



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Netupitantum + Palonosetronum we wskazaniu:
„Wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych
związane z silnie emetogenną chemioterapią
z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin
i cyklofosfamidu - profilaktyka”

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

Raport nr: OT.4321.1.2018

Data ukończenia: 19 stycznia 2018 r.

Wykaz skrótów

AC	chemioterapia z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu
AHRQ	Agency for Health Research and Quality
AOTMiT, Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CINV	Nudności i wymioty spowodowane chemioterapią (ang. chemotherapy-induced nausea and vomiting)
CR	całkowita odpowiedź (ang. complete response)
DEX	deksametazon
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAN	Europejski Kod Towarowy (European Article Number)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FLIE	Functional Living Index-Emesis
GBA	Gemeinsamer Bundesausschusses
HAS	Haute Autorité de Santé
HEC	silnie emetogenna chemioterapia
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	istotny statystycznie
i.v.	dożylnie (intravenous)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MASCC/ESMO	Multinational Association of Supportive Care in Cancer, European Society for Medical Oncology
MEC	umiarkowanie emetogenna chemioterapia
NEPA	netupitant + palonosetron
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PALO	palonosetron
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PO	poziom odpłatności
Prawo farmaceutyczne	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RR	ryzyko względne (relative risk)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium

UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
ZiN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.2. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	10
2.2.1. Interwencja oceniana	10
2.2.1.1. Przedmiotowe wskazanie	10
2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	11
2.2.2. Alternatywne technologie medyczne.....	12
2.3. Liczebność populacji	12
3. Opinie ekspertów	13
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	14
4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	14
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	19
5. Wskazanie dowodów naukowych	22
5.1. Analiza kliniczna.....	22
5.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	22
5.1.2. Wyniki analizy klinicznej	22
5.1.3. Przegląd rejestru badań klinicznych.....	27
5.1.4. Dodatkowe informacje.....	28
5.2. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania	29
6. Finansowanie ze środków publicznych	30
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	30
6.2. Wydatki płatnika publicznego	36
7. Podsumowanie	36
8. Piśmiennictwo	39
9. Załączniki	41
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	41
9.2. Diagram PRISMA.....	42
9.3. Publikacje wykluczone z wyszukiwania na podstawie pełnych tekstów	43

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD) i znak pisma zlecającego	2018-01-09 PLA.4604.4.2018
---	-------------------------------

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej:

- netupitantum + palonosetronum

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

Inne niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: „Wczesne lub opóźnione wymioty u dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu - profilaktyka”.

Typ zlecenia:

Na podstawie art. 31 n ust 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Oceniana technologia medyczna:

netupitanum + palonosetronum

Produktem leczniczym zawierającym połączenie substancji czynnych netupitantu i palonosetronu jest Akynzeo, dla którego wydano decyzję o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.129) (patrz poniższa tabela).

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny	Zakres wskazań objętych refundacją
Akynzeo (netupitantum + palonosetronum), kaps. twarde, 300 mg + 0,5 mg	1 szt.	5909991246563	Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd., Damastown, Mulhuddart, Dublin 15, Irlandia	Nudności i wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny w dawce $\geq 50 \text{ mg/m}^2$ – profilaktyka

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), pismem z dnia 5 stycznia 2018 r. znak PLA.4604.4.2018 Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych substancji czynnych:

- **netupitantum+palonosetronum**

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: „Wczesne lub opóźnione wymioty u dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu - profilaktyka”.

Produkt Akynzeo (netupitantum+palonosetronum) w w/w wskazaniu nie były przedmiotem oceny w Agencji.

W ramach niniejszego opracowania dokonano następujących czynności:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianej technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii medycznej;
- weryfikację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie dostępnych danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinie do 3 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 opinię, którą przedstawiono w rozdziale 3 „Opinie ekspertów”.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Nudności to nieprzyjemne, niebolesne, subiektywne uczucie potrzeby zwymiotowania podczas gdy wymioty są definiowane jako gwałtowne wyrzucenie treści żołądka przez usta w wyniku silnych skurczów mięśni brzucha i klatki piersiowej. U chorych na nowotwory nudności i wymioty są uciążliwym objawem samej choroby lub niepożądanym działaniem leczenia.

[Szczeklik 2014] [Krzakowski 2013]

Wymieniane są następujące przyczyny wystąpienia nudności i wymiotów: leki i toksyny (w tym cystostatyki i niektóre leki immunosupresyjne), choroby ośrodkowego układu nerwowego, choroby przewodu pokarmowego i otrzewnej, choroby gruczołów wewnątrzwydzielniczych i przemiany materii, choroby układu moczowego, ciąża i inne. Najczęstszą przyczyną nudności i wymiotów są przyjmowane leki i toksyny. Najwyższy potencjał emetogeny wśród chemioterapeutyków wykazują: cisplatyna $\geq 50 \text{ mg/m}^2$, cyklofosfamid $> 1500 \text{ mg/m}^2$, dakarbazyna i karmustyna $> 250 \text{ mg/m}^2$, chlormetyna (mechlometamina) i streptozocyna oraz połączenie antybiotyku z grupy antracyklin z cyklofosfamidem. Wywołują one wymioty typu ostrego u ponad 90% chorych. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy podział leków stosowanych w onkologii pod względem stopnia emetogenności terapii.

[Szczeklik 2014]

Tabela 1. Potencjał emetogeny leków stosowanych w onkologii

Stopień ryzyka	Częstość	Lek/dawka
Wysoki	>90%	cisplatyna $\geq 50 \text{ mg/m}^2$, cyklofosfamid $> 1500 \text{ mg/m}^2$, karmustyna $> 250 \text{ mg/m}^2$, doksorubicyna, dakarbazyna $> 60 \text{ mg/m}^2$, epirubicyna $> 90 \text{ mg/m}^2$, ifosfamid $> 10 \text{ g/m}^2$, karmustyna $> 250 \text{ mg/m}^2$, chlormetyna, prokarbazyna, streptozocyna * wszystkie schematy złożone z doksorubicyny lub epirubicyny oraz cyklofosfamidu (np. AC, EC, FAC, FEC, TAC i inne) należą obecnie do kategorii wysokiego ryzyka
Średni	30-90%	aldesleukina, altretamina, amifostyna $> 300 \text{ mg/m}^2$, azacytydyna, bendamustyna, busulfan $> 4 \text{ mg/m}^2$, cisplatyna $< 50 \text{ mg/m}^2$, cyklofosfamid $\leq 1500 \text{ mg/m}^2$, cytarabina $> 200 \text{ mg/m}^2$, daktynomycyna, daunorubicyna, doksorubicyna $\leq 60 \text{ mg/m}^2$, epirubicyna $\leq 90 \text{ mg/m}^2$, estramustyna, heksametylmelamina, idarubicyna, imatynib, ifosfamid $\leq 10 \text{ g/m}^2$, interferon alfa $\geq 10 \text{ mln j.m./m}^2$, interleukina-2 $> 12-15 \text{ mln j./m}^2$, irynotekan, lomustyna, karboplatyna, karmustyna $\leq 250 \text{ mg/m}^2$, klofarabina, melfalan, metotreksat $\geq 250 \text{ mg/m}^2$, oksaliplatyna, temozolomid
Niski	10-30%	amifostyna $< 300 \text{ mg/m}^2$, cytarabina $100-200 \text{ mg/m}^2$, doksorubicyna liposomalna, docetaksel, erybulina, etopozyd, floksurydyna, fluorouracyl, gemcytabina, iksabepilon, interferon alfa $5-10 \text{ mln j.m./m}^2$, kabazytaksel, kapecytabina, metotreksat $> 50 \text{ mg/m}^2$ oraz $< 250 \text{ mg/m}^2$, mitoksantron, mitomycyna, pemetreksed, paklitaksel, topotekan, pentostatyna, tiotepa
Minimalny	<10%	alemtuzumab, asparaginaza, bewacyzumab, bleomycyna, bortezom b, busulfan $< 4 \text{ mg/d.}$, cetuksymab, chlorambucyl (doustnie), dasatynib, deksrazoksan, erlotynib, ewerolimus, fludarabina, gefitynib, hydroksymocznik (doustnie), interferon alfa $< 5 \text{ mln j.m./m}^2$, kladrybina, melfalan (doustnie), lapatynib, lenalidomid, merkaptopuryna, metotreksat $< 50 \text{ mg/m}^2$, nelarabina, nilotynib, ofatumumab, panitumumab, pazopanib, pentostatyna, rytuksymab, sorafen b, sunityn b, talidomid, temosyrolimus, tioguanina (doustnie), trastuzumab, wandetanib, winblastyna, windezyna, winkrystyna, winorelbina, worinostat

Źródło: PTOK 2013

Potencjał emetogeny poszczególnych leków nie ma znaczenia w przypadku wysokodawkowej chemioterapii, która niezależnie od zastosowanego schematu, jest leczeniem o wysokim potencjale emetogenym.

Klasyfikacja

Ze względu na czas wystąpienia nudności i wymiotów związanych z podaniem chemioterapii, zostały one podzielone na trzy grupy:

- Ostre (wczesne) - występujące w ciągu pierwszych 24 godzin, zwykle w ciągu kilku minut do kilku godzin, po zastosowaniu chemioterapii

- Późne - występujące po upływie 24 godzin od zastosowania chemioterapii i zwykle utrzymujące się przez 3-6 dni
- Wyprzedzające - występujące przed kolejnym zastosowaniem chemioterapii

[PTOK 2013]

Intensywność nudności i wymiotów jest określana według kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization). Poniżej zamieszczono tabelę zawierającą podział nudności i wymiotów pod względem ich nasilenia.

Tabela 2. Intensywność nudności i wymiotów wg kryteriów WHO

Stopień	I	II	III	IV	V
Nudności	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	Śmierć
Wymioty	1 epizod w ciągu 24 godzin	2-5 epizodów w ciągu 24 godzin	> 6 epizodów w ciągu 24 godzin	> 10 epizodów w ciągu 24 godzin	Śmierć

Źródło: PTOK 2013

Etiologia i patogeneza

Za odruch wymiotny odpowiadają dwa ośrodki- ośrodek wymiotny położony w rdzeniu przedłużonym oraz tzw. strefa chemoreceptorowa, umiejscowiona w dnie komory IV. Ośrodek wymiotny otrzymuje bodźce z narządów jamy brzusznej i klatki piersiowej, narządu przedsionkowego w uchu wewnętrznym, ośrodków korowych oraz strefy chemoreceptorowej.

Strefa chemoreceptorowa w polu najdalszym w dnie komory IV jest pobudzana przez wiele substancji chemicznych, a w tym przez leki i toksyny bakteryjne. Uczestniczy ona w obronie ustroju przed substancjami szkodliwymi znajdującymi się w krwioobieganiu np. podczas chemioterapii.

Do najważniejszych neuroprzekaźników i receptorów warunkujących indukowanie nudności i wymiotów typu ostrego zalicza się: serotoninę (5-hydroksytryptamina) i receptor typu 3 (5-HT₃) oraz dopaminę i jej receptor typu 2. Mechanizm działania leków zapobiegających nudnościom i wymiotom typu ostrego polega na wprowadzeniu substancji o działaniu antagonistycznym względem serotoniny i blokujących jej wiązanie z receptorem 5-HT₃. W przypadku chemioterapii o wysokim i średnim stopniu emetogenności leki blokujące receptor D₂ są mniej skuteczne.

Mechanizm powstawania nudności i wymiotów typu późnego wiąże się przede wszystkim z substancją P. Neuropeptyd - substancja P łączy się z receptorem neurokininowym typu 1 i za pośrednictwem neurokininy aktywuje ośrodek wyzwalający (strefę chemoreceptorową). Pewną rolę w indukowaniu nudności i wymiotów typu późnego odgrywają też takie neuroprzekaźniki jak dopamina i noradrenalina oraz dodatkowe mechanizmy pobudzające bezpośrednio niektóre ośrodki układu nerwowego. Antagoniści receptora NK-1 wykazują skuteczność w zapobieganiu nudnościom i wymiotom typu późnego (wykazują również aktywność w zapobieganiu nudnościom i wymiotom typu ostrego, co wskazuje na udział substancji P i receptora NK-1 w powstawaniu tego typu reakcji organizmu).

[PTOK 2013]

Epidemiologia

W przypadku chemioterapii nudności i wymioty występują, w zależności od zastosowanego schematu, u około 70-80% chorych, którzy nie otrzymują profilaktycznego leczenia przeciwwymiotnego. Leki o wysokim potencjale emetogennym jak cisplatyna $\geq 50\text{mg/m}^2$, cyklofosfamid $>1500\text{mg/m}^2$, dakarbazyna i karmustyna $>250\text{mg/m}^2$, chlormetyna (mechloreტamina) i streptozocyna wywołują wymioty typu ostrego u ponad 90% chorych. Większa predyspozycja do występowania nasilonych nudności i wymiotów oraz mniejsza skuteczność leczenia zapobiegawczego dotyczą chorych w młodszym wieku i kobiet oraz osób z wywiadem choroby lokomocyjnej.

[Szczekliki 2014, PTOK 2013]

Cel terapii i profilaktyka

Głównym celem terapii jest zapobieganie wystąpieniu nudności i wymiotów polegające na stosowaniu profilaktyki przed rozpoczęciem chemioterapii i radioterapii. Przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom typu późnego polega na dobrej kontroli nudności i wymiotów typu ostrego.

Całkowita eliminacja wymiotów typu ostrego (wczesnego) jest możliwa w około 80% przypadków, a późnego 40-50%. Szacuje się, że nudności można skutecznie kontrolować u >50% chorych.

Do podstawowych leków o działaniu antiemetogennym zalicza się:

- inhibitory receptora serotoniny (5HT3RA): dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron, palonosetron;
- inhibitory receptora neurokininy-1 (NK1RA): aprepitant;
- kortykosteroidy: deksametazon, metyloprednizolon;
- leki uzupełniające: leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora D2, pochodne fenotiazyny, pochodne butyrofenonu, leki przeciwhistaminowe i benzodiazepiny.

