

ANALIZA KLINICZNA

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

Wersja 1.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	6
1. WSTĘP.....	14
1.1. Cel analizy klinicznej	14
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego	14
1.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów	14
2. PROBLEM ZDROWOTNY	15
2.1. Definicja.....	15
2.2. Patogeneza	15
2.3. Nudności i wymioty po chemioterapii (CINV).....	17
2.3.1. Typy reakcji wymiotnych	17
2.3.2. Potencjał emetogenny cytostatyków	19
2.4. Epidemiologia.....	20
2.5. Wpływ na jakość życia	20
2.6. Interwencje stosowane w zapobieganiu i leczeniu CINV.....	22
2.6.1. Antagoniści receptora serotoninowego	22
2.6.2. Antagoniści receptora NK-1	23
2.6.3. Antagoniści receptora dopaminowego	23
2.6.4. Kortykosteroidy	23
2.6.5. Inne leki.....	23
2.6.6. Postępowanie ratunkowe	24
3. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH SUBSTANCJI.....	25
3.1.1. Netupitant/palonosetron	25
3.1.2. Ondansetron	27
3.1.3. Aprepitant.....	30
3.1.4. Deksametazon	32
4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	35
4.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	35
4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej.....	35
4.2.1. Przeszukanie dla NEPA + DEX.....	36
4.2.2. Przeszukanie dla OND + DEX	37
4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	39

4.3.1.	Strategia wyszukiwania.....	39
4.3.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	40
4.3.3.	Selekcja odnalezionych publikacji.....	40
4.3.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych	41
4.4.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	42
4.5.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	42
4.6.	Analiza statystyczna wyników	42
4.6.1.	Porównanie bezpośrednie.....	42
4.6.2.	Porównanie pośrednie	43
5.	WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	44
5.1.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	44
5.1.1.	Przeszukanie dla NEPA + DEX.....	44
5.1.2.	Przeszukanie dla OND + DEX	45
5.2.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej	46
5.2.1.	Badanie dla NEPA + DEX.....	46
5.2.2.	Badania oceniające porównanie APR + OND + DEX i OND + DEX	47
5.3.	Analiza homogeniczności.....	48
5.3.1.	Metodyka	48
5.3.2.	Populacja	50
5.3.3.	Schematy zapobiegające CINV.....	52
5.3.4.	Wyniki dla wspólnej grupy referencyjnej (APR + OND + DEX)	54
5.3.5.	Podsumowanie.....	55
6.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	56
6.1.	Skuteczność terapii	56
6.1.1.	Porównanie bezpośrednie NEPA + DEX vs APR + OND + DEX	56
6.1.2.	Porównanie pośrednie NEPA + DEX vs OND + DEX	59
6.2.	Bezpieczeństwo terapii	62
6.2.1.	Porównanie bezpośrednie NEPA + DEX vs APR + OND + DEX	62
6.2.2.	Porównanie pośrednie NEPA + DEX vs OND + DEX	63
7.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	66
8.	WNIOSKI	71
9.	OGRANICZENIA.....	72
10.	OPRACOWANIA WTÓRNE	73
11.	DYSKUSJA	76

12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU.....	80
13. BIBLIOGRAFIA	81
14. SPIS TABEL	88
15. SPIS RYSUNKÓW.....	90
16. ANEKS	91
16.1. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach informacji naukowej.....	91
16.2. Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad.....	94
16.3. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej.....	95
16.3.1. Badanie dla interwencji	95
16.3.2. Badania do porównania pośredniego.....	97
16.4. Definicje punktów końcowych stosowane w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	107
16.5. Sposób raportowania zdarzeń niepożądanych.....	108
16.6. Zestawienie wyników porównań bezpośrednich i pośrednich	109
16.7. Szczegółowe wyniki analiz dla komparatorów	111
16.7.1. Skuteczność.....	111
16.7.2. Bezpieczeństwo	114
16.7.3. Wykresy leśne.....	119
16.8. Komunikaty MHRA i EMA (szczegółowe zestawienie zdarzeń niepożądanych).....	130
16.9. Badania w toku.....	133
16.10. Badania wykluczone z analizy.....	134

INDEKS SKRÓTÓW

5-HT3 RA	Antagonista receptorów serotoninowych
AE	Zdarzenie lub zdarzenia niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine transaminase</i>)
ANC	Całkowita liczba neutrofilów (<i>Absolute neutrophil count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APR	Aprepitant
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>American Society of Clinical Oncology</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Aspartate aminotransferase</i>)
bd	Brak danych
bid	Lek podawany 2 razy dziennie (<i>Bis in die</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (<i>Committee on Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CINV	Nudności i wymioty indukowane chemioterapią (<i>Chemotherapy induced nausea and vomiting</i>)
CIS	Cisplatyna
CP	Całkowita kontrola nudności i wymiotów (<i>Complete control/protection</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete response</i>)
CS	Kortykosteroid
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
CTZ	Chemoreceptorowa strefa wyzwalająca (<i>Chemoreceptor trigger zone</i>)

d	Dzień/dni
DEX	Deksametazon (<i>Dexamethasone</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
FDA	Agencja ds. Leków i Produktów Spożywczych w Stanach Zjednoczonych (<i>United States Food and Drug Administration</i>)
FLIE	Skala stosowana do oceny wpływu nudności na codzienne czynności (<i>Functional Living Index-Emesis</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
h	Godzina(y) (<i>Hour(s)</i>)
HEC	Chemioterapia o wysokim potencjale emetogennym (<i>High emetogenic chemotherapy</i>)
HEC AC	Chemioterapia o wysokim potencjale emetogennym, zawierająca antracykliny i cyklofosfamid
HEC CIS	Chemioterapia o wysokim potencjale emetogennym, zawierająca cisplatynę
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to treat</i>)
i.v.	Podanie dożylnie (<i>Intravenous</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LAE	Nieprawidłowość lub nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych traktowane jako zdarzenie niepożądane (<i>Laboratory adverse event(s)</i>)
LEC	Chemioterapia o niskim potencjale emetogennym (<i>Lower emetogenic chemotherapy</i>)
LSAE	Ciężka nieprawidłowość lub nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych traktowane jako zdarzenie niepożądane (<i>Serious laboratory adverse event(s)</i>)
MASCC	Międzynarodowe Stowarzyszenie ds. Leczenia Wspomagającego Nowotworów (<i>Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i>)
MEC	Chemioterapia o średnim potencjale emetogennym (<i>Moderately emetogenic chemotherapy</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
mITT	Analiza zgodna ze zmodyfikowaną intencją leczenia (<i>Modified intention to treat</i>)

