

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

NETUPITANT I PALONOSETRON W PROFILAKTYCE NUDNOŚCI I WYMIOTÓW U DOROSŁYCH OTRZYMUJĄCYCH CHEMIOTERAPIĘ ZAWIERAJĄCĄ CISPLATYNĘ O WYSOKIM POTENCJALE EMETOGENNYM

Wersja 1.0



[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

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. CEL ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	8
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. Definicja	9
2.2. Patogeneza	9
2.3. Nudności i wymioty po chemioterapii (CINV).....	11
2.3.1. Typy reakcji wymiotnych	11
2.3.2. Potencjał emetogenny cytostatyków	13
2.4. Epidemiologia.....	14
2.5. Wpływ na jakość życia	14
2.6. Interwencje stosowane w zapobieganiu i leczeniu CINV.....	16
2.6.1. Antagoniści receptora serotoninowego	16
2.6.2. Antagoniści receptora NK-1	17
2.6.3. Antagoniści receptora dopaminowego	17
2.6.4. Kortykosteroidy	17
2.6.5. Inne leki.....	17
2.6.6. Postępowanie ratunkowe	18
3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ	19
3.1. Zalecenia ogólne.....	19
3.2. Zalecenia szczegółowe.....	20
3.2.1. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku (aktualizacja 2015).....	20
3.2.2. Zalecenia Multinational Association of Supportive Care in Cancer i European Society for Medical Oncology (MASCC/ESMO) z 2016 roku.....	20
3.2.3. Zalecenia National Health Service (NHS) z 2014 roku.....	21
3.2.4. Zalecenia American Society of Clinical Oncology (ASCO) z 2015 roku.....	21
3.2.5. Zalecenia National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2016 roku	22
3.2.6. Zalecenia Cancer Care Ontario (CCO) z 2013 roku.....	22
3.3. Podsumowanie wytycznych	22
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	25
4.1. Status rejestracyjny i refundacyjny terapii.....	25

4.2. Rekomendacje finansowe	27
5. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH SUBSTANCJI.....	30
5.1.1. Netupitant/palonosetron	30
5.1.2. Ondansetron	32
5.1.3. Aprepitant.....	35
5.1.4. Deksametazon	37
6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA.....	40
6.1. Cel wstępnej analizy klinicznej.....	40
6.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej	40
6.2.1. Dostępność danych klinicznych dla NEPA + DEX	40
6.2.2. Analiza możliwości przeprowadzenia porównania NEPA + DEX z potencjalnymi komparatorami	41
6.2.3. Porównanie skuteczności NEPA + DEX z APR + OND + DEX oraz OND + DEX.....	47
7. ANALIZA KOSZTÓW	52
7.1. Dawkowanie	52
7.2. Ceny leków	52
7.3. Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych	54
8. UZASADNIENIE WYBORU KOMPATORÓW.....	56
9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	57
9.1. Populacja docelowa	57
9.2. Interwencja	57
9.3. Komparatory.....	57
9.4. Punkty końcowe	57
10. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	59
10.1. Analiza kliniczna.....	59
10.2. Analiza ekonomiczna	59
10.3. Analiza wpływu na budżet.....	60
11. BIBLIOGRAFIA	61
12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	65
13. ANEKS.....	67
13.1. Charakterystyka badania dla NEPA włączonego do wstępnej analizy klinicznej	67
13.2. Definicje nudności i wymiotów stosowane w badaniach włączonych do wstępnej analizy klinicznej	69

INDEKS SKRÓTÓW

5-HT₃ RA	Antagonista receptorów serotoninowych
AE	Zdarzenie lub zdarzenia niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine transaminase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APR	Aprepitant
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>American Society of Clinical Oncology</i>)
bd	Brak danych
bid	Lek podawany 2 razy dziennie (<i>Bis in die</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (<i>Committee on Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CINV	Nudności i wymioty indukowane chemioterapią (<i>Chemotherapy induced nausea and vomiting</i>)
CIS	Cisplatyna
CP	Całkowita kontrola nudności i wymiotów (<i>Complete control/protection</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete response</i>)
CTH	Chemioterapia
CTZ	Chemoreceptorowa strefa wyzwalająca (<i>Chemoreceptor trigger zone</i>)
DEX	Deksametazon (<i>Dexamethasone</i>)
ECG	Elektrokardiogram (<i>Electrocardiogram</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (<i>European Society for Medical Oncology</i>)

FDA	Agencja ds. Leków i Produktów Spożywczych w Stanach Zjednoczonych (<i>United States Food and Drug Administration</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
h	Godzina(y) (<i>Hour(s)</i>)
HEC	Chemioterapia o wysokim potencjale emetogennym (<i>High emetogenic chemotherapy</i>)
HEC CIS	Chemioterapia o wysokim potencjale emetogennym zawierająca cisplatynę
i.v.	Podanie dożylnie (<i>Intravenous</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LEC	Chemioterapia o niskim potencjale emetogennym (<i>Lower emetogenic chemotherapy</i>)
MASCC	Międzynarodowe Stowarzyszenie Wspomagającego Leczenia Nowotworów (<i>Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i>)
MEC	Chemioterapia o średnim potencjale emetogennym (<i>Moderately emetogenic chemotherapy</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
mITT	Analiza zgodna ze zmodyfikowaną intencją leczenia (<i>Modified intention to treat</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NCCN	Amerykański panel ekspertów ustalających standardy w onkologii (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NEPA	Kombinacja netupitantu z palonosetronem (łącznie w postaci jednej tabletki)
NETU	Netupitant
NHS	Narodowa Służba Zdrowia w Wielkiej Brytanii (<i>National Health Service</i>)
NICE	Brytyjska Agencja HTA (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NK-1 RA	Antagonista receptora neurokininowego-1
OB	Okres obserwacji
OLA	Olanzapina
OND	Ondansetron
p	Poziom istotności statystycznej (wartość p)

PALO	Palonosetron
p.o.	Podanie doustne (<i>Per os</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RM	Leczenie ratunkowe (<i>Rescue medication</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	Wizualna skala analogowa (<i>Visual analogue scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WLD	Wykaz Leków Dopuszczonych do obrotu na terytorium RP
WLR	Wykaz Leków Refundowanych

1. CEL ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie netupitantu/palonosetronu (NEPA, Akynzeo®) stosowanego w terapii skojarzonej z deksametazonem w profilaktyce nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową (CINV) zawierającą cisplatynę (CIS) o wysokim działaniu emetogennym (HEC).

Zgodnie z przyjętym podziałem stopnia emetogenności cytostatyków, stosowanie cisplatyny w dawce ≥ 50 mg/m² powoduje, że zawierające ją schematy chemioterapeutyczne cechują się wysokim stopniem emetogenności. [1] Oznacza to, że na wystąpienie nudności i wymiotów związanych z chemioterapią (CINV) narażonych jest ponad 90% pacjentów, którzy ją stosują. CINV przyczyniają się do znacznego obniżenia jakości życia chorego, a także mogą prowadzić do odwodnienia oraz zaburzeń elektrolitowych, a ich występowanie w trakcie chemioterapii może skutkować jej przerwaniem. Obecnie w Polsce tylko część pacjentów – leczonych chemioterapią zawierającą cisplatynę w dawce >70 mg/m² – posiada dostęp do terapii złożonej ze schematu trójlekowego (aprepitant + ondansetron + deksametazon). Jednak terapia ta wymaga stosowania kilku leków w ciągu przynajmniej 3 dni, co generuje ryzyko niewystarczającego *compliance* pacjenta. Z kolei pacjenci niekwalifikujący się do refundacji schematu trójlekowego (ponieważ ich chemioterapia zawiera cisplatynę w dawce 50–70 mg/m²), którzy również są narażeni na wysokie ryzyko wystąpienia CINV (ponad 90%), aktualnie mogą stosować w ramach refundacji uznawany za mniej skuteczny schemat dwulekowy (ondansetron + deksametazon). Istnieje zatem potrzeba dostępu do wygodnego i skutecznego zapobiegania CINV, jakim jest terapia netupitantem i palonosetronem (Akynzeo®) w grupie pacjentów leczonych chemioterapią o wysokim stopniu emetogenności zawierającej cisplatynę. W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. aktualne standardy postępowania (*practice guidelines*) w zapobieganiu CINV w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego netupitantu/palonosetronu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania netupitantu/palonosetronu oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. wstępną ocenę kliniczną netupitantu/palonosetronu oraz potencjalnych komparatorów,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać terapię netupitantem/palonosetronem w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

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. Zwykle nie powodują bezpośredniego zagrożenia życia, ale przyczyniają się do obniżenia jakości życia chorego. Najczęściej występującymi objawami związanymi z podawaniem chemioterapii są nudności i wymioty typu ostrego, pojawiające się od kilku minut do kilku godzin od momentu zastosowania chemioterapii. Występują również nudności i wymioty późne, pojawiające się po upływie 24 godzin od rozpoczęcia chemioterapii, zwykle utrzymujące się przez 3–6 dni. [1]

Nasilenie nudności i wymiotów jest ściśle związane z potencjałem emetogennym 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. 2.4), 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 rozworu przełykowego, utraty masy ciała, utraty apetytu, odwodnienia, problemów z koncentracją oraz aspiracyjnego zapalenia płuc. [2–6]

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). 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* (w języku polskim często tłumaczone jako pole najdalsze), który znajduje się w pniu mózgu, w dnie komory czwartej, gdzie zlokalizowana jest chemoreceptorowa strefa wyzwalająca (CTZ – *chemoreceptor trigger zone*). [5]

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. [7]

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. Schemat połączeń pomiędzy poszczególnymi strukturami anatomicznymi oraz receptory i neuroprzełączniki odpowiedzialne za wystąpienie nudności i wymiotów przedstawiono poniżej (Rysunek 1).

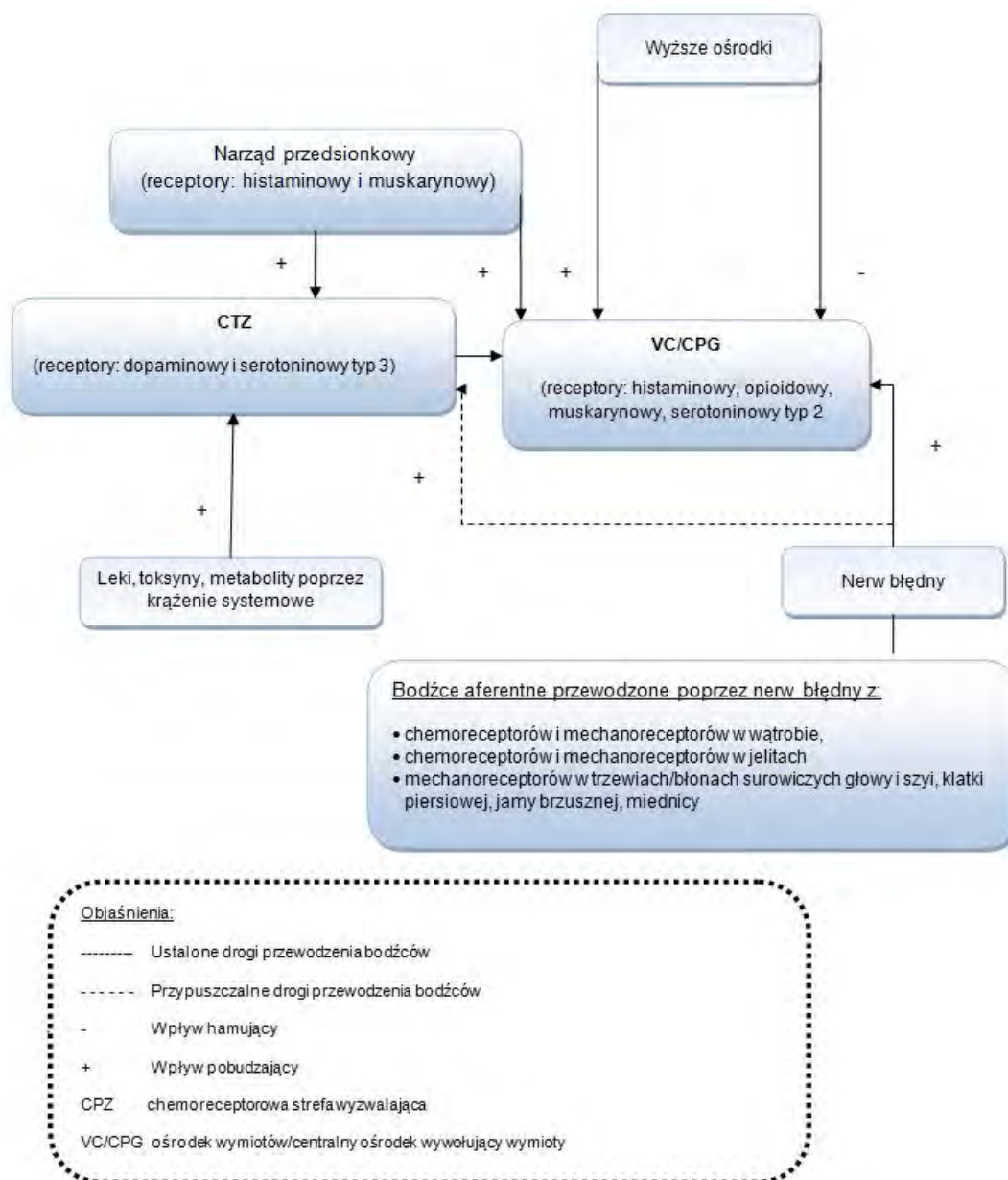
CTZ, zlokalizowana w pniu mózgu (*area postrema*), zawiera głównie receptory serotoninowe typu 3 (5-HT₃) oraz dopaminergiczne (D₂). Ośrodek wymiotny zawiera natomiast receptory histaminowe, muskarynowe, opioidowe i serotoninowe typu 2. Receptory pełnią rolę pośredników w transmisji impulsów do ośrodka wymiotnego przez włókna aferentne. [8]

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). [5, 9]

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 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). [1]

Rysunek 1.
Schemat dróg przewodzących bodźce wywołujące nudności i wymioty [7]



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 pacjenta (wiek i płeć chorego, wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe, spożywanie alkoholu, współistnienie choroby lokomocyjnej, ciąża, indywidualna wrażliwość, uwarunkowania psychologiczne). [1, 2, 10]

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 rodowego, piersi, układu chłonnego i krwiotwórczego, rzadziej natomiast przez pacjentów z nowotworami głowy i szyi oraz płuc. [7]

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 h od rozpoczęcia podawania leku i zwykle ustępują po 24 h (schematy z użyciem m.in. cisplatyny, antracyklin, dakarbazyny),
- późne – występujące w okresie od 24 h. 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, aczkolwiek 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. [1, 2, 10, 11]

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

- opornego – niecałkowicie opanowane, niezależnie od zastosowania odpowiedniego postępowania profilaktycznego,
- przebijającego – sporadycznie występujące, niezależnie od wyjściowo obserwowanej względnej skuteczności leków przeciwwymiotnych. [1, 2, 10]

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

Tabela 1.
Intensywność nudności wg kryteriów WHO [1]

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	Niemożliwość jedzenia, duże nasilenie nudności, objawy ciągłe	Zgon

Tabela 2.
Intensywność wymiotów wg kryteriów WHO [1]

Stopień I	Stopień II	Stopień III	Stopień IV	Stopień V
1 epizod/24 h	2-5 epizodów/24 h	≥6 epizodów/24 h	>10 epizodów/24 h	Zgon

2.3.2. Potencjał emetogeny cytotatyków

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

Tabela 3.
Podział CTH ze względu na stopień ryzyka CINV [1]

Potencjał emetogeny	Częstość występowania CINV	Leki
Wysoki^a	>90% pacjentów	cisplatyna ≥ 50 mg/m ² , cyklofosfamid >1500 mg/m ² , dakarbazyna, karmustyna >250 mg/m ² , doksorubicyna >60 mg/m ² , epirubicyna >90 mg/m ² , ifosfamid >10 g/m ² , karmustyna >250 mg/m ² , chlometyna, prokarbazyna, streptozotocyna
Średni^a	30%–90% pacjentów	aldesleukina, altretamina, amifostyna >300 mg/m ² , azacytydyna, bendamustyna, busulfan >4 mg/m ² , cisplatyna <50 mg/m ² , cyklofosfamid ≤ 1500 mg/m ² , cytarabina >200 mg/m ² , daktynomycyna, daunorubicyna, doksorubicyna ≤ 60 mg/m ² , epirubicyna ≤ 90 mg/m ² , estramustyna, heksametylmelamina, idarubicyna, imatynib, ifosfamid ≤ 10 g/m ² , interferon alfa ≥ 10 mln jm./m ² , interleukina-2 >12–15 mln j./m ² , irynotekan, lomustyna, karboplatyna, karmustyna ≤ 250 mg/m ² , klofarabina, melfalan, metotreksat ≥ 250 mg/m ² , oksaliplatyna, temozolomid
Niski	10%–30% pacjentów	amifostyna <300 mg/m ² , cytarabina 100–200 mg/m ² , doksorubicyna liposomalna, docetaksel, erybulina, etopozyd, floksurydyna, fluorouracyl, gemcytabina, iksabepilon, interferon alfa 5–10 mln jm./m ² , kabazytaksel, kapecytabina, metotreksat >50 mg/m ² oraz <250 mg/m ² , mitoksantron, mitomycyna, pemetreksed, paklitaksel, topotekan, pentostatyna, thiotepa
Minimalny	<10% pacjentów	alemtuzumab, asparaginaza, bewacyzumab, bleomycyna, bortezom b, busulfan <4 mg/d., cetuksymab, chlorambucyl (doustnie), dasatynib, deksrazoksan, erlotynib, ewerolimus, fludarabina, gefitynib, hydroksymoczn k (doustnie), interferon alfa <5 mln jm./m ² , kładrybina, melfalan (doustnie), lapatynib, lenalidomid, merkaptopuryna, metotreksat <50 mg/m ² , nelarabina, nilotynib, ofatumumab, panitumumab, pazopanib, pentostatyna, rytuksymab, sorafenib, sunitynib, talidomid, temosyrolimus, tioguanina (doustnie), trastuzumab, wandetanib, winblastyna, windezyna, winkrystyna, winore bina, worinostat

Na zielono oznaczono populację będącą przedmiotem niniejszej analizy; j. – jednostka; jm. – jednostka międzynarodowe

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

Intensywność i nasilenie CINV oraz spodziewany efekt leczenia przeciwwymiotnego zależy nie tylko od rodzaju stosowanej chemioterapii, ale także od innych czynników, 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). [1, 2, 7, 10]

2.4. Epidemiologia

W dostępnej literaturze naukowej nie zidentyfikowano polskich ani zagranicznych danych epidemiologicznych (w tym w szczególności współczynników zapadalności) dotyczących pacjentów leczonych chemioterapią o wysokim potencjale emetogennym.

W związku z tym podjęto próbę oszacowania wielkości populacji docelowej w oparciu o Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) [12], roczniki statystyczne Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [13] oraz opublikowane w roku 2014 przez Schmidt et al. dane dotyczące udziału poszczególnych typów CTH w populacji europejskiej leczonej lekami cytostatycznymi. [14]

Na podstawie KRN określono liczbę zgonów spowodowanych w 2013 roku¹ dowolną chorobą nowotworową w populacji pacjentów dorosłych (≥ 15 r.ż.) i powodu braku danych odnośnie do odsetka pacjentów leczonych chemioterapią konserwatywnie przyjęto, że wszyscy ci pacjenci otrzymywali w danym roku chemioterapię paliatywną. Zgodnie z danymi pochodzącymi z publikacji Schmidt 2014 odsetek pacjentów leczonych HEC (bez schematów AC/EC) wynosi 20%. Po odniesieniu powyższych danych do populacji polskiej oszacowano, że liczba chorych przyjmujących HEC w roku 2013 wynosiła 57 osób na 100 000 ludności ≥ 15 r.ż. (Tabela 4).