[PTOK 2013]

Tabela 3. Leki przeciwwymiotne o wysokim wskaźniku terapeutycznym (podstawowe)

Lek	Najczęstsze dawkowanie	Schemat podawania
Antagoniści 5-HT3		
Dolasetron	100 mg <i>p.o.</i>	1 godzina przed CTH
Granisetron	1 mg lub 0,01 mg/kg <i>i.v.</i>	1 godzina przed CTH
	2 mg <i>p.o.</i>	1 godzina przed CTH
Ondansetron	8 mg lub 0,15 mg/kg <i>i.v.</i>	1 godzina przed CTH
	8 mg <i>p.o.</i>	Co 12 godzin
Tropisetron	5 mg <i>i.v.</i>	1 godzina przed CTH
	5 mg <i>p.o.</i>	1 godzina przed CTH
Palonosetron	0,25 mg <i>i.v.</i>	1 godzina przed CTH
Antagoniści NK-1		
Aprepitant	125 mg <i>p.o.</i> w dniu 1.	1 godzina przed CTH
	80 mg <i>p.o.</i> w dniach 2. i 3. po CTH	
Kortykosteroidy		
Deksametazon	8–12 mg <i>i.v.</i>	0,5–1 godziny przed CTH w dniu 1. 8 mg <i>p.o.</i> w dniach 2.–4.*
Metyloprednizolon	40–125 mg <i>i.v.</i>	1 godzina przed CTH

*U chorych otrzymujących aprepitant zaleca się podawanie deksametazonu jednorazowo w mniejszej dawce przed CTH
p.o. — doustnie; *i.v.* — dożylnie; CTH — chemioterapia

Źródło: PTOK 2013

Szczegółowe zalecenia dotyczące profilaktyki i leczenia wymiotów przedstawiono w rozdz. 4.1. *Rekomendacje i wytyczne kliniczne.*

Rokowanie

Intensywne wymioty mogą prowadzić do licznych powikłań w tym do odwodnienia, zaburzeń gospodarki elektrolitowej, zasadowicy metabolicznej, zachłyśnięcia i zachłystowego zapalenia płuc, pęknięcia ściany przełyku, liniowego pęknięcia błony śluzowej w rejonie połączenia żołądkowo-przełykowego oraz niedożywienia.

[Szczekliki 2014]

2.2. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

2.2.1. Interwencja oceniana

Tabela 4. Charakterystyka ocenianej interwencji - produktu leczniczego Akynzeo

Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka	Akynzeo (netupitantum+palonosetronum), kaps. twarde, 300 mg + 0,5 mg, 1 szt., kod EAN 5909991246563
Substancja czynna	netupitantum, chlorowodorek palonosetronu
Droga podania	podanie doustne
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	27.05.2015, Europejska Agencja Leków
Kod ATC	A04AA55, antagoniści receptorów serotoninowych
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. Wykazano, że opóźnione wystąpienie wymiotów jest związane z aktywacją przez substancję P receptorów neurokininy 1 (NK1) z grupy tachykinin (występujących powszechnie w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym). W badaniach in vitro oraz in vivo wykazano, że netupitant hamuje odpowiedź zależną od substancji P. Wykazano, że netupitant przenika barierę krew-mózg.
Zarejestrowane wskazania	Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Akynzeo (netupitantum+palonosetronum) jest wskazany do stosowania u dorosłych w : <ul style="list-style-type: none"> zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej zawierającej cisplatynę o silnym działaniu wymiotnym; zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym działaniu wymiotnym* *patrz rozdz. 2.2.1.1)
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz ciąża.
Dawkowanie	Jedna kapsułka twarda 300 mg + 0,5 mg podana około jedną godzinę przed rozpoczęciem każdego cyklu chemioterapii. Zalecana doustna dawka deksametazonu powinna zostać zmniejszona o 50% podczas jednoczesnego stosowania z produktem Akynzeo.

Źródło: ChPL Akynzeo <http://www.ema.europa.eu/> (dostęp w dniu 12.01.2018 r.)

2.2.1.1. Przedmiotowe wskazanie

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Akynzeo (netupitant/palonosetron) wskazany jest do stosowania w dwóch wskazaniach:

- zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej zawierającej cisplatynę o silnym działaniu wymiotnym;
- zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym działaniu wymiotnym.

Pierwsze wskazanie zostało zarejestrowane przez EMA na podstawie badania NETU-07-07 (i objęte refundacją w ramach chemioterapii od stycznia 2017 r). Natomiast rejestrację drugiego wskazania oparto na badaniu, w którym pacjenci otrzymywali chemioterapię złożoną z antracykliny i cyklofosfamidu (NETU-08-18 - publikacja Aapro 2014). W trakcie trwania i publikacji tego badania oraz rejestracji produktu leczniczego Akynzeo, schemat chemioterapii oparty na połączeniu antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu klasyfikowany był przez ówczesne wytyczne (m.in. MASCC 2010) jako chemioterapia o działaniu umiarkowanie emetogennym (AC-MEC). Jednakże w 2016 r. zaktualizowano klasyfikację podziału emetogennego leków, na podstawie czego chemioterapia AC zyskała status leczenia o silnym potencjale emetogennym (patrz rozdz. 4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne). Zgodnie z raportem EPAR z 2015 r., EMA była świadoma zmiany klasyfikacji potencjału emetogennego chemioterapii

AC. Natomiast ze względu na fakt, że schemat ten w badaniu NETU-08-18 (Aapro 2014) klasyfikowany był jako AC-MEC, wskazanie dotyczące profilaktyki nudności i wymiotów po zastosowaniu chemioterapii o umiarkowanym działaniu wymiotnym zostało włączone do ChPL Akynzeo.

Wnioskowane wskazanie dotyczy profilaktyki nudności i wymiotów po zastosowaniu silnie emetogenicnej chemioterapii opartej na antracyklinach i cyklofosfamidzie, a badaniem potwierdzającym skuteczność i bezpieczeństwo w wnioskowanym wskazaniu jest badanie NETU-08-18 (publikacja Aapro 2014 i 2017).

Literalne porównanie wskazania zarejestrowanego (zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym działaniu wymiotnym) z wnioskowanym wskazaniem, pozwala zakwalifikować wnioskowane wskazanie jako poza rejestracyjne (off-label), natomiast oceniając dowody naukowe, należy podkreślić że w jednym i w drugim przypadku mamy do czynienia z tym samym badaniem klinicznym (NETU-08-18).

2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Połączenie substancji netupitantum z palonosetronum w omawianym wskazaniu nie było przedmiotem oceny Agencji.

W poniższej tabeli zebrano informacje o stanowiskach Agencji w zakresie finansowania przedmiotowej technologii ze środków publicznych.

Tabela 5. Wcześniejsze stanowiska/opinie Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące netupitantum+palonosetronum oraz innych substancji o podobnym do omawianego wskazaniu (we wskazaniach zarejestrowanych oraz odmiennych niż określone w ChPL)

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Opinia Rady Przejrzystości nr 114 i 115/2016 z dnia 24 października 2016	Akynzeo we wskazaniu: Dorośli pacjenci wymagający profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogenicnym zawierającą cisplatynę w dawce równej lub wyższej 50mg/m ² .	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Akynzeo (netupitantum + palonosetron), 300 + 0,5 mg, kapsułki, 1 sztuka, kod EAN 5909991246563, we wskazaniu do stosowania u dorosłych pacjentów wymagających profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogenicnym zawierającą cisplatynę w dawce równej lub wyższej niż 50mg/m², jako leku dostępnego w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową. Rada Przejrzystości uznaje za zasadne (...) w ramach osobnej grupy limitowej, jako leku stosowanego w ramach chemioterapii i wydawanego pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny, ze względu na graniczną efektywność kosztową.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Doustne podawanie netupitantu oraz palonosetronu (NEPA) w postaci jednej kapsułki może być technologią wygodniejszą dla pacjenta, ale nie przynosi dodatkowych korzyści klinicznych. Refundowane są obecnie: aprepitant i ondansetron. Jednakże, stosowanie leku w warunkach szpitalnych zapewnia lepszą kontrolę. Jest ono możliwe pod warunkiem obniżenia ceny terapii.</p>
Rekomendacja nr 67/2016 z dnia 24 października 2016 Prezesa AOTMiT		<p><u>Zalecenia:</u> Prezes nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Akynzeo (...) dostępnego w aptece na receptę. Prezes rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Akynzeo (...) stosowanego w ramach chemioterapii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii Prezesa Agencji brak jest uzasadnienia, które wskazywałoby na konieczność wprowadzenia leku Akynzeo do refundacji aptecznej, w szczególności z uwagi na fakt, że zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lek musi być podany pacjentowi na około godzinę przed podaniem chemioterapii (...) Analiza kliniczna wskazuje na różnice istotne statystycznie przemawiające na korzyść wnioskowanej technologii względem komparatora, m.in. w zakresie uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz uzyskania całkowitej kontroli nudności i wymiotów. Należy jednak podkreślić, że wyniki te pochodzą z porównania pośredniego, którego wyniki są obarczone niepewnością (...) W ramach analizy ekonomicznej wykazano efektywność kosztową produktu leczniczego Akynzeo przy zastosowaniu zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (...) Należy także podkreślić, że wnioskowana technologia medyczna jest wymieniana w zagranicznych rekomendacjach klinicznych i może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną dla pacjentów w trakcie leczenia chemioterapeutycznego.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Opinia Rady Przejrzystości nr 364/2013 z dnia 16 grudnia 2013	Aprepitant we wskazaniami: wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu – profilaktyka.	<u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne dalsze finansowanie(...) <u>Uzasadnienie:</u> Wyniki badań klinicznych i codzienna praktyka potwierdzają skuteczność (...) w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z podaniem chemioterapii o średnim bądź wysokim potencjale emetogennym. Oba leki są rekomendowane w wymienianych wskazaniach w zaleceniach klinicznych wielu towarzystw naukowych. W przypadku aprepitantu warunkiem dalszego finansowania jest zapewnienie efektywności kosztowej interwencji.

2.2.2. Alternatywne technologie medyczne

Poniżej zestawiono opinię eksperta klinicznego – Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej) odnośnie technologii alternatywnych do netupitantu/palonosetronu w analizowanym wskazaniu.

Tabela 6. Technologie alternatywne wg eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję

Technologie alternatywne	Opinia eksperta klinicznego – Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej)
Technologie medyczne aktualnie stosowane w ocenianym wskazaniu	Aprepitant + ondansetron + deksametazon

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że w profilaktyce i leczeniu nudności i wymiotów u pacjentów stosujących antybiotyki z grupy antracyklin i chemioterapię cyklofosfamidem, opisane wytyczne kliniczne rekomendują zastosowanie:

- schematów trójlekowych obejmujących połączenie leków z grup antagonistów receptora 5-HT₃, antagonistów receptora NK₁ oraz deksametazonu.
- schematów czterolekowych, w których do kombinacji leków z wymienionych powyżej grup farmaceutycznych, zaleca się dołączenie olanzapiny.

Szczegółowe rekomendacje przedstawiono w rozdz.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne).

2.3. Liczebność populacji

Agencja pismem znak OT.4321.1.2018.TI.2 z dnia 10.01.2018 r. wystąpiła z prośbą o dane do NFZ. Dnia 18.01.2018 r., pismem znak DGL.4450.10.2018, 2018.3990.PD (IK:151910) Agencja otrzymała odpowiedź. Na podstawie otrzymanych danych możliwe jest przedstawienie liczby pacjentów, stosujących antracykliny w połączeniu z cyklofosfamidem, dane te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których zrefundowano chemioterapię z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin (idarubicinum, epirubicinum, doxorubicinum, doxorubicinum liposomatum, doxorubicinum liposomatum pegylatum, mitoxantronum) w skojarzeniu z cyclophosphamidum w latach 2012 - 2017

Rok realizacji	Liczba pacjentów
2012	15 420
2013	15 537
2014	15 529
2015	16 116
2016	15 771
2017*	11 944*

*dane za rok 2017 obejmują miesiące I-IX;

Poniżej w tabeli przedstawiono dane dotyczące pacjentów stosujących substancję czynną aprepitantum po chemioterapii opartej na doksorubicynie i cyklofosfamidzie (wskazanie off-label z WLR dla substancji czynnej aprepitantum: "wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu – profilaktyka"). Wskazanie to jest zbliżone do wskazania off-label dla preparatu Akynzeo ocenianego w niniejszym opracowaniu.

Tabela 8. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których zrefundowano aprepitantum i jednocześnie zastosowano schemat doksorubicyna + cyklofosfamid w latach 2012 - 2017

Rok realizacji	Liczba pacjentów
2012	-
2013	66
2014	395
2015	661
2016	781
2017*	761*

*dane za rok 2017 obejmują miesiące I-IX;

3. Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Otrzymano opinię od jednego eksperta – Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej) odnośnie m.in. technologii alternatywnych do netupitantu/palonosetronu w analizowanym wskazaniu oraz własnego stanowiska dotyczącego finansowania analizowanej technologii.