n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NCCN	Amerykański panel ekspertów ustalających standardy w onkologii (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NEPA	Kombinacja netupitantu z palonosetronem (łącznie w postaci jednej tabletki)
NETU	Netupitant
NHS	Narodowa Służba Zdrowia w Wielkiej Brytanii (<i>National Health Service</i>)
NICE	Brytyjska Agencja HTA (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NK-1 RA	Antagonista receptora neurokininowego-1
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej – zamiast porównywanej – spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego (efektu szkodliwego) (<i>Number Needed To Harm</i>)
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednej z nich (<i>Number Needed to Treat</i>)
OB	Okres obserwacji
OI	Okres interwencji
OLA	Olanzapina
OND	Ondansetron
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
p	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
PALO	Palonosetron
PK	Punkt końcowy
PLC	Placebo
PLT	Liczba płytek krwi w mm ³
p.o.	Podanie doustne (<i>Per os</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)

RD	Różnica ryzyk (<i>Risk Difference</i>)
RM	Leczenie ratunkowe (<i>Rescue medication</i>)
RTH	Radioterapia (<i>Radiotherapy</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie lub zdarzenia niepożądane (<i>Serious adverse event(s)</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)
ULN	Górna granica normy (<i>Upper limit to norm</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	Wizualna skala analogowa (<i>Visual analogue scale</i>)
WBC	Liczba białych krwinek w mm ³ (<i>White blood cells count</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WLD	Wykaz Leków Dopuszczonych do obrotu na terytorium RP
WLR	Wykaz Leków Refundowanych

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii netupitantem i palonosetronem, zawartych w jednej kapsułce (produkt leczniczy Akynzeo®), stosowanej w skojarzeniu z deksametazonem w profilaktyce nudności i wymiotów u pacjentów dorosłych otrzymujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatynę w dawce równej lub wyższej niż 50 mg/m².

■ Metodyka

Analiza kliniczna przeprowadzona została w oparciu o wyniki badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). W celu odnalezienia odpowiednich doniesień naukowych przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i in.). W ramach analizy klinicznej przeprowadzono dwa oddzielne przeszukania. W pierwszym poszukiwano badań bezpośrednio porównujących NEPA + DEX z komparatorami, drugie natomiast ukierunkowane było na identyfikację prób randomizowanych oceniających OND + DEX względem APR + OND + DEX. Selekcja odnalezionych prac dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku pierwszego przeszukania baz informacji medycznej (dla NEPA + DEX) zidentyfikowano łącznie 123 pozycje bibliograficzne. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 11 pozycji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie RCT (Hesketh 2014), bezpośrednio porównujące NEPA + DEX z APR + OND + DEX, opublikowane w postaci pełnotekstowej oraz w ramach raportu oceniającego produkt leczniczy Akynzeo® wydany przez EMA.

W wyniku drugiego przeszukania baz informacji medycznej (dla OND + DEX umożliwiające porównanie pośrednie) zidentyfikowano łącznie 1079 pozycji bibliograficznych. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej weryfikacji, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 35 pozycji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 6 badań RCT porównujących APR + OND + DEX z OND + DEX, które zostały opisane w 6 pełnotekstowych publikacjach (Hesketh 2003, Chawla 2003, De Wit 2003, Poli-Bigelli 2003, Roila 2009, Schmoll 2006).

Populację w badaniu dotyczącym porównania NEPA + DEX z APR + OND + DEX stanowili pacjenci ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym, niestosujący uprzednio CTH, zakwalifikowani do terapii HEC obejmującej cisplatynę w dawce ≥ 50 mg/m² w monoterapii lub w połączeniu z innymi chemoterapeutykami. Wiarygodność badania oceniono wysoko (4/5 pkt w skali Jadad). W badaniach dla porównania APR + OND + DEX z OND + DEX uczestniczyli pacjenci ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym, którzy zakwalifikowani zostali do terapii HEC obejmującej cisplatynę w dawce wynoszącej ≥ 70 mg/m². Badania zaprojektowano jako randomizowane, podwójnie zaślepienie próby kliniczne, spośród których większość

zaprojektowano w celu wykazania przewagi schematu APR + OND + DEX nad schematem OND + DEX (*superiority*). Wiarygodność badań oceniono wysoko, przyznając dla 3 badań 4/5 pkt w skali Jadad, a dla pozostałych 3 RCT – 5/5 pkt w skali Jadad.

Przeprowadzona analiza homogeniczności w celu oceny możliwości dokonania porównania pośredniego poprzez wspólną grupę referencyjną APR + OND + DEX wykazała, że zidentyfikowane badania są w dużym stopniu spójne pod względem metodyki oraz definicji punktów końcowych. Obserwowano wprawdzie heterogeniczność w zakresie charakterystyki populacji, dotyczącą dawek cisplatinę stosowanej w ramach CTH, aczkolwiek przeprowadzona analiza warstwowa nie wykazała, aby różnice w wielkości dawki cisplatinę (w zakresie >50 mg/m) związane były z różnicami w odpowiedzi na leczenie. Wobec powyższego uznano, że przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem jest zasadne.

■ Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie NEPA + DEX vs APR + OND + DEX

Wykazano istotną statystycznie przewagę NEPA + DEX nad APR + OND + DEX w odniesieniu do:

- całkowitej kontroli nudności i wymiotów, zdefiniowanej jako brak wymiotów, brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego oraz brak znaczących nudności:
 - w fazie ostrej: 97% vs 90%; OR = 3,82 CI_{95%} [1,22; 11,93]; NNT = 14 CI_{95%} [8; 64].