Tabela 4.
Rozpowszechnienie poszczególnych typów CTH na podstawie KRN i publikacji Schmidt 2014 w populacji ≥ 15 r.ż w Polsce w 2013 roku

Rok	Liczba zgonów z powodu nowotworu (≥ 15 r.ż.) [KRN]	Populacja Polski (≥ 15 r.ż.) [GUS]	Udział HEC	
			Liczy bezwzględne	Na 100 000 ludności
2013	93 990	32 720 300	18 798	57

2.5. Wpływ na jakość życia

Nudności i wymioty związane z terapią przeciwnowotworową należą do głównych czynników negatywnie wpływających na jakość życia pacjentów. W badaniach dotyczących oceny działań niepożądanych chemioterapii są one wskazywane przez pacjentów jako jedne z najpoważniejszych i najbardziej uciążliwych dolegliwości (Tabela 5). [15–18]

Tabela 5.
Najbardziej uciążliwe działania niepożądane chemioterapii zdaniem pacjentów [15–18]

Badanie	N	Uciążliwość AE				
		1	2	3	4	5
Coates 1983 ^a	99	Wymioty	Nudności	Utrata włosów	Myśli o konieczności przyjęcia na terapię	Czas zajmowany przez terapię
Griffin 1996 ^b	155	Nudności	Uczucie stałego zmęczenia	Utrata włosów	Wpływ na rodzinę	Wymioty

¹ Na stronie KRN najnowsze dane obejmują rok 2013.

Badanie	N	Uciążliwość AE				
		1	2	3	4	5
De Boer Dennert 1997 ^b	181	Nudności	Utrata włosów	Wymioty	Uczucie stałego zmęczenia	Konieczność przyjmowania zastrzyków
Lindley 1999 ^b	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-HT3 RA.

b) Po wprowadzeniu do terapii 5-HT3 RA.

Przed wprowadzeniem do terapii leków przeciwwymiotnych w postaci antagonistów receptora 5-HT3 za najbardziej niepożądany efekt chemioterapii uznawane były wymioty. [15] Zastosowanie setronów pozwoliło na lepszą kontrolę wymiotów, niemniej pomimo pewnej poprawy nadal uznawane są za jedno z najbardziej dokuczliwych dolegliwości zgłaszanych przez chorych po zastosowaniu chemioterapii. Nudności postrzegane są przez pacjentów jako najbardziej dokuczliwe zdarzenia niepożądane chemioterapii, pomimo stosowania leków przeciwwymiotnych. [16–18] Obecnie, w okresie powszechnej dostępności setronów, negatywny wpływ nudności na jakość życia i zmianę sposobu odżywiania oceniany jest wyżej niż w przypadku wymiotów. [19]

Zgodnie z przeprowadzonym prospektywnym, obserwacyjnym badaniem Grunberg 2004, lekarze i pielęgniarki są w stanie trafnie przewidzieć występowanie CINV u swoich pacjentów w przypadku wymiotów i nudności typu ostrego związanych z HEC. W przypadku wymiotów i nudności typu późnego związanych z HEC, CINV doświadcza znacznie większa liczba pacjentów niż przewidują to lekarze i pielęgniarki (Tabela 6). [5]

Tabela 6.
Częstość występowania CINV związanych z HEC według pacjentów oraz lekarzy i pielęgniarek [5]

AE	FAZA OSTRA		FAZA PÓŻNA	
	Rzeczywista częstość występowania	Przewidywania lekarzy i pielęgniarek	Rzeczywista częstość występowania	Przewidywania lekarzy i pielęgniarek
Nudności	33%	34%	60%	39%
Wymioty	12%	17%	50%	22%

Pacjent doświadczył nudności, jeżeli w kontekście danego epizodu na 100 mm skali VAS zaznaczył ≥ 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 do kontynuacji chemioterapii. Efektem niekontrolowanych CINV może być niechęć, a nawet całkowita rezygnacja pacjenta z leczenia. [3, 6, 20]

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 roku 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, z czego 63,2% skutkowało hospitalizacją. Nudności i wymioty znalazły się na czwartym miejscu wśród przyczyn zgłaszania się do oddziałów ratunkowych pacjentów z dolegliwościami spowodowanymi przez chorobę nowotworową i były powodem 2543 wizyt (6,7%). Częściej obserwowano jedynie duszność lub niewydolność oddechową (12,5%), ból w okolicy brzucha (8,1%) oraz ogólne złe samopoczucie (6,8%). [21]

2.6. Interwencje stosowane w zapobieganiu i leczeniu CINV

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

- antagoniści receptora serotoniny 5-HT₃ (5-HT₃ RA),
- antagoniści receptora dopaminowego,
- leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora NK-1 (NK-1 RA),
- kortykosteroidy,
- inne (pochodne benzodiazepiny, haloperydol, droperydol, pochodne fenotiazyny).

Antagoniści receptora serotoniny 5-HT₃ wykazują wysoką skuteczność podczas zapobiegania CINV w fazie ostrej. Ten typ leków wykazuje niższą skuteczność w przypadku zapobiegania CINV w fazie późnej. Z tego powodu do terapii zawierającej 5-HT₃ RA dodano także leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora NK-1 (NK-1 RA), które cechują się skutecznością także w fazie późnej CINV. Opcją w profilaktyce CINV stało się również zastosowanie kombinacji leku z grupy antagonistów receptora serotoniny 5-HT₃ (palonosetronu) oraz leków o działaniu antagonistycznym wobec receptora NK-1 (netupitantu). W grudniu 2014 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA) zatwierdziła dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Akynzeo[®], będącego skojarzeniem netupitantu i palonosetronu, dostępnego w postaci jednej kapsułki. [22]

2.6.1. Antagoniści receptora serotoninowego

Przedstawicielami antagonistów receptora serotoninowego 5-HT₃ (5-HT₃ RA) są: ondansetron, tropisetron, dolasetron oraz granisetron, zaliczane do tzw. setronów I generacji, oraz palonosetron, określany jako preparat II generacji. Leki z grupy 5-HT₃ RA hamują nudności i wymioty związane z działaniem serotoniny uwalnianej w jelicie cienkim przez leki cytostatyczne i radioterapię na drodze blokowania receptorów 5-HT₃ 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. [1, 7, 23]

2.6.2. Antagoniści receptora NK-1

Netupitant jest wybiórczym antagonistą działającym na ludzkie receptory neurokininowe 1 (NK-1) substancji P. Późne wystąpienie wymiotów jest związane z aktywacją przez substancję P receptorów neurokininy 1 (NK-1). Netupitant hamuje odpowiedź zależną od substancji P. [24] Aprepitant także jest lekiem hamującym wiązanie substancji P z receptorem NK-1. Lek ten stanowi uzupełnienie w stosunku do innych leków przeciwwymiotnych, takich jak setrony, szczególnie w przypadku leczenia nudności późnych. W chwili obecnej dopuszczony do obrotu jest także fosaprepitant, będący prolekiem aprepitantu podawanym w formie dożylniej. [25, 26]

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 i okrężnicy. Przenika przez barierę krew-mózg. [1, 27]

2.6.4. Kortykosteroidy

Doświadczenie kliniczne wskazuje, że terapia skojarzona kortykosteroidem oraz innymi lekami przeciwwymiotnymi zwiększa ich skuteczność, szczególnie w przypadku wymiotów późnych, a zatem kiedy skuteczność leków pierwszego rzutu jest mocno ograniczona. W praktyce klinicznej najczęściej stosuje się deksametazon i metyloprednizolon. Ze względu na krótki okres podawania zarówno deksametazonu jak i metyloprednizolonu w ramach leczenia przeciwwymiotnego, typowe dla nich zdarzenia niepożądane nie mają istotnego znaczenia klinicznego. [1]

2.6.5. Inne leki

W profilaktyce CINV stosuje się także inne leki, które jednak ze względu na mniejszą aktywność pełnią głównie rolę uzupełniającą:

- pochodne benzodiazepiny – wykazują niewielką skuteczność w leczeniu CINV, ale ze względu na działanie uspokajające mogą mieć zastosowanie w przypadku wymiotów typu wyprzedzającego oraz przedłużonego. [1]
- pochodne butyrofenonu (haloperydol i droperidol) oraz pochodne fenotiazyny – leki te są mniej aktywne w leczeniu nudności i wymiotów niż metoklopramid, a ich właściwości przeciwwymiotne wiążą się z blokowaniem receptora D2. [1, 28]

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. [1] Najważniejsze zasady leczenia ratunkowego przedstawiono poniżej (Tabela 7).

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. [1]

Tabela 7.
Zasady dotyczące postępowania ratunkowego w przypadku niepowodzenia profilaktyki przeciwwymiotnej CINV [1]

Potencjał emetogenny CTH	Zalecenia
Niski	Antagoniści receptora serotoninowego 5-HT ₃
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. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ

Zidentyfikowano i uznano za aktualne 6 dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w zapobieganiu CINV. Zestawienie odnalezionych dokumentów przedstawia Tabela 8. Poniżej przedstawiono wytyczne obejmujące zapobieganie CINV wywołane CTH o wysokim potencjale emetogennym (HEC), w tym wysoce emetogennej CTH zawierającej cisplatynę (HEC CIS), zgodnie z celem analizy (Rozdz. 1).

Tabela 8.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w profilaktyce i terapii CINV

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Zaburzenia układu pokarmowego. Nudności i wymioty związane z chemioterapią i radioterapią	2013 (26.02.2015)	[1]
Multinational Association of Supportive Care in Cancer i European Society for Medical Oncology (MASCC/ESMO)	Profilaktyka i terapia CINV	2016	[10]
National Health Service (NHS)	Profilaktyka i terapia CINV	2014	[29]
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Profilaktyka i terapia CINV oraz RINV	2015	[2]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Profilaktyka i terapia CINV, RINV oraz wymiotów wyprzedzających	2016	[30]
Cancer Care Ontario (CCO)	Profilaktyka i terapia CINV	2013	[31]

CINV – nudności i wymioty indukowane chemioterapią (ang. *chemotherapy induced nausea and vomiting*); RINV – nudności i wymioty indukowane radioterapią (ang. *radiotherapy induced nausea and vomiting*).

3.1. Zalecenia ogólne

We wszystkich odnalezionych wytycznych postępowanie profilaktyczne w CINV uzależnione jest od potencjału emetogennego stosowanych chemioterapeutyków. We wszystkich wytycznych stosowano następujący podział potencjału emetogennego CTH:

- wysoki/HEC (częstość występowania CINV: >90% pacjentów),
- średni/MEC (częstość występowania CINV: 30%–90% pacjentów),
- niski (częstość występowania CINV: 10%–30% pacjentów),
- minimalny (częstość występowania CINV: <10% pacjentów). [1, 2, 10, 29–31]

3.2. Zalecenia szczegółowe

3.2.1. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku (aktualizacja 2015)

Zgodnie ze szczegółowymi wytycznymi opracowanymi przez PTOK w 2013 roku i zaktualizowanymi w 2015 roku, w przypadku podawania pacjentom HEC zalecaną opcją terapeutyczną w profilaktyce CINV jest zastosowanie w dniu rozpoczęcia CTH (dzień 1.) leczenia skojarzonego z uwzględnieniem:

- 5-HT₃ RA (dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron lub palonosetron),
- NK-1 RA (aprepitant lub fosaprepitant),
- kortykosteroidu (deksametazon lub metyloprednizolon). [1]

Jednocześnie wytyczne podkreślają, iż postępowanie zapobiegawcze powinno być stosowane w każdej sytuacji klinicznej. [1]

W kolejnych dniach (dzień 2. i 3.) PTOK zaleca kontynuowanie przyjmowania kortykosteroidu (deksametazonu) skojarzonego z NK-1 RA (aprepitant). Natomiast w 4. dniu występowania dolegliwości zaleca się stosowanie samego deksametazonu. [1]

Zasadność podawania aprepitantu jest oparta na dowodach o najwyższym stopniu wiarygodności w przypadku CTH z zastosowaniem cisplatinę w dawce >50 mg/m². [1]

Wytyczne podkreślają, że pełna kontrola dolegliwości jest najbardziej prawdopodobna w przypadku wymiotów typu ostrego. Trudniej jest osiągnąć kontrolę nudności typu ostrego oraz nudności i wymiotów typu późnego. Właściwa kontrola dolegliwości typu ostrego jest niezmiernie ważna, ponieważ jej osiągnięcie warunkuje brak epizodów typu późnego u około 75% chorych. W wytycznych PTOK zaznaczono również, iż zwiększanie dawki oraz przedłużanie czasu stosowania leku nie poprawia skuteczności terapii. Powtarzane stosowanie 5-HT₃ RA w kolejnych dniach jest zasadne wyłącznie w przypadku frakcjonowania chemioterapeutyku o wysokim potencjale emetogennym. [1]

3.2.2. Zalecenia Multinational Association of Supportive Care in Cancer i European Society for Medical Oncology (MASCC/ESMO) z 2016 roku

W wytycznych opublikowanych przez MASCC/ESMO u chorych stosujących HEC zaleca się zastosowanie przed podaniem CTH (dzień 1.) terapii trójlekowej złożonej z:

- 5-HT₃ RA,
- deksametazonu,
- NK-1 RA – aprepitantu, fosaprepitantu, netupitantu (podawanego wraz z palonosetronem jako NEPA) lub rolapitantu. [10]

W celu zapobiegania CINV w fazie późnej u pacjentów, którzy w 1. dniu CTH otrzymali terapię trójlekową złożoną z 5-HT3 RA, NK-1 RA i deksametazonu, w kolejnych dniach zalecane jest zastosowanie deksametazonu. Wyjątkiem jest sytuacja, w której pacjent w 1. dniu CTH przyjął aprepitant – tym chorym zaleca się stosowanie w kolejnych dniach deksametazonu (2–4. dzień) skojarzonego z aprepitantem (2–3. dzień) lub metoklopramidem (2–4. dzień). [10]

Wytyczne dopuszczają także możliwość stosowania olanzapiny w połączeniu z 5-HT3 RA oraz deksametazonem, zwłaszcza w celu zapobiegania nudnościom. [10]

3.2.3. Zalecenia National Health Service (NHS) z 2014 roku

Zalecenia NHS dotyczące postępowania zapobiegającego CINV w przypadku HEC podzielono w odniesieniu do rodzaju CINV (ostre lub późne). W wytycznych uwzględniono również zalecane postępowanie przy nieskuteczności terapii przeciwwymiotnej zastosowanej w I linii (Tabela 9). [29]

Tabela 9.
Zalecane przez NHS postępowanie przeciwwymiotne w zapobieganiu CINV wywołanymi HEC [29]

I linia		Zapobieganie CINV (II linia)
Zapobieganie ostrym CINV	Zapobieganie późnym CINV	
5-HT3 RA (przed każdym podaniem CTH)	DRA (MCP lub DOM) przyjmowany przez 5 dni bezpośrednio po CTH	APR stosowany w dniach 1–3.
i/lub	i/lub	lorazepam
DEX (w dniu 1., następnie przyjmowany każdego dnia stosowania CTH)	DEX przyjmowany zwykle przez 2–5 dni	lub
i/lub	i/lub	cyklizyna
APR stosowany w dniach 1–3.	5-HT3 RA przyjmowany przez 3 dni po zastosowaniu CTH (dalsze podawanie, jeżeli wymaga tego pacjent)	lub
		DEX, haloperydol
		lub
		lewopromazyna, granisetron w postaci transdermalnych plastrów

APR – aprepitant; DEX – deksametazon; DOM – domperidon; DRA – antagonistą receptora dopaminowego; MCP – metoklopramid

3.2.4. Zalecenia American Society of Clinical Oncology (ASCO) z 2015 roku

W przypadku HEC wytyczne ASCO 2015 zalecają w dniu 1. CTH zastosowanie trójlekowej terapii przeciwwymiotnej złożonej z:

- NK-1 RA (aprepitant lub fosaprepitant),
- 5-HT3 RA (granisetron, ondansetron, palonosetron, dolasetron, tropisetron lub ramosetron),
- kortykosteroidu (deksametazon). [2]

W kolejnych dniach dla pacjentów stosujących aprepitant w 1. dniu zalecane jest dalsze stosowanie aprepitantu (2–3. dzień) oraz deksametazonu (2–3. dzień lub 2–4. dzień). Chorzy stosujący fosaprepitant w 1. dniu w kolejnych dniach powinni przyjąć deksametazon (2–4. dzień). [2]

Rekomendowaną opcją terapeutyczną jest również doustne zastosowanie połączenia netupitantu i palonosetronu (NEPA) z deksametazonem w 1. dniu CTH, a w kolejnych dniach zastosowanie samego deksametazonu (2–4. dzień) [2]

3.2.5. Zalecenia National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2016 roku

U pacjentów stosujących HEC² NCCN zaleca wybór jednej z trzech opcji terapeutycznych (Tabela 10). [30]

Tabela 10.
Zalecane przez NCCN postępowanie przeciwwymiotne w zapobieganiu CINV wywołanym HEC [30]

Schemat ^a	Przed CTH (1. dzień)	Kolejne dni CTH (2–4. dzień)
A	NK-1 RA (APR, FAPR, ROL) + 5-HT3 RA (DOL, GRA, OND, PALO) + kortykosteroid (DEX)	APR (jeżeli przed CTH stosowano FAPR lub ROL, stosowanie NK-1 RA nie jest konieczne) + DEX
B	NETU/PALO (NEPA) + DEX	DEX
C	OLA + PALO + DEX	OLA

OLA – olanzapina; ROL – rolapitant;

a) Dodatkowo wytyczne wskazują na możliwość dodania do wszystkich proponowanych schematów terapeutycznych uzupełniających leków przeciwwymiotnych, takich jak lorazepam lub inhibitor pompy protonowej lub bloker receptora H2.

3.2.6. Zalecenia Cancer Care Ontario (CCO) z 2013 roku

W przypadku HEC, CCO zaleca w 1. dniu terapii schemat leczenia przeciwwymiotnego złożony z:

- 5-HT3 RA (dolasetron, granisetron, ondansetron, palonosetron³),
- kortykosteroidu (deksametazon),
- NK-1 RA (aprepitant lub fosaprepitant). [31]

W kolejnych dniach (2–3.) u osób leczonych HEC zalecane jest stosowanie aprepitantu (o ile był stosowany w 1. dniu CTH) i deksametazonu (dni 2–3. lub dni 2–4.). [31]

3.3. Podsumowanie wytycznych

Opisane powyżej wytyczne przedstawiają w większości spójne zalecenia dotyczące postępowania zapobiegającego CINV przy stosowaniu HEC. W 1. dniu stosowania CTH rekomendowana jest najczęściej terapia trójlekowa zawierająca:

- 5-HT3 RA,
- NK-1 RA,
- kortykosteroid (deksametazon). [1, 2, 10, 29–31]

² Wytyczne NCCN z 2016 roku wyróżniają również zalecenia dotyczące zapobiegania CINV stosowanej w przypadku CTH złożonej wyłącznie z leków przyjmowanych doustnie. W tym przypadku pacjentów leczonych HEC i MEC NCCN traktuje jako jedną grupę i zaleca w profilaktyce CINV wybór jednego z setronów (dolasetronu, granisetronu, ondansetronu).

³ Palonosetron nie jest wskazany przez CCO jako preferowany lek z grupy 5-HT3 RA.