Tabela 9. Opinia ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję w sprawie finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej

Opinia w sprawie finansowania ze środków publicznych	Opinia eksperta klinicznego
Oceniana technologia lekowa powinna być finansowana ze środków publicznych (argumenty za/przeciw)	„Finansowanie netupitantu i palonosetronu (preparat NEPA® zawierający oba leki stosowany łącznie z deksametazonem) w zapobieganiu wczesnym oraz późnym nudnościom i wymiotom (NiW) występującym po zastosowaniu wysokoemetogenicznej chemioterapii zawierającej lek z grupy antracyklin i cyklofosfamid jest uzasadnione na podstawie wyników prospektywnych badań (...) Chemioterapia z udziałem antracyklin i cyklofosfamidu (np. schemat AC – doksorubicyna i cyklofosfamid – w raku piersi) jest obecnie zaliczana do kategorii wysokoemetogenicznych, co jest powszechnie przyjęte i umieszczone w wytycznych postępowania(...) Nutupitant w skojarzeniu z palonosetronem jest stosowany doustnie w pojedynczej dawce (1. doba chemioterapii), co jest wartościowe (większa wygoda i mniejsze ryzyko nieprawidłowości w dawkowaniu); inny antagonistą NK1 – aprepitant – wymaga stosowania przez 3 dni.”
Oceniana technologia lekowa nie powinna być finansowana ze środków publicznych (argumenty za/przeciw)	„Stosowanie netupitantu w połączeniu z palonosetronem powinno być finansowane.”
Problemy ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„Obecnie u chorych otrzymujących wysokoemetogeniczną chemioterapię stosowany jest aprepitant z ondansetronem. Aprepitant należy stosować przez 3 dni, co może być związane z nieprzebraniem zalecenia przez chorych. U części chorych poddawanych wysokoemetogenicznej chemioterapii w zapobieganiu NiW stosowany jest wyłącznie ondansetron i deksametazon, co jest postępowaniem o niezadowalającej wartości (obecnie zapobieganie NiW wyłącznie przy wykorzystaniu antagonisty 5HT3 i deksametazonu nie jest w przypadku wysokoemetogenicznej chemioterapii zalecane). Dodatkowym problemem jest – całkowicie nieuzasadnione naukowo – stosowanie ondansetronu w kolejnych dniach po chemioterapii (2.-5. doba), co powoduje niepotrzebne wydatki.”
Grupy pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze	„Ryzyko NiW zależy od wielu czynników związanych z chorymi oraz stosowanym leczeniem przeciwnowotworowym. Wiadomo, że ryzyko

stosowania ocenianej technologii	jest większe u kobiet młodych. Subpopulacją, która może odnosić szczególne korzyści z zastosowania netupitantu i palonosetronu, jest grupa młodych kobiet z rozpoznaniem raka piersi otrzymujących uzupełniającą chemioterapię według schematów zawierających dokсорubicynę lub epirubicynę i cyklofosfamid. Wymieniona grupa chorych jest poddawana leczeniu o założeniu radykalnym z dużymi szansami uzyskania wyleczenia i każde zakłócenie przebiegu leczenia (np. nasilone NiW i w konsekwencji zakłócenie rytmu stosowania kolejnych cykli chemioterapii) może mieć bardzo istotne znaczenie."
----------------------------------	--

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*),
- NHMRC (*National Health and Medical Research Council*),
- NGC - *National Guideline Clearinghouse*,
- *New Zealand Guidelines Group*,
- SIGN (*The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*),
- AHRQ (*Agency for Health Research and Quality*),
- Medline via PubMed,
- Embase via Ovid,
- strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:
 - https://ptok.pl/strona_glowna
 - <https://pto.med.pl/>
 - <http://www.lekarzonkolog.pl/>
 - <http://www.mascc.org/>
 - <http://www.asco.org/>
 - <https://www.nccn.org/>
 - <https://www.cancercare.on.ca/>
- NHS Royal Cornwall hospitals

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.01.2018 r.

Opisano 7 wytycznych klinicznych, różnych organizacji lub towarzystw naukowych odnoszących się do profilaktyki i leczenia nudności i wymiotów związanych z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu u dorosłych pacjentów:

- wytyczne utworzone przy współpracy dwóch organizacji międzynarodowych *MASCC/ESMO* z 2016 roku (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer, European Society for Medical Oncology*),
- wytyczne amerykańskie *NCCN* z 2017 roku (*National Comprehensive Cancer Network*),
- aktualizacja wytycznych amerykańskich *ASCO* z 2017 roku (*American Society of Clinical Oncology*),
- wytyczne kanadyjskie *OSCCD* z 2015 roku (*The Ontario Steering Committee For Cancer Drugs*),
- wytyczne brytyjskie *NHS* z 2014 roku (*National Health Service*),
- wytyczne *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej* z 2013 roku,
- wytyczne kanadyjskie *CCO* z 2013 roku (*Cancer Care Ontario*).

Podsumowanie wytycznych

Zalecenia zawarte w odnalezionych wytycznych w większości zostały sklasyfikowane pod względem poziomu emetogennego stosowanej chemioterapii oraz typu nudności i wymiotów. W niniejszym

opracowaniu zawarto wytyczne dotyczące profilaktyki i leczenia nudności i wymiotów związanych z silnie emetogenną chemioterapią, przy czym Agencja szczególną uwagę zwróciła na zalecenia skierowane do populacji zgodnej z wnioskiem tj. profilaktyki i leczenia nudności i wymiotów u pacjentów stosujących chemioterapię cyklofosfamidem i antybiotyki z grupy antracyklin.

W prawie wszystkich publikacjach (poza wytycznymi NHS z 2014 r. oraz OSCCD z 2015 r.) podkreślono przeklasyfikowanie schematu antracyklina-cyklofosfamid (AC) z kategorii o umiarkowanym działaniu emetogennym do kategorii o silnym działaniu emetogennym. We wspomnianych wytycznych OSCCD 2015 i NHS 2014 nie wyszczególniono postępowania antyemetogennego u pacjentów stosujących antybiotyki z grupy antracyklin i chemioterapię cyklofosfamidem.

Nudności i wymioty zostały podzielone ze względu na czas w którym występują na ostre, późne oraz wyrzeczające (ostre- mogą pojawić się przeciągu 24h od podania chemioterapii, późne- od 24h po podaniu chemioterapii zwykle do 6 dni, wyrzeczające- występujące bezpośrednio przed kolejnym podaniem chemioterapii).

W profilaktyce i leczeniu nudności i wymiotów u pacjentów stosujących antybiotyki z grupy antracyklin i chemioterapię cyklofosfamidem, opisane wytyczne kliniczne rekomendują zastosowanie:

- schematów trójlekowych obejmujących połączenie leków z grup antagonistów receptora 5-HT₃, antagonistów receptora NK₁ oraz deksametazonu.
- schematów czterolekowych, w których do kombinacji leków z wymienionych powyżej grup farmaceutycznych, zaleca się dołączenie olanzapiny.

Schemat palonosetron + netupitant (NAPA) rekomendowany jest we wnioskowanym wskazaniu przez organizacje: MASCC/ESMO 2016, NCCN 2017, ASCO 2017 przy czym wytyczne wskazują, że w praktyce klinicznej NAPA stosowany jest w połączeniu z deksametazonem.

Pozostałe organizacje (PTOK 2013, OSCCD 2015, CCO 2013 oraz NHS 2014) w swoich rekomendacjach nie wymieniły schematu netupitant + palonosetron. Należy jednak nadmienić, wszystkie organizacje rekomendowały zastosowanie antagonistów receptora NK₁ i 5-HT₃ do których należy netupitant i palonosetron.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dot. chorych przyjmujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym w profilaktyce i leczeniu nudności i wymiotów ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania netupitantu i palonosetronu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><i>Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i></p> <p><i>European Society for Medical Oncology</i></p> <p>MASCC/ESMO, 2016 r. (Europa)</p>	<p>Wytyczne opisują zasady postępowania zapobiegającego pojawieniu się mdłości i wymiotów u chorych (dorosłych i dzieci) leczonych chemioterapią i radioterapią ze szczególnym uwzględnieniem potencjału emetogennego chemioterapii.</p> <p>Komitet MASCC/ESMO dokonał aktualizacji wytycznych zalecając przeklasyfikowanie schematu antracyklina-cyklofosfamid (AC) u pacjentów z rakiem piersi jako specjalnej kategorii o silnym działaniu emetogennym.</p> <p>Zapobieganie ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią o silnym działaniu wymiotnym - kobiety z rakiem piersi leczone schematem antracyklina-cyklofosfamid</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się stosowanie schematu trójlekowego obejmującego pojedyncze dawki antagonistów receptora 5-HT₃, deksametazonu i antagonistów receptora NK₁ (aprepitant, fosaprepitant, netupitant lub rolapitant) przed podaniem chemioterapii [poziom zaufania MASCC: wysoki; poziom konsensusu MASCC: wysoki; poziom dowodów ESM I; rekomendacja ESMO: A]. • U kobiet z rakiem piersi leczonych kombinacją antagonistów receptora 5-HT₃, deksametazonu i antagonistów receptora NK₁ w celu zapobiegania ostrym nudnościom i wymiotom, aprepitant lub deksametazon należy stosować w dniach 2 i 3, ale nie, jeśli fosaprepitant, netupitant lub rolapitant zostały użyte w dniu 1 [stopień zaufania MASCC: umiarkowany; poziom konsensusu MASCC: umiarkowany; poziom dowodów ESMO: II; rekomendacja ESMO: B]. <p>Jeśli antagonistę receptora NK₁ nie jest dostępny w profilaktyce mdłości i wymiotów wywołanych chemioterapią AC, palonosetron jest preferowaną terapią antagonistą receptora 5-HT₃</p>

<p>National Comprehensive Cancer Network</p> <p>NCCN, 2017 r. (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania zapobiegającego wystąpieniu nudności i wymiotów typu ostrego i późnego u pacjentów przyjmujących chemioterapię o wysokim stopniu emetogenności.</p> <p>W aktualizacji wytycznych schemat antracyklina-cyklofosfamid (AC) został zaklasyfikowany do kategorii terapii o silnym działaniu emetogennym.</p> <p>Zasady postępowania profilaktycznego w przypadku nudności i wymiotów typu ostrego i późnego u dorosłych:</p> <p>Wytyczne NCCN zalecają kilka różnych opcji przeciwwymiotnych dla pacjentów otrzymujących chemioterapię wysoce emetogenną (HEC). Zalecane schematy przeciwwymiotne mogą obejmować połączenie antagonistów 5-HT₃, deksametazon, antagonistów NK₁ i olanzapinę.</p> <p><u>Schematy rekomendowane do zastosowanie w 1 dniu terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Antagonista receptora neurokininy 1 (aprepitant lub fosaprepitant lub rolapitant) + antagonist receptoru 5-HT₃ (dolasetron lub granisetron lub ondasetron lub palonosetron) + kortykosteroid (deksametazon). • Kombinacja netupitantu i palonesteronu (NEPA) + deksametazon. • Olanzapina + palonosetron + deksametazon. • Olanzapina + aprepitant/fosaprepitant + palonosetron + deksametazon (czterolekowa terapia została dodana w aktualizacji wytycznych w 2017 r.). <p><u>Zastosowanie w kolejnych dniach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gdy pierwszego dnia podawany był aprepitant, zaleca się stosowanie: aprepitant (2-3.dzień) + deksametazon (2-4.dzień); gdy pierwszego dnia podawany był fosaprepitant lub rolapitant stosowanie antagonisty receptora neurokininy 1 w kolejnych dniach nie jest konieczne. • Deksametazon (2-4.dzień) • Olanzapina (2-4.dzień)
<p>American Society of Clinical Oncology</p> <p>ASCO, 2017 r. (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania u pacjentów otrzymujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym.</p> <p>Zasady postępowania profilaktycznego w przypadku nudności i wymiotów u dorosłych:</p> <p><u>Wysokie ryzyko nudności i wymiotów (wysoki potencjał emetogeny chemioterapii):</u></p> <p>Dorosłym pacjentom leczonym antracykliną w połączeniu z cyklofosfamidem należy zaproponować czterolekową kombinację receptora antagonistycznego NK, receptora antagonistycznego 5-HT₃, deksametazonu i olanzapiny. Olanzapinę należy kontynuować w dniach od 2 do 4. [Typ rekomendacji: oparty na dowodach, korzyści przewyższają szkody; jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna.]</p>
<p>The Ontario Steering Committee For Cancer Drugs</p> <p>OSCCD, 2015 r. (Kanada)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią o różnym stopniu emetogenności.</p> <p>Zasady postępowania profilaktycznego w przypadku nudności i wymiotów typu ostrego i późnego u dorosłych w trakcie chemioterapii o wysokim i średnim stopniu emetogenności:</p> <p>Rekomendowane jest stosowanie trójlekowej terapii: aprepitant + antagonist 5-HT₃ + deksametazon</p> <p>Dwa badania kliniczne wykazały, że połączenie aprepitantu, antagonisty 5-HT₃ i deksametazonu jest skuteczne zarówno w przypadku pacjentów otrzymujących chemioterapię o wysokim i średnim stopniu emetogenności bez cisplatyny, jak i u pacjentów przyjmujących kilkudniową wysokoemetogenną terapię cisplatyną.</p>
<p>National Health Service</p> <p>NHS, 2014 r. (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania zapobiegającego wystąpieniu nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią o wysokim potencjale emetogennym. Koncentrują się na zasadach skutecznej profilaktyki.</p> <p>Zasady postępowania profilaktycznego w przypadku nudności i wymiotów typu ostrego u dorosłych:</p> <p><u>Wysokie ryzyko nudności i wymiotów (wysoki potencjał emetogeny chemioterapii):</u></p> <p><u>I linia:</u></p> <p>antagonista 5-HT₃ (przed każdym podaniem chemioterapii) i/lub deksametazon (w czasie stosowania chemioterapii) i/lub aprepitant (stosowany w dniach 1.-3.)</p> <p><u>II linia:</u></p> <p>aprepitant (w dniach 1.-3.), lorazepam lub cyklizyna lub deksametazon, haloperydol lub lewopromazyna,</p>