Schemat NEPA + DEX cechował się podobną skutecznością jak schemat APR + OND + DEX w odniesieniu do:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie:
 - w fazie ostrej: 99% vs 95%; OR = 3,67 CI_{95%} [0,75; 17,98],
 - w fazie późnej: 90% vs 89%; OR = 1,18 CI_{95%} [0,54; 2,59],
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 90% vs 87%; OR = 1,34 CI_{95%} [0,64; 2,82],
- całkowitej kontroli nudności i wymiotów, zdefiniowanej jako brak wymiotów, brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego oraz brak znaczących nudności:
 - w fazie późnej: 84% vs 82%; OR = 1,18 CI_{95%} [0,62; 2,25],
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 83% vs 78%; OR = 1,34 CI_{95%} [0,73; 2,47],
- odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów:
 - w fazie ostrej: 99% vs 95%; OR = 3,67 CI_{95%} [0,75; 17,98],
 - w fazie późnej: 92% vs 90%; OR = 1,32 CI_{95%} [0,57; 3,01],
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 91% vs 87%; OR = 1,49 CI_{95%} [0,68; 3,25],
- odsetka pacjentów wolnych od znaczących nudności:
 - w fazie ostrej: 99% vs 94%; OR = 4,22 CI_{95%} [0,88; 20,26],
 - w fazie późnej: 90% vs 88%; OR = 1,27 CI_{95%} [0,59; 2,76],
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 90% vs 86%; OR = 1,43 CI_{95%} [0,68; 2,98],
- odsetka pacjentów niewymagających zastosowania leczenia ratunkowego:
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 99% vs 98%; OR = 1,52 CI_{95%} [0,25; 9,26].

Porównanie pośrednie NEPA + DEX vs OND + DEX

W ramach porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie przewagę NEPA + DEX nad OND + DEX w odniesieniu do:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie:
 - w fazie ostrej: 99% vs 76%; OR = 7,65 CI_{95%} [1,53; 38,10],
 - w fazie późnej: 90% vs 54%; OR = 2,62 CI_{95%} [1,17; 5,87],
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 90% vs 51%; OR = 2,85 CI_{95%} [1,33; 6,12],
- całkowitej kontroli nudności i wymiotów, zdefiniowanej jako brak wymiotów, brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego oraz brak znaczących nudności:
 - w fazie ostrej: 97% vs 69%; OR = 7,64 CI_{95%} [2,37; 24,65],
 - w fazie późnej: 84% vs 47%; OR = 2,46 CI_{95%} [1,24; 4,87],
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 83% vs 44%; OR = 2,53 CI_{95%} [1,33; 4,81],
- odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów:
 - w fazie ostrej: 99% vs 76%; OR = 8,34 CI_{95%} [1,67; 41,70],
 - w fazie późnej: 92% vs 56%; OR = 3,57 CI_{95%} [1,52; 8,40],
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 91% vs 54%; OR = 3,73 CI_{95%} [1,66; 8,35],
- odsetka pacjentów wolnych od znaczących nudności:
 - w fazie ostrej: 99% vs 88%; OR = 6,12 CI_{95%} [1,22; 30,58].

Wyniki analizy bezpieczeństwa**Porównanie bezpośrednie NEPA + DEX vs APR + OND + DEX**

Analiza bezpieczeństwa wskazuje na podobny profil bezpieczeństwa schematów NEPA + DEX oraz APR + OND + DEX. Dla żadnego z analizowanych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Nieznacznie niższa liczba pacjentów stosujących interwencję w porównaniu z komparatorem doświadczyła co najmniej jednego AE (50% vs 53%) oraz AE uznanego za związane z leczeniem (15% vs 19%). Żaden z pacjentów leczonych NEPA, zawierającym netupitant w dawce 300 mg oraz palonosetron 0,5 mg, nie doświadczył ciężkiego AE uznanego za związane z zastosowanym leczeniem, ponadto w analizowanych grupach nie odnotowano przypadków zgonu, jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego (SAE) oraz jakichkolwiek AE prowadzących do przerwania terapii.

Porównanie pośrednie NEPA + DEX vs OND + DEX

Porównanie pośrednie wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą NEPA + DEX a ramieniem OND + DEX, pomimo tego, iż w grupie stosującej NEPA numerycznie niższe było bezwzględne ryzyko wystąpienia AE (50% vs 71%), w tym AE związanego z leczeniem (15% vs 18%). W przeciwieństwie do grupy OND + DEX, w analizowanej grupie stosującej NEPA + DEX nie stwierdzono także przypadków SAE, ponadto z badania nie utracono żadnego pacjenta.

Wnioski końcowe

Netupitant w dawce 300 mg oraz palonosetron w dawce 0,5 mg stosowane w skojarzeniu z deksametazonem są skuteczną i bezpieczną terapią w profilaktyce nudności i wymiotów związanych ze stosowaniem chemioterapii

o wysokim potencjale emetogennym (HEC) zawierającej cisplatynę (CIS) w dawce ≥ 50 mg/m². Analiza wskazuje, że terapia NEPA + DEX jest co najmniej równie skuteczna jak schemat APR + OND + DEX oraz znamienne skuteczniejsza od schematu OND + DEX. Profilaktyka przeciwwymiotna z wykorzystaniem NEPA jest bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów, a zdarzenia niepożądane powodowane przez NEPA + DEX są niespecyficzne i stosunkowo rzadkie.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii netupitantem i palonosetronem, zawartych w jednej kapsułce (produkt leczniczy Akynzeo®) stosowanej w skojarzeniu z deksametazonem w profilaktyce nudności i wymiotów u pacjentów dorosłych otrzymujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym, zawierającą cisplatynę w dawce równej lub wyższej niż 50 mg/m².

1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

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

Populacja docelowa

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

Interwencja

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

Komparator/y

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

Punkty końcowe

- całkowita odpowiedź na leczenie,
- całkowita kontrola nudności i wymiotów,
- kontrola wymiotów,
- kontrola nudności,
- konieczność zastosowania leczenia ratunkowego,
- jakość życia,
- bezpieczeństwo terapii.

1.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wybór komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego.