Wyjątkiem są zalecenia NHS, które dopuszczają również stosowanie każdej z powyższych grup leków oddzielnie (w monoterapii lub w schemacie dwulekowym), a ponadto w dniu, w którym rozpoczynana jest CTH wskazują na możliwość zastosowania antagonisty receptora dopaminowego (metoklopramid, domperidon). Wytyczne NCCN opublikowane w 2015 roku przedstawiają możliwe do zastosowania dwa inne schematy, tj. schemat zawierający netupitant w połączeniu z palonosetronem oraz schemat zawierający olanzapinę. Podobnie wytyczne ASCO z 2015 roku wskazują dodatkowy schemat zawierający netupitant w połączeniu z palonosetronem oraz deksametazonem. Stosowanie schematu zawierającego NEPA oraz schematu z olanzapiną rekomenduje także MASCC/ESMO (2016). [2, 10, 29, 30]

W kolejnych dniach wszystkie wytyczne, prócz MASCC/ESMO, zalecają zastosowanie deksametazonu i aprepitantu. Wytyczne MASCC/ESMO z 2016 roku rekomendują natomiast stosowanie w dniach 2–4. dniu samego deksametazonu, z wyjątkiem sytuacji, gdy w 1. dniu stosowano aprepitant. W takim przypadku wytyczne zalecają stosowanie deksametazonu z aprepitantem lub metoklopramidem. Z kolei wytyczne NHS w przypadku fosaprepitantu zastosowanego w 1. dniu, w kolejnych dniach zalecają stosowanie samego deksametazonu. Wytyczne NHS zalecają także stosowanie antagonisty receptora dopaminowego. [1, 2, 10, 29–31]

Większość wytycznych wymienia poszczególne leki z grupy setronów, które są rekomendowane w terapii przeciwwymiotnej (palonosetron, dolasetron, ondansetron, granisetron oraz tropisetron i ramosetron). Z grupy kortykosteroidów zalecany jest deksametazon. Spośród antagonistów receptora NK-1 większość wytycznych wskazuje na stosowanie aprepitantu, fosaprepitantu lub netupitantu (Tabela 11, Tabela 12). [1, 2, 10, 29–31]

Tabela 11.
Zalecane postępowanie przeciwwymiotne w zapobieganiu CINV wywołanym HEC [1, 2, 10, 29–31]

Zalecany schemat	Wytyczne
1. dzień CTH	
NETU/PALO (NEPA) + DEX	MASCC/ESMO 2016, ASCO 2015, NCCN 2015
5-HT3 RA + NK-1 RA + DEX	PTOK 2013 (2015), MASC/ESMO 2016, ASCO 2015, NCCN 2015, CCO 2014
5-HT3 RA ± NK-1 RA ± DEX ± DRA	NHS 2014
OLA + 5-HT3 RA + DEX	MASCC/ESMO 2016, NCCN 2015
Kolejne dni CTH	
DEX + APR^a	PTOK 2013 (2015) ^b , MASC/ESMO 2016 ^c , ASCO 2015, NCCN 2015, CCO 2014
DEX + MCP	MASC/ESMO 2016 ^c
DEX	MASC/ESMO 2016, ASCO 2015, NCCN 2015
5-HT3 RA ± NK-1 RA ± DEX ± DRA	NHS 2014

DRA – antagonist receptoru dopaminowego; MCP – metoklopramid; OLA – olanzapina

a) Stosowanie APR jest dozwolone, o ile wcześniej nie zastosowano FAPR.

b) Następnie zaleca się zastosowanie samego DEX.

c) W przypadku stosowania w 1. dniu APR.

Tabela 12.
Szczegółowe zalecane postępowanie przeciwwymiotne w zapobieganiu CINV wywołanym HEC [1, 2, 10, 29–31]

Zalecenia terapeutyczne					
PTOK 2013 (aktualizacja na dzień 26.02.2015) ^a	MASCC/ESMO 2016	NHS 2014	ASCO 2015	NCCN 2016 ^a	CCO 2014
W dniu rozpoczęcia cyklu CTH (dzień 1.)					
5-HT3 RA (DOL, GRA, OND, PALO, TRO) + DEX lub MET + NK-1 RA (APR, FAPR)	5-HT3 RA + DEX + NK-1 RA (APR, FAPR, ROL) lub NETU/PALO (NEPA) + DEX lub OLA + 5-HT3 RA + DEX	5-HT3 RA i/lub DEX i/lub NK-1 RA (APR) i/lub DRA (MCP, DOM) ^b	5-HT3 RA (DOL, GRA, OND, PALO, TRO, RAM) + DEX + NK-1 RA (APR, FAPR) lub NETU/PALO (NEPA) + DEX	5-HT3 RA (DOL, GRA, OND, PALO) + DEX + NK-1 RA (APR, FAPR, ROL) lub NETU/PALO (NEPA) + DEX lub OLA + PALO + DEX	5-HT3 RA (DOL, GRA, OND, PAL) + DEX + NK-1 RA (APR, FAPR)
Kolejne dni cyklu CTH					
DEX + APR, następnie DEX	DEX lub DEX + APR ^c lub DEX + MCP ^c	5-HT3 RA i/lub DEX i/lub NK-1 RA (APR) i/lub DRA (MCP, DOM) ^b	a) DEX + APR ^d b) DEX	a) APR ^d + DEX b) DEX c) OLA	DEX + APR ^d

APR – aprepitant; DOL – dolasetron; DOM – domperidon; DRA – antagonist receptoru dopaminowego; FAPR – fosaprepitant; GRA – granisetron; MCP – metoklopramid; MTP – metyloprednizolon; NETU – netupitant; OLA – olanzapina; OND – ondansetron; PALO – palonosetron; PRC – prochloroperazyna; RAM – ramosetron; ROL – rolapitant; TRO – tropisetron

a) Dodatkowo wytyczne wskazują na możliwość dodania do schematów terapeutycznych uzupełniających leków przeciwwymiotnych, takich jak benzodiazepina lub chlorepnazyna (PTOK) oraz lorazepam lub inhibitor pompy protonowej lub bloker receptora H2 (NCCN).

b) DRA stosowany w przypadku wymiotów opóźnionych.

c) W przypadku stosowania w 1. dniu APR.

d) Stosowanie APR jest dozwolone, o ile wcześniej nie zastosowano FAPR lub ROL.

4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

4.1. Status rejestracyjny i refundacyjny terapii

Oceniany w ramach niniejszej analizy produkt leczniczy Akynzeo®, będący skojarzeniem netupitantu i palonosetronu w postaci jednej kapsułki, jest dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej. Lek nie jest finansowany ze środków publicznych w ramach profilaktyki CINV (brak w wykazie WLD i WLR). [32, 33]

W przypadku 5-HT₃ RA do obrotu na terenie RP dopuszczone są palonosetron, granisetron i ondansetron, ale jedynie ondansetron jest finansowany ze środków publicznych (WLR część A1 i C) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, obejmujących zapobieganie i leczenie nudności oraz wymiotów wywołanych CTH. [33, 34]

Spośród leków należących do grupy antagonistów receptora NK-1 zarejestrowane w Polsce są aprepitant i fosaprepitant, a także netupitant w postaci preparatu złożonego zawierającego również palonosetron. Aprepitant jest objęty refundacją (WLR część A1 i C) u osób dorosłych w profilaktyce wczesnych lub opóźnionych wymiotów związanych z HEC z zastosowaniem cisplatyny w dawce >70 mg/m² oraz u osób dorosłych w profilaktyce wczesnych lub opóźnionych wymiotów związanych z HEC z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu. Fosaprepitant nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych. [33, 34]

Należący do grupy kortykosteroidów deksametazon jest zarejestrowany w Polsce i podlega finansowaniu we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz we wskazaniach pozarejestrowanych obejmujących premedykację i leczenie wspomagające nowotworów złośliwych (WLR część A1). Z kolei w przypadku metyloprednizolonu refundacja poszczególnych preparatów nie obejmuje wskazania w profilaktyce CINV. [33, 34]

Spośród innych leków o działaniu uzupełniającym, dopuszczone do obrotu na terenie RP są: metoklopramid, olanzapina, lorazepam, chlorpromazyna, domperidon, klonazepam. Olanzapina, chlorpromazyna i klonazepam są finansowane ze środków publicznych w Polsce, jednak wskazania refundacyjne nie obejmują profilaktyki CINV. [33, 34]

Szczegółowe zestawienie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego leków stosowanych w profilaktyce CINV przedstawia Tabela 13.

Tabela 13.
Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce dla leków stosowanych w profilaktyce CINV

Substancja czynna	Dopuszczenie do obrotu na terenie Polski [34]	Refundacja w Polsce we wskazaniu zapobieganie CINV [33]	Kat. dost.* [34]	Refundowane produkty lecznicze [33]
Terapia skojarzona (antagonista receptora 5-HT3 + antagonista NK-1)				
NEPA (netupitant i palonosetron)	TAK ^a	NIE	ND	ND
Antagoniści receptora 5-HT3				
Palonosetron	TAK	NIE	Rp	ND
Granisetron	TAK	NIE	Rp	ND
Ondansetron	TAK	TAK (bezpłatnie, ryczałt)	Rp, Ch	Atossa, Ondansetron Accord, Ondansetron Bluefish, Ondansetron Kabi, Setronon, Zofran, Zofran Zydis
Dolasetron	NIE	NIE	ND	ND
Tropisetron	NIE	NIE	ND	ND
Ramosetron	NIE	NIE	ND	ND
Antagoniści receptora NK-1				
Aprepitant	TAK	TAK (bezpłatnie, ryczałt)	Rp, Ch	Emend
Fosaprepitant	TAK	NIE	Rp	ND
Netupitant	TAK ^b	NIE	ND	ND
Kortykosteroidy				
Deksametazon	TAK	TAK ^c (ryczałt)	Rp	Pabi-Dexamethason
Metylprednizolon	TAK	NIE	Rp	Depo-Medrol, Medrol, Meprelon, Metylpred, Solu-Medrol
Inne leki o działaniu uzupełniającym w terapii CINV				
Metoklopramid	TAK	NIE	Rp	ND
Olanzapina	TAK	NIE	Rp	Anzolin, Egolanza, Olanzapin Actavis, Olanzapina Mylan, Olanzapina STADA, Olanzapine Apotex, Olanzapine Bluefish, Olanzapine Lekam, Olanzaran, Olanzin, Olazax, Olazax Disperzi, Olpinat, Olzapin, Ranofren, Synza, Zalasta, Zolafren, Zolafren-swift, Zolaxa, Zolaxa Rapid, Zopridoxin, ZypAdhera
Lorazepam	TAK	NIE	Rp	ND
Chlorpromazyna	TAK	NIE	Rp	Fenactil
Domperidon	TAK	NIE	Rp	ND
Klonazepam	TAK	NIE	Rp	Clonazepamum TZF

*Kategoria dostępności.

Ch – leki stosowane w ramach chemioterapii; Rp – leki refundowane, dostępne w Polsce na receptę.

a) Pozytywna opinia CHMP EMA dla Akynzeo (netupitant/palonosetron). [32]

b) Rejestracja jedynie w terapii złożonej z palonosetronem – oba leki ujęte w jednej kapsułce.

c) Refundacja w ramach leczenia wspomagającego nowotworów złośliwych obejmuje wskazania pozarejestracyjne.

4.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z HEC. Analizę rekomendacji przeprowadzono tylko w odniesieniu do preparatów dopuszczonych do obrotu na terytorium Polski. W celu przedstawienia rekomendacji dotyczących finansowania terapii w profilaktyce CINV przeszukano strony agencji HTA działających w: Polsce (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Francji (HAS), Kanadzie (CADTH) oraz w Australii (PBAC). Zestawienie rekomendacji przedstawiono w poniżej (Tabela 14).

Netupitant/palonosetron (NEPA)

W listopadzie 2015 roku australijska agencja PBAC wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania netupitantu i palonosetronu w formie jednej kapsułki (produkt leczniczy Akynzeo®) we wskazaniu obejmującym zapobieganie nudnościom i wymiotom w populacji pacjentów otrzymujących w I linii leczenia lub w powtarzających się kursach HEC oraz w populacji pacjentek z rakiem piersi otrzymujących schematy zawierające antracykliny i cyklofosfamid. [35]

Pozytywną rekomendację w sprawie netupitantu/palonosetronu wydała także agencja NHS Scotland w grudniu 2015 roku. Rekomendacja dotyczy finansowania leku we wskazaniu obejmującym zapobieganie nudnościom i wymiotom w populacji dorosłych pacjentów otrzymujących HEC zawierającą cisplatynę. [36]

Agencja NICE w marcu 2016 roku wydała podsumowanie dowodów naukowych oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo NEPA. Wykazano, że netupitant/palonosetron jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu z palonosetronem (obydwa schematy stosowano z deksametazonem) w zapobieganiu nudnościom i wymiotom wywołanym CTH, głównie w fazie późnej. Uznano, że NEPA jest dobrze tolerowanym lekiem, a zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie trwania terapii mogą być związane z chorobą nowotworową lub leczeniem cytotoksycznym. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból głowy, zaparcia oraz zmęczenie. NICE wskazuje, że NEPA jest przeciwwskazany dla kobiet w ciąży, a podczas stosowania leku należy powziąć środki ostrożności w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego i wydłużenia odstępu QT. Dokument wydany przez agencję NICE nie jest uznawany za rekomendację, natomiast stanowi źródło wiarygodnej oceny leku i może wspomagać decyzje w sprawie finansowania NEPA. [37]

Palonosetron

We wrześniu 2013 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych palonosetronu (produktu leczniczego Aloxi® 250 µg) w zapobieganiu ostrym nudnościom i wymiotom na skutek CTH o wysokim działaniu wymiotnym w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami. [38] Pozytywną opinię w sprawie finansowania palonosetronu we

wskazaniu: profilaktyka ostrych nudności i wymiotów związanych z HEC wydały szkocka agencja NHS Scotland oraz francuska HAS. [39–41] Pozytywną rekomendację w sprawie palonosetronu wydała także australijska agencja PBAC we wskazaniu obejmującym zapobieganie nudnościom i wymiotom, które pojawiają się do 48 h od rozpoczęcia CTH. [42] Kanadyjska agencja CADTH wydała w 2013 roku negatywną decyzję w sprawie finansowania palonosetronu przyjmowanego zarówno w formie iniekcji, jak i w formie doustnej. [43, 44]

Ondansetron

Agencja NHS Scotland w opinii wydanej w 2013 roku pozytywnie odniosła się do finansowania ondansetronu w profilaktyce ostrych i opóźnionych nudności i wymiotów spowodowanych HEC. [45] Pozytywnie do finansowania ondansetronu odniosła się także agencja PBAC. [46] Odnaleziono również pozytywną rekomendację agencji HAS z 2007 roku dotyczącą finansowania ondansetronu w profilaktyce nudności i wymiotów wywołanych HEC. [47]

Granisetron

NHS Scotland w dokumencie wydanym w 2013 roku pozytywnie ocenił finansowanie granisetronu przyjmowanego w formie transdermalnego plastra we wskazaniu obejmującym profilaktykę nudności i wymiotów wywołanych HEC u pacjentów, u których nie jest możliwe stosowanie leków doustnych (planowany okres terapii 3–5 dni). [48] Pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania granisetronu (w formie tabletek oraz roztworu do wstrzykiwań) wydała także francuska agencja HAS. [49]

Aprepitant i fosaprepitant

NHS Scotland pozytywnie ocenił zasadność finansowania aprepitantu oraz fosaprepitantu w profilaktyce ostrych i późnych nudności i wymiotów związanych ze stosowaniem HEC, opartej na cisplatynie. [50, 51] CADTH rekomenduje finansowanie aprepitantu w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom związanym z HEC u pacjentów, u których w trakcie podawania wcześniejszego cyklu HEC, stosowana terapia przeciwwymiotna złożona z deksametazonu i antagonisty receptora 5-HT₃ nie była skuteczna. [52] Z kolei agencja PBAC wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania aprepitantu i fosaprepitantu w profilaktyce nudności i wymiotów w trakcie stosowania określonych leków cytotoksycznych w ramach HEC. [53, 54]. Pozytywną decyzję odnośnie do finansowania aprepitantu wydała także agencja HAS. [55]

Kortykosteroidy

Odnaleziono dokument dotyczący pozytywnej opinii Rady Przejrzystości AOTMiT w sprawie zasadności dalszego finansowania leków zawierających deksametazon w zakresie wskazań do stosowania i dawkowania lub odmiennych sposobów niż te przedstawione w ChPL. [56] Nie

odnaleziono natomiast rekomendacji dotyczących metyloprednizolonu stosowanego w profilaktyce CINV, co prawdopodobnie wynika z faktu, iż podobnie jak deksametazon, jest on substancją od dawna stosowaną w praktyce terapeutycznej.

Tabela 14.
Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków przeciwwymiotnych stosowanych w profilaktyce CINV

Substancja czynna	AOTMiT	NICE	NHS Scotland	CADTH	PBAC	HAS
Palonosetron + netupitant	BR	BR ^a	PR [36]	BR	PR [35]	BR
Palonosetron	PR [38]	BR	PR [39, 40]	NR [43, 44]	PR [42]	PR [41]
Ondansetron	BR	BR	PR [45]	BR	PR [46]	PR [47]
Granisetron	BR	BR	PR ^b [48]	BR	BR	PR [49]
Aprepitant	BR	BR	PR [50]	PR [52]	PR [54]	PR [55]
Fosaprepitant	BR	BR	PR [51]	BR	PR [53]	BR
Deksametazon	PR ^c [56]	BR	BR	BR	BR	BR
Metyloprednizolon	BR	BR	BR	BR	BR	BR

PR – pozytywna rekomendacja, BR – brak rekomendacji, NR – negatywna rekomendacja

a) Agencja NICE w marcu 2016 roku wydała podsumowanie dowodów naukowych oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leku, które może wspierać decyzje w sprawie finansowania NEPA [37]

b) Rekomendacja dotycząca granisetronu podawanego w formie plastra transdermalnego.

c) Według oceny Opinii Rady Przejrzystości AOTMiT.

5. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH SUBSTANCJI

Interwencją jest netupitant/palonosetron stosowany w skojarzeniu z deksametazonem, natomiast potencjalnymi komparatorami są terapia trójlekowa złożona z aprepitantu, ondansetronu i deksametazonu oraz ondansetron (w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem).