	<p>granisetron w postaci transdermalnych plastrów</p> <p>Zasady postępowania profilaktycznego w przypadku nudności i wymiotów typu późnego u dorosłych:</p> <p><u>Wysokie ryzyko nudności i wymiotów (wysoki potencjał emetogenny chemioterapii):</u></p> <p><u>I linia:</u></p> <p>antagonista receptora dopaminowego (metoklopramid, domperidon, przyjmowany 5 dni po chemioterapii) i/lub deksametazon (2-5 dni) i/lub antagonistą 5-HT₃ (przyjmowany 3 dni po chemioterapii, później w razie konieczności)</p> <p><u>II linia:</u></p> <p>aprepitant (w dniach 1.-3.), lorazepam lub cyklizyna lub deksametazon, haloperydol lub lewopromazyna, granisetron w postaci transdermalnych plastrów</p>
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</p> <p>PTOK, 2013 r. (Polska)</p>	<p>Wytyczne odnoszą się do zasad postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych w leczeniu wspomagającym dorosłych. Uwzględniają postępowanie zapobiegawcze oraz ratunkowe w przypadku wystąpienia zaburzeń ze strony układu pokarmowego w tym nudności i wymiotów związanych z chemioterapią i radioterapią.</p> <p><u>Jako podstawowe leki o działaniu antyemetogennym wytyczne wymieniają:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora 5-HT₃ (dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron, palonosetron); • inhibitory receptora NK-1 (aprepitant); • kortykosteroidy (deksametazon, metyloprednizolon). <p>Dodatkowo jako leki uzupełniające terapię (mające niższą aktywność) wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora D2 (metoklopramid); • pochodne fenotiazyny (obecnie stosowane w ograniczonym zakresie z powodu niewie kiej aktywności przeciwwymiotnej); • pochodne butyrofenonu (wykazują niższą skuteczność przy hamowaniu receptora D2 niż metoklopramid); • leki przeciwhistaminowe (taksoidy, oksaliplatyna); • Benzodiazepiny (olanzapina). <p><u>Zalecenia szczegółowe</u></p> <p>W przypadku CTH o wysokim potencjale emetogennym zaleca się skojarzone podawanie antagonisty 5-HT₃, aprepitantu i kortykosteroidu, a postępowanie zapobiegawcze powinno być stosowane w każdej sytuacji klinicznej. Zasadność podawania aprepitantu jest oparta na dowodach o najwyższym stopniu wiarygodności w przypadku CTH z zastosowaniem cisplatyny w dawce powyżej 50 mg/m² oraz schematów CTH z użyciem antracyklin i cyklofosfamidu. U chorych otrzymujących CTH o wysokim potencjale emetogennym najczęściej występują równie intensywne NiW typu ostrego i późnego.</p> <p><u>Zapobieganie występowaniu nudności i wymiotów typu ostrego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • schematy z doksorubicyną lub epirubicyną (antybiotyki z grupy antracyklin) i cyklofosfamidem obarczone jest wysokim ryzykiem wystąpienia nudności i wymiotów ostrych i późnych — leczenie przeciwwymiotne jest w tym przypadku identyczne ze stosowanym w CTH o wysokim potencjale emetogennym. • Wykazano większą skuteczność antagonistów receptora 5-HT₃ w stosunku do innych leków (np. antagonistów D2) w zapobieganiu nudnościom i wymiotom typu ostrego występujących po chemioterapii o wysokim lub średnim potencjale emetogennym przy czym aktywność nie zależy od stosowanych leków cytotoksycznych ani od drogi i sposobu podania leku przeciwwymiotnego czy schematu dawkowania. • W badaniach klinicznych wykazano skuteczność skojarzenia aprepitantu z antagonistami 5-HT₃ i kortykosteroidami w zapobieganiu nudnościom i wymiotom typu ostrego i późnego. • W badaniach klinicznych wykazano, że dołączenie kortykosteroidu do innych leków przeciwwymiotnych zwiększa ich skuteczność (mechanizm działania pozostaje nieznan). Wykazują aktywność w przypadku występowania nudności i wymiotów typu ostrego. • W porównaniu do antagonistów receptora 5-HT₃ skuteczność metoklopramidu w zapobieganiu nudności i wymiotów typu ostrego w trakcie chemioterapii o wysokim i średnim potencjale emetogennym jest znamienne niższa. <p><u>Zapobieganie występowaniu nudności i wymiotów typu późnego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie ma dowodów na przewagę antagonistów 5-HT₃ nad innymi lekami w zapobieganiu nudności i wymiotów typu późnego (wyjątkiem jest palonosetron charakteryzujący się dłuższym okresem półtrwania i większym powinowactwem do receptora 5-HT₃ w stosunku do innych antagonistów 5-HT₃. W badaniach klinicznych wykazano, że oprócz zapobiegania nudnościom i wymiotom typu ostrego, zmniejsza on częstotliwość dolegliwości typu późnego. • W badaniach klinicznych wykazano skuteczność skojarzenia aprepitantu z antagonistami 5-HT₃ i kortykosteroidami w zapobieganiu nudnościom i wymiotom typu ostrego i późnego.

- W badaniach klinicznych wykazano, że dołączenie kortykosteroidu do innych leków przeciwwymiotnych zwiększa ich skuteczność (mechanizm działania pozostaje nieznany). Kortykosteroidy wykazują również aktywność w przypadku występowania nudności i wymiotów typu późnego.
- W przypadku nudności i wymiotów typu późnego oraz dolegliwości po chemioterapii o niskim potencjale emetogennym metoklopramid i antagoniści receptora 5-HT₃ mają podobną skuteczność.

Zapobieganie występowaniu nudności i wymiotów typu wyprzedzającego:

- Leki przeciwhistaminowe (taksoidy, oksaliplatyna) mają zastosowanie w premedykacji w przypadku nudności i wymiotów wyprzedzających. Są dodatkowo wskazane do leczenia mogącego się wiązać z reakcjami uczuleniowymi.
- Antagoniści receptora 5-HT₃ nie wykazują aktywności w przypadku nudności i wymiotów typu wyprzedzającego oraz związanych z innymi przyczynami niż chemioterapia.

Zasady postępowania profilaktycznego przeciwwymiotnego:

- Wysokie ryzyko nudności i wymiotów (wysoki potencjał emetogenny chemioterapii):

Antagonista 5-HT₃ (dzień 1.)

Deksametazon 12mg (dzień 1.) i 8mg (dni 2.-4.)

Antagonista NK-1 (aprepitant)* 125mg-80mg-80mg (dni 1.-3.)

- Średnie ryzyko nudności i wymiotów (średni potencjał emetogenny chemioterapii):

Antagonista 5-HT₃ (dzień 1.)

Deksametazon 12mg (dni 1.-4.)

- Niskie ryzyko nudności i wymiotów (niski potencjał emetogenny chemioterapii):

Deksametazon (dzień 1.)

Zasady postępowania ratunkowego (po niepowodzeniu postępowania zapobiegającego) u chorych z utrzymującymi się nudnościami i wymiotami w trakcie chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym:

- Brak określonego standardu postępowania.
- Eskalacja dawek antagonistów 5-HT₃ lub aprepitantu oraz przedłużanie czasu stosowania leków nie poprawiają kontroli nudności i wymiotów.
- Można rozważyć zastosowanie antagonisty 5-HT₃ o innych właściwościach farmakokinetycznych (np. palonosetron) lub dołączenie leków uzupełniających.

W przypadku minimalnego ryzyka wystąpienia nudności i wymiotów leczenie wprowadzamy jedynie w przypadku wystąpienia dolegliwości.

Eskalacja dawki oraz przedłużanie czasu stosowania leków przeciwwymiotnych ponad wartości zalecane nie zwiększają skuteczności. Powtarzane stosowanie antagonisty 5-HT₃ w kolejnych dniach jest zasadne wyłącznie w przypadku funkcjonowania leku o wysokim potencjale emetogennym (leki przeciwwymiotne powinny być stosowane odpowiednio do potencjału emetogennego każdego dnia chemioterapii oraz o ile jest to konieczne, przez 2 dni po jej zakończeniu).

Istotne jest leczenie wspomagające, przy występowaniu nasilonych nudności i wymiotów należy dbać o właściwe nawodnienie chorego i wyrównywanie ubytków elektrolitowych.

Wytyczne podkreślają konieczność indywidualnego podejścia do chorego podczas doboru leków przeciwwymiotnych. Należy uwzględnić przede wszystkim potencjał emetogenny schematu chemioterapii, charakterystykę chorego oraz możliwe działania niepożądane leków przeciwwymiotnych.

*zasadność stosowania aprepitantu jest oparta na dowodach o najwyższym stopniu wiarygodności w przypadku chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny w dawce powyżej 50 mg/m² oraz schematów z użyciem antracyklin i cyklofosfamidu.

<p>Cancer Care Ontario</p> <p>CCO, 2013 r. (Kanada)</p>	<p>Wytyczne dotyczą zapobiegania i terapii nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią w zależności od stopnia emetogenności chemioterapii.</p> <p>W porozumieniu z wytycznymi ASCO z 2011 r., CCO rekomenduje przeklasyfikowanie schematu antracyklina-cyklofosfamid (AC) do kategorii terapii o silnym działaniu emetogennym.</p> <p>Zasady postępowania profilaktycznego w przypadku nudności i wymiotów typu ostrego i późnego u dorosłych w trakcie chemioterapii o wysokim stopniu emetogenności.</p> <p><u>1 dzień:</u></p> <p>Antagonista receptora neurokininy 1 (aprepitant lub fosaprepitant) + antagonistę receptora 5-HT₃ (granisetron lub ondansetron lub dolasetron lub palonosetron) + deksametazon.</p> <p>Zaznaczono, że palonosetron nie jest zalecany jako preferowany antagonistę receptora 5-HT₃.</p> <p><u>Kolejne dni:</u></p> <p>Aprepitant (2-3.dzień- u pacjentów stosujących aprepitant pierwszego dnia) + deksametazon (2-3. dzień lub 2-4. dzień)</p>
---	---

Dodatkowo odnaleziono publikację **NICE 2017**, która stanowiła podsumowanie dowodów naukowych („*Evidence summary*”) dotyczących produktu leczniczego Akynzeo (netupitant + palonosetron). Wspomniany typ publikacji przedstawiony przez NICE zawiera streszczenie kluczowych dowodów naukowych dotyczących wybranych nowych leków lub istniejących leków z nowymi wskazaniami lub postaciami, które uważa się za istotne dla NHS. Publikacja ma na celu aby dostarczenie użytecznych informacji przy zarządzaniu wprowadzaniem nowych leków do systemu opieki zdrowotnej, jednakże NICE podkreśliło, że przedstawione podsumowanie dowodów nie stanowi rekomendacji.

W podsumowaniu dowodów naukowych dla produktu Akynzeo, NICE zaprezentowało m.in. wyniki badania RCT (Aapro 2014), które wykazały, że podczas pierwszego cyklu schematu chemioterapii cyklofosfamidem w połączeniu z antracykliną istotnie statystycznie więcej uczestników przyjmujących netupitant/palonosetron 300 mg/500 µg miało pełną odpowiedź (brak wymiotów i brak konieczności stosowania leków ratujących) oraz brak znaczących nudności w porównaniu z palonosetronem 500 µg (odpowiedź całkowita: odpowiednio 76,9% w porównaniu z 69,5% i brak znaczących nudności: 76,9% w porównaniu z 71,3%).

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania netupitant/palonosetronum (Akynzeo), we wskazaniu: profilaktyka wczesnych i opóźnionych wymiotów u dorosłych związanych z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem antracyklin i cyklofosfamisu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <https://www.gov.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>, <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/> www.pbs.gov.au
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.tlv.se/beslut/sok-i-databasen>
- oraz - <http://www.tripdatabase.com>

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych, z czego większość to rekomendacje pozytywne z ograniczeniami. Ograniczenia dotyczą głównie populacji pacjentów stosujących chemioterapię o umiarkowanym działaniu wymiotnym, większość rekomendacji zaleca finansowanie tylko w profilaktyce

nudności i wymiotów po zastosowaniu chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym (2 rekomendacje wymieniąją wprost schemat AC).

Tabela 11. Rekomendacje refundacyjne

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2016 (Walia)	Zapobieganie ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom związanym z: - chemioterapią opartą na cisplatynie o silnym działaniu wymiotnym, - chemioterapią o umiarkowanym działaniu wymiotnym.	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami Preparat Akynzeo jest rekomendowany w zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią opartą na cisplatynie o silnym działaniu wymiotnym. Natomiast nie jest rekomendowany w zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią o umiarkowanym działaniu wymiotnym Uzasadnienie Wnioskodawca przedstawił analizy HTA dla populacji pacjentów stosujących chemioterapię opartą na cisplatynie o silnym działaniu wymiotnym. Wnioskodawca nie przedstawił analizy ekonomicznej dla subpopulacji pacjentów stosujących chemioterapię o umiarkowanym działaniu wymiotnym.
SMC 2015 (Szkocja)	Zapobieganie ostrym i późnym nudnościom i wymiotom w populacji dorosłych pacjentów otrzymujących: - chemioterapię opartą na cisplatynie o silnym działaniu wymiotnym, - chemioterapię o umiarkowanym działaniu wymiotnym.	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami SMC rekomenduje włączenie preparatu Akynzeo w zapobieganiu ostrym i późnym nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią zawierającą cisplatynę o silnym działaniu wymiotnym, w ramach NHS Scotland. Uzasadnienie: U pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne netupitantem/palonosetronem z deksametazonem w porównaniu grupą otrzymującą palonosetron z deksametazonem, znacznie większy odsetek pacjentów pozostaje wolny od wymiotów i konieczności przerwania leczenia.
HAS 2017 (Francja)	Zapobieganie ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom związanym z: - chemioterapią opartą na cisplatynie o silnym działaniu wymiotnym, - chemioterapią o umiarkowanym działaniu wymiotnym.	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami Rekomenduje włączenie preparatu Akynzeo na listę leków refundowanych w zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią opartą na cisplatynie o silnym działaniu wymiotnym. Natomiast nie rekomenduje zastosowania w zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią o umiarkowanym działaniu wymiotnym Uzasadnienie <u>chemioterapia oparta na cisplatynie o silnym działaniu wymiotnym</u> Rzeczywista korzyść kliniczna (actual clinical benefit, ACB)* preparatu Akynzeo jest istotna. Akynzeo nie zapewnia żadnej klinicznej wartości dodanej (clinical added value, CAV)** (CAV V, brak) w porównaniu ze standardową terapią opartą na skojarzeniu setronu, aprepitantu i kortykosteroidu. <u>chemioterapia o umiarkowanym działaniu wymiotnym</u> Rzeczywista korzyść kliniczna (ACB)* AKYNZEO jest niewystarczająca, aby uzasadnić zwrot kosztów przez płatnika publicznego.
Zorginstituut Nederland 2016 (Holandia)	Zapobiegania nudnościom i wymiotom w umiarkowanej lub silnej chemioterapii wymiotnej	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami Zorginstituut zaleca włączenie preparatu Akynzeo (netupitant / palonosetron) do systemu refundacji leków (Geneesmiddelenvergoedingssysteem, GVS). Rekomenduje finansowanie preparat Akynzeo (netupitant/palonosetron) w ramach załącznika 1B we wskazaniu zapobieganie nudnościom i wymiotom po chemioterapii o wysokim działaniu wymiotnym, w tym chemioterapii opartej na antracyklinach i cyklofosfamidzie. Brak rekomendacji dla preparatu Akynzeo w zapobieganiu nudnościom i wymiotom po umiarkowanie emetogenicnej chemioterapii. Biorąc pod uwagę koszt najtańszego antagonisty 5-HT ₃ , prawdopodobna jest, że refundacja netupitant / palonosetron wygeneruje oszczędności, a nie dodatkowe koszty.
PBAC 2015 (Australia)	Zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z wysokoemetogenną chemioterapią	Rekomendacja pozytywna PBAC rekomenduje finansowanie preparatu Akynzeo w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanymi z chemioterapią o silnym działaniu wymiotnym oraz schematach chemioterapii opartych na antracyklinach i cyklofosfamidzie u pacjentów z nowotworem piersi.
IQWiG 2015 (Niemcy)	Zapobiegania nudnościom i wymiotom w umiarkowanej lub silnej chemioterapii wymiotnej	Według IQWiG dodatkowa korzyść związana z zastosowaniem skojarzenia netupitant i palonosetron w zapobieganiu nudnościom i wymiotom w porównaniu z ACT (odpowiednią terapią porównawczą) nie została udowodniona u dorosłych pacjentów, którzy otrzymują chemioterapię o umiarkowanym działaniu wymiotnym (wskazanie lecznicze A)