[1]

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Nudności i wymioty są działaniami niepożądanymi pojawiającymi się po zastosowaniu chemioterapii (CINV) lub radioterapii u pacjentów z chorobami nowotworowymi. Zwykle nie powodują bezpośredniego zagrożenia życia, ale przyczyniają się do obniżenia jakości życia chorego. Najczęściej występującymi objawami związanymi z podawaniem chemioterapii są nudności i wymioty typu ostrego, pojawiające się od kilku minut do kilku godzin od momentu zastosowania chemioterapii. Występują również nudności i wymioty późne, pojawiające się po upływie 24 godzin od rozpoczęcia chemioterapii, zwykle utrzymujące się przez 3–6 dni. [2]

Nasilenie nudności i wymiotów jest ściśle związane z potencjałem emetogennym zastosowanych leków. Obecnie wyróżnia się 4 grupy cytostatyków, z których podawaniem wiąże się określony poziom ryzyka CINV (Rozdz. 2.3.2). Nudności i wymioty pojawiające się po zastosowaniu chemioterapii lub radioterapii wpływają negatywnie na jakość życia pacjentów (Rozdz. 2.4), a także mogą prowadzić do odwodnienia oraz zaburzeń elektrolitowych. Konsekwencją niekontrolowanych nudności i wymiotów, obok zaburzeń elektrolitowych, może być niechęć lub nawet rezygnacja z dalszego leczenia. Znaczące nasilenie dolegliwości może prowadzić do pęknięć przełyku, przepukliny rozworu przełykowego, utraty masy ciała, utraty apetytu, odwodnienia, problemów z koncentracją oraz aspiracyjnego zapalenia płuc. [3–7]

2.2. Patogeneza

Na odruch wymiotny składają się dwa komponenty: somatyczny (nieproduktywne skurcze i wymioty) i autonomiczny (zahamowanie wydzielania żołądkowego, wydzielanie śliny, tachykardia, obkurczanie naczyń krwionośnych skóry, rozszerzenie źrenicy). Reakcja wymiotna powstaje w tzw. ośrodku wymiotnym, który umiejscowiony jest w tworze siatkowym pnia mózgu. W powstawaniu nudności i wymiotów istotną rolę odgrywa również obszar zwany *area postrema* (w języku polskim często tłumaczone jako pole najdalsze), który znajduje się w pniu mózgu, w dnie komory czwartej, gdzie zlokalizowana jest chemoreceptorowa strefa wyzwalająca (CTZ – *chemoreceptor trigger zone*). [6]

Area postrema znajduje się na zewnątrz bariery krew-mózg. W obszarze tym znajdują się głównie receptory dopaminowe typu 2 (D2) i serotoninowe (5-HT3), które są pobudzane przez wysokie stężenia w surowicy substancji emetogennych, takich jak: jony wapnia, mocznik, leki (np. morfina, digoksyna, cytostatyki). *Area postrema* posiada prawdopodobnie połączenia z nerwem błędnym i aparatem przedsionkowym. Włókna nerwu błędnego zawierają również receptory 5-HT3. [8]

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

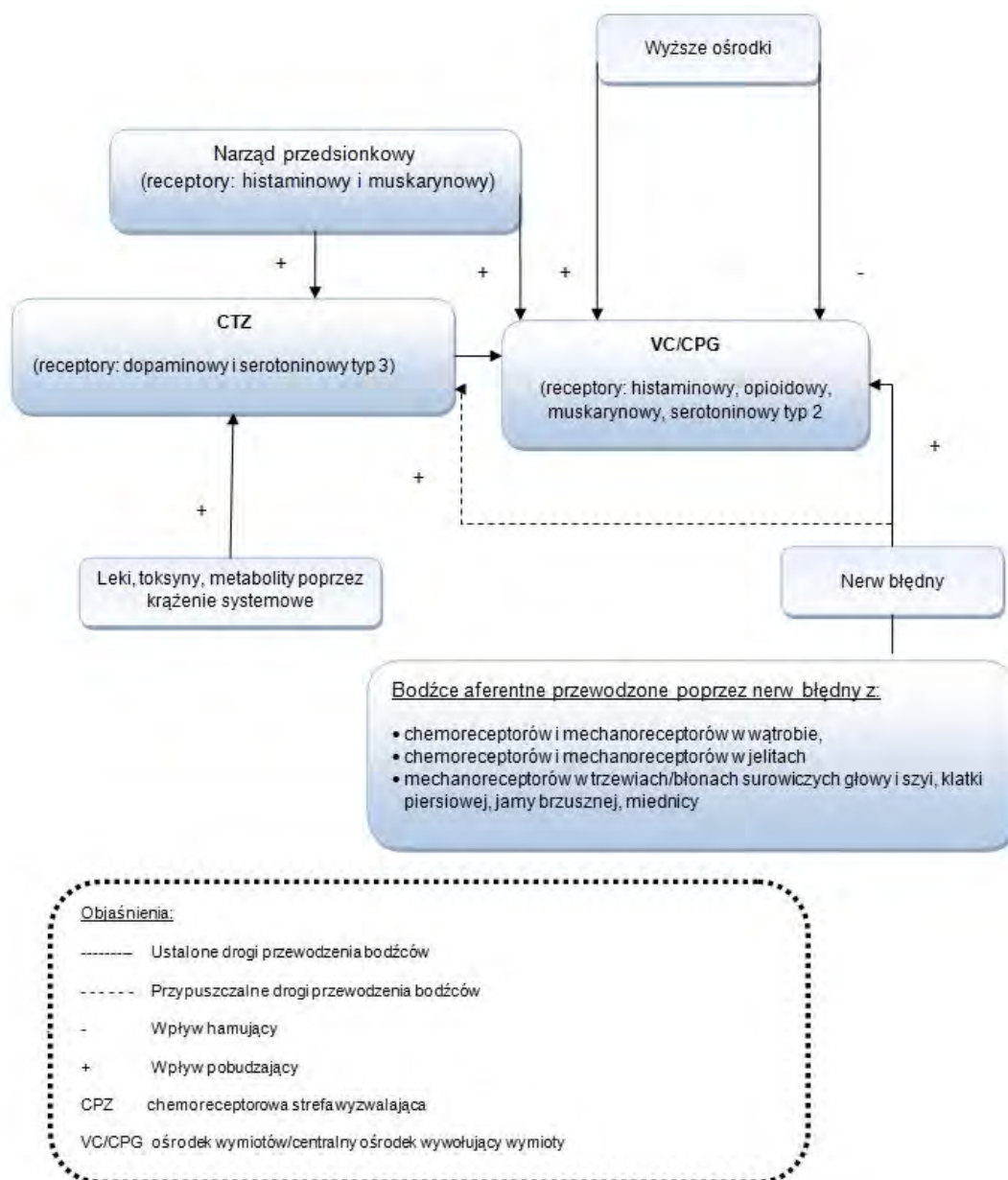
CTZ, zlokalizowana w pniu mózgu (*area postrema*), zawiera głównie receptory serotoninowe typu 3 (5-HT₃) oraz dopaminergiczne (D₂). Ośrodek wymiotny zawiera natomiast receptory histaminowe, muskarynowe, opioidowe i serotoninowe typu 2. Receptory pełnią rolę pośredników w transmisji impulsów do ośrodka wymiotnego przez włókna aferentne. [9]