5.1.1. Netupitant/palonosetron

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom, antagoniści receptora serotoninowego 5-HT₃ (kod ATC: A04AA55). [24]

Mechanizm działania

Netupitant jest wybiórczym antagonistą działającym na ludzkie receptory neurokininowe 1 (NK1) substancji P. Palonosetron jest antagonistą receptora 5-HT₃ o wysokim powinowactwie do tego receptora i niewielkim powinowactwie lub braku powinowactwa do innych receptorów. Produkty lecznicze stosowane w chemioterapii wywołują nudności i wymioty poprzez stymulowanie uwalniania serotoniny z komórek enterochromafinowych w jelicie cienkim. Serotonina aktywuje następnie receptory 5-HT₃ znajdujące się w dośrodkowych włóknach nerwu błędnego, co powoduje odruch wymiotny. Opóźnione wystąpienie wymiotów jest związane z aktywacją przez substancję P receptorów neurokininy 1 (NK1). Netupitant hamuje odpowiedź zależną od substancji P. [24]

Postać farmaceutyczna

Kapsułka twarda. Nieprzejrzysta kapsułka żelatynowa w rozmiarze „0” (długość 21,7 mm) z białym korpusem i karmelowym wieczkiem, z napisem „HE1” umieszczonym na korpusie. W kapsułce twardej znajdują się trzy tabletki oraz jedna kapsułka miękka. [24]

Każda kapsułka zawiera 300 mg netupitantu oraz palonosetronu chlorowodrek w ilości odpowiadającej 0,5 mg palonosetronu. [24]

Wskazania do stosowania

Produkt wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w:

- zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom oraz wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej zawierającej cisplatynę o silnym działaniu wymiotnym,

- zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom oraz wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym działaniu wymiotnym. [24]

Dawkowanie w profilaktyce CINV

Jedna kapsułka twarda podana około jedną godzinę przed rozpoczęciem każdego cyklu chemioterapii. Zalecana doustna dawka deksametazonu powinna zostać zmniejszona o 50% podczas jednoczesnego stosowania z produktem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat ze względu na długi okres półtrwania substancji czynnych oraz ograniczone doświadczenie w tej grupie pacjentów. [24]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz ciąża. [24]

Zdarzenia niepożądane

Nie odnotowano bardzo często zgłaszanych zdarzeń niepożądanych, związanych ze stosowaniem NEPA, natomiast do częstych zdarzeń niepożądanych należą ból głowy, zaparcie oraz zmęczenie. [24]

Status rejestracyjny

NEPA (produkt leczniczy Akynzeo®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd. dnia 27 maja 2015 roku. [32]

Status refundacyjny

NEPA nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych w Polsce. [33]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 15.
Preparaty NEPA dostępne w Polsce [32]

Preparat	Wytwórca/Importer
Akynzeo	Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

5.1.2. Ondansetron

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom, antagoniści receptora serotoninowego 5-HT₃ (kod ATC: A04AA01). [57–63]

Mechanizm działania

Ondansetron jest silnym, wybiórczym antagonistą receptorów serotoninowych typu 3 (5-HT₃). Jego dokładny mechanizm działania w zapobieganiu i hamowaniu nudności i wymiotów nie jest znany. Promieniowanie jonizujące oraz cytostatyki mogą powodować uwalnianie serotoniny (5-HT) w jelicie cienkim, zapoczątkowując tym samym odruch wymiotny w następstwie pobudzenia poprzez receptory 5-HT₃ dośrodkowych włókien nerwu błędnego. Ondansetron blokuje inicjowanie tego odruchu. Pobudzenie włókien dośrodkowych nerwu błędnego może także powodować uwalnianie serotoniny w *area postrema*, zlokalizowanej na dnie IV komory. Może to wywołać wymioty także na drodze pobudzenia ośrodkowego. Działanie ondansetronu hamujące nudności i wymioty spowodowane chemioterapią i radioterapią wynika z jego antagonistycznego wpływu na receptory 5-HT₃ neuronów znajdujących się zarówno w obwodowym, jak i ośrodkowym układzie nerwowym. Jakkolwiek mechanizm działania ondansetronu w wymiotach okresu okołoperacyjnego jest nieznan, to jednak wydaje się bardzo prawdopodobne, iż nie różni się od mechanizmu opisanego powyżej. Ondansetron nie zmienia stężeń prolaktyny w osoczu. Rola ondansetronu w hamowaniu wymiotów wywołanych przez opioidy nie jest ustalona. [57–63]

Postać farmaceutyczna

Tabletki powlekane [57, 58, 60, 61], syrop [64], liofilizat doustny [62], roztwór do wstrzykiwań lub infuzji [59, 65] lub czopki. [63]

Każda tabletką zawiera odpowiednio 4 mg lub 8 mg ondansetronu w postaci dwuwodnego chlorowodoru ondansetronu. [57, 58, 60, 61] 5 ml syropu zawiera 4 mg ondansetronu w postaci dwuwodnego chlorowodoru ondansetronu. [64] Jeden liofilizat doustny zawiera odpowiednio 4 mg lub 8 mg ondansetronu. [62] 1 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 2 mg ondansetronu w postaci dwuwodnego chlorowodoru ondansetronu, dostępne są ampułki 2 ml oraz 4 ml. [59, 65] Jeden czopek zawiera 16 mg ondansetronu. [63]

Wskazania do stosowania

Ondansetron jest wskazany u dorosłych w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów wywołanych cytotoksyczną chemioterapią i radioterapią oraz w zapobieganiu i leczeniu nudności pooperacyjnych (PONV). [57, 58, 61–63]

Leczenie nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię u dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy. [57, 58]

Zapobieganie i leczenie nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym u dzieci w wieku ≥ 1 miesiąca. [58]

Dawkowanie w profilaktyce CINV

Siła działania wymiotnego leczenia przeciwnowotworowego zależy od dawki i chemioterapii oraz radioterapii w zastosowanych schematach leczenia. Drogę podania i dawkę należy dostosować indywidualnie w zakresie od 8 mg do 32 mg ondansetronu na dobę, zgodnie z podanymi poniżej zaleceniami. [57, 60, 63]

U pacjentów otrzymujących HEC, np. duże dawki cisplatyny, ondansetron może być podany doustnie, doodbytniczo, dożylnie lub domięśniowo. [58, 62]

Doustnie zaleca się stosowanie 24 mg ondansetronu w skojarzeniu z 12 mg deksametazonu na 1 do 2 godzin przed rozpoczęciem chemioterapii. [57, 61]

W przypadku podania dożylnego wykazano, że ondansetron ma taką samą skuteczność po pierwszych 24 godzinach chemioterapii w następujących schematach dawkowania:

- pojedyncza dawka 8 mg podana wstrzyknięciem dożylnym bezpośrednio przed chemioterapią,
- bezpośrednio przed zastosowaniem chemioterapii, powolne wstrzyknięcie dożylnie 8 mg ondansetronu albo wlew dożylny trwający 15 minut, a następnie dwie kolejne dawki dożylnie ondansetronu po 8 mg każda, w odstępie od 2 do 4 godzin lub we wlewie ciągłym dożylnym w dawce 1 mg/godzinę do 24 godzin,
- pojedyncza dawka 32 mg ondansetronu rozcieńczonego w 50–100 ml roztworu soli fizjologicznej 9 mg/ml (0,9% w/v) lub innego zgodnego roztworu do wstrzykiwań podawana w czasie przynajmniej 15-minutowego wlewu bezpośrednio przed zastosowaniem chemioterapii. [59]

W zapobieganiu nudnościom i wymiotom opóźnionym lub przedłużonym zaleca się zastosowanie ondansetronu po pierwszych 24 godzinach od rozpoczęcia terapii emetogennej, doustnie lub doodbytniczo i kontynuowanie leczenia do 5 dni. [57–63]

Zalecana doustna dawka wynosi 8 mg dwa razy na dobę. [57–62]

Zalecana dawka doodbytnicza wynosi 16 mg jeden raz na dobę. [63]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ondansetron lub na innego wybiórczego antagonistę receptora 5-HT₃ (tj. granisetron, dolasetron) lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych. [58, 59]

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [57, 60–64]

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z apomorfiną na podstawie zgłoszeń opisujących silny spadek ciśnienia i utratę świadomości podczas jednoczesnego podawania ondansetronu i chlorowodoru apomorfiny. [57, 63, 64]

Zdarzenia niepożądane

Do bardzo często zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ondansetronu należy ból głowy, natomiast do często zgłaszanych zdarzeń należą: zaparcia, uczucia gorąca lub nagłe zaczerwienienie skóry, czkawka, a także miejscowe uczucie pieczenia po podaniu czopka. [57–64]

Status rejestracyjny

Ondansetron (produkt leczniczy Atossa®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie EGIS Pharmaceuticals PLC dnia 8 grudnia 1997 roku. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 18 czerwca 2014 roku. [57]

Status refundacyjny

Ondansetron (produkty lecznicze Atossa®, Ondansetron Bluefish, Setronon®, Zofran®, Zofran Zydis®) znajduje się w wykazie leków refundowanych (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 roku, część A) i jest wydawany za odpłatnością ryczałtową we wskazaniu: nowotwory złośliwe. Ondansetron (produkty lecznicze Atossa®, Ondansetron Accord, Ondansetron Kabi, Setronon®, Zofran®) jest także w pełni refundowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 roku, część C). [33]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 16.
Preparaty ondansetronu dostępne w Polsce [34]

Preparat	Wytwórca/Importer
Atossa	Anpharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A., Egis Pharmaceuticals PLC
Ondansetron Accord	Accord Healthcare Ltd.
Ondansetron B. Braun	B. Braun Melsungen AG

Preparat	Wytwórca/Importer
Ondansetron Bluefish	Bluefish Pharmaceuticals AB
Ondansetron Claris	Hand Prod Sp. z o.o.; Svizera Europe B.V.
Ondansetron Kabi	Labesfal Laboratoiros Almiro S.A.
Ondatran	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A.
Setronon	Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
Zofran	Farmaclair; Glaxo Wellcome Operations; GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.; GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.; Aspen Bad Oldesloe GmbH
Zofran Zydis	Glaxo Wellcome Operations; Aspen Bad Oldesloe GmbH

5.1.3. Aprepitant

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom (kod ATC: A04AD12). [25]

Mechanizm działania

Aprepitant jest wybiórczym antagonistą o wysokim powinowactwie, działającym na ludzkie receptory neurokininowe 1 (NK-1) substancji P. [25]

Postać farmaceutyczna

Kapsułka twarda. Kapsułka zawierająca 165 mg aprepitantu jest nieprzezroczysta, składa się z jasnoniebieskiego wieczka oraz białej części dolnej (korpusu) z czarnymi nadrukami „466” i „165 mg” biegnącymi od środka po jednej stronie korpusu oraz z logo Merck po drugiej stronie. Kapsułka zawierająca 125 mg aprepitantu jest nieprzezroczysta, składa się z białej części dolnej z biegnącymi od środka czarnymi nadrukami „462” i „125 mg” oraz z różowego wieczka. Kapsułka zawierająca 80 mg aprepitantu jest nieprzezroczysta, składa się z białej części dolnej z biegnącymi od środka czarnymi nadrukami „461” i „80 mg” oraz z białego wieczka. Kapsułka zawierająca 40 mg aprepitantu jest nieprzezroczysta, składa się z białej części dolnej z biegnącymi od środka czarnymi nadrukami „464” i „40 mg” oraz z musztardowo żółtego wieczka. [25]

Wskazania do stosowania

- Zapobieganie wczesnym i opóźnionym nudnościom i wymiotom u osób dorosłych na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej z zastosowaniem cisplatyny, leku o wysokim ryzyku wymiotów (dawki APR 80 mg, 125 mg i 165 mg).
- Zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym ryzyku wymiotów u osób dorosłych (dawki APR 80 mg, 125 mg i 165 mg).

- Zapobieganie nudnościom i wymiotom po zabiegach chirurgicznych u osób dorosłych (dawka APR 40 mg).

Aprepitant (produkt leczniczy Emend® 80 mg, 125 mg, 165 mg) stosuje się w leczeniu skojarzonym. [25]

Dawkowanie w profilaktyce CINV

Aprepitant należy przyjmować przez 3 dni w skojarzeniu z kortykosteroidem i 5-HT₃ 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. [25]

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Jednoczesne podawanie z pimozydem, terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem. [25]

Zdarzenia niepożądane

Do często zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem aprepitantu należą: zmniejszenie łaknienia, ból głowy, czkawka, zaparcia, niestrawność, uczucie zmęczenia oraz zwiększenie aktywności ALT. [25]

Status rejestracyjny

Aprepitant został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Ltd. przez Komisję Europejską dnia 11 listopada 2003 roku. Pozwolenie zostało przedłużone 11 listopada 2008 roku. [25]

Status refundacyjny

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/m²; 2) profilaktyka wczesnych lub opóźnionych wymiotów (u osób dorosłych) związanych z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 roku, część A). [33]

Aprepitant jest również w pełni refundowany w ramach chemioterapii we wskazaniu: profilaktyka wczesnych albo opóźnionych wymiotów (u osób dorosłych), związanych z silnie emetogenną

chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny w dawce $>70 \text{ mg/m}^2$ (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 roku, część C). [33]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 17.
Preparaty aprepitantu dostępne w Polsce [34]

Preparat	Wytwórca/Importer
Emend	Merck Sharp & Dohme B.V.

5.1.4. Deksametazon

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki hormonalne do stosowania wewnętrznego; kortykosteroidy do stosowania wewnętrznego (kod ATC: H02AB02). [66]

Postać farmaceutyczna

Tabletki, roztwór do wstrzykiwań lub aerozol na skórę (zawiesina) [67–69]

Jedna tabletkę zawiera 500 μg lub 1 mg deksametazonu. [69] 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 4 mg deksametazonu fosforanu w postaci deksametazonu sodu fosforanu i ma postać bezbarwnego lub jasnożółtego przejrzystego roztworu. [68] 1 g zawiesiny zawiera 0,28 mg deksametazonu. [67]

Wskazania do stosowania

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. [1, 2, 10, 29, 30]

Dawkowanie w profilaktyce CINV

- 8–12 mg we wstrzyknięciu dożylnym 0,5–1 godz. przed CTH i 8 mg doustnie w dniach 2–4. [1]
- w przypadku skojarzenia z aprepitantem lub fosaprepitantem w HEC: doustnie 12 mg w dniu CTH i 8 mg doustnie w dniach 2–4. [25, 26]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na deksametazon lub na którykolwiek składnik produktu leczniczego. Układowe zakażenia, o ile nie jest stosowane leczenie przeciwzakażeniowe. Szczepienia żywymi szczepionkami u pacjentów leczonych dawkami immunosupresyjnymi. [67, 69]

Pozostałymi przeciwwskazaniami są:

- wirusowe, grzybicze lub bakteryjne (np. gruźlica) choroby skóry,
- trądzik pospolity,
- trądzik różowaty,
- *dermatitis perioralis*,
- odczyny po szczepieniach,
- nowotwory skóry i stany przedrakowe. [67]

Zdarzenia niepożądane

Deksametazon stosowany krótkotrwale jest dobrze tolerowany, występowanie zdarzeń niepożądanych jest mało prawdopodobne. Nie odnotowano bardzo ciężkich i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem deksametazonu. [67–69]

Status rejestracyjny

Deksametazon (produkt leczniczy Dexapocort®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego Tarchomińskim Zakładem Farmaceutycznym Polfa S.A dnia 17 stycznia 1972 roku. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano dnia 1 października 2007 roku. [70]

Status refundacyjny

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 pozarejestrowanych obejmujących nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające oraz nowotwory złośliwe – premedykacja (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 roku, część A). [33]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 18.
Preparaty deksametazonu dostępne w Polsce [34]

Preparat^a	Wytwórca/Importer
Dexapolcort	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A.
Dexaven	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa S.A.
Pabi-Dexamethason	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

a) W tabeli nie uwzględniono preparatów, w których jednym ze składników jest deksametazon.

6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

6.1. Cel wstępnej analizy klinicznej

Celem wstępnej analizy klinicznej było zidentyfikowanie badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów otrzymujących wysokoemetogenną chemioterapię zawierającą cisplatynę (HEC CIS), wstępna ocena skuteczności NEPA (w skojarzeniu z deksametazonem, DEX) względem potencjalnych komparatorów, do których należy ondansetron w skojarzeniu z deksametazonem (OND + DEX) oraz terapia trójlekowa, składająca się z ondansetronu, deksametazonu oraz aprepitantu (APR), a także analiza możliwości przeprowadzenia porównania NEPA z potencjalnymi komparatorami.

W ramach wstępnej analizy klinicznej przeprowadzono przeszukanie bazy informacji medycznej (MEDLINE przez Pubmed), którego celem była identyfikacja badań randomizowanych (RCT) porównujących ocenianą interwencję z jej potencjalnymi komparatorami, które określono na podstawie analizy aktualnych wytycznych praktyki klinicznej oraz aktualnego statusu rejestracyjnego oraz refundacyjnego w Polsce:

- OND + DEX,
- APR + OND + DEX.

W ramach niniejszej analizy wzięto pod uwagę punkty końcowe dotyczące skuteczności terapii (brak wymiotów, brak znacznych nudności oraz całkowita odpowiedź na leczenie, tj. brak wymiotów i brak konieczności stosowania leku ratunkowego; Rozdz. 13.2), oceniane w fazach ostrej (0–24 h), późnej (25–120 h) oraz ogółem (0–120 h).

6.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

6.2.1. Dostępność danych klinicznych dla NEPA + DEX

Zidentyfikowano 1 RCT dotyczące stosowania oddzielnie NETU oraz oddzielnie PALO (w dalszej części analizy dla tego schematu przyjęto skrót NEPA) w profilaktyce CINV u pacjentów otrzymujących HEC CIS (Hesketh 2014), w ramach którego dokonano porównania NEPA vs PALO vs APR + OND + DEX. Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 13.1) [71]

6.2.2. Analiza możliwości przeprowadzenia porównania NEPA + DEX z potencjalnymi komparatorami

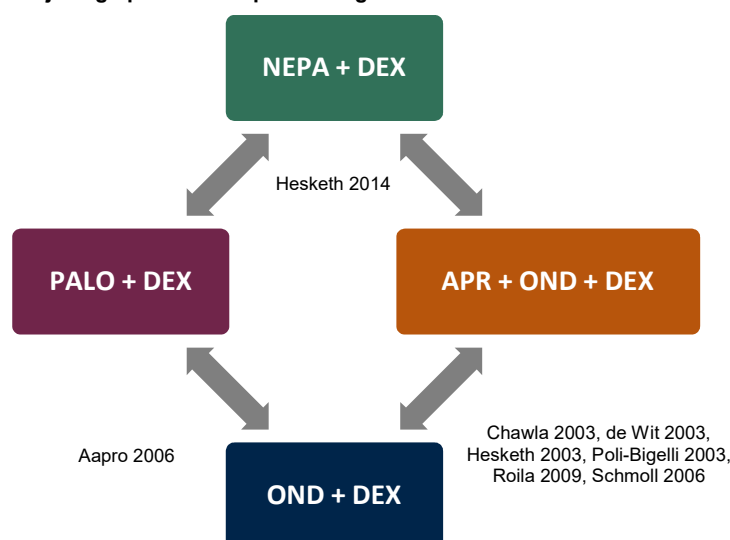
Selekcja badań do porównań z NEPA + DEX

Odnalezione badanie Hesketh 2014 umożliwia przeprowadzenie **porównania bezpośredniego NEPA + DEX** z jednym potencjalnym komparatorem w populacji HEC CIS (**APR + OND + DEX**).

Dla drugiego z potencjalnych komparatorów, **OND + DEX**, zachodzi konieczność przeprowadzenia **porównania pośredniego** w oparciu o odnalezione badania RCT.

Zidentyfikowano 7 badań, spośród których 1 RCT pozwoliłoby na dokonanie porównania przez wspólną grupę referencyjną PALO + DEX (Aapro 2006) [72] oraz 6 RCT, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania przez wspólną grupę referencyjną APR + OND + DEX (Chawla 2003, de Wit 2003, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Roila 2009, Schmoll 2006, [73–78], Rysunek 2).

Rysunek 2.
Dostępne przejścia dla potencjalnego porównania pośredniego NEPA + DEX vs OND + DEX



Jednakże, potencjalne porównanie z wykorzystaniem badania Aapro 2006 uznano za mniej wiarygodne i obarczone wysoką niepewnością. W ramieniu PALO + DEX z badania Aapro 2006 tylko 83% pacjentów było leczonych HEC zawierającą cisplatynę, natomiast w badaniu Hesketh 2014 dla NEPA 100% pacjentów stosowało cisplatynę w ramach HEC. Ponadto, w badaniu Aapro 2006 tylko 67% chorych stosowało schemat dwulekowy PALO + DEX, a pozostali PALO w monoterapii, podczas gdy w badaniu Hesketh 2014 wszyscy otrzymywali PALO skojarzony z DEX. Badania różniły się także co do odsetka kobiet włączonych do ramion PALO + DEX (52% w Aapro 2006 oraz 43% w Hesketh 2014) oraz wcześniejszego stosowania chemioterapii (CTH). W ramach badania Aapro 2006 aż 40% chorych było już uprzednio leczonych CTH, podczas gdy do badania Hesketh 2014 włączano chorych, którzy mieli otrzymać jej pierwszy kurs (Tabela 19).