		<p>lub u dorosłych pacjenci otrzymujący wysoce emetogenną chemioterapię oparta na cisplatynie (wskazanie lecznicze B).</p> <p>Uwagi dodatkowe:</p> <p>W badaniu NETU-08-18 zastosowano chemioterapię o silnym działaniu wymiotnym zamiast chemioterapii o umiarkowanym działaniu wymiotnym. Pomimo to badanie NETU-08-18 nie może być wykorzystane do oceny korzyści w populacji pacjentów stosujących chemioterapię o silnym działaniu wymiotnym. Skojarzenie netupitant/palonosetron jest zatwierdzone do stosowania u pacjentów po wysoce emetogennych chemioterapii opartej na cisplatynie. W badaniu NETU-08-18 oceniono netupitant i palonosetron po zastosowaniu kombinacji chemioterapii cyklofosfamid + doksorubicyna lub cyklofosfamid + epirubicyna***. Jednak, terapia składająca się z palonosetronem i deksametazonem przyjęta w badaniu NETU-08-18 jako komparator, nie spełnia kryteriów ACT (według G-BA, ACT zdefiniowane dla tego wskazania to potrójna terapia, składająca się z antagonisty serotoniny, antagonisty receptora neurokininy-1 i deksametazonu).</p> <p>***według IQWiG, wytycznych klinicznych (MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2013, NCCN Clinical practice guidelines in oncology: antiemesis 2015, Antiemetics: American Society of Clinical Oncology 2011) skojarzenie chemioterapii oparte na antracyklinach i cyklofosfamidzie klasyfikuje jako wysoce emetogenne.</p>
--	--	---

**Kliniczna wartość dodana (clinical added value, CAV) opisuje poprawę związaną z zastosowaniem ocenianego produktu leczniczego w porównaniu z istniejącą praktyką kliniczną. Komitet Przejrzystości HAS ocenia stopień CAV w skali od I (istotny) do IV (mniejszy). Poziom V CAV (odpowiednik "bez CAV") oznacza "brak klinicznej wartości dodanej".

*Rzeczywista korzyść kliniczna (actual clinical benefit, ACB) produktu leczniczego opisuje jego korzyść przede wszystkim pod względem skuteczności klinicznej i ciężkości stanu zdrowia. Komitet Przejrzystości HAS ocenia ACB, który może być: „istotna”, „umiarkowana”, „niska” lub „niewystarczająca” do zwrotu produktu leczniczego do użytku szpitalnego.

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Analiza kliniczna

5.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania NEPA w profilaktyce wymiotów u dorosłych związanych z chemioterapią AC, w dniu 11.01.2018 przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie następujących baz informacji medycznej:

- MEDLINE przez platformę PubMed (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 9.1);
- Embase przez Ovid (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 9.1);
- The Cochrane Library (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 9.1).

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

Tabela 12. Kryteria selekcji badań wtórnych i pierwotnych do przeglądu systematycznego

Populacja	Dorośli pacjenci otrzymujący chemioterapię z zastosowaniem antracyklin i cyklofosfamidu* *przy wyborze publikacji nie określano chemioterapii AC jako silnie bądź umiarkowanie emetogenicnej ze względu na zmianę klasyfikacji w ostatnich latach
Interwencja	NEPA (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Do analizy włączano badania, w których pacjenci stosowali schemat NEPA + DEX, jako postępowanie zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej.
Komparator	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Nie ograniczono
Typ publikacji	Przegląd systematyczny z lub bez metaanalizy; badania kliniczne (w przypadku braku przeglądów systematycznych)
Kryteria wykluczenia	Publikacje dostępne w formie abstraktu konferencyjnego, wytyczne kliniczne i refundacyjne (wykonano niezależny przegląd rekomendacji), publikacje w języku innym niż polski lub angielski.

5.1.2. Wyniki analizy klinicznej

Tabela 13. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do analizy głównej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)								
Aapro 2014 [NCT01339260] <u>Źródło finansowania:</u> Helsinn Healthcare SA	<u>Typ badania:</u> międzynarodowe, wieloośrodkowe (177 ośrodków w 15 krajach), randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy, przeprowadzone między kwietniem 2011 a listopadem 2012 r. <u>Cel:</u> wykazanie wyższości NEPA nad PALO w zapobieganiu nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią u pacjentów otrzymujących umiarkowanie emetogenną chemioterapię opartą na antracyklinie i cyklofosfamidzie (AC-MEC)* oraz ocena bezpieczeństwa NEPA <u>Interwencja:</u> NEPA (300 mg/0,5 mg) + DEX 12 mg <u>Komparator:</u> PALO 0,5 mg + DEX 20 mg Pacjenci otrzymywali NEPA i	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci \geq 18 lat • Nieleczeni wcześniej chemioterapią • Skala ECOG \leq 2 <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci mający otrzymać HEC od 1 do 5 dnia lub dodatkową MEC od 2 do 5 dnia po chemioterapii • Radioterapia brzucha lub miednicy w ciągu tygodnia przed rozpoczęciem badania oraz między 1 a 5 dniem • Przeszczep szpiku lub komórek macierzystych • Wystąpienie wymiotów, odruchów wymiotnych lub umiarkowanych nudności w ciągu doby przed 1. dniem badania • Zaburzenia kardiologiczne w przeszłości lub predyspozycje do nich <table border="1" data-bbox="638 1915 1189 2038"> <tr> <td colspan="2">Cecha</td> <td>NEPA (N=724)</td> <td>PALO (N=725)</td> </tr> <tr> <td>Płeć</td> <td>Kobieta</td> <td>98,2%</td> <td>97,9%</td> </tr> </table>	Cecha		NEPA (N=724)	PALO (N=725)	Płeć	Kobieta	98,2%	97,9%	Pierwszorzędowy punkt końcowy: <ul style="list-style-type: none"> • Całkowita odpowiedź CR (brak wymiotów, brak terapii ratunkowej) podczas „opóźnionej” fazy (25-120 h) po rozpoczęciu 1. cyklu chemioterapii Drugorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> • CR podczas „ostrej” fazy (0-24 h) i „ogólnej” fazy (0-120 h) • Pełna ochrona: CR + brak znaczących nudności (VAS <25 mm); • Jakość życia; • Ocena
Cecha		NEPA (N=724)	PALO (N=725)								
Płeć	Kobieta	98,2%	97,9%								

Badanie	Metodyka	Populacja			Punkty końcowe (wybrane)	
	PALO 60 min oraz DEX 30 min przed podaniem chemioterapii. Chemioterapia składała się z cyklofosfamidu i.v. (500-1500 mg/m ²) i doksorubicyny i.v. (≥40 mg/m ²) lub cyklofosfamidu i.v. (500-1500 mg/m ²) i epirubicyny i.v. (≥60 mg/m ²). <u>Okres obserwacji:</u> 6 dni (120 h od podania chemioterapii) <u>Hipoteza:</u> superiority		Mężczyzna	1,8%	2,1%	bezpieczeństwa
		Wiek	Mediana	54,0	54,0	
			<55	51,2%	51,3%	
		Typ nowotworu	Piersi	97,7%	97,2%	
			Inne	2,3%	2,8%	
		ECOG	0	69,6%	69,1%	
			1	29,6%	30,8%	
			2	0,8%	0,1%	
		Chemioterapia	cyklofosfamid	99,9%	100%	
			doksorubicyna	68,0%	63,7%	
			epirubicyna	32,0%	36,3%	
		<u>Liczba pacjentów:</u> analiza skuteczności n=1449, analiza bezpieczeństwa n=1450.				
		<u>Przyczyny utraty pacjentów z badania:</u> nie otrzymali ani MEC ani badanego leku (n=5), nie otrzymywali MEC (n=1).				

NEPA – netupitant+palonosetron; PALO – palonosetron; DEX- deskametazon; AC – chemioterapia oparta na antracyklinie i cyklofosfamidzie; MEC – umiarkowanie emetogenna chemioterapia; HEC – silnie emetogenna chemioterapia;

* chemioterapią oparta na antracyklinach i cyklofosfamidzie klasyfikowana była przez ówczesne wytyczne jako umiarkowanie emetogenna MEC (MACC 2010); natomiast od 2016 r. schemat ten klasyfikowany jest jako silnie emetogenny HEC (patrz 4.1.).

Apro 2017 – faza przedłużona badania opisanego w publikacji Apro 2014. Spośród badanych, którzy ukończyli 1. cykl, leczenie w fazie przedłużonej kontynuowało 1286 (88,4%) pacjentów, w tym w ramieniu NEPA N=635, a PALO N=651. Początkowo nie określono limitu następujących po sobie liczby cykli dla pacjentów uczestniczących w fazie przedłużonej. 76% badanych (76% w ramieniu NEPA i 77% w ramieniu palonosetronu) ukończyło co najmniej 4 cykle, a 27% pacjentów ukończyło 6 cykli. Pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź całkowita CR w fazie ogólnej 0-120 h, a drugorzędowymi: brak wymiotów i znaczących nudności w fazie ogólnej 0-120 h.

Tabela 14. Definicja punktów końcowych z badania Apro 2014/2017

Punkt końcowy	Definicja
Całkowita odpowiedź CR (ang. complete response)	Brak wymiotów oraz brak stosowania dodatkowych leków (ratunkowych)
CR „wczesna”	0-24 h po podaniu chemioterapii
CR „późna”	25-120 h po podaniu chemioterapii
CR „ogółem”	0-120 h po podaniu chemioterapii
Długotrwała CR	CR uzyskana w 1. cyklu i utrzymująca się w kolejnych cyklach
Znaczące nudności (ang. significant nausea)	Wynik <25 mm na skali VAS
Pełna ochrona (ang. complete protection)	CR + brak znaczących nudności

Komentarz Analityków:

- Badanie Apro 2014 było badaniem rejestracyjnym dla wskazania „zapobieganie ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym działaniu wymiotnym”; po podwyższeniu przez najnowsze wytyczne potencjału emetogennego dla chemioterapii AC, badanie to odpowiada aktualnie także analizowanemu w niniejszym raporcie problemowi zdrowotnemu;

• Warunki badania włączonego do niniejszego raportu nie odpowiadają do końca aktualnym wytycznym praktyki klinicznej, głównie w zakresie klasyfikacji potencjału emetogennego chemioterapii AC, a co za tym idzie także pod względem technologii alternatywnej. W badaniu Apro 2014/2017 komparatorem dla NEPA + DEX był schemat dwulekowy PALO + DEX. Rozważając ówczesne rekomendacje, które klasyfikowały chemioterapię AC jako umiarkowanie emetogenną (MEC), wybór komparatora do badania nie budziłby wątpliwości. Natomiast w świetle najnowszych wytycznych klinicznych, dla chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym HEC (za taką uważana jest teraz chemioterapia złożona z antracykliny i cyklofosfamidu) w profilaktyce nudności i wymiotów zaleca się skojarzenie 3 substancji: antagonisty 5-HT₃, deksametazonu oraz antagonisty NK-1.

❖ Ocena skuteczności

- Skuteczność NEPA w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego – odpowiedź całkowita (CR)

Zarówno po 1 cyklu chemioterapii jak i w kolejnych cyklach badania, NEPA wykazał istotną statystycznie wyższość nad PALO w zakresie odpowiedzi całkowitej w opóźnionej fazie (25-120 h): odsetek CR w ramieniu NEPA wynosił 76,9%, a po stronie PALO 69,5%. W fazie przedłużonej badano tylko odpowiedź ogólną (0-120 h), która wyniosła 80,3 vs 66,7, 83,8 vs 70,3 oraz 83,8 vs 74,6 odpowiednio po 2, 3 i 4 cyklu ($p < 0,0001$).

Tabela 15. Odpowiedź całkowita po 1 cyklu na podstawie Apro 2014 (25-120 h)

Całkowita odpowiedź	NEPA+DEX (n=724)	PALO+DEX	p
Opóźniona (25-120 h)	76,9	69,5	0,001

NEPA – netupitant+palonosentron; PALO – palonosentron; DEX- deskametazon

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali CR w 1. cyklu i u których utrzymała się ona w kolejnych cyklach 2-4 również był znamienne statystycznie wyższy dla ocenianej technologii (patrz „długotrwała odpowiedź całkowita”).

Tabela 16. Odpowiedź całkowita na podstawie przedłużonej fazy badania Apro 2017 (faza ogólna 0-120 h)

Cykl	NEPA + DEX (%)	PALO + DEX (%)	p
Całkowita odpowiedź			
Cykl 1 N=724/725	74,3	66,6	0,001
Cykl 2 N=635/651	80,3	66,7	<0,0001
Cykl 3 N=598/606	83,8	70,3	<0,0001
Cykl 4 N=551/560	83,8	74,6	<0,0001
Długotrwała całkowita odpowiedź			
Cykl 1 N=724/725	74,3	66,6	<0,0001
Cykl 2 N=485/434	68,5	57,1	<0,0001
Cykl 3 N=423/348	65,7	52,7	<0,0001
Cykl 4 N=375/300	63,6	50,6	<0,0001

NEPA – netupitant+palonosentron; PALO – palonosentron; DEX- deskametazon

➤ Skuteczność w zakresie drugorzędowych punktów końcowych

NEPA wykazała istotną statystycznie wyższość nad PALO w zakresie CR podczas ostrej i ogólnej fazy oraz większości pozostałych drugorzędowych punktów końcowych: brak wymiotów w poszczególnych fazach oraz brak znaczących nudności i całkowita ochrona w fazie opóźnionej i ogólnej.