Odruch wymiotny może być aktywowany przez:

- aferentne neurony trzewne (z krtani, przewodu pokarmowego, narządów śródpiersia),
- aferentne neurony nerwu błędnego,
- aferentne neurony przedsionkowo-komorowe,
- impulsy wzrokowe i korowe,
- impulsy z ośrodka wyzwalającego (CTZ). [6, 10]

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

Rysunek 1.
Schemat dróg przewodzących bodźce wywołujące nudności i wymioty [8]



2.3. Nudności i wymioty po chemioterapii (CINV)

2.3.1. Typy reakcji wymiotnych

Wystąpienie i przebieg reakcji wymiotnych zależy od:

- czynników związanych z rodzajem chemioterapii (rodzaj cytostatyków, dawki leków, stosowane schematy, droga podania),
- czynników związanych z charakterystyką pacjenta (wiek i płeć chorego, wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe, spożywanie alkoholu, współistnienie choroby lokomocyjnej, ciąża, indywidualna wrażliwość, uwarunkowania psychologiczne). [2, 3, 11]

Nudności i wymioty są częściej doświadczane przez kobiety (prawdopodobnie związane jest to z większą wrażliwością na analgetyki opioidowe, cytostatyki i inne leki), chorych z nowotworami przewodu pokarmowego, narządu rodowego, piersi, układu chłonnego i krwiotwórczego, rzadziej natomiast przez pacjentów z nowotworami głowy i szyi oraz płuc. [8]

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

- ostre – pojawiające się już po kilku minutach od rozpoczęcia chemioterapii, najczęściej występują jednak po 1–2 h od rozpoczęcia podawania leku i zwykle ustępują po 24 h (schematy z użyciem m.in. cisplatyny, antracyklin, dakarbazyny),
- późne – występujące w okresie od 24 h. do 5 dni po podaniu chemioterapii, niekiedy jednak utrzymują się nawet przez kilkanaście dni; dotyczą przede wszystkim chorych otrzymujących cisplatynę i cyklofosfamid w wysokich dawkach (brak wcześniejszych nudności i wymiotów typu wczesnego); za opóźniony typ CINV prawdopodobnie odpowiadają inne niż serotonina neurotransmitery, przede wszystkim substancja P, aczkolwiek zaobserwowano korelację między CINV typu ostrego i późnego (w wypadku gorszej kontroli dolegliwości typu ostrego ryzyko nasilonych CINV typu opóźnionego jest większe),
- opóźnione – występujące bez wcześniejszych zdarzeń typu ostrego,
- przedłużone – przybierające formę przetrwałą i utrzymujące się nawet przez kilkanaście dni,
- wyprzedzające (przepowiadające) – wymioty występujące bezpośrednio przed planowanym podaniem cytostatyków, głównie u chorych, u których kontrola CINV w trakcie wcześniejszych kursów chemioterapii była nieskuteczna; ryzyko wystąpienia CINV wyprzedzających jest szczególnie wysokie u pacjentów z chorobą lokomocyjną w wywiadzie. [2, 3, 11, 12]

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

- opornego – niecałkowicie opanowane, niezależnie od zastosowania odpowiedniego postępowania profilaktycznego,
- przebijającego – sporadycznie występujące, niezależnie od wyjściowo obserwowanej względnej skuteczności leków przeciwwymiotnych. [2, 3, 11]

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

Tabela 1.
Intensywność nudności wg kryteriów WHO [2]

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

Tabela 2.
Intensywność wymiotów wg kryteriów WHO [2]

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

2.3.2. Potencjał emetogeny cytotatyków

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

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

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

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

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

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

- wiek (leczenie CINV jest skuteczniejsze w grupie chorych w starszym wieku),
- płeć (u kobiet obserwowane jest większe nasilenie CINV niż u mężczyzn przyjmujących ten sam schemat leczenia),
- spożycie alkoholu (powyżej 80 g alkoholu dziennie spożywane przez dłuższy okres czasu zmniejsza prawdopodobieństwo CINV),
- zła odpowiedź na leczenie przeciwwymiotne w trakcie uprzednio stosowanej chemioterapii zwiększa ryzyko CINV przy kolejnych podaniach chemioterapii,
- choroba lokomocyjna w wywiadzie (wyższe ryzyko wystąpienia CINV),
- dobry stan ogólnej wydolności fizycznej i wysoki poziom motywacji do leczenia (mniejsze ryzyko wystąpienia CINV). [2, 3, 8, 11]

2.4. Epidemiologia

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

W związku z tym podjęto próbę oszacowania wielkości populacji docelowej w oparciu o Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) [13], roczniki statystyczne Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [14] oraz opublikowane w roku 2014 przez Schmidt et al. dane dotyczące udziału poszczególnych typów CTH w populacji europejskiej leczonej lekami cytostatycznymi. [15]

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

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

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

2.5. Wpływ na jakość życia

Nudności i wymioty związane z terapią przeciwnowotworową należą do głównych czynników negatywnie wpływających na jakość życia pacjentów. W badaniach dotyczących oceny działań niepożądanych chemioterapii są one wskazywane przez pacjentów jako jedne z najpoważniejszych i najbardziej uciążliwych dolegliwości (Tabela 5). [16–19]

Tabela 5.
Najbardziej uciążliwe działania niepożądane chemioterapii zdaniem pacjentów [16–19]

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

¹ Na stronie KRN najnowsze dane obejmują rok 2013.

Badanie	N	Uciążliwość AE				
		1	2	3	4	5
De Boer Dennert 1997 ^b	181	Nudności	Utrata włosów	Wymioty	Uczucie stałego zmęczenia	Konieczność przyjmowania zastrzyków
Lindley 1999 ^b	146	Nudności	Utrata włosów	Uczucie stałego zmęczenia	Wymioty	Zmiany w percepcji smaku

1 – oznacza AE uznane przez pacjentów za najbardziej uciążliwe.

a) Przed wprowadzeniem do terapii 5-HT3 RA.

b) Po wprowadzeniu do terapii 5-HT3 RA.

