/02</b>	12
#47	Search (((((((((((("aprepitant" [Supplementary Concept]) OR aprepitant) OR MK-0517) OR MK0517) OR "MK 0517") OR L-754,030) OR "L 754,030") OR L-754030) OR "L 754030") OR MK-869) OR MK-0869) OR "MK 869") OR "MK 0869") OR Emend)) AND (((("Doxorubicin"[Mesh]) OR Doxorubicin*)) OR (("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR Cyclophosphamid*)) AND (((("Vomiting"[Mesh]) OR vomit*) OR emesis) OR sickness)	52
#46	Search (((((((((((("aprepitant" [Supplementary Concept]) OR aprepitant) OR MK-0517) OR MK0517) OR "MK 0517") OR L-754,030) OR "L 754,030") OR L-754030) OR "L 754030") OR MK-869) OR MK-0869) OR "MK 869") OR "MK 0869") OR Emend)) AND (((("Doxorubicin"[Mesh]) OR Doxorubicin*)) OR (("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR Cyclophosphamid*))	70
#45	Search (((("Doxorubicin"[Mesh]) OR Doxorubicin*)) OR (("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR Cyclophosphamid*))	105654
#44	Search ("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR Cyclophosphamid*	64905
#43	Search ("Doxorubicin"[Mesh]) OR Doxorubicin*	56970
#42	Search Cyclophosphamid*	61672
#41	Search Doxorubicin*	53608
#40	Search "Cyclophosphamide"[Mesh]	48453
#37	Search "Doxorubicin"[Mesh]	45614
#32	Search (((((((((((("aprepitant" [Supplementary Concept]) OR aprepitant) OR MK-0517) OR MK0517) OR "MK 0517") OR L-754,030) OR "L 754,030") OR L-754030) OR "L 754030") OR MK-869) OR MK-0869) OR "MK 869") OR "MK 0869") OR Emend	835
#29	Search aprepitant	647
#27	Search (1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)ethoxy)-3-(fluoro)phenyl-4-(3-oxo-1,2,4-triazol-5-yl)methylmorpholine	0
#26	Search MK-0517	647
#25	Search MK0517	647
#24	Search "MK 0517"	3
#23	Search L-754,030	647
#22	Search "L 754,030"	7
#21	Search L-754030	648
#20	Search "L 754030"	3
#19	Search MK-869	655
#18	Search MK-0869	649
#17	Search "MK 869"	25
#16	Search "MK 0869"	11
#14	Search Emend	825
#12	Search (2R)-(1R)-3,5-bis(trifluoromethylphenyl)ethoxy)-(3S)-(4-fluoro)phenyl-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazole)methyl-morpholine	0
#11	Search "aprepitant" [Supplementary Concept]	396
#8	Search (((("Vomiting"[Mesh]) OR vomit*) OR emesis) OR sickness)	101035
#7	Search sickness	31616
#6	Search vomit*	65180
#5	Search emesis	68644
#2	Search "Vomiting"[Mesh]	27066

## 9. Piśmiennictwo

### Interwencja oceniana

EMA 2016 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000527/human\\_med\\_000760.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000527/human_med_000760.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (dostęp 05.01.2016)

ChPL Emend [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) (dostęp 04.01.2016)

### Rekomendacje kliniczne

PUO 2015 Potemski P., Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Leczenie wspomagające, aktualizacja na dzień 26.02.2015, [http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_16\\_Leczenie%20wspomagajace.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_16_Leczenie%20wspomagajace.pdf) (dostęp 07.01.2016)

NCCN 2.2015 NCCM Clinical Practice Guidelines in Oncology, Antiemesis, Version 2.2015, [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf) (dostęp 07.01.2016)

ASCO 2015 Hesketh PJ. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update, Published Ahead of Print on November 2, 2015 as 10.1200/JCO.2015.64.3635, <http://jco.ascopubs.org/content/early/2015/10/26/JCO.2015.64.3635.full.pdf> (dostęp 07.01.2016)