Tabela 17. Skuteczność NEPA po 1 cyklu w zakresie pozostałych punktów końcowych (Aapro 2014)

Punkt końcowy	NEPA+DEX (%) N=724	PALO+DEX (%) N=725	p
Odpowiedź całkowita			
Ostra (0-24 h)	88,4	85,0	0,047
Ogólna (0-120 h)	74,3	66,6	0,001
Brak wymiotów			
Ostra (0-24 h)	90,9	87,3	0,025
Opóźniona (25-120 h)	81,8	75,6	0,004
Ogólna (0-120 h)	79,8	72,1	<0,001
Brak znaczących nudności[^]			
Ostra (0-24 h)	87,3	87,9	0,747
Opóźniona (25-120 h)	76,9	71,3	0,014
Ogólna (0-120 h)	74,6	69,1	0,020
Całkowita ochrona			
Ostra (0-24 h)	82,3	81,1	0,528
Opóźniona (25-120 h)	67,3	60,3	0,005
Ogólna (0-120 h)	63,8	57,9	0,020

NEPA – netupitant+palonosetron; PALO – palonosetron; DEX- deskametazon; [^] wyn k <25 mm na skali VAS

W kolejnych cyklach 2-4 rozszerzonej fazy badania NEPA także wykazał istotną statystycznie wyższość nad PALO w zakresie profilaktyki wymiotów i znaczących nudności.

Tabela 18. Skuteczność NEPA w zakresie pozostałych punktów końcowych w przedłużonej fazie Aapro 2017 (0-120 h)

Cykl	NEPA + DEX (%)	PALO + DEX (%)	Różnica	p
Brak wymiotów				
Cykl 1 N=724/725	79,8	72,1	7,7	<0,001
Cykl 2 N=635/651	85,5	73,7	11,8	<0,0001
Cykl 3 N=598/606	88,3	77,2	11,1	<0,0001
Cykl 4 N=551/560	87,3	79,5	7,8	0,0003
Brak znaczących nudności[^]				
Cykl 1 N=724/725	74,6	69,1	5,5	0,020
Cykl 2 N=635/651	77,3	71,6	5,7	0,018
Cykl 3 N=598/606	78,4	73,3	5,1	0,034

Cykl 4 N=551/560	80,2	75,2	5,0	0,042
---------------------	------	------	-----	--------------

NEPA – netupitant+palonosetron; PALO – palonosetron; DEX- deskametazon; ^ wynik <25 mm na skali VAS

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

Tabela 19. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono brak wpływu na codzienne funkcjonowanie na podstawie kwestionariusza FLIE: ogółem 0-120 h (Aapro 2014)

Domena	NEPA+DEX (%) N=724	PALO+DEX (%) N=725	p
Nudności	71,5	65,8	0,015
Wymioty	90,1	84,4	0,001
Ogółem	78,5	72,1	0,005

NEPA – netupitant+palonosetron; PALO – palonosetron; DEX- deskametazon; FLIE – Functional Living Index Emesis

❖ Ocena bezpieczeństwa

Porównywane interwencje charakteryzowały się zbliżonym profilem bezpieczeństwa. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 76% badanych, którzy przyjęli NEPA oraz u 70% po stronie PALO po 1 cyklu. Nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Tabela 20. Odsetek zdarzeń niepożądanych po 1 cyklu (Aapro 2014)

Zdarzenie niepożądane	NEPA n (%) N=724	PALO n (%) N=725	Ogółem n (%) N=1450
≥ 1 AE	551 (76%)	507 (69,9%)	1058 (73%)
Ciężkie AE	12 (1,8%)	12 (1,7%)	25 (1,7%)
Ciężkie AE związane z leczeniem	0	0	0
AE związane z leczeniem*	59 (8,1%)	52 (7,2%)	111 (7,7%)
Najczęstsze AE związane z leczeniem*:			
Bóle głowy*	24 (3,3%)	22 (3,0%)	46 (3,2%)
Zaparcia*	15 (2,1%)	15 (2,1%)	30 (2,1%)
AE związane z leczeniem prowadzące do jego przerwania*	0	2 (0,3%)	2 (0,1%)

NEPA – netupitant+palonosetron; PALO – palonosetron; DEX- deskametazon; * w ocenie badacza uważane jako ewentualnie, prawdopodobnie lub zdecydowanie związane z leczeniem

Typ oraz odsetek najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych w fazie rozszerzonej badania był podobny w obu analizowanych ramionach. Do zdarzeń tych należały m.in. neutropenia, łysienie i leukopenia.

Tabela 21. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (≥5%)* podczas fazy przedłużonej (Aapro 2017)

Zdarzenie niepożądane	NEPA+DEX (%) N=635	PALO+DEX (%) N=651
Neutropenia	35,6	36,6
Łysienie	23,9	23,2

Leukopenia	21,7	21,7
Oslabienie	11,0	10,6
Ból głowy	8,3	8,8
Zmęczenie	7,7	7,5
Anemia	7,4	6,3
Hiperglikemia	7,1	6,6
Biegunka	5,2	3,2
Obniżony apetyt	4,4	6,5
Zaparcia	4,3	5,1
Nudności	4,3	5,4

NEPA – netupitant+palonosetron; PALO – palonosetron; DEX- deskametazon; * wszystkie zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia, niezależnie od tego, czy były uważane za związane z leczeniem

Tabela 22. Odsetek zdarzeń niepożądanych w poszczególnych cyklach (Aapro 2017)

Numer cyklu	AE zaistniałe w trakcie leczenia (%)		AE związane z leczeniem* (%)	
	NEPA+DEX	PALO+DEX	NEPA+DEX	PALO+DEX
Cykl 1 N [^] =724/725	76,0	69,9	8,1	7,2
Cykl 2 N [^] =635/651	65,0	61,4	6,5	4,5
Cykl 3 N [^] =598/606	57,4	53,2	3,5	3,5
Cykl 4 N [^] =551/560	46,4	39,0	4,0	1,2
Cykl 5 N [^] =271/249	40,6	39,8	2,6	0,8
Cykl 6 N [^] =197/191	31,0	30,9	1,5	0,5

NEPA – netupitant+palonosetron; PALO – palonosetron; DEX- deskametazon; ^ liczba osób w grupie NEPA/liczba osób w grupie PALO; * w ocenie badacza uważane jako ewentualnie, prawdopodobnie lub zdecydowanie związane z leczeniem

5.1.3.Przegląd rejestru badań klinicznych

Na potrzeby identyfikacji dodatkowych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Akynzeo (netupitant/palonosetron) w ocenianym wskazaniu w dniu 11.01.2018 r. przeprowadzono przegląd rejestru badań klinicznych: clinicaltrials.gov

Prowadząc wyszukiwanie korzystano z następujących słów kluczowych: *netupitant* oraz *Akynzeo*.

Odnaleziono 6 badań, które są w trakcie rekrutowania uczestników bądź przed rozpoczęciem tego etapu:

- NCT03040726 – badanie fazy II/III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo NEPA w leczeniu przewlekłych nudności i wymiotów w porównaniu do placebo;
- NCT03204279 – badanie fazy II; ocena farmakokinetyki i farmakodynamiki u pacjentów pediatrycznych;
- NCT03008213 – badanie fazy II; ocena skuteczności Akynzeo w leczeniu opornych wymiotów i nudności;
- NCT03097588 - badanie fazy II; ocena skuteczności NEPA u pacjentów po chemioterapii silnie emetogenicznej BEAM przed przeszczepem HSCT;

- NCT03367572 – badanie fazy III, ocena skuteczności NEPA + DEX ± Prochlorperazyna ± Olanzapina u pacjentów z rakiem piersi;
- NCT03386617 – badanie fazy II, ocena skuteczności NEPA u pacjentów z rakiem piersi leczonych chemioterapią złożoną z doksorubicyny i cyklofosfamidu.

5.1.4. Dodatkowe informacje

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Akynzeo

Do działań niepożądanych występujących często (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) zamieszczonych w *ChPL Akynzeo* należały: ból głowy, zaparcia oraz zmęczenie.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg *ChPL Akynzeo*:

W *ChPL Akynzeo* wymienione zostały ostrzeżenia dotyczące następujących zagrożeń:

- Zaparcia
- Zespół serotoninowy
- Wydłużenie odstępu QT
- Produkty lecznicze stosowane w chemioterapii będące substratami CYP3A4
- Substancje pomocnicze

Zgodnie z *ChPL Akynzeo* należy monitorować stan pacjentów, u których w przeszłości występowały zaparcia lub objawy podostrej niedrożności jelit. Wynika to z faktu, że palonosetron może wydłużać czas pasażu jelitowego i opisywano przypadki hospitalizacji z powodu zaparć wywołanych zaleganiem mas kałowych, związane ze stosowaniem palonosetronu w dawce 0,75mg.

Ponadto zaleca się obserwację pacjentów w kierunku wystąpienia objawów zespołu serotoninowego. Opisywano przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego podczas stosowania antagonistów receptorów 5-HT₃, zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi serotoninergicznymi oraz inhibitorami wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenaliny.

Dodatkowo, zaleca się obserwację i zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania produktu Akynzeo (ze względu na zawartość antagonisty receptora 5-HT₃) z produktami leczniczymi wydłużającymi odstępn QT oraz u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT lub z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia tego zaburzenia (pacjenci, u których w wywiadzie (dodatkowo w wywiadzie rodzinnym) stwierdzono wydłużenie odstępu QT, zaburzenia równowagi elektrolitowej, zastoinową niewydolność serca, bradyarytmię, zaburzenia przewodzenia oraz pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu przeciwartrytmicznym lub inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia równowagi elektrolitowej). Przed podaniem produktu leczniczego Akynzeo należy wyrównać u pacjentów niedobory związane z hipokaliemią i hipomagnezemią.

W *ChPL Akynzeo* zwrócono również uwagę na konieczność monitorowania stanu pacjentów w kierunku zwiększonej toksyczności produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii, będących substratami CYP3A4. Ze względu na to, że netupitantum jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A4, może on zwiększać ekspozycję na produkty lecznicze będące substratami CYP3A4 i może on wpływać na skuteczność chemioterapeutyków, które wymagają aktywacji poprzez metabolizm za pośrednictwem CYP3A4.

Ze względu na zawartość w produkcie Akynzeo sorbitolu i sacharozy, produkt nie powinien być przyjmowany przez pacjentów z dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy. Dodatkowo należy monitorować w kierunku objawów reakcji alergicznej pacjentów z nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję, ze względu na to, iż produkt Akynzeo może zawierać śladowe ilości lecytyny pochodzącej z soi.

Działania niepożądane

Częstymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas stosowania produktu Akynzeo były ból głowy (3,6%), zaparcia (3,0%) oraz zmęczenie (1,2%). Żadne z tych zdarzeń nie miało ciężkiego charakteru.

Tabela 23. Działania niepożądane rnetupitantu/palonosetronu wg ChPL Akynzeo

Klasyfikacja działań niepożądanych wg częstości ich występowania	Działania niepożądane
Często ($\geq 1/100$ do $1/10$)	Ból głowy, zaparcia, zmęczenie.
Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Neutropenia, leukocytoza, zmniejszenie łaknienia, bezsenność, zawroty głowy, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, kardiomiopatia, zaburzenia przewodzenia, nadciśnienie tętnicze, czkawka, ból brzucha, biegunka, dyspepsja, wzdęcia, nudności, łysienie, pokrzywka, osłabienie, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie kreatyniny we krwi, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie.
Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/10\ 000$)	Zapalenie pęcherza, leukopenia, limfocytoza, hipokalemia, ostra psychoza, zmiany nastroju, zaburzenia snu, niedoczulica, zapalenie spojówek, niewyraźne widzenie, zaburzenia rytmu serca, blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia, blok odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego, niedomykalność zastawki mitralnej, niedokrwienie mięśnia sercowego, dodatkowe skurcze komorowe, niedociśnienie tętnicze, dysfagia, obłożony język, ból pleców, uczucie gorąca, ból w klatce piersiowej nie pochodzący od serca, nietypowy smak produktu leczniczego, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej MB we krwi, obniżenie odcinka ST w elektrokardiogramie, nieprawidłowości dotyczące odcinka ST-T w elektrokardiogramie, zwiększone stężenie troponiny

5.2. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania NEPA (palonosetronu i netupitantu w jednym preparacie), opublikowanych na stronach internetowych (wyszukiwanie przeprowadzono 18.01.2018 r.):

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

Nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania netupitantu w połączeniu z palonosetronem w ramach jednego preparatu na stronie URPL, EMA, FDA oraz MHRA, ani też zestawień zdarzeń niepożądanych zgłaszanych na stronie MHRA.

6. Finansowanie ze środków publicznych

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2017.129), obecnie finansowane w profilaktyce przeciwwymiotnej ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje czynne: aprepitantum, netupitantum +palonosetronum, ondansetronum, thiethylperazinum, dexamethasonum.