Przed wprowadzeniem do terapii leków przeciwwymiotnych w postaci antagonistów receptora 5-HT3 za najbardziej niepożądany efekt chemioterapii uznawane były wymioty. [16] Zastosowanie setronów pozwoliło na lepszą kontrolę wymiotów, niemniej pomimo pewnej poprawy nadal uznawane są za jedno z najbardziej dokuczliwych dolegliwości zgłaszanych przez chorych po zastosowaniu chemioterapii. Nudności postrzegane są przez pacjentów jako najbardziej dokuczliwe zdarzenia niepożądane chemioterapii, pomimo stosowania leków przeciwwymiotnych. [17–19] Obecnie, w okresie powszechnej dostępności setronów, negatywny wpływ nudności na jakość życia i zmianę sposobu odżywiania oceniany jest wyżej niż w przypadku wymiotów. [20]

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

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

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

Pacjent doświadczył nudności, jeżeli w kontekście danego epizodu na 100 mm skali VAS zaznaczył ≥ 5 mm.

Pacjent doświadczył wymiotów, jeśli zanotował co najmniej jeden epizod.

Nudności i wymioty związane z terapią przeciwnowotworową wpływają nie tylko na efekty metaboliczne oraz jakość życia pacjentów, ale również mogą negatywnie oddziaływać na decyzję pacjenta odnośnie do kontynuacji chemioterapii. Efektem niekontrolowanych CINV może być niechęć, a nawet całkowita rezygnacja pacjenta z leczenia. [4, 7, 21]

Brak adekwatnej profilaktyki CINV może dodatkowo generować wyższe koszty opieki zdrowotnej, wynikające z konieczności hospitalizacji, stosowania dodatkowych interwencji medycznych oraz ogólnego pogorszenia stanu zdrowia. W badaniu przeprowadzonym przez Mayer i wsp. w 2011 roku określono liczbę pacjentów, którzy zgłosili się do szpitalnych oddziałów ratunkowych w stanie Karolina

Północna (USA) w 2008 roku. W sumie odnotowano 37 760 wizyt, odbytych przez 27 644 pacjentów, dotyczących dolegliwości związanych z chorobą nowotworową, z czego 63,2% skutkowało hospitalizacją. Nudności i wymioty znalazły się na czwartym miejscu wśród przyczyn zgłaszania się do oddziałów ratunkowych pacjentów z dolegliwościami spowodowanymi przez chorobę nowotworową i były powodem 2543 wizyt (6,7%). Częściej obserwowano jedynie duszność lub niewydolność oddechową (12,5%), ból w okolicy brzucha (8,1%) oraz ogólne złe samopoczucie (6,8%). [22]

2.6. Interwencje stosowane w zapobieganiu i leczeniu CINV

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

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

Antagoniści receptora serotoniny 5-HT₃ wykazują wysoką skuteczność podczas zapobiegania CINV w fazie ostrej. Ten typ leków wykazuje niższą skuteczność w przypadku zapobiegania CINV w fazie późnej. Z tego powodu do terapii zawierającej 5-HT₃ RA dodano także leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora NK-1 (NK-1 RA), które cechują się skutecznością także w fazie późnej CINV. Opcją w profilaktyce CINV stało się również zastosowanie kombinacji leku z grupy antagonistów receptora serotoniny 5-HT₃ (palonosetronu) oraz leków o działaniu antagonistycznym wobec receptora NK-1 (netupitantu). W grudniu 2014 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA) zatwierdziła dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Akynzeo[®], będącego skojarzeniem netupitantu i palonosetronu, dostępnego w postaci jednej kapsułki. [23]

2.6.1. Antagoniści receptora serotoninowego

Przedstawicielami antagonistów receptora serotoninowego 5-HT₃ (5-HT₃ RA) są: ondansetron, tropisetron, dolasetron oraz granisetron, zaliczane do tzw. setronów I generacji, oraz palonosetron, określany jako preparat II generacji. Leki z grupy 5-HT₃ RA hamują nudności i wymioty związane z działaniem serotoniny uwalnianej w jelicie cienkim przez leki cytostatyczne i radioterapię na drodze blokowania receptorów 5-HT₃ zlokalizowanych centralnie, w obszarze strefy wyzwalającej (*trigger zone*) na dnie komory IV, oraz obwodowo w zakończeniach nerwu błędnego i w splocie śródcieniowym przewodu pokarmowego. Podawane są w postaci dożylniej, doustnej lub doodbytniczej. [2, 8, 24]

2.6.2. Antagoniści receptora NK-1

Netupitant jest wybiórczym antagonistą działającym na ludzkie receptory neurokininowe 1 (NK-1) substancji P. Późne wystąpienie wymiotów jest związane z aktywacją przez substancję P receptorów neurokininy 1 (NK-1). Netupitant hamuje odpowiedź zależną od substancji P. [25] Aprepitant także jest lekiem hamującym wiązanie substancji P z receptorem NK-1. Lek ten stanowi uzupełnienie w stosunku do innych leków przeciwwymiotnych, takich jak setrony, szczególnie w przypadku leczenia nudności późnych. W chwili obecnej dopuszczony do obrotu jest także fosaprepitant, będący prolekiem aprepitantu podawanym w formie dożylniej. [26, 27]

2.6.3. Antagoniści receptora dopaminowego

Do grupy tej należy metoklopramid, lek działający pobudzająco na perystaltykę przewodu pokarmowego poprzez zwiększenie wrażliwości receptorów cholinergicznym. Metoklopramid jest antagonistą (ośrodkowym i obwodowym) receptorów dopaminowych D2 oraz obwodowego receptora 5-HT4, a w mniejszym stopniu 5-HT3. Prawdopodobnie zmniejsza również napięcie błony mięśniowej odźwiernika i dwunastnicy. Metoklopramid nie wpływa na wydzielanie żołądkowe, wątrobowe, trzustkowe ani na motorykę pęcherzyka żółciowego i okrężnicy. Przenika przez barierę krew-mózg. [2, 28]

2.6.4. Kortykosteroidy

Doświadczenie kliniczne wskazuje, że terapia skojarzona kortykosteroidem oraz innymi lekami przeciwwymiotnymi zwiększa ich skuteczność, szczególnie w przypadku wymiotów późnych, a zatem kiedy skuteczność leków pierwszego rzutu jest mocno ograniczona. W praktyce klinicznej najczęściej stosuje się deksametazon i metyloprednizolon. Ze względu na krótki okres podawania zarówno deksametazonu jak i metyloprednizolonu w ramach leczenia przeciwwymiotnego, typowe dla nich zdarzenia niepożądane nie mają istotnego znaczenia klinicznego. [2]