Tabela 19.
Charakterystyka dla ramion PALO + DEX pochodzących z badań włączonych do analizy klinicznej

Parametr	Hesketh 2014	Aapro 2006
Odsetek pacjentów stosujących cisplatynę	100% ^a	83%
Mediana stosowanej dawki cisplatyny	75 mg/m ²	80 mg/m ²
Odsetek pacjentów stosujących deksametazon wraz z PALO	100%	67%
Odsetek kobiet	43%	52%
Odsetek pacjentów uprzednio leczonych chemioterapią	0%	40%
Średni wiek (lata)	55,0 ^b	53,4
Brak spożycia alkoholu	58%	52%

a) W tym 15% pacjentów przyjmowało cisplatynę w monoterapii, a 85% w skojarzeniu.

b) Mediana wieku.

c) Choroba Hodgkina (ang. *Hodgkin's disease*).

Powyższe różnice pomiędzy badaniami w charakterystyce wyjściowej populacji znalazły odzwierciedlenie w efektach zdrowotnych obserwowanych w grupach stosujących schemat PALO + DEX. W grupie PALO + DEX z badania Hesketh 2014 odsetek całkowitych odpowiedzi oraz odsetek pacjentów bez wymiotów był znacznie wyższy niż w analogicznej grupie z badania Aapro 2006, a różnica pomiędzy badaniami mieściła się w przedziale 25–38% oraz 15–25% odpowiednio dla CR oraz braku wymiotów (Tabela 20).

Tabela 20.
Wyniki dla skuteczności (n/N (%)) dla ramion PALO + DEX pochodzących z badań włączonych do analizy klinicznej

Punkt końcowy	OB [h]	Hesketh 2014	Aapro 2006	Różnica
CR (complete response)	0–24	122/136 (90%)	97/150 (65%)	25%
	25–120	109/136 (80%)	63/150 (42%)	38%
	0–120	104/136 (77%)	61/150 (41%)	36%
CP (complete control/protection)	0–24	119/136 (88%)	bd	x
	25–120	100/136 (74%)	bd	x
	0–120	95/136 (70%)	bd	x
Brak wymiotów	0–24	122/136 (90%)	113/150 (75%)	15%
	25–120	109/136 (80%)	83/150 (55%)	25%
	0–120	104/136 (77%)	80/150 (53%)	24%
Brak znaczących nudności	0–24	127/136 (93%)	bd	x
	25–120	110/136 (81%)	bd	x
	0–120	108/136 (79%)	bd	x

OB – okres obserwacji

Oceniono także możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną APR + OND + DEX. W ramieniu APR + OND + DEX z badania Hesketh 2014 100% pacjentów stosowało cisplatynę w dawce ≥ 50 mg/m². Odsetek pacjentów stosujących HEC zawierającą cisplatynę (≥ 70 mg/m²) był również bardzo wysoki w pozostałych badaniach (Chawla 2003, de Wit 2003, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Roila 2009, Schmoll 2006) i wynosił

98%–100%. Tylko w dwóch badaniach część pacjentów stosowała wcześniej chemioterapię, jednak odsetki uprzednio leczonych pacjentów były niskie (7% oraz 15%). Do pozostałych badań przydzielano wyłącznie chorych, którzy mieli otrzymać pierwszy kurs CTH (Tabela 21).

Tabela 21.
Charakterystyka dla ramion APR + OND + DEX pochodzących z badań włączonych do analizy klinicznej

Parametr	Hesketh 2014	Chawla 2003	de Wit 2003	Hesketh 2003	Poli-Bigelli 2003	Roila 2009	Schmoll 2006
Odsetek pacjentów stosujących cisplatinę	100% ^a	100%	99%	100%	100%	98%	100%
Mediana stosowanej dawki cisplatiny	75 mg/m ²	80 mg/m ^{2c}	81 mg/m ^{2c}	81 mg/m ^{2c}	81 mg/m ^{2c}	bd ^d	78 mg/m ^{2c}
Odsetek pacjentów stosujących deksametazon	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Odsetek kobiet	44%	46%	38%	37%	48%	33%	39%
Odsetek pacjentów uprzednio leczonych chemioterapią	0%	0%	0%	15%	7%	0%	0%
Średni wiek (lata)	55,5	56,0	57,5	59,0	54,0	56,8	59,0
Brak spożycia alkoholu	56%	72%	63%	58%	84%	bd	71%

a) W tym 15% pacjentów przyjmowało cisplatinę w monoterapii, a 85% w skojarzeniu.

b) Mediana wieku.

c) Średnia dawka cisplatiny.

d) Cisplatiną w dawce ≥ 70 mg/m²

Badanie Hesketh 2014 nie różniło się znacznie od pozostałych 6 badań także pod względem wyników skuteczności dla ramion APR + OND + DEX. W miarę zbliżone wyniki (różnica <10%) odnotowano szczególnie dla punktów końcowych ocenianych w fazie ostrej badań (0–24 h), w której różnice wynosiły 9%, 8%, 8% oraz 3% odpowiednio dla CR, CP, braku wymiotów oraz braku nudności. W fazie późnej (25–120 h) oraz ogółem (0–120 h) różnice na korzyść grupy APR + OND + DEX dla wszystkich punktów końcowych mieściły się w przedziale od 12% do 21% (Tabela 22).

Tabela 22.
Wyniki dla skuteczności (n/N (%)) dla ramion APR + OND + DEX pochodzących z badań włączonych do analizy klinicznej

Punkt końcowy	OB [h]	Hesketh 2014	Chawla 2003, de Wit 2003, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Roila 2009, Schmoll 2006	Różnica
CR	0–24	127/134 (95%)	843/976 (86%)	9%
	25–120	119/134 (89%)	707/977 (72%)	17%
	0–120	116/134 (90%)	730/1056 (69%)	21%
CP	0–24	120/134 (90%)	533/652 (82%)	8%
	25–120	110/134 (82%)	421/652 (65%)	17%
	0–120	105/134 (78%)	436/733 (59%)	19%

Punkt końcowy	OB [h]	Hesketh 2014	Chawla 2003, de Wit 2003, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Roila 2009, Schmoll 2006	Różnica
Brak wymiotów	0–24	127/134 (95%)	783/895 (87%)	8%
	25–120	120/134 (90%)	691/895 (77%)	13%
	0–120	117/134 (87%)	724/976 (74%)	13%
Brak znaczących nudności	0–24	126/134 (94%)	579/634 (91%)	3%
	25–120	118/134 (88%)	680/895 (76%)	12%
	0–120	115/134 (86%)	704/976 (72%)	14%

OB – okres obserwacji

Na podstawie przeprowadzonej oceny wydaje się, że porównanie oparte na wynikach 6 badań dla APR + OND + DEX vs OND + DEX będzie obarczone mniejszą niepewnością. Ponadto podejście to ma charakter konserwatywny, gdyż uzyskane wyniki w ramieniu komparatora (OND + DEX) są znacznie wyższe niż wyniki dla OND + DEX w badaniu Aapro 2006 (Tabela 23).

Tabela 23.
Wyniki dla skuteczności dla ramion OND + DEX dla badań RCT uwzględniających dawkę CIS ≥ 50 mg/m²

Punkt końcowy	Okres obserwacji [h]	Aapro 2006 [72]	Chawla 2003, de Wit 2003, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Roila 2009, Schmoll 2006 [73–78]
	Cisplatyna	83% chorych stosowało CIS dawce ≥ 60 mg/m ² ; mediana dawki CIS 80 mg/m ²	100% chorych stosowało CIS w dawce ≥ 70 mg/m ²
	Ondansetron	32 mg i.v.	32 mg i.v.
CR	0–24	82/147 (56%)	736/974 (76%)
	25–120	43/147 (29%)	527/974 (54%)
	0–120	37/147 (25%)	542/1058 (51%)
CP	0–24	bd	449/649 (69%)
	25–120	bd	302/649 (47%)
	0–120	bd	321/733 (44%)
Brak wymiotów	0–24	87/147 (59%)	673/890 (76%)
	25–120	59/147 (40%)	497/890 (56%)
	0–120	49/147 (33%)	524/974 (54%)

Brak wymiotów w fazie ostrej, dane ogółem z 6 badań (Aapro 2006, Gralla 1998, Chiou 2000, Del Favero 1995, Zaluski 1997, Zeidman 1999) z powyższej tabeli z cisplatyną ≥ 50 mg/m²: 952/1302 – 73%. OB – okres obserwacji

a) Brak danych odnośnie do odsetka stosujących DEX (ale dopuszczano możliwość zastosowania).

b) Od 2 do 7 dnia.

Skuteczność ondansetronu w zależności od stosowanej dawki cisplatyny

Należy zwrócić uwagę, że w ramach badania dla NEPA + DEX (Hesketh 2014) pacjenci stosowali cisplatynę w dawce ≥ 50 mg/m². Z kolei w 6 badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim dla komparatora OND + DEX wszyscy pacjenci otrzymywali cisplatynę w dawce ≥ 70 mg/m². W związku z tym przeprowadzono analizę, której celem była ocena skuteczności terapii OND +/- DEX w zależności od stosowanej dawki cisplatyny.

Zidentyfikowano 5 RCT, w ramach których stosowano dawkę cisplatyny ≥ 50 mg/m² (Del Favero 1995, Zaluski 1997), >50 mg/m² (Chiou 2000) lub ≥ 60 mg/m² (Gralla 1998). Z kolei w badaniu Zeidman 1998 wszyscy chorzy stosowali cisplatynę w ramach terapii wysokoemetogennej, przez co można podejrzewać, że dawka cisplatyny wynosiła ≥ 50 mg/m². Dodatkowo w ramach analizy zaprezentowano dane dla badania Aapro 2006, w którym 83% chorych stosowało cisplatynę w dawce ≥ 60 mg/m², a pozostałe 17% chorych stosowało inne wysokoemetogenne schematy chemioterapii.

Na podstawie ww. badań możliwe było porównanie skuteczności ondansetronu odnośnie do jego wpływu na eliminację występowania wymiotów w fazie ostrej CINV (0–24 h od rozpoczęcia chemioterapii). W badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim, w ramach których stosowano cisplatynę w dawce ≥ 70 mg/m², 76% pacjentów nie doświadczyło wymiotów w trakcie fazy ostrej (Tabela 24). Z kolei w badaniach uwzględniających cisplatynę w dawce ≥ 50 mg/m², od 67% (Zeidman 1998) do 85% (Chiou 2000) chorych nie cierpiało z powodu wystąpienia wymiotów. Uwzględniając badania, w których wszyscy pacjenci stosowali wysokoemetogenną cisplatynę (wykluczając badanie Aapro 2006), u 75% chorych nie pojawiły się wymioty⁴ (Tabela 24)

Podsumowując, skuteczność ondansetronu stosowanego w ramach chemioterapii wysokoemetogennej zawierającej cisplatynę w dawce ≥ 70 mg/m² jest zbliżona do skuteczności tego leku stosowanego w terapii cisplatyną w dawce ≥ 50 mg/m² (Tabela 24). Przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem badania Hesketh 2014 (cisplatyna w dawce ≥ 50 mg/m²) oraz 6 badań uwzględniających porównanie dodania aprepitantu do schematu dwulekowego OND + DEX (cisplatyna w dawce ≥ 70 mg/m²) uznano zatem za zasadne.

⁴ Z uwzględnieniem badania Aapro 2006 odsetek ten wynosi 73%.

Tabela 24.
Wyniki dla skuteczności dla ramion OND +/- DEX dla badań RCT uwzględniających stosowanie cisplatyny (CIS) w dawce 50 mg/m² lub wyższej

Punkt końcowy	OB [h]	6 RCT dla APR* [73–78]	Gralla 1998 [79]	Chiou 2000 [80]	Del Favero 1995 [81]	Zaluski 1997 [82]	Zeidman 1998 [83]	Aapro 2006 [72]
Stosowanie cisplatyny		100% chorych stosowało CIS w dawce ≥70 mg/m ²	100% chorych stosowało CIS w dawce ≥60 mg/m ² ; średnia dawka CIS 79 mg/m ²	100% chorych stosowało CIS w dawce >50 mg/m ²	100% chorych stosowało CIS w dawce ≥50 mg/m ² , mediana dawki CIS 75 mg/m ²	100% chorych stosowało CIS w dawce ≥50 mg/m ² ; mediana dawki CIS 63 mg/m ² , średnia 68 mg/m ²	100% chorych stosowało CIS zakwalifikowaną jako HEC. Brak danych nt mediany lub średniej dawki CIS.	83% chorych stosowało CIS dawce ≥60 mg/m ² ; mediana dawki CIS 80 mg/m ²
CR	0–24	736/974 (76%)	x	x	x	x	x	82/147 (56%)
	25–120	527/974 (54%)	x	x	x	x	x	43/147 (29%)
	0–120	542/1058 (51%)	x	x	x	x	x	37/147 (25%)
CP	0–24	449/649 (69%)	x	x	x	x	x	x
	25–120	302/649 (47%)	x	x	x	x	x	x
	0–120	321/733 (44%)	x	x	x	x	x	x
Brak wymiotów	0–24	673/890 (76%)	287/413 (70%)	22/26 (85%)	382/483 (79%)	164/218 (75%)	10/15 (67%) ^a	87/147 (59%)
	25–120	497/890 (56%)	x	5/26 (19%) ^b	x	x	x	59/147 (40%)
	0–120	524/974 (54%)	x	x	x	x	x	49/147 (33%)

* Badania włączone do porównania pośredniego NEPA + DEX vs OND + DEX przez wspólną grupę referencyjną APR + OND + DEX. Uwzględnione badania: Chawla 2003, de Wit 2003, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Roila 2009, Schmoll 2006 [73–78]

a) Brak danych odnośnie do odsetka stosujących DEX (ale dopuszczano możliwość zastosowania).

b) Od 2. do 7. dnia.

6.2.3. Porównanie skuteczności NEPA + DEX z APR + OND + DEX oraz OND + DEX

Do wstępnej oceny porównawczej skuteczności schematów NEPA + DEX, APR + OND + DEX oraz OND + DEX włączono jedno RCT porównujące NEPA + DEX z APR + OND + DEX (Hesketh 2014), oraz 6 RCT, w ramach których porównano skuteczność APR + OND + DEX z OND + DEX w zapobieganiu CINV u pacjentów stosujących HEC zawierającej cisplatinę (Tabela 25).

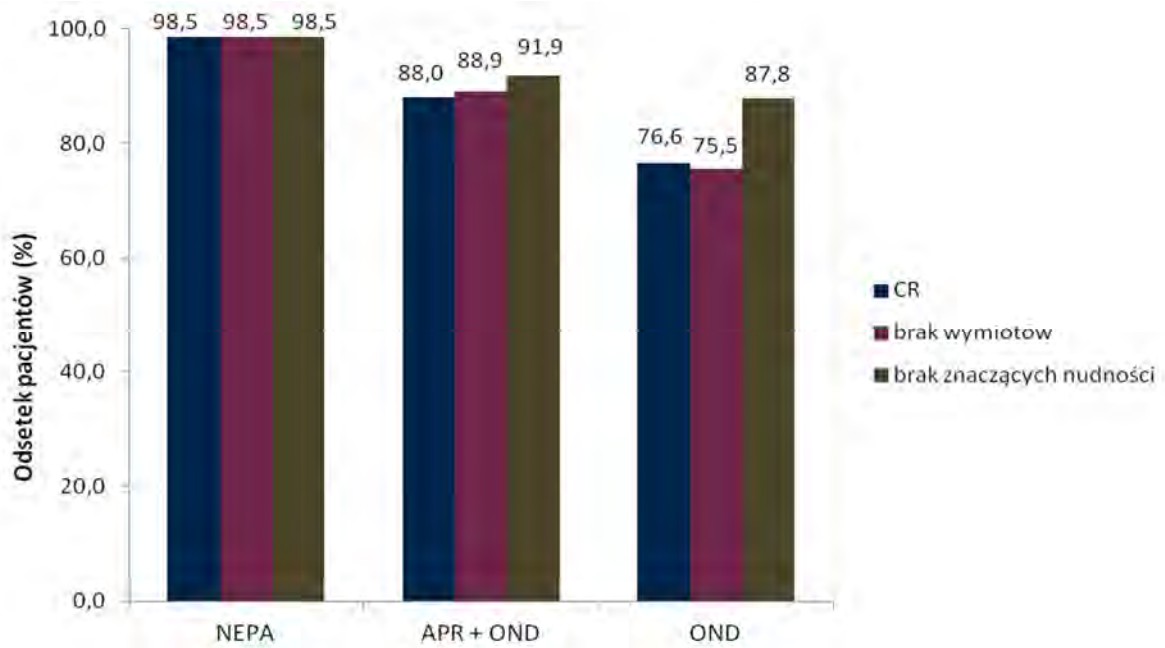
Tabela 25.
Badania włączone do wstępnej analizy klinicznej (wyłącznie ramiona uwzględnione w analizie)

Badanie	Interwencja badana	Komparator I	N	Potencjał emetogenny CTH
Badania dla NEPA + DEX				
Hesketh 2014 [71]	NEPA + DEX	APR + OND + DEX	418	HEC CIS
Badania dla komparatorów				
Chawla 2003 [73]	APR + OND + DEX	OND + DEX	257	HEC CIS
De Witt 2003 [74]	APR + OND + DEX	OND + DEX	164	HEC CIS
Hesketh 2003 [75]	APR + OND + DEX	OND + DEX	519	HEC CIS
Poli-Bigelli 2003 [76]	APR + OND + DEX	OND + DEX	524	HEC CIS
Roila 2009 [77]	APR + OND + DEX	OND + DEX	166	HEC CIS
Schmoll 2006 [78]	APR + OND + DEX	OND + DEX	484	HEC CIS

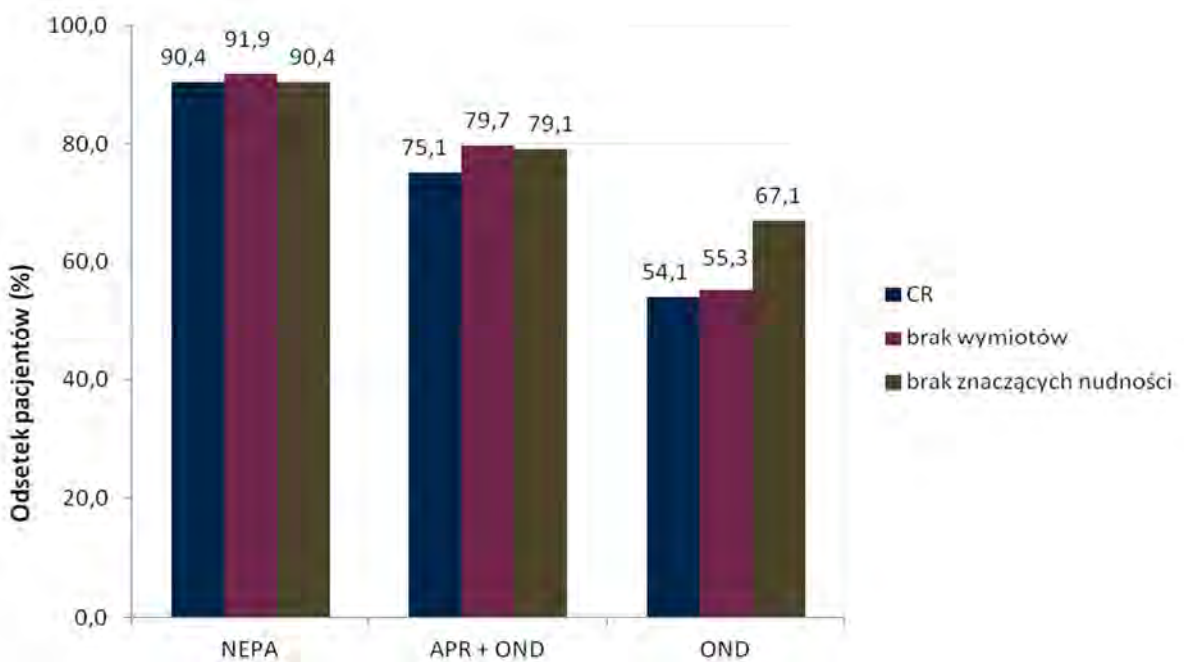
Wyniki wstępnej analizy klinicznej wskazują, że w populacji HEC CIS stosowanie NEPA w skojarzeniu z deksametazonem wykazało najwyższą skuteczność wyrażoną poprzez odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, zmniejszenie ryzyka wymiotów oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia znacznych nudności we wszystkich ocenianych fazach – ostrej, późnej oraz ogółem (Wykres 1, Wykres 2, Wykres 3).