Wyżej wymienione substancje czynne finansowane są w ramach dwóch załączników z WLR:

- Załącznik A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym;
- Załącznik C 1. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Tabela 24. Substancje czynne finansowane w profilaktyce przeciwwymiotnej

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	WLF	Poziom odpłat.	WDŚ	Wskazania objęte refundacją	Pozarejestracyjne wskazania objęte refundacją
Załącznik C 1. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Netupitantum + Palonosetronum	Akynzeo, kaps. twarde, 300+0,5 mg (1 szt.)	5909991246563	1154.0, Netupitant, palonosetron	280,80	294,84	294,84	bezpłatny	0	W ramach załącznika C.0.16 - nudności i wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny w dawce ≥ 50 mg/m ² – profilaktyka	-
Aprepitantum	Emend, kaps. twarde, 125 mg, 80 mg; (3 kaps.)	5909990007387	1114.0, Aprepitant	199,80	209,79	209,79	bezpłatny	0	W ramach załącznika C.0.12 - Wczesne albo opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny w dawce >70 mg/m ² – profilaktyka	-
Załącznik A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Aprepitantum	Emend, kaps. twarde, 125 mg, 80 mg; (3 kaps.)	5909990007387	8.0, Leki przeciwwymiotne - inne - aprepitant	199,80	227,53	227,53	ryczałt	3,20	Wczesne albo opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny w dawce >70 mg/m ² – profilaktyka	wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu - profilaktyka
Ondansetronum	Atossa, tabl. powł., 8 mg (10 szt.)	5909990744510	7.1, Leki przeciwwymiotne - antagoniści receptora	34,56	44,23	44,23	ryczałt	3,20	Nowotwory złośliwe	-

			serotoninowego – postaci do podawania doustnego							
Ondansetronum	Ondansetron Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4 mg (10 szt.)	5909990777044	7.1, Leki przeciwwymiotne - antagoniści receptora serotoninowego – postaci do podawania doustnego	12,96	18,74	18,74	ryczałt	3,20	Nowotwory złośliwe	-
Ondansetronum	Ondansetron Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 8 mg (10 szt.)	5909990777150	7.1, Leki przeciwwymiotne - antagoniści receptora serotoninowego – postaci do podawania doustnego	16,20	24,95	24,95	ryczałt	3,20	Nowotwory złośliwe	-
Ondansetronum	Setronon, tabl. powł., 8 mg (10 szt.)	5909990994717	7.1, Leki przeciwwymiotne - antagoniści receptora serotoninowego – postaci do podawania doustnego	34,56	44,23	44,23	ryczałt	3,20	Nowotwory złośliwe	-
Ondansetronum	Zofran, czopki, 16 mg (2 szt.)	5909990810529	7.1, Leki przeciwwymiotne - antagoniści receptora serotoninowego – postaci do podawania doustnego	52,33	64,95	64,95	ryczałt	3,20	Nowotwory złośliwe	-
Ondansetronum	Zofran, tabl. powł., 4 mg (10 szt.)	5909990001811	7.1, Leki przeciwwymiotne - antagoniści receptora serotoninowego – postaci do podawania doustnego	31,86	38,58	22,12	ryczałt	19,66	Nowotwory złośliwe	-
Ondansetronum	Zofran, syrop, 4 mg/5 ml (50 ml)	5909990810611	7.1, Leki przeciwwymiotne - antagoniści receptora serotoninowego – postaci do podawania doustnego	37,80	44,82	22,12	ryczałt	25,9	Nowotwory złośliwe	-

Ondansetronum	Zofran, tabl. powl., 8 mg (10 szt.)	5909990001910	7.1,	49,84	60,27	44,23	ryczałt	19,24	Nowotwory złośliwe	-
Ondansetronum	Zofran Zydis, liofilizat doustny, 4 mg (10 szt.)	5909990887910	7.1,	31,86	38,58	22,12	ryczałt	19,66	Nowotwory złośliwe	-
Ondansetronum	Zofran Zydis, liofilizat doustny, 8 mg (10 szt.)	5909990888016	7.1,	49,84	60,27	44,23	ryczałt	19,24	Nowotwory złośliwe	-
Thiethylperazinum	Torecan, tabl. powl., 6.5 mg (50 szt.)	5909990242511	206.2, Leki przeciwhistaminowe o działaniu przeciwwymiotnym - tietyloperazyna – postaci do podawania doustnego	18,54	24,86	24,86	ryczałt	3,2	Nowotwory złośliwe	-
Thiethylperazinum	Torecan, tabl. powl., 6.5 mg (50 szt.)	5909990242511	206.2, Leki przeciwhistaminowe o działaniu przeciwwymiotnym - tietyloperazyna – postaci do podawania doustnego	18,54	24,86	24,86	30%	7,46	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	-
Thiethylperazinum	Torecan, czopki, 6.5 mg	5909990242610	206.2, Leki przeciwhistaminowe o działaniu przeciwwymiotnym - tietyloperazyna – postaci do podawania doustnego	9,59	13,58	13,58	ryczałt	3,20	Nowotwory złośliwe	-
Thiethylperazinum	Torecan, czopki, 6.5 mg	5909990242610	206.2, Leki przeciwhistaminowe o działaniu przeciwwymiotnym -	9,59	13,58	13,58	30%	4,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	-

			tetyloperazyna – postaci do podawania doustnego							
dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg (20 szt.)	5909991297763	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	254,88	286,81	286,81	ryczałt	28,44	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji**	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL
dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg (20 szt.)	5909991297480	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	50,98	63,37	60,45	ryczałt	8,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji**	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL
dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg (20 szt.)	5909991297633	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	101,95	120,90	120,90	ryczałt	11,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji**	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL
dexamethasonum	Pabi- Dexamethason, tabl., 1 mg (20 szt.)	5909990170517	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	17,06	22,09	15,11	ryczałt	10,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji**	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; <2>nowotwory złośliwe -

											premedykacja
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--------------

UCZ - urzędowa cena zbytu; CE - cena detaliczna; WLF – wysokość limitu finansowania; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy;

*Wskazania rejestracyjne preparatu Torecan (czopki, tabletki): „Tietyloperazyna jest stosowana w leczeniu i zapobieganiu nudnościom, wymiotom i zawrotom głowy. Tietyloperazyna skutecznie hamuje i zapobiega nudnościom i wymiotom po zabiegach chirurgicznych, chemioterapii przeciwnowotworowej, radioterapii lub leczeniu lekami o działaniu wymiotnym, (opiaty, a kaloidy sporyszu, teofilina), urazach czaszki i mózgu, w nadciśnieniu wewnątrzczaszkowym, migrenie i kinetozach, w moczniczy oraz zaburzeniach żołądkowo-jelitowych, wątroby i dróg żółciowych. Preparat Torecan stosuje się w leczeniu zawrotów głowy w chorobie Meniere’a i innych zaburzeniach błędnokowych, po wstrząśnięciu mózgu, zespole po wstrząśnięciu mózgu i miażdżycy naczyń mózgowych. W zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów po chemioterapii tietyloperazyna jest skuteczna w przypadku chemioterapeutyków o łagodnym do umiarkowanym działaniu wymiotnym (fluorouracyl, doksorubicyna), natomiast w przypadku leków o silnym działaniu wymiotnym (cisplatina) jest stosunkowo nieskuteczna”.

**Wskazania rejestracyjne preparatu Dexamethasone KRKA i Pabi-Dexamethason odpowiednio: „Choroby dermatologiczne - Pęcherzyca zwykła. Zaburzenia autoimmunologiczne i choroby reumatyczne - Zapalenie mięśni. Choroby hematologiczne - Idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych. Choroby onkologiczne - Przerzutowy ucisk rdzenia kręgowego. Profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną wraz z innymi środkami przeciwwymiotnymi. Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfocytowej, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami”. i „Choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami. Pomocniczo w kontroli obrzęku mózgu”.

6.2. Wydatki płatnika publicznego

Ze względu na brak szczegółowych danych nie było możliwe oszacowanie populacji dorosłych pacjentów kwalifikujących się do profilaktyki przeciwwymiotnej po zastosowaniu silnie emetogenicnej chemioterapii z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu.

Opierając się na liczbie pacjentów, u których zrefundowano aprepitantum i jednocześnie zastosowano schemat doksorubicyna + cyklofosfamid, oszacowano minimalny wydatek płatnika publicznego (scenariusz minimalny). Natomiast wykorzystując całkowitą liczbę pacjentów, u których zrefundowano chemioterapię z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin w skojarzeniu z cyklofosfamidem, oszacowano maksymalny wydatek płatnika publicznego (scenariusz maksymalny).

Tabela 25. Wydatki płatnika publicznego w rocznym horyzoncie czasowym (scenariusz nowy)

Scenariusze	Wydatki płatnika publicznego (PLN)
Scenariusz minimalny	230 270
Scenariusz maksymalny	4 649 922

Mając na uwadze brak możliwości precyzyjnego oszacowania populacji docelowej, podano przedział w jakim mogą mieścić się potencjalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją netupitantu i palonosetronu we wskazaniu „wczesne lub opóźnione wymioty u dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu - profilaktyka”. Wydatki płatnika publicznego mieszczą się w przedziale od 230 270 PLN do 4 649 922 PLN.

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), pismem z dnia 5 stycznia 2018 r. znak PLA.4604.4.2018 Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych substancji czynnych:

- **netupitantum+palonosetronum**

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: „Wczesne lub opóźnione wymioty u dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu - profilaktyka”.

Produkt Akynzeo (netupitantum+palonosetronum) w w/w wskazaniu nie były przedmiotem oceny w Agencji.

W ramach niniejszego opracowania dokonano następujących czynności:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianej technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii medycznej;

- weryfikację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie dostępnych danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Problem zdrowotny

Najczęstszą przyczyną nudności i wymiotów są przyjmowane leki i toksyny. U chorych na nowotwory nudności i wymioty są uciążliwym objawem samej choroby lub niepożądanym działaniem leczenia. Najwyższy potencjał emetogenny spośród chemioterapeutyków wykazują: cisplatyna $\geq 50\text{mg/m}^2$, cyklofosfamid $>1500\text{mg/m}^2$, dakarbazyna i karmustyna $>250\text{mg/m}^2$, chlormetyna (mechlometamina) i streptozocyna oraz połączenie antybiotyku z grupy antracyklin z cyklofosfamidem.

Ze względu na czas wystąpienia nudności i wymiotów związanych z podaniem chemioterapii, zostały one podzielone na trzy grupy:

- Ostre (wczesne) - występujące w ciągu pierwszych 24 godzin, zwykle w ciągu kilku minut do kilku godzin, po zastosowaniu chemioterapii
- Późne - występujące po upływie 24 godzin od zastosowania chemioterapii i zwykle utrzymujące się przez 3-6 dni
- Wyprzedzające - występujące przed kolejnym zastosowaniem chemioterapii

W przypadku chemioterapii nudności i wymioty występują, w zależności od zastosowanego schematu, u około 70-80% chorych, którzy nie otrzymują profilaktycznego leczenia przeciwwymiotnego. Leki o wysokim potencjale emetogennym jak cisplatyna $\geq 50\text{mg/m}^2$, cyklofosfamid $>1500\text{mg/m}^2$, dakarbazyna i karmustyna $>250\text{mg/m}^2$, chlormetyna (mechlometamina) i streptozocyna wywołują wymioty typu ostrego u ponad 90% chorych. Większa predyspozycja do występowania nasilonych nudności i wymiotów oraz mniejsza skuteczność leczenia zapobiegawczego dotyczą chorych w młodszym wieku i kobiet oraz osób z wywiadem choroby lokomocyjnej.

Głównym celem terapii jest zapobieganie wystąpieniu nudności i wymiotów polegające na stosowaniu profilaktyki przed rozpoczęciem chemioterapii i radioterapii. Przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom typu późnego polega na dobrej kontroli nudności i wymiotów typu ostrego.

Do podstawowych leków o działaniu antyemetogennym zalicza się:

- inhibitory receptora serotoniny (5HT₃RA): dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron, palonosetron;
- inhibitory receptora neurokininy-1 (NK₁RA): aprepitant;
- kortykosteroidy: deksametazon, metyloprdenizolon;
- leki uzupełniające: leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora D₂, pochodne fenotiazyny, pochodne butyrofenonu, leki przeciwhistaminowe i benzodiazepiny.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono 7 wytycznych klinicznych, różnych organizacji lub towarzystw naukowych odnoszących się do profilaktyki i leczenia nudności i wymiotów związanych z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu u dorosłych pacjentów:

- wytyczne utworzone przy współpracy dwóch organizacji międzynarodowych *MASCC/ESMO* z 2016 roku (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer, European Society for Medical Oncology*),
- wytyczne amerykańskie *NCCN* z 2017 roku (*National Comprehensive Cancer Network*),
- aktualizacja wytycznych amerykańskich *ASCO* z 2017 roku (*American Society of Clinical Oncology*),
- wytyczne kanadyjskie *OSCCD* z 2015 roku (*The Ontario Steering Committee For Cancer Drugs*),
- wytyczne brytyjskie *NHS* z 2014 roku (*National Health Service*),
- wytyczne *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej* z 2013 roku,
- wytyczne kanadyjskie *CCO* z 2013 roku (*Cancer Care Ontario*).

W prawie wszystkich publikacjach (poza wytycznymi NHS z 2014 r. oraz OSCCD z 2015 r.) podkreślono przeklasyfikowanie schematu antracyklina-cyklofosfamid (AC) z kategorii o umiarkowanym działaniu emetogennym do kategorii o silnym działaniu emetogennym.

W profilaktyce i leczeniu nudności i wymiotów u pacjentów stosujących antybiotyki z grupy antracyklin i chemioterapię cyklofosfamidem, opisane wytyczne kliniczne rekomendują zastosowanie:

- schematów trójlekowych obejmujących połączenie leków z grup antagonistów receptora 5-HT₃, antagonistów receptora NK₁ oraz deksametazonu.
- schematów czterolekowych, w których do kombinacji leków z wymienionych powyżej grup farmaceutycznych, zaleca się dołączenie olanzapiny.

Schemat palonosetron + netupitant (NAPA) rekomendowany jest we wnioskowanym wskazaniu przez organizacje: MASCC/ESMO 2016, NCCN 2017, ASCO 2017 przy czym wytyczne wskazują, że w praktyce klinicznej NAPA stosowany jest w połączeniu z deksametazonem.

Pozostałe organizacje (PTOK 2015, OSCCD 2015, CCO 2013 oraz NHS 2014) w swoich rekomendacjach nie wymieniły schematu netupitant + palonosetron. Należy jednak nadmienić, wszystkie organizacje rekomendowały zastosowanie antagonistów receptora NK₁ i 5-HT₃ do których należy netupitant i palonosetron. Szczegółowy opis poszczególnych rekomendacji opisano w rozdz. 4.1.).