2.6.5. Inne leki

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

- pochodne benzodiazepiny – wykazują niewielką skuteczność w leczeniu CINV, ale ze względu na działanie uspokajające mogą mieć zastosowanie w przypadku wymiotów typu wyprzedzającego oraz przedłużonego. [2]
- pochodne butyrofenonu (haloperydol i droperidol) oraz pochodne fenotiazyny – leki te są mniej aktywne w leczeniu nudności i wymiotów niż metoklopramid, a ich właściwości przeciwwymiotne wiążą się z blokowaniem receptora D2. [2, 29]

2.6.6. Postępowanie ratunkowe

Wszystkie opisane w powyższych rozdziałach leki (Rozdz. 2.6.1–2.6.5) można stosować w ramach postępowania ratunkowego w przypadku niepowodzenia terapii zapobiegawczej. Podstawową zasadą leczenia ratunkowego jest podanie leku o odmiennym mechanizmie działania niż ten, który zastosowano w ramach profilaktyki CINV. [2] Najważniejsze zasady leczenia ratunkowego przedstawiono poniżej (Tabela 7).

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

Tabela 7.
Zasady dotyczące postępowania ratunkowego w przypadku niepowodzenia profilaktyki przeciwwymiotnej CINV [2]

Potencjał emetogenny CTH	Zalecenia
Niski	Antagoniści receptora serotoninowego 5-HT ₃
Średni	Aprepitant (jeżeli nie był stosowany wyjściowo), chloropernazyna, benzodiazepiny, metoklopramid
Wysoki	Brak określonego standardu postępowania, do rozważenia zastosowanie setronu o innych właściwościach farmakokinetycznych (np. palonosetronu), dodanie leków uzupełniających lub wykorzystanie możliwości frakcjonowania CTH (głównie w przypadku cisplatyny)

3. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH SUBSTANCJI

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

3.1.1. Netupitant/palonosetron

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom, antagoniści receptora serotoninowego 5-HT₃ (kod ATC: A04AA55). [25]

Mechanizm działania

Netupitant jest wybiórczym antagonistą działającym na ludzkie receptory neurokininowe 1 (NK1) substancji P. Palonosetron jest antagonistą receptora 5-HT₃ o wysokim powinowactwie do tego receptora i niewielkim powinowactwie lub braku powinowactwa do innych receptorów. Produkty lecznicze stosowane w chemioterapii wywołują nudności i wymioty poprzez stymulowanie uwalniania serotoniny z komórek enterochromafinowych w jelicie cienkim. Serotonina aktywuje następnie receptory 5-HT₃ znajdujące się w dośrodkowych włóknach nerwu błędnego, co powoduje odruch wymiotny. Opóźnione wystąpienie wymiotów jest związane z aktywacją przez substancję P receptorów neurokininy 1 (NK1). Netupitant hamuje odpowiedź zależną od substancji P. [25]

Postać farmaceutyczna

Kapsułka twarda. Nieprzejrzysta kapsułka żelatynowa w rozmiarze „0” (długość 21,7 mm) z białym korpusem i karmelowym wieczkiem, z napisem „HE1” umieszczonym na korpusie. W kapsułce twardej znajdują się trzy tabletki oraz jedna kapsułka miękka. [25]

Każda kapsułka zawiera 300 mg netupitantu oraz palonosetronu chlorowoderek w ilości odpowiadającej 0,5 mg palonosetronu. [25]

Wskazania do stosowania

Produkt wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w:

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

- zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom oraz wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym działaniu wymiotnym. [25]

Dawkowanie w profilaktyce CINV

Jedna kapsułka twarda podana około jedną godzinę przed rozpoczęciem każdego cyklu chemioterapii. Zalecana doustna dawka deksametazonu powinna zostać zmniejszona o 50% podczas jednoczesnego stosowania z produktem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat ze względu na długi okres półtrwania substancji czynnych oraz ograniczone doświadczenie w tej grupie pacjentów. [25]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz ciąża. [25]

Zdarzenia niepożądane

Nie odnotowano bardzo często zgłaszanych zdarzeń niepożądanych, związanych ze stosowaniem NEPA, natomiast do częstych zdarzeń niepożądanych należą ból głowy, zaparcie oraz zmęczenie. [25]

Status rejestracyjny

NEPA (produkt leczniczy Akynzeo®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd. dnia 27 maja 2015 roku. [30]

Status refundacyjny

NEPA nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych w Polsce. [31]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 8.
Preparaty NEPA dostępne w Polsce [30]

Preparat	Wytwórca/Importer
Akynzeo	Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

3.1.2. Ondansetron

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom, antagoniści receptora serotoninowego 5-HT₃ (kod ATC: A04AA01). [32–38]

Mechanizm działania

Ondansetron jest silnym, wybiórczym antagonistą receptorów serotoninowych typu 3 (5-HT₃). Jego dokładny mechanizm działania w zapobieganiu i hamowaniu nudności i wymiotów nie jest znany. Promieniowanie jonizujące oraz cytostatyki mogą powodować uwalnianie serotoniny (5-HT) w jelicie cienkim, zapoczątkowując tym samym odruch wymiotny w następstwie pobudzenia poprzez receptory 5-HT₃ dośrodkowych włókien nerwu błędnego. Ondansetron blokuje inicjowanie tego odruchu. Pobudzenie włókien dośrodkowych nerwu błędnego może także powodować uwalnianie serotoniny w *area postrema*, zlokalizowanej na dnie IV komory. Może to wywołać wymioty także na drodze pobudzenia ośrodkowego. Działanie ondansetronu hamujące nudności i wymioty spowodowane chemioterapią i radioterapią wynika z jego antagonistycznego wpływu na receptory 5-HT₃ neuronów znajdujących się zarówno w obwodowym, jak i ośrodkowym układzie nerwowym. Jakkolwiek mechanizm działania ondansetronu w wymiotach okresu okołoperacyjnego jest nieznan, to jednak wydaje się bardzo prawdopodobne, iż nie różni się od mechanizmu opisanego powyżej. Ondansetron nie zmienia stężeń prolaktyny w osoczu. Rola ondansetronu w hamowaniu wymiotów wywołanych przez opioidy nie jest ustalona. [32–38]