Szczegółowe wyniki wstępnej analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 26).

Wykres 1.
Wyniki skuteczności w fazie ostrej dla populacji HEC CIS dla porównania NEPA vs APR + OND + DEX vs OND + DEX



Wykres 2.
Wyniki skuteczności w fazie późnej dla populacji HEC CIS dla porównania NEPA vs APR + OND + DEX vs OND + DEX



Wykres 3.
Wyniki skuteczności w fazie ostrej i późnej ogółem dla populacji HEC CIS dla porównania NEPA vs APR + OND + DEX vs OND + DEX

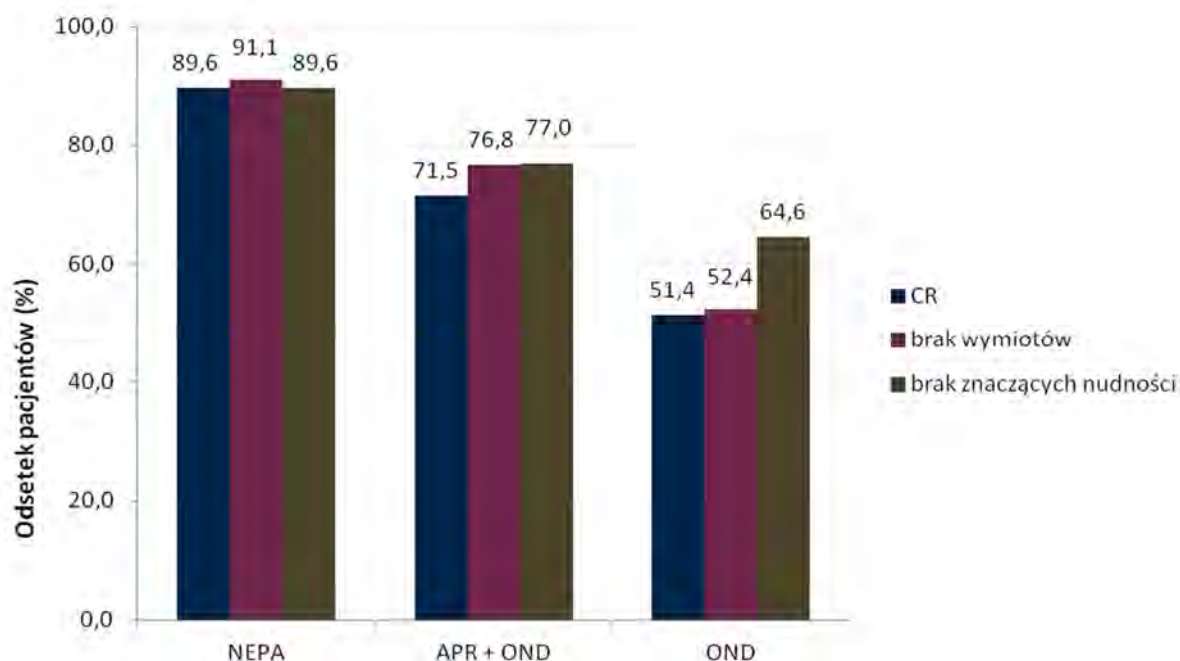


Tabela 26.
Wyniki wstępnej analizy klinicznej dla populacji HEC CIS dla porównania NEPA vs APR + OND + DEX vs OND + DEX

Badanie (autor i rok publikacji)	Porównanie*	Wyniki uzyskane w poszczególnych ramionach [n/N (%)]			Wartość p A vs B
		NEPA + DEX	APR + OND + DEX	OND + DEX	
Całkowita odpowiedź na leczenie (brak wymiotów i brak konieczności stosowania leku ratunkowego) w fazie ostrej					
Hesketh 2014	NEPA vs PALO (vs APR + OND)	133/135 (98,5%)	127/134 (94,8%)	x	bd
Chawla 2003	APR + OND vs OND	x	109/131 (83,2%)	90/126 (71,4%)	<0,05
De Wit 2003	APR + OND vs OND	x	x	x	x
Hesketh 2003	APR + OND vs OND	x	231/259 (89,2%)	203/260 (78,1%)	<0,001
Poli-Bigelli 2003	APR + OND vs OND	x	216/261 (82,8%)	180/263 (68,4%)	<0,001
Roila 2009 ^a	APR + OND vs OND	x	74/82 (90,2%)	72/84 (85,7%)	x
Schmoll 2006	APR + OND vs OND	x	213/243 (87,7%)	191/241 (79,3%)	0,005
Brak wymiotów w fazie ostrej					
Hesketh 2014	NEPA vs PALO vs APR + OND**	133/135 (98,5%)	127/134 (94,8%)	x	bd
Chawla 2003	APR + OND vs OND	x	114/131 (87,0%)	92/126 (73,0%)	<0,01
De Wit 2003	APR + OND vs OND	x	x	x	x
Hesketh 2003	APR + OND vs OND	x	234/260 (90,0%)	206/260 (79,3%)	<0,01
Poli-Bigelli 2003	APR + OND vs OND	x	219/261 (84,0%)	181/263 (69,0%)	<0,01
Roila 2009	APR + OND vs OND	x	x	x	x
Schmoll 2006	APR + OND vs OND	x	216/243 (88,9%)	194/241 (80,5%)	0,004

Badanie (autor i rok publikacji)	Porównanie*	Wyniki uzyskane w poszczególnych ramionach [n/N (%)]			Wartość p A vs B
		NEPA + DEX	APR + OND + DEX	OND + DEX	
Brak znaczących nudności w fazie ostrej					
Hesketh 2014	NEPA vs PALO vs APR + OND	133/135 (98,5%)	126/134 (94,0%)	x	bd
Chawla 2003	APR + OND vs OND	x	119/131 (90,8%)	110/126 (87,3%)	NS
De Wit 2003	APR + OND vs OND	x	x	x	x
Hesketh 2003	APR + OND vs OND	x	236/260 (90,6%)	225/260 (86,5%)	NS
Poli-Bigelli 2003	APR + OND vs OND	x	x	x	x
Roila 2009	APR + OND vs OND	x	x	x	x
Schmoll 2006	APR + OND vs OND	x	224/243 (92,1%)	216/241 (89,5%)	0,254
Całkowita odpowiedź na leczenie (brak wymiotów i brak konieczności stosowania leku ratunkowego) w fazie późnej					
Hesketh 2014	NEPA vs PALO vs APR + OND	122/135 (90,4%)	119/134 (88,8%)	x	bd
Chawla 2003	APR + OND vs OND	x	96/132 (72,7%)	57/126 (45,2%)	<0,01
De Wit 2003	APR + OND vs OND	x	x	x	x
Hesketh 2003	APR + OND vs OND	x	196/260 (75,4%)	145/260 (55,8%)	<0,001
Poli-Bigelli 2003	APR + OND vs OND	x	176/260 (67,7%)	123/263 (46,8%)	<0,001
Roila 2009 ^a	APR + OND vs OND	x	59/82 (72,0%)	50/84 (59,5%)	x
Schmoll 2006	APR + OND vs OND	x	180/243 (74,1%)	152/241 (63,1%)	0,004
Brak wymiotów w fazie późnej					
Hesketh 2014	NEPA vs PALO vs APR + OND	124/135 (91,9%)	120/134 (89,6%)	x	bd
Chawla 2003	APR + OND vs OND	x	102/132 (77,3%)	63/126 (50,0%)	<0,01
De Wit 2003	APR + OND vs OND	x	x	x	x
Hesketh 2003	APR + OND vs OND	x	210/260 (80,8%)	153/260 (58,8%)	<0,01
Poli-Bigelli 2003	APR + OND vs OND	x	187/260 (72,0%)	126/263 (48,0%)	<0,01
Roila 2009	APR + OND vs OND	x	x	x	x
Schmoll 2006	APR + OND vs OND	x	192/243 (79,0%)	155/241 (64,3%)	≤0,001
Brak znaczących nudności w fazie późnej					
Hesketh 2014	NEPA vs PALO vs APR + OND	122/135 (90,4%)	118/134 (88,1%)	x	bd
Chawla 2003	APR + OND vs OND	x	110/132 (83,3%)	79/126 (62,7%)	<0,01
De Wit 2003	APR + OND vs OND	x	x	x	x
Hesketh 2003	APR + OND vs OND	x	196/260 (75,3%)	178/260 (68,5%)	NS
Poli-Bigelli 2003	APR + OND vs OND	x	190/260 (73,0%)	171/263 (65,0%)	NS
Roila 2009	APR + OND vs OND	x	x	x	x
Schmoll 2006	APR + OND vs OND	x	184/243 (75,9%)	174/241 (72,1%)	0,248

Badanie (autor i rok publikacji)	Porównanie*	Wyniki uzyskane w poszczególnych ramionach [n/N (%)]			Wartość p A vs B
		NEPA + DEX	APR + OND + DEX	OND + DEX	
Całkowita odpowiedź na leczenie (brak wymiotów i brak konieczności stosowania leku ratunkowego) ogółem					
Hesketh 2014	NEPA vs PALO vs APR + OND	121/135 (89,6%)	116/134 (86,6%)	x	bd
Chawla 2003	APR + OND vs OND	x	93/131 (71,0%)	55/126 (43,7%)	<0,01
De Wit 2003	APR + OND vs OND	x	51/80 (63,8%)	41/84(48,8%)	<0,05
Hesketh 2003	APR + OND vs OND	x	189/260 (72,7%)	136/260 (52,3%)	<0,001
Poli-Bigelli 2003	APR + OND vs OND	x	163/260 (62,7%)	114/263 (43,3%)	<0,001
Roila 2009 ^a	APR + OND vs OND	x	59/82 (72,0%)	50/84 (59,5%)	x
Schmoll 2006	APR + OND vs OND	x	175/243 (72,0%)	146/241 (60,6%)	0,003
Brak wymiotów ogółem					
Hesketh 2014	NEPA vs PALO vs APR + OND	123/135 (91,1%)	117/134 (87,3%)	x	bd
Chawla 2003	APR + OND vs OND	x	100/131 (76,3%)	61/126 (48,4%)	<0,01
De Wit 2003	APR + OND vs OND	x	x	x	x
Hesketh 2003	APR + OND vs OND	x	202/260 (77,7%)	143/260 (55,0%)	<0,01
Poli-Bigelli 2003	APR + OND vs OND	x	172/260 (66,0%)	116/263 (44,0%)	<0,01
Roila 2009	APR + OND vs OND	x	x	x	x
Schmoll 2006	APR + OND vs OND	x	186/243 (76,5%)	150/241 (62,2%)	≤0,001
Brak znaczących nudności ogółem					
Hesketh 2014	NEPA vs PALO vs APR + OND	121/135 (89,6%)	115/134 (85,8%)	x	bd
Chawla 2003	APR + OND vs OND	x	107/131 (81,7%)	74/126 (58,7%)	<0,01
De Wit 2003	APR + OND vs OND	x	x	x	x
Hesketh 2003	APR + OND vs OND	x	190/260 (73,2%)	172/260 (66,0%)	NS
Poli-Bigelli 2003	APR + OND vs OND	x	185/260 (71,0%)	168/263 (64,0%)	NS
Roila 2009	APR + OND vs OND	x	x	x	x
Schmoll 2006	APR + OND vs OND	x	178/243 (73,1%)	168/241 (69,7%)	0,29

* Pominięto zapis dotyczący podawania DEX, niemniej w każdej z grup lek ten był stosowany.

a) Całkowita odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako brak wymiotów, brak konieczności stosowania leku ratunkowego oraz brak przedwczesnego wycofania się z badania.

7. ANALIZA KOSZTÓW

7.1. Dawkowanie

Dawkowanie leków przeciwwymiotnych w HEC określono na podstawie obowiązujących charakterystyk produktów leczniczych (ChPL). W przypadku, kiedy dane takie nie były dostępne, korzystano z badań klinicznych włączonych do wstępnej analizy klinicznej. Szczegółowe zestawienie możliwych schematów dawkowania poszczególnych opcji terapeutycznych zawiera Tabela 27.

Tabela 27.
Dawkowanie leków przeciwwymiotnych w HEC

Lek	Schemat	Dzień CTH	Kontynuacja	Źródło
NEPA	ND	NETU p.o. 300 mg + PALO p.o. 0,5 mg	ND	ChPL Akynzeo [24], badanie Hesketh 2014 [71]
Ondansetron	ND	p.o. 16–24 mg i.v. 8–32 mg doodbytniczo: 16 mg	p.o. 16 mg do 5 dni doodbytniczo: 16 mg do 5 dni	ChPL Atossa [57], ChPL Ondansetron Accord [65], ChPL Ondansetron Bluefish [58], ChPL Ondansetron Kabi [59], ChPL Setronon [60], ChPL Zofran [61, 63, 64], ChPL Zofran Zydys [62]
Aprepitant	ND	p.o. 125 mg	p.o. 80 mg w dniach 2–3.	ChPL Emend [25]
	+ NEPA	p.o. 12 mg	p.o. 4 mg w dniach 2–4.	badanie Hesketh 2014 [71]
		p.o. 12 mg	p.o. 4 mg w dniach 2–4.	badanie Hesketh 2014 [71]
	+ APR + OND	p.o. 12 mg	p.o. 8 mg w dniach 2–4.	badania Hesketh 2003 [75], Poli-Bigelli 2003 [76], Roila 2009 [77], Schmoll 2006 [78]
		p.o. 20 mg	p.o. 8 mg w dniach 2–4.	badania Chawla 2003 [73], De Wit 2003 [74]
Deksametazon		p.o. 12–20 mg	bd	ChPL Atossa [57], ChPL Ondansetron Kabi [59], ChPL Zofran [63]
	+ OND	p.o. 20 mg	p.o. 16 mg w dniach 2–4.	badania Hesketh 2003 [75], Poli-Bigelli 2003 [76], Roila 2009 [77], Schmoll 2006 [78]
		p.o. 20 mg	p.o. 8 mg w dniach 2–5.	badania Chawla 2003 [73], De Wit 2003 [74]

* Kolorem oznaczono dawkowanie DEX uwzględnione przy wyznaczeniu orientacyjnych kosztów profilaktyki CINV (Rozdz. 7.3)

7.2. Ceny leków

Ceny leków refundowanych ustalono w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 roku (Tabela 28, Tabela 29). [33]

Tabela 28.
Ceny leków – leki refundowane stosowane w ramach chemioterapii – zapobieganie CINV [33]

Produkt leczniczy	Opakowanie	Odpłatność	Cena hurtowa brutto [zł]		Wysokość limitu finansowania [zł]		Źródło danych
			op.	szt.	op.	szt.	
Ondansetron							
Zofran	4 mg (10 tabl.)	bezpłatnie	33,45	3,35	18,15	1,82	WLR C
Atossa	8 mg (10 tabl.)	bezpłatnie	37,42	3,74	36,29	3,63	WLR C
Setronon	8 mg (10 tabl.)	bezpłatnie	36,29	3,63	36,29	3,63	WLR C
Zofran	8 mg (10 tabl.)	bezpłatnie	52,33	5,23	36,29	3,63	WLR C
Zofran	4 mg/5 ml (syrop)	bezpłatnie	39,69	3,97	18,15	1,87	WLR C
Ondansetron Accord	4 mg (5 amp.)	bezpłatnie	7,04	1,41	7,04	1,41	WLR C
Ondansetron Kabi	4 mg (5 amp.)	bezpłatnie	6,80	1,36	6,80	1,36	WLR C
Zofran	4 mg (5 amp.)	bezpłatnie	7,05	1,41	7,04	1,41	WLR C
Ondansetron Accord	8 mg (5 amp.)	bezpłatnie	14,06	2,81	14,06	2,81	WLR C
Ondansetron Kabi	8 mg (5 amp.)	bezpłatnie	13,61	2,72	13,61	2,72	WLR C
Zofran	8 mg (5 amp.)	bezpłatnie	14,08	2,82	14,08	2,82	WLR C
Aprepitant							
Emend	125-80-80 mg (3 kaps.)	bezpłatnie	209,79	69,93	209,79	69,93	WLR C

WLR – Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
Część C – leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Tabela 29.
Ceny leków – leki refundowane dostępne w aptece na receptę – zapobieganie CINV [33]

Produkt leczniczy	Opakowanie	Odpłatność	Cena detaliczna za op. [zł]	Koszt pacj. za op. [zł]	Kwota refundacji [zł]	Źródło danych
Ondansetron						
Ondansetron Bluefish	4 mg (10 tabl.)	ryczałt	18,74	3,20	18,74	WLR A1
Zofran	4 mg (10 tabl.)	ryczałt	38,58	19,66	22,12	WLR A1
Zofran Zydis	4 mg (10 szt.)	ryczałt	38,58	19,66	22,12	WLR A1
Atossa	8 mg (10 tabl.)	ryczałt	44,23	3,20	44,23	WLR A1
Ondansetron Bluefish	8 mg (10 tabl.)	ryczałt	24,95	3,20	24,95	WLR A1
Setronon	8 mg (10 tabl.)	ryczałt	44,23	3,20	44,23	WLR A1
Zofran	8 mg (10 tabl.)	ryczałt	60,27	19,24	44,23	WLR A1
Zofran Zydis	8 mg (10 szt.)	ryczałt	60,27	19,24	44,23	WLR A1
Zofran	4 mg/5 ml (syrop)	ryczałt	44,82	25,90	22,12	WLR A1
Zofran	16 mg (2 czop.)	ryczałt	64,95	3,20	64,95	WLR A1
Aprepitant						
Emend	125-80-80 mg (3 kaps.)	ryczałt	227,53	3,20	227,53	WLR A1
Deksametazon						
Pabi-dexamethason	0,5 mg (20 tabl.)	ryczałt	12,15	3,85	11,50	WLR A1
Pabi-dexamethason	1 mg (20 tabl.)	ryczałt	22,99	3,20	22,99	WLR A1

WLR – Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
Część A1 – leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

7.3. Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych

Przy wyznaczaniu orientacyjnych kosztów profilaktyki CINV za pomocą poszczególnych opcji terapeutycznych przyjęto następujące założenia:

- ze względu na to, że finansowanie ondansetronu odbywa się zarówno w ramach WLR części A1, jak i części C, przyjęto, że w przypadku produktów leczniczych znajdujących się w obu wykazach finansowanie dawki leku podawanej w szpitalu/ambulatorium w dniu CTH odbywa się w ramach WLR części C, natomiast finansowanie opcjonalnej 5-dniowej terapii po opuszczeniu szpitala/ambulatorium następuje w ramach WLR części A1;
- koszty terapii podawanej w szpitalu/ambulatorium w dniu CTH szacowano w przeliczeniu na jednostkową, faktycznie przyjmowaną przez pacjenta dawkę leku,
- koszty kontynuacji leczenia obliczano w odniesieniu do liczby opakowań, jakie pacjent będzie musiał zakupić w celu pokrycia pełnego cyklu terapii,
- w sytuacji wielu dostępnych preparatów opierano się na cenie najtańszego z nich.