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych, z czego większość to rekomendacje pozytywne z ograniczeniami. Ograniczenia dotyczą głównie populacji pacjentów stosujących chemioterapię o umiarkowanym działaniu wymiotnym, większość rekomendacji zaleca finansowanie tylko w profilaktyce nudności i wymiotów po zastosowaniu chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym (2 rekomendacje wymieniają wprost schemat AC).

Wyniki analizy klinicznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo NEPA (netupitant/palonosetron) u pacjentów mających otrzymać chemioterapię złożoną z antybiotyków z grupy antracyklin i cyklofosfamid). Badanie opisano w dwóch publikacjach:

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

Warto nadmienić, iż w/w badanie było jedynym badaniem rejestracyjnym dla wskazania „zapobieganie ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym działaniu wymiotnym”, ponieważ ówczesne wytyczne klasyfikowały połączenie antracykliny z cyklofosfamidem jako leczenie o umiarkowanym potencjale emetogennym. Aktualnie schemat ten zaliczany jest do grupy leków o silnym działaniu wymiotnym, w związku z czym badanie to spełniało kryteria włączenia do przeglądu systematycznego dla niniejszego raportu (patrz także 2.2.1.1Przedmiotowe wskazanie).

Skuteczność

Zarówno po 1 cyklu chemioterapii jak i w kolejnych cyklach badania, NEPA wykazał istotną statystycznie wyższość nad PALO w zakresie odpowiedzi całkowitej w opóźnionej fazie (25-120 h): odsetek CR w ramieniu NEPA wynosił 76,9%, a po stronie PALO 69,5%. W fazie przedłużonej badano tylko odpowiedź ogólną (0-120 h), która wyniosła 80,3 vs 66,7, 83,8 vs 70,3 oraz 83,8 vs 74,6 odpowiednio po 2, 3 i 4 cyklu (p<0,0001).

NEPA wykazała istotną statystycznie wyższość nad PALO w zakresie CR podczas ostrej i ogólnej fazy oraz większości pozostałych drugorzędowych punktów końcowych: brak wymiotów w poszczególnych fazach oraz brak znaczących nudności i całkowita ochrona w fazie opóźnionej i ogólnej.

W kolejnych cyklach 2-4 rozszerzonej fazy badania NEPA także wykazał istotną statystycznie wyższość nad PALO w zakresie profilaktyki wymiotów i znaczących nudności.

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

Bezpieczeństwo

Porównywane interwencje charakteryzowały się zbliżonym profilem bezpieczeństwa. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 76% badanych, którzy przyjęli NEPA oraz u 70% po stronie PALO po 1 cyklu. Nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Typ oraz odsetek najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych ($\geq 5\%$) w fazie rozszerzonej badania był podobny w obu analizowanych ramionach. Do zdarzeń tych należały m.in. neutropenia, łysienie i leukopenia.

Według informacji zwartych w ChPL Akynzeo częstymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas stosowania produktu były ból głowy (3,6%), zaparcia (3,0%) oraz zmęczenie (1,2%). Żadne z tych zdarzeń nie miało ciężkiego charakteru.

Finansowanie ze środków publicznych

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2017.129), obecnie finansowane w profilaktyce przeciwwymiotnej ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje czynne: aprepitantum, netupitantum +palonosetronum, ondansetronum, thiethylperazinum, dexamethasonum (patrz Tabela 24. Substancje czynne finansowane w profilaktyce przeciwwymiotnej).

Stanowisko ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski opowiedział się za finansowaniem ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu, zwracając uwagę na potwierdzoną skuteczność technologii w badaniu pierwotnym. W opinii Profesora dodatkową korzyścią ze stosowania netupitatu/palonosetronu jest to, iż jest przyjmowany w pojedynczej dawce przed chemioterapią, natomiast technologia alternatywna – aprepitant – wymaga podawania przez 3 dni.

8. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne	
ASCO 2017	Hesketh P, Kris MG, Basch E et al. (2017) Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update, Journal of Clinical Oncology.
CCO 2013	Antiemetic Working Group, Antiemetic Report Clinical Evidence for Recommendation (2013).
MASCC/ESMO 2016	Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J et al. (2016) MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients, Annals of Oncology.
NCCN 2017	Berger M, Ettinger D, Aston J et al. (2017) NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology Antiemesis, version 2.2017.
NHS 2014	Clinical Guideline for the use of Anti-emetics for the Prevention and Treatment of Chemotherapy induced Emesis (2014).
OSCCD 2015	Antiemetics for Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) (2015), The Ontario Steering Committee for Cancer Drugs Recommendations and Reasons.
PTOK 2013	Potemski P, Krzakowski M, Duchnowska R et al. (2013) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Leczenie wspomagające.
Rekomendacje refundacyjne	
AWMSG 2016	Zorginstituut Nederland, GVS rapport 16/16 netupitant/palonosetron (Akynzeo®). 2016
HAS 2017	Brief summary of the transparency committee opinion, Akynzeo (palonosetron + netupitant), Haute Autorité de Santé 2017
IQWiG 2015	IQWiG Reports – Commission No. A15-28 Netupitant/palonosetron – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1. 2015
PBAC 2015	November 2015 PBAC Meeting-Positive recommendations http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2015-11/positive-recommendations-2015-11.pdf
SMC 2015	Netupitant/palonosetron 300mg/0.5mg, hard capsule (Akynzeo) SMC No. (1109/15); Scottish Medicines Consortium
Zorginstituut	Zorginstituut Nederland, GVS rapport 16/16 netupitant/palonosetron (Akynzeo®). 2016

Nederland 2016	
Badania włączone do przeglądu	
Aapro 2014	Aapro M. et al., A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy, <i>Annals of Oncology</i> 25: 1328–1333, 2014.
Aapro 2017	Aapro M. et al., NEPA, a fixed oral combination of netupitant and palonosetron, improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) over multiple cycles of chemotherapy: results of a randomized, double-blind, phase 3 trial versus oral palonosetron, <i>Support Care Cancer</i> (2017) 25:1127–1135.
Inne	
ChPL Akynzeo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Akynzeo http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL (dostęp w dniu 16.01.2018)
EPAR Akynzeo	Assessment report http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB (dostęp 18.01.2018)
AWA OT.4350.18. 2016	AWA dotycząca leku Akynzeo (netupitant + palonosetron) we wskazaniu: do stosowania u dorosłych pacjentów wymagających profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatinę w dawce równej lub wyższej niż 50mg/m ² .

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Strategia wyszukiwania – PubMed (data wyszukiwania: 11.01.2018 r.)

#14 Search (((("Vomiting"[Mesh]) OR vomiting[Title/Abstract]) OR emesis[Title/Abstract]) OR vomit*[Title/Abstract])) AND (((("netupitant, palosentron drug combination" [Supplementary Concept]) OR akynzeo[Title/Abstract]) OR netupitant - palosentron[Title/Abstract])	12
#13 Search (("netupitant, palosentron drug combination" [Supplementary Concept]) OR akynzeo[Title/Abstract]) OR netupitant - palosentron[Title/Abstract]	13
#12 Search netupitant - palosentron[Title/Abstract]	0
#11 Search akynzeo[Title/Abstract]	6
#10 Search "netupitant, palosentron drug combination" [Supplementary Concept]	10
#9 Search (((("Vomiting"[Mesh]) OR vomiting[Title/Abstract]) OR emesis[Title/Abstract]) OR vomit*[Title/Abstract])	77324
#8 Search vomit*[Title/Abstract]	61705
#7 Search emesis[Title/Abstract]	6135
#6 Search vomiting[Title/Abstract]	59410
#5 Search "Vomiting"[Mesh]	28908

Strategia wyszukiwania – Embase (data wyszukiwania: 11.01.2018 r.)

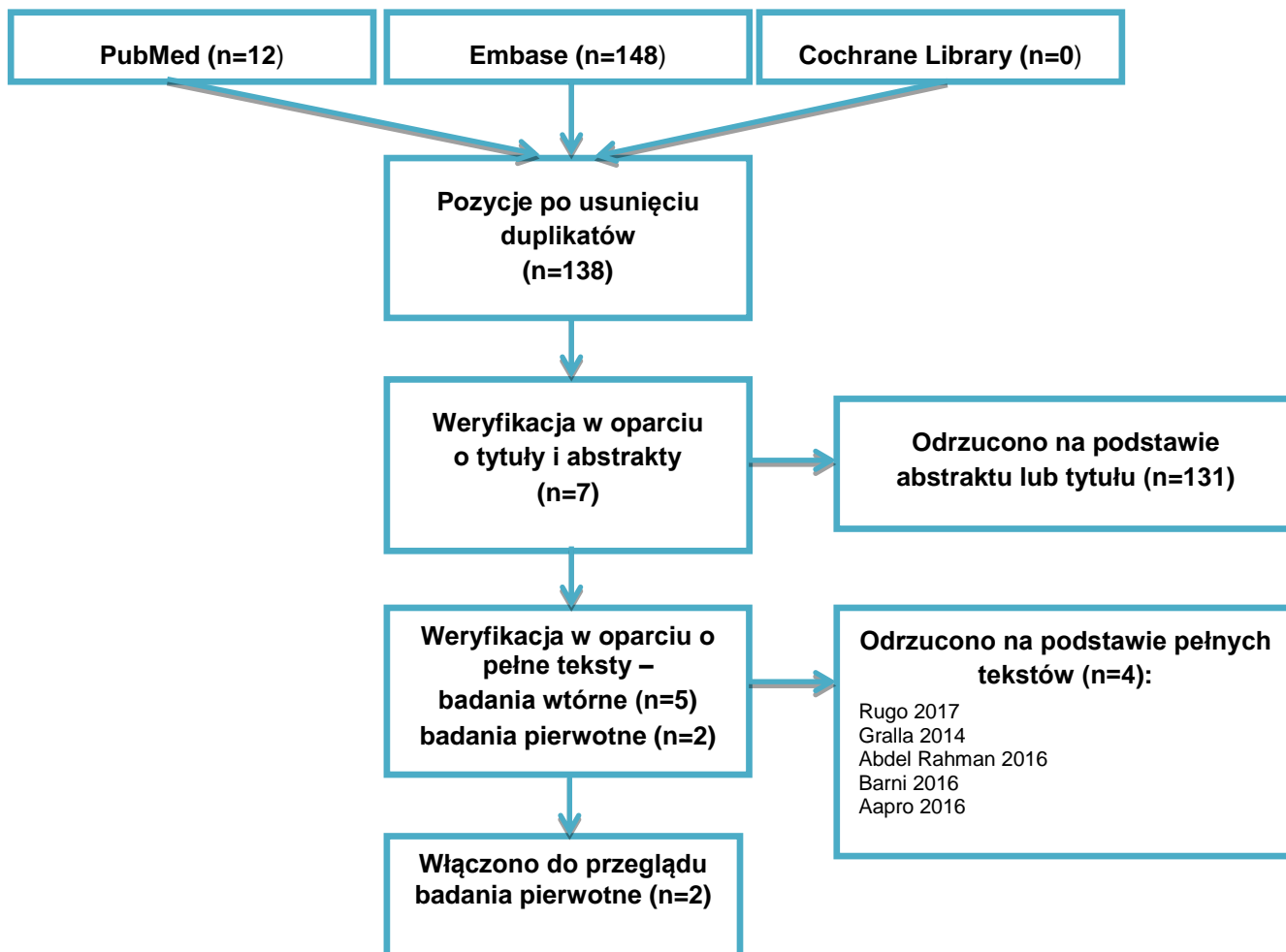
#1	exp vomiting/	163443
#2	vomiting.ab,kw,ti.	91784
#3	emesis.ab,kw,ti.	9427
#4	"vomit*".ab,kw,ti.	95567
#5	1 or 2 or 3 or 4	207230
#6	exp netupitant plus palonosetron/	74
#7	akynzeo.ab,kw,ti.	7
#8	netupitant plus palonosetron.ab,kw,ti.	3
#9	netupitant	173
#10	palonosetron	1049
#11	#9 and #10	139
#12	6 or 7 or 8 or 11	172
#13	5 and 12	148

Strategia wyszukiwania – Cochrane Library (data wyszukiwania: 11.01.2018 r.)

#1	MeSH descriptor: [Vomiting] explode all trees	4726
#2	"vomiting":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25557
#3	"emesis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2280
#4	#1 and #2 and #3	905
#5	akynzeo:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2

#6	netupitant:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	40
#7	palosentron:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#8	#6 and #7	0
#9	#5 and #8	0
#10	#4 and #5	0

9.2. Diagram PRISMA



9.3. Publikacje wykluczone z wyszukiwania na podstawie pełnych tekstów

Badanie	Dane bibliograficzne	Przyczyna
Gralla 2014	Gralla R.J., Bosnjak S.M., Hontsa A. et.al., A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy, <i>Annals of Oncology</i> 25: 1333–1339, 2014.	Brak stosowania analizowanego w niniejszym raporcie schematu AC.
Barni 2016	Barni S., Petrelli F., Cabiddu M., Cardiotoxicity of antiemetic drugs in oncology: An overview of the current state of the art, <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> 102 (2016) 125–134.	Praca nie wносиła dodatkowych informacji.
Abdel Rahman 2016	Abdel-Rahman O., Neurokinin-1 inhibitors in the prevention of nausea and vomiting from highly emetogenic chemotherapy: a network meta-analysis, <i>The Adv Med Oncol</i> 2016, Vol. 8(5) 396–406.	Do metaanalizy dla oceny NEPA włączono tylko badanie <i>Gralla 2014</i> , które nie obejmowało analizowanego schematu chemioterapii AC.
Rugo 2017	Rugo H., Rossi G., Rizzi G., Aapro M., Efficacy of NEPA (netupitant/palonosetron) across multiple cycles of chemotherapy in breast cancer patients: A subanalysis from two phase III trials, <i>The Breast</i> 33 (2017) 76e82.	Praca nie wносиła dodatkowych danych na temat skuteczności NEPA w omawianym wskazaniu.
Aapro 2016	Aapro M. et al. Safety of an Oral Fixed Combination of Netupitant and Palonosetron (NEPA): Pooled Data From the Phase II/III Clinical Program, <i>The Oncologist</i> 2016;21:494–502.	Do analizy bezpieczeństwa NEPA włączono wyniki pacjentów, którzy stosowali pozarejestryjne dawki leku.