Koszty terapii ondansetronem w 1. dniu CTH, w zależności od przyjętej formy podania oraz przyjętego dawkowania, oszacowano na kwotę 2,82–11,28 zł. Koszty te całkowicie pokrywa NFZ. Szacunkowy koszt kontynuacji profilaktyki przeciwwymiotnej ondansetronem w kolejnych dniach to 24,95 zł. W tym przypadku refundacja ma charakter ryczałtowy, a pacjent jest obciążony opłatą w wysokości 3,20 zł.

Koszt 3-dniowej terapii aprepitantem oszacowano na 209,79 zł w przypadku leczenia zamkniętego oraz 227,53 zł w przypadku leczenia otwartego. W pierwszym przypadku koszty całkowicie pokrywane są przez NFZ, natomiast w drugim przypadku – także przez NFZ w zdecydowanej większości, gdyż pacjent wnosi jedynie opłatę ryczałtową w wysokości 3,20 zł.

Terapia deksametazonem w 1. dniu CTH, niezależnie od zastosowanego schematu leczenia, to koszt w wysokości 22,99 zł, przy czym, jako że deksametazon jest dostępny za opłatą ryczałtową, opłata pacjenta wynosi 3,20 zł. Kontynuacja terapii deksametazonem w kolejnych 3 dniach CTH wymaga wykupienia przez pacjenta 1–3 opakowań leku doustnego w zależności od stosowanego schematu leczenia, co oznacza całkowity koszt w wysokości 22,99–68,97 zł, z czego pacjent pokrywa kwotę 3,20–9,60 zł, a pozostała część refundowana jest ze środków publicznych.

Oszacowane koszty poszczególnych leków stosowanych w terapii przeciwwymiotnej u pacjentów otrzymujących HEC przedstawia Tabela 30.

Tabela 30.
Szacunkowe koszty poszczególnych leków terapii przeciwwymiotnej u pacjentów otrzymujących HEC CIS*

Lek	Droga podania	Całkowite koszty terapii	
		1. Dzień CTH	Kontynuacja terapii
Ondansetron	p.o.	7,26–10,89 zł	24,95 zł (dopłata pacjenta 3,20 zł)
	i.v.	2,82–11,28 zł	

Lek	Droga podania	Całkowite koszty terapii	
		1. Dzień CTH	Kontynuacja terapii
Aprepitant	p.o.	209,79 zł w przypadku leczenia zamkniętego i 227,53 zł w przypadku leczenia otwartego (dopłata pacjenta 3,20 zł)	
Deksametazon	p.o. (+ NEPA)		22,99 zł (dopłata pacjenta 3,20 zł) ^a
	p.o. (+ APR + OND)	22,99 zł (dopłata pacjenta 3,20 zł)	45,98 zł (dopłata pacjenta 6,40 zł) ^a
	p.o. (+ OND)		68,97 zł (dopłata pacjenta 9,60 zł) ^a

*Finansowanie ze środków publicznych, w przypadku refundacji w formie ryczałtu przedstawiono ogólny koszt terapii, a w nawiasie podano wartość dopłaty pacjenta.

a) Założono wykupienie opakowań leku z większą korzyścią finansową dla pacjenta (mniejsza opłata ryczałtowa).

8. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez interwencję ocenianą, czyli w tym przypadku NEPA + DEX. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją (lub interwencjami) spełniającą następujące cechy:

- najczęściej stosowana,
- najtańsza,
- najskuteczniejsza,
- zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Ponadto wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim.

W profilaktyce HEC CIS wytyczne rekomendują zastosowanie schematu trójlekowego obejmującego aprepitant, 5-HT₃ RA i kortykosteroid. Spośród setronów, w ramach schematu trójlekowego, w Polsce refundowany jest ondansetron. Z kolei kortykosteroidem objętym w Polsce refundacją jest deksametazon. Wytyczne zagraniczne zamiast aprepitantu dopuszczają podanie jego proleku, tj. fosaprepitantu, niemniej w Polsce nie jest on refundowany. Aprepitant jest zarejestrowany na terytorium RP i znajduje się w wykazie leków refundowanych, a jego finansowanie obejmuje profilaktykę nudności i wymiotów związanych z podaniem cisplatyny w dawce >70 mg/m². Nie można jednak wykluczyć, że pacjenci leczeni wyższą dawką cisplatyny (>70 mg/m²) będą leczeni schematem dwulekowym obejmującym setron i kortykosteroid.

W związku z powyższym należy uznać, że w warunkach polskich komparatorami dla NEPA w skojarzeniu z kortykosteroidem w populacji HEC CIS są:

- u pacjentów stosujących cisplatynę ≥ 50 mg/m² – schemat obejmujący ondansetron w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem,
- u pacjentów stosujących cisplatynę >70 mg/m² – schemat trójlekowy obejmujący aprepitant, ondansetron i deksametazon.

9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

9.1. Populacja docelowa

Pacjenci dorośli wymagający profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogennym (HEC) zawierającą cisplatynę (CIS) w dawce równej lub wyższej 50 mg/m².

Terapia netupitantem/palonosetronem jest zarejestrowana w zapobieganiu nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią o umiarkowanym stopniu emetogenności lub wysokim stopniu emetogenności wywołanym schematem zawierającym cisplatynę. [24] Wytyczne praktyki klinicznej zalecają, by pacjenci leczeni chemioterapią o umiarkowanym stopniu emetogenności stosowali terapię dwulekową obejmującą setron i kortykosteroid. Z kolei dla chorych leczonych chemioterapią o wysokim stopniu emetogenności zaleca się, by terapia dwulekowa była uzupełniona o antagonistę receptora neurokininowego-1 (np. netupitant). Pacjenci leczeni chemioterapią o wysokim potencjalnie emetogennym są populacją o najwyższym, ponad 90-procentowym ryzyku wystąpienia nudności i wymiotów związanych z chemioterapią (CINV). Zgodnie z przyjętym podziałem stopnia emetogenności chemioterapii, cisplatyna w dawce wynoszącej przynajmniej 50 mg/m² jest uznawana za wysoce emetogenną. [1]

9.2. Interwencja

NEPA (netupitant/palonosetron) podawany jednorazowo na cykl chemioterapii w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (300 mg + 0,5 mg) w skojarzeniu z deksametazonem.

9.3. Komparatory

- ondansetron w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów stosujących cisplatynę w dawce nie niższej niż 50 mg/m², stosowane zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi,
- schemat trójlekowy obejmujący aprepitant, ondansetron i deksametazon u pacjentów stosujących cisplatynę w dawce wyższej niż 70 mg/m², stosowane zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi.

9.4. Punkty końcowe

- całkowita odpowiedź na leczenie,
- całkowita kontrola nudności i wymiotów,

- kontrola wymiotów,
- kontrola nudności,
- konieczność zastosowania leczenia ratunkowego,
- jakość życia,
- zdarzenia niepożądane.

10. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

10.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna poprzedzona będzie systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), strony internetowe towarzystw naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa NEPA w populacji HEC CIS oraz porównanie go ze wskazanymi komparatorami. Przedmiotem zainteresowania jest postać jednotabletkowa łącząca netupitant i palonosetron (NEPA). Ponadto dopuszcza się włączanie badań, w których netupitant (NETU) i palonosetron (PALO) podawane są oddzielnie.

Analiza bezpieczeństwa dla ocenianych terapii będzie oparta o odnalezione badania, a także zostanie uzupełniona o alerty i komunikaty ze stron EMA, FDA, MHRA i URPL.

Wstępna analiza kliniczna wykazała, że możliwe będzie bezpośrednie porównanie NEPA z aprepitantem skojarzonym z ondansetronem i deksametazonem w populacji HEC CIS w oparciu o jedno badanie RCT. Wstępne przeszukanie baz danych wskazuje natomiast na brak prac porównujących bezpośrednio NEPA/NETU + PALO z drugim komparatorem wskazanym w populacji HEC CIS – ondansetronem w ewentualnym skojarzeniu z deksametazonem. Zidentyfikowane w toku wstępnej analizy klinicznej badania wskazują na możliwość porównania tych schematów pośrednio z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną APR + OND + DEX (metodą Buchera). Zasadność przeprowadzenia ww. porównania w ramach analizy klinicznej zostanie poprzedzona oceną homogeniczności odnalezionych prac.

10.2. Analiza ekonomiczna

Ze względu na specyfikę analizowanej jednostki chorobowej, mającej istotny wpływ na jakość życia, w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzona zostanie analiza kosztów-użyteczności. Populacja, oceniana interwencja oraz opcjonalne technologie medyczne będą się pokrywać z analizą kliniczną, z której zaczerpnięte zostaną również dane dotyczące efektywności poszczególnych terapii.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika w 5-dniowym horyzoncie czasowym. Przyjęty horyzont pozwala na ocenę wyników dotyczących zarówno fazy ostrej (pierwsza doba po podaniu leku), jak i późnej (od 2. do 5. doby) analizowanej jednostki chorobowej.

Przebieg choroby w badanej populacji będzie modelowany na podstawie skonstruowanego modelu. Koszty stosowania poszczególnych technologii medycznych zostaną wyznaczone w oparciu o dane NFZ oraz wykaz leków refundowanych, natomiast w przypadku świadczeń nierefundowanych uwzględniane będą inne powszechnie dostępne źródła informacji. Schemat postępowania w polskiej praktyce klinicznej w zakresie profilaktyki nudności i wymiotów indukowanych chemioterapią zostanie ustalony na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy onkologów oraz zaleceń postępowania. W celu określenia wartości użyteczności stanów zdrowia zostanie przeprowadzony przegląd systematyczny opublikowanych badań. Efekty zdrowotne porównywanych technologii będą wyrażone w latach życia skorygowanych jakością (QALY).

W celu oceny opłacalności wnioskowanej interwencji wyznaczone zostaną inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR). W przypadku braku w analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości ocenianej interwencji nad opcjonalnymi technologiami medycznymi, wyznaczone zostaną współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla poszczególnych terapii.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analiz oceny technologii medycznych AOTMiT.

10.3. Analiza wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjentów, a także ocenę aspektów etycznych i społecznych w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu Akynzeo ze środków publicznych.

Analiza zostanie przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym (lata 2017–2018) przy założeniu, że preparat Akynzeo zostanie wpisany do wykazu leków refundowanych (część A i C), począwszy od stycznia 2017 roku.

Analiza zostanie przeprowadzona w dwóch scenariuszach: obecnym, który zakłada, że Akynzeo nie będzie finansowany ze środków publicznych, oraz nowym, zakładającym, że płatnik podejmie pozytywną decyzję o finansowaniu Akynzeo ze środków publicznych w zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej zawierającej cisplatinę o silnym działaniu wymiotnym (w dawce powyżej 50 mg/m²). W obu scenariuszach wyznaczone zostaną koszty związane z profilaktyką nudności i wymiotów w populacji docelowej, a także wydatki inkrementalne (różnica między scenariuszem prognozowanym i aktualnym).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analiz oceny technologii medycznych AOTMiT.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Potemski P, Krzakowski M, Duchnowska R, Głogowska I, Jarosz J, Kapała A, Kawecki A, Kłęk S, Kowalski DM, Łacko A, Misiak M, Windyga J, Wysocki P. J. (2013) PTOK. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Leczenie wspomagające. TOM 1. Aktualizacja na dzień 26.02.2015. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_16_Leczenie%20wspomagajace_internet_2014_2015.pdf (28.4.2015).
2. Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, Basch E, Chesney M, Clark-Snow RA, Danso MA, Jordan K, Somerfield MR, Kris MG. (2015) ASCO 2015. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. *J. Clin. Oncol.*
3. Laszlo J. (1982) Treatment of nausea and vomiting caused by cancer chemotherapy. *Cancer treatment reviews*. 9(Suppl B):3–9.
4. MASCC. (2006) Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 17(1):20–28.
5. Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, Geling O, Hansen M, Cruciani G, Daniele B, De Pouvourville G, Rubenstein EB, Daugaard G. (2004) Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer* 100(10):2261–2268.
6. Laszlo J. (1983) Nausea and vomiting as major complications of cancer chemotherapy. *Drugs* 25(Suppl.1):1–7.
7. Łuczak J, Leppert W. (2003) Leczenie nudności i wymiotów w zaawansowanej chorobie nowotworowej. *Współczesna Onkologia* 7(7):504–527.
8. Palacios JM, Wamsley JK, Kuhar MJ. (1981) The distribution of histamine H1-receptors in the rat brain: an autoradiographic study. *Neuroscience* 6(1):15–37.
9. Andrews PL, Davis CJ, Bingham S, Davidson HI, Hawthorn J, Maskell L. (1990) The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, pharmacology, and plasticity. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 68(2):325–345.
10. Aapro M, Gralla RJ, Herrstedt J, Molassiotis A, Roila F. (2016) MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016. Dostęp: http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_2016_v.1.1.pdf (2.3.2016).
11. Rojas C, Li Y, Zhang J, Stathis M, Alt J, Thomas AG, Cantoreggi S, Sebastiani S, Pietra C, Slusher BS. (2010) The antiemetic 5-HT3 receptor antagonist Palonosetron inhibits substance P-mediated responses in vitro and in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 335(2):362–368.
12. Krajowy Rejest Nowotworów. Dostęp: <http://85.128.14.124/krn/> (7.5.2015).
13. GUS. Prognoza ludności na lata 2008-2035. Dostęp: http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/L_prognoza_ludnosci_na_lata2008_2035.pdf.
14. Schmidt N, Ricarte C, Haas G. (2014) 1367P - Evaluation of treatment patterns in acute nausea and vomiting in EU5 countries. *Annals of Oncology* (25):iv478-iv480.
15. Coates A, Abraham S, Kaye SB, Sowerbutts T, Frewin C, Fox RM, Tattersall MH. (1983) On the receiving end—patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 19(2):203–208.
16. Griffin AM, Butow PN, Coates AS, Childs AM, Ellis PM, Dunn SM, Tattersall MH. (1996) On the receiving end. V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann. Oncol.* 7(2):189–195.
17. de Boer-Dennert M, de Wit R, Schmitz PI, Djontono J, v Beurden V, Stoter G, Verweij J. (1997) Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT3 antagonists. *Br. J. Cancer* 76(8):1055–1061.
18. Lindley C, McCune JS, Thomason TE, Lauder D, Sauls A, Adkins S, Sawyer WT. (1999) Perception of chemotherapy side effects cancer versus noncancer patients. *Cancer Pract* 7(2):59–65.
19. Sun CC, Bodurka DC, Weaver CB, Rasu R, Wolf JK, Bevers MW, Smith JA, Wharton JT, Rubenstein EB. (2005) Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: insights from experienced patients with ovarian cancer. *Support Care Cancer* 13(4):219–227.
20. Wilcox PM, Fetting JH, Nettesheim KM, Abeloff MD. (1982) Anticipatory vomiting in women receiving cyclophosphamide, methotrexate, and 5-FU (CMF) adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer Treat Rep* 66(8):1601–1604.
21. Mayer DK, Travers D, Wyss A, Leak A, Waller A. (2011) Why do patients with cancer visit emergency departments? Results of a 2008 population study in North Carolina. *J. Clin. Oncol.* 29(19):2683–2688.

22. FDA Press Announcements. FDA approves Akynzeo for nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy. Dostęp: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm418375.htm> (6.5.2015).
23. Tricco AC, Soobiah C, Antony J, Hemmelgarn B, Moher D, Hutton B, Straus SE. (2013) Safety of serotonin (5-HT₃) receptor antagonists in patients undergoing surgery and chemotherapy: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *Systematic Reviews* 2(1):46.
24. ChPL Akynzeo (netupitant/palonosetron). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003728/WC500188432.pdf (2.10.2015).
25. ChPL Emend (aprepitant). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000527/WC500026537.pdf (6.5.2015).
26. ChPL Ivemend (fosaprepitant). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000743/WC500037153.pdf.
27. ChPL Metoclopramidum 0,5% Polpharma (metoklopramid). Dostęp: http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/2/metoclopramidum_052012.pdf.
28. (2015) Kardiolog.pl Nudności i wymioty po chemioterapii - nowe strategie postępowania. Dostęp: http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=10&ved=0CFcQFjAJ&url=http%3A%2F%2Fwww.kardiolog.pl%2Fpublikacje%2F7214.pdf&ei=_tNJVfW9LoL8ygPzsYGQBA&usg=AFQjCNExDd2QSGvr359WvV7O4kZVFeb2Zw&bvm=bv.92291466,d.bGQ.
29. NHS. (2014) Clinical guideline for the use of Anti-emetics for the prevention and treatment of chemotherapy induced emesis. Dostęp: <http://www.rcht.nhs.uk/DocumentsLibrary/RoyalCornwallHospitalsTrust/Clinical/CancerServices/ClinicalGuidelineAntiEmetic.pdf> (29.4.2015).
30. NCCN. (2016) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf (28.4.2016).
31. CCO. (2013) Cancer Care Ontario. Antiemetic Report. Clinical evidence for Recommendations. Dostęp: https://www.google.pl/search?q=cancer+care+ontario+antiemetic+guidelines&ie=utf-8&oe=utf-8&gws_rd=cr&ei=A6FAVbWlJ9HtavOvgfgP (29.4.2015).
32. EMA. Authorisation details. Akynzeo. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003728/human_med_001862.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (2.10.2015).
33. MZ. (2016) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 roku (Dz. Urz. Min. Zdr. 2016.48). Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/48/akt.pdf (28.4.2016).
34. URPL. (2016) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 6 kwietnia 2016 roku w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf (28.4.2015).
35. PBAC. (2015) PBAC meeting outcomes – Positive Recommendations. Netupitant/palonosetron (Akynzeo). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2015-11/positive-recommendations-2015-11.pdf> (4.3.2016).
36. NHS Scotland. (2015) SMC recommendation. Netupitant/palonosetron (Akynzeo). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/netupitant_palonosetron_Akynzeo_FINAL_Dec_2015_for_website.pdf (4.3.2016).
37. NICE. (2016) Prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting in adults. Netupitant/palonosetron (ESNM69). Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/esnm69/resources/prevention-of-chemotherapy-induced-nausea-and-vomiting-in-adults-netupitantpalonosetron-1502681113620421> (3.3.2016).
38. Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu Aloxi. 2010. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R66-2010-palonosetron/R_42_2010_Aloxi_NiW.pdf (19.4.2012).
39. NHS Scotland. (2005) SMC recommendation. Palonosetron injection (Aloxi). Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/palonosetron_Aloxi_2005-05_.pdf (4.5.2015).
40. NHS Scotland. (2015) SMC recommendation. Palonosetron injection (Aloxi). Paediatric patients. Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/palonosetron_Aloxi_Abbreviated_FINAL_July_2015_for_website.pdf (9.9.2015).
41. HAS. (2007) HAS recommendation. Palonosetron (Aloxi). Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ct_3936_aloxi_ang_2009-06-04_15-58-44_150.pdf (4.5.2015).
42. PBAC. (2010) PBAC recommendation. Palonosetron injection (Onicit). Dostęp: http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-03/Palonosetron_Mar_2010.pdf.

43. CADTH. (2013) Final recommendation. Palonosetron injection (Aloxi). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Aloxi%20IV_may-17-13.pdf (5.5.2015).
44. CADTH. (2013) Final recommendation. Palonosetron capsule (Aloxi). Dostęp: https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Aloxi%20PO_April-25-13.pdf (4.5.2015).
45. NHS Scotland. (2013) SMC recommendation. Ondansetron (Norgine). Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ondansetron_Setofilm_Abbreviated_FINAL_October_2013_for_website.pdf (4.5.2015).
46. PBAC. (2009) PBAC meeting outcomes – Positive Recommendations. Ondansetron (Zofran). Dostęp: http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2009-03/positive_recommendations.pdf (4.5.2015).
47. HAS. (2007) HAS recommendation. Ondansetron (Zophren). Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/zophren_ct_4357.pdf (4.5.2015).
48. NHS Scotland. (2013) SMC recommendation. Granisetron transdermal patch (Sancuso). Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/granisetron_transdermal_patch_Sancuso_Abbreviated_FINAL_August_2013_website.pdf (4.5.2015).
49. HAS. (2005) HAS recommendation. Granisetron (Kytril). Dostęp: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032369.pdf> (9.6.2015).
50. NHS Scotland. (2004) SMS recommendation. Aprepitant (Emend). Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/aprepitant_Emend_.pdf (4.5.2015).
51. NHS Scotland. (2011) SMC recommendation. Fosaprepitant (IVEmend). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fosaprepitant_dimeglumine_IVEmend_150mg_ABBREVIATED_FINAL_JANUARY_2011.doc_for_website.pdf (4.5.2015).
52. CADTH. (2008) Final recommendation and reasons for recommendation. Aprepitant (Emend). Dostęp: https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Emend_February-20-2008.pdf (4.5.2015).
53. PBAC. (2011) PBAC meeting outcomes – Positive Recommendations. Fosaprepitant (Emend IV). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-03/March-2011-PBAC-Outcomes-Positive-recommendations.pdf> (4.5.2015).
54. PBAC. (2012) PBAC meeting outcomes – Positive Recommendations. Aprepitant (Emend). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-07/july-2012-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf> (5.5.2015).
55. HAS. (2005) HAS recommendation. Aprepitant (Emend). Dostęp: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032229.pdf> (9.6.2015).
56. AOTMiT. (2013) Opinia Rady Przejrzystości w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających aprepitant i deksametazon. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/025/ORP/U_40_609_131216_opinia_364_aprepitant_deksametazon_off-label.pdf (4.5.2015).
57. ChPL Atossa (ondansetron). Dostęp: http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.egis.pl%2Fpobierz%2F11%2Fatossa-charakterystyka-produktu-leczniczego&ei=QgZLVYKpN4iPU57VgcgH&usq=AFQjCNH_BWm6qBxJx607gfH2tI8YTOa0jg&bvm=bv.92765956,d.d24 (7.5.2015).
58. ChPL Ondansetron Bluefish 4 mg (ondansetron). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/OndansetronBluefish_tabl_4mg.pdf.
59. ChPL Ondansetron Kabi (ondansetron). Dostęp: http://fresenius.pl/usr/itemserver/pdf/2011/inne-leki-dozylnne/ondansetron_kabi_chpl_2.09.2011.pdf.
60. ChPL Setronon 8 mg (ondansetron). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Setronon_tablpowl_8mg.pdf.
61. ChPL Zofran tabletki (ondansetron). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Zofran_tabletki.pdf (7.5.2015).
62. ChPL Zofran Zydis 4 i 8 mg (ondansetron). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Zofran_Zydis.pdf.
63. ChPL Zofran czopki (ondansetron). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Zofran_czopki_16mg.pdf.
64. ChPL Zofran syrop (ondansetron). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Zofran_syrop_4mg5ml.pdf.
65. ChPL Ondansetron Accord (ondansetron). Dostęp: <http://bazalekow.info/ondansetron-accord-2mgml-5909990822256>.
66. WHOCC. ATC/DDD Index Dexamethasone. Dostęp: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=H02AB02&showdescription=yes (6.5.2015).
67. ChPL Dexapolcort (deksametazon). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Dexapolcort_aerozol_028mgg.pdf (7.5.2015).
68. ChPL Dexaven (deksametazon). Dostęp: http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/dexaven_spc.pdf (7.5.2015).
69. ChPL Pabi-Dexamethasone tabletki (deksametazon). Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/PabiDexamethason.pdf> (7.5.2015).

70. ChPL Dexapolcort (deksametazon). Dostęp: http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/dexapolcort_spc.pdf.
71. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, Palmas M, Alyasova A, Bondarenko I, Lisyanskaya A, Gralla RJ. (2014) Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann. Oncol.* 25(7):1340–1346.
72. Apro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, Olivares G, Suarez T, Tjulandin SA, Bertoli LF, Yunus F, Morrica B, Lordick F, Macciocchi A. (2006) A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann. Oncol.* 17(9):1441–1449.
73. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Rittenberg C, Elmer ME, Schmidt C, Taylor A, Carides AD, Evans JK, Horgan KJ. (2003) Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 97(9):2290–2300.
74. de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, Carides AD, Carides G, Elmer M, Schmidt C, Evans JK, Horgan KJ. (2003) Addition of the oral NK1 antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 21(22):4105–4111.
75. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, Chawla SP, Carides AD, Ianus J, Elmer ME, Evans JK, Beck K, Reines S, Horgan KJ, Aprepitant Protocol 052 Study Group. (2003) 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. *J. Clin. Oncol.* 21(22):4112–4119.
76. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, Evans JK, Horgan KJ, Lawson F, Aprepitant Protocol 054 Study Group. (2003) 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* 97(12):3090–3098.
77. Roila F, Rolski J, Ramlau R, Dediu M, Russo MW, Bandekar RR, Grunberg SM. (2009) Randomized, double-blind, dose-ranging trial of the oral neurokinin-1 receptor antagonist casopitant mesylate for the prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. *Ann. Oncol.* 20(11):1867–1873.
78. Schmoll HJ, Apro MS, Poli-Bigelli S, Kim H-K, Park K, Jordan K, von Pawel J, Giezek H, Ahmed T, Chan CY. (2006) Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann. Oncol.* 17(6):1000–1006.
79. Gralla RJ, Navari RM, Hesketh PJ, Popovic W, Strupp J, Noy J, Einhorn L, Ettinger D, Bushnell W, Friedman C. (1998) Single-dose oral granisetron has equivalent antiemetic efficacy to intravenous ondansetron for highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 16(4):1568–1573.
80. Chiou TJ, Tzeng WF, Wang WS, Yen CC, Fan FS, Liu JH, Chen PM. (2000) 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 (Taipei)* 63(10):729–736.
81. Del Favero (Italian Group for Antiemetic Research). (1995) Ondansetron versus granisetron, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced emesis. *Ann. Oncol.* 6(8):805–810.
82. Zaluski J, Puistola U, Madej G. (1997) Ondansetron plus dexamethasone, ondansetron and tropisetron in the prophylaxis of cisplatin-induced acute emesis: a multicentre, double-blind, randomized, parallel group study. *European Journal of Clinical Research* (9):21–31.
83. Zeidman A, Ben Dayan D, Ben Zion T, Kaufman O, Cohen AM, Mittelman M. (1998) Granisetron and ondansetron for chemotherapy-related nausea and vomiting. *Haematologia (Budap)* 29(1):25–31.

12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Tabela 1.	Intensywność nudności wg kryteriów WHO [1].....	12
Tabela 2.	Intensywność wymiotów wg kryteriów WHO [1]	12
Tabela 3.	Podział CTH ze względu na stopień ryzyka CINV [1].....	13
Tabela 4.	Rozpowszechnienie poszczególnych typów CTH na podstawie KRN i publikacji Schmidt 2014 w populacji ≥ 15 r.ż w Polsce w 2013 roku.....	14
Tabela 5.	Najbardziej uciążliwe działania niepożądane chemioterapii zdaniem pacjentów [15–18].....	14
Tabela 6.	Częstość występowania CINV związanych z HEC według pacjentów oraz lekarzy i pielęgniarek [5].....	15
Tabela 7.	Zasady dotyczące postępowania ratunkowego w przypadku niepowodzenia profilaktyki przeciwwymiotnej CINV [1].....	18
Tabela 8.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w profilaktyce i terapii CINV	19
Tabela 9.	Zalecane przez NHS postępowanie przeciwwymiotne w zapobieganiu CINV wywołanymi HEC [29].....	21
Tabela 10.	Zalecane przez NCCN postępowanie przeciwwymiotne w zapobieganiu CINV wywołanym HEC [30].....	22
Tabela 11.	Zalecane postępowanie przeciwwymiotne w zapobieganiu CINV wywołanym HEC [1, 2, 10, 29–31]	23
Tabela 12.	Szczegółowe zalecane postępowanie przeciwwymiotne w zapobieganiu CINV wywołanym HEC [1, 2, 10, 29–31].....	24
Tabela 13.	Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce dla leków stosowanych w profilaktyce CINV	26
Tabela 14.	Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków przeciwwymiotnych stosowanych w profilaktyce CINV	29
Tabela 15.	Preparaty NEPA dostępne w Polsce [32]	31
Tabela 16.	Preparaty ondansetronu dostępne w Polsce [34]	34
Tabela 17.	Preparaty aprepitantu dostępne w Polsce [34]	37
Tabela 18.	Preparaty deksametazonu dostępne w Polsce [34].....	39
Tabela 19.	Charakterystyka dla ramion PALO + DEX pochodzących z badań włączonych do analizy klinicznej.....	42
Tabela 20.	Wyniki dla skuteczności (n/N (%)) dla ramion PALO + DEX pochodzących z badań włączonych do analizy klinicznej.....	42
Tabela 21.	Charakterystyka dla ramion APR + OND + DEX pochodzących z badań włączonych do analizy klinicznej	43
Tabela 22.	Wyniki dla skuteczności (n/N (%)) dla ramion APR + OND + DEX pochodzących z badań włączonych do analizy klinicznej.....	43
Tabela 23.	Wyniki dla skuteczności dla ramion OND + DEX dla badań RCT uwzględniających dawkę CIS ≥ 50 mg/m ²	44
Tabela 24.	Wyniki dla skuteczności dla ramion OND +/- DEX dla badań RCT uwzględniających stosowanie cisplatyny (CIS) w dawce 50 mg/m ² lub wyższej.....	46
Tabela 25.	Badania włączone do wstępnej analizy klinicznej (wyłącznie ramiona uwzględnione w analizie)	47
Tabela 26.	Wyniki wstępnej analizy klinicznej dla populacji HEC CIS dla porównania NEPA vs APR + OND + DEX vs OND + DEX	49
Tabela 27.	Dawkowanie leków przeciwwymiotnych w HEC	52
Tabela 28.	Ceny leków – leki refundowane stosowane w ramach chemioterapii – zapobieganie CINV [33].....	53
Tabela 29.	Ceny leków – leki refundowane dostępne w aptece na receptę – zapobieganie CINV [33]	53
Tabela 30.	Szacunkowe koszty poszczególnych leków terapii przeciwwymiotnej u pacjentów otrzymujących HEC CIS*	54
Tabela 31.	Definicje epizodów wymiotów oraz nudności przyjęte w badaniach włączonych do wstępnej analizy klinicznej	69

Wykres 1. Wyniki skuteczności w fazie ostrej dla populacji HEC CIS dla porównania NEPA vs APR + OND + DEX vs OND + DEX	48
Wykres 2. Wyniki skuteczności w fazie późnej dla populacji HEC CIS dla porównania NEPA vs APR + OND + DEX vs OND + DEX	48
Wykres 3. Wyniki skuteczności w fazie ostrej i późnej ogółem dla populacji HEC CIS dla porównania NEPA vs APR + OND + DEX vs OND + DEX	49
Rysunek 1. Schemat dróg przewodzących bodźce wywołujące nudności i wymioty [7].....	11
Rysunek 2. Dostępne przejścia dla potencjalnego porównania pośredniego NEPA + DEX vs OND + DEX.....	41

13. ANEKS

13.1. Charakterystyka badania dla NEPA włączonego do wstępnej analizy klinicznej

Hesketh 2014 [71]				
<p>Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, z podwójną imitacją, równoległe badanie kliniczne II fazy, zaprojektowane w celu ustalenia odpowiedniej dawki klinicznej NETU w połączeniu z PALO do oceny NEPA w III fazie badania u pacjentów poddawanych CTH.</p> <p>W badaniu uczestniczyły pięć grup otrzymujących: NETU 100 mg + PALO 0,50 mg + DEX, NETU 200 mg + PALO 0,50 mg + DEX, NETU 300 mg + PALO 0,50 mg + DEX, PALO 0,50 mg + DEX oraz APR 125 mg w 1. dniu, 80 mg w 2–3. dniu + IV OND 32 mg w 1. dniu + DEX (<i>exploratory arm</i>).</p> <p>Na potrzeby niniejszej analizy (APD) pod uwagę wzięto jedynie 3 z 5 grup, wykluczając grupy NETU 100 mg oraz NETU 200 mg.</p>				
Kryteria włączenia				
<p>1) Wiek ≥ 18 r.ż.; 2) Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony nowotwór złośliwy; 3) Pacjenci niestosujący wcześniej CTH; 4) Planowane otrzymanie pierwszego cyklu CTH w terapii nowotworu złośliwego, obejmujące zastosowanie cisplatyny samej lub w połączeniu z innym środkiem chemoterapeutycznym w dawce ≥ 50 mg/m²; 5) $\geq 70\%$ w skali sprawności Karnofsky'ego; 6) możliwość postępowania zgodnie z procedurami badania oraz do wypełniania dzienniczka pacjenta.</p>				
Kryteria wyłączenia				
<p>1) Planowane otrzymanie HEC lub MEC w 2–5. dniu leczenia; 2) radioterapia o średnim lub wysokim potencjale emetogennym w okresie 1 tygodnia przed rozpoczęciem badania lub w 2–5. dniu leczenia; 3) Transplantacja szpiku kostnego lub komórek macierzystych; 4) Otrzymanie dowolnego leku przeciwwymiotnego w ciągu 24 h lub ogólnie działających kortykosteroidów w ciągu 72 h przed rozpoczęciem badania; 5) Wymioty, odruchy wymiotne lub bardziej niż łagodne nudności odczuwane w ciągu 24 h przed rozpoczęciem badania; 6) Poważne choroby układu krążenia lub skłonność do zaburzeń kardiologicznych, z wyjątkiem niepełnego bloku prawej odnogi pęczka Hisa; 7) Chroniczne stosowanie dowolnego substratu, inhibitora, induktora CYP3A4 lub substratu, inhibitora CYP3A4 w okresie 1 tygodnia lub induktora CYP3A4 w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania.</p>				
POPULACJA	NETU + PALO	PALO	APR + OND	
Liczebność grup ^a	143	136	138	
Mediana wieku pacjentów w latach	53,0	55,0	55,5	
Kobiety (%)	43,0%	42,6%	44,0%	
Skala Karnofsky'ego (%):	70%	3,0%	2,9%	
	80%	24,4%	30,1%	
	90%	60,0%	58,8%	
	100%	12,6%	8,1%	
			9,0%	
Spożycie alkoholu: brak / rzadko / okazjonalnie	54,1%/37,8%/8,1%	58,1%/37,1%/4,4%	56,0%/39,6%/4,5%	
Lokalizacja nowotworu (%)	płuco/układ oddechowy	25,9%	30,1%	26,1%
	głowa i szyja	24,4%	17,6%	19,4%
	jajnik	17,8%	16,9%	18,7%
	inne układu moczowo-płciowego	11,1%	13,2%	13,4%
	żołądek	5,9%	5,9%	6,0%

Hesketh 2014 [71]				
	inne układu pokarmowego	4,4%	7,4%	7,5%
	pierś	5,9%	2,9%	5,2%
	inne	4,4%	5,9%	3,7%
Wcześniejsza CTH (TAK/NIE)		NIE	NIE	NIE
Stopień emetogenności: HEC/MEC		HEC	HEC	HEC
	cisplatyna w monoterapii	14,1%	15,4%	14,9%
Typ CTH (%)^b	cisplatyna skojarzona z LEC	48,1%	52,9%	52,2%
	cisplatyna skojarzona z MEC/HEC	37,8%	31,6%	32,8%
SCHEMAT BADANIA				
Schemat leczenia w grupie badanej	Pojedyncza dawka NEPA (NETU 300 mg + PALO 0.50 mg podawane doustnie oddzielnie) 60 min przed CTH			
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	<ul style="list-style-type: none"> • Pojedyncza dawka PALO 0.50 mg + placebo 60 min. przed CTH • APR 125 mg w 1. dniu, 80 mg w 2–3. dniu 60 min. przed CTH + IV OND 32 mg w 1. dniu 15 min przed CTH 			
Stosowanie kortykosteroidów	W grupie NEPA oraz grupie APR + OND dawka DEX 12 mg w 1. dniu i 4 mg bid w 2–4. dniu, w grupie PALO dawka DEX 20 mg w 1. dniu i 8 mg bid w 2–4. dniu 30 min. przed CTH.			
Okres obserwacji	5 dni			
Okresy raportowania wyników skuteczności	0–24 h, 25–120 h, 0–120 h			
OCENA WIARYGODNOŚCI				
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA			
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>			
I° punkt końcowy	CR w czasie 0–120 h (całkowity okres obserwacji)			
Randomizacja (1 pkt)	TAK, ze stratyfikacją ze względu na płeć			
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne			
Zaślepienie (2 pkt)	TAK, podwójne z maskowaniem			
Analiza wyników	Skuteczność: MITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i co najmniej jedną dawkę badanego leku; Bezpieczeństwo: zgodnie z faktycznie przyjętym leczeniem oraz przebyta przynajmniej jedna ocena bezpieczeństwa po zastosowaniu leku;			
Utrata z badania (1 pkt)	Wykluczenie z analizy (nieotrzymanie leków): NEPA: 7/143 (4,9%); dodatkowo 1/143 (0,7%; wykluczenie z analizy skuteczności, niejasne przyczyny) APR + OND: 4/138 (2,9%) Utrata z badania: PALO: 1/136 (0,7%; wycofanie zgody: 1) APR + OND: 1/138 (0,7%; utrata z okresu obserwacji: 1)			
Ocena w skali Jadad	4/5			
Sponsor badania	Helsinn Healthcare, SA, Lugano, Szwajcaria			

Hesketh 2014 [71]	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (CR; brak wymiotów i konieczności zastosowania RM); • całkowita ochrona (CP; brak wymiotów, konieczności zastosowania RM oraz brak znaczących nudności); • wymioty (pojedynczy epizod wymiotów, odruchów wymiotnych lub odruchów wymiotnych połączonych z wymiotami); • nudności (w skali VAS); • stosowanie RM; • profil bezpieczeństwa (ocena AE, laboratoryjne badania, testy psychologiczne, ECG).

a) Do analizy skuteczności włączono 135 chorych stosujących NEPA (136 chorych do analizy bezpieczeństwa), 136 chorych stosujących PALO oraz 134 chorych stosujących APR + OND. Charakterystyka populacji jest przedstawiona dla tych liczebności pacjentów.
 b) Mediana dawki cisplatyny wynosiła 75 mg/m².

13.2. Definicje nudności i wymiotów stosowane w badaniach włączonych do wstępnej analizy klinicznej

Tabela 31.
Definicje epizodów wymiotów oraz nudności przyjęte w badaniach włączonych do wstępnej analizy klinicznej

Badanie	Wymioty	Nudności
Chawla 2003	Wymioty lub odruchy wymiotne, połączone z wymiotami występującymi co ≥ 1 min	Nasilenie nudności oceniano w skali VAS.
De Witt 2003	bd ^a	bd ^a
Hesketh 2003	Pojedynczy epizod wymiotów lub wiele epizodów następujących po sobie co < 1 min	Nasilenie nudności oceniano w skali VAS.
Hesketh 2014	Pojedynczy epizod wymiotów, odruchów wymiotnych lub odruchów wymiotnych połączonych z wymiotami	Nasilenie nudności oceniano w skali VAS.
Poli-Bigelli 2003	Wymioty lub odruchy wymiotne, z wymiotami występującymi rzadziej niż co 1 mi	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.

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.