Postać farmaceutyczna

Tabletki powlekane [32, 33, 35, 36], syrop [39], liofilizat doustny [37], roztwór do wstrzykiwań lub infuzji [34, 40] lub czopki. [38]

Każda tabletkę zawiera odpowiednio 4 mg lub 8 mg ondansetronu w postaci dwuwodnego chlorowodoru ondansetronu. [32, 33, 35, 36] 5 ml syropu zawiera 4 mg ondansetronu w postaci dwuwodnego chlorowodoru ondansetronu. [39] Jeden liofilizat doustny zawiera odpowiednio 4 mg lub 8 mg ondansetronu. [37] 1 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 2 mg ondansetronu w postaci dwuwodnego chlorowodoru ondansetronu, dostępne są ampułki 2 ml oraz 4 ml. [34, 40] Jeden czopek zawiera 16 mg ondansetronu. [38]

Wskazania do stosowania

Ondansetron jest wskazany u dorosłych w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów wywołanych cytotoksyczną chemioterapią i radioterapią oraz w zapobieganiu i leczeniu nudności pooperacyjnych (PONV). [32, 33, 36–38]

Leczenie nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię u dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy. [32, 33]

Zapobieganie i leczenie nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym u dzieci w wieku ≥ 1 miesiąca. [33]

Dawkowanie w profilaktyce CINV

Siła działania wymiotnego leczenia przeciwnowotworowego zależy od dawki i chemioterapii oraz radioterapii w zastosowanych schematach leczenia. Drogę podania i dawkę należy dostosować indywidualnie w zakresie od 8 mg do 32 mg ondansetronu na dobę, zgodnie z podanymi poniżej zaleceniami. [32, 35, 38]

U pacjentów otrzymujących HEC, np. duże dawki cisplatyny, ondansetron może być podany doustnie, doodbytniczo, dożylnie lub domięśniowo. [33, 37]

Doustnie zaleca się stosowanie 24 mg ondansetronu w skojarzeniu z 12 mg deksametazonu na 1 do 2 godzin przed rozpoczęciem chemioterapii. [32, 36]

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

- pojedyncza dawka 8 mg podana wstrzyknięciem dożylnym bezpośrednio przed chemioterapią,
- bezpośrednio przed zastosowaniem chemioterapii, powolne wstrzyknięcie dożylnie 8 mg ondansetronu albo wlew dożylny trwający 15 minut, a następnie dwie kolejne dawki dożylnie ondansetronu po 8 mg każda, w odstępie od 2 do 4 godzin lub we wlewie ciągłym dożylnym w dawce 1 mg/godzinę do 24 godzin,
- pojedyncza dawka 32 mg ondansetronu rozcieńczonego w 50–100 ml roztworu soli fizjologicznej 9 mg/ml (0,9% w/v) lub innego zgodnego roztworu do wstrzykiwań podawana w czasie przynajmniej 15-minutowego wlewu bezpośrednio przed zastosowaniem chemioterapii. [34]

W zapobieganiu nudnościom i wymiotom opóźnionym lub przedłużonym zaleca się zastosowanie ondansetronu po pierwszych 24 godzinach od rozpoczęcia terapii emetogennej, doustnie lub doodbytniczo i kontynuowanie leczenia do 5 dni. [32–38]

Zalecana doustna dawka wynosi 8 mg dwa razy na dobę. [32–37]

Zalecana dawka doodbytnicza wynosi 16 mg jeden raz na dobę. [38]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ondansetron lub na innego wybiórczego antagonistę receptora 5-HT₃ (tj. granisetron, dolasetron) lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych. [33, 34]

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [32, 35–39]

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z apomorfiną na podstawie zgłoszeń opisujących silny spadek ciśnienia i utratę świadomości podczas jednoczesnego podawania ondansetronu i chlorowodoru apomorfiny. [32, 38, 39]

Zdarzenia niepożądane

Do bardzo często zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ondansetronu należy ból głowy, natomiast do często zgłaszanych zdarzeń należą: zaparcia, uczucia gorąca lub nagłe zaczerwienienie skóry, czkawka, a także miejscowe uczucie pieczenia po podaniu czopka. [32–39]

Status rejestracyjny

Ondansetron (produkt leczniczy Atossa®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie EGIS Pharmaceuticals PLC dnia 8 grudnia 1997 roku. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 18 czerwca 2014 roku. [32]

Status refundacyjny

Ondansetron (produkty lecznicze Atossa®, Ondansetron Bluefish, Setronon®, Zofran®, Zofran Zydis®) znajduje się w wykazie leków refundowanych (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 roku, część A) i jest wydawany za odpłatnością ryczałtową we wskazaniu: nowotwory złośliwe. Ondansetron (produkty lecznicze Atossa®, Ondansetron Accord, Ondansetron Kabi, Setronon®, Zofran®) jest także w pełni refundowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 roku, część C). [31]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 9.
Preparaty ondansetronu dostępne w Polsce [41]

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

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

3.1.3. Aprepitant

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom (kod ATC: A04AD12). [26]

Mechanizm działania

Aprepitant jest wybiórczym antagonistą o wysokim powinowactwie, działającym na ludzkie receptory neurokininowe 1 (NK-1) substancji P. [26]

Postać farmaceutyczna

Kapsułka twarda. Kapsułka zawierająca 165 mg aprepitantu jest nieprzezroczysta, składa się z jasnoniebieskiego wieczka oraz białej części dolnej (korpusu) z czarnymi nadrukami „466” i „165 mg” biegnącymi od środka po jednej stronie korpusu oraz z logo Merck po drugiej stronie. Kapsułka zawierająca 125 mg aprepitantu jest nieprzezroczysta, składa się z białej części dolnej z biegnącymi od środka czarnymi nadrukami „462” i „125 mg” oraz z różowego wieczka. Kapsułka zawierająca 80 mg aprepitantu jest nieprzezroczysta, składa się z białej części dolnej z biegnącymi od środka czarnymi nadrukami „461” i „80 mg” oraz z białego wieczka. Kapsułka zawierająca 40 mg aprepitantu jest nieprzezroczysta, składa się z białej części dolnej z biegnącymi od środka czarnymi nadrukami „464” i „40 mg” oraz z musztardowo żółtego wieczka. [26]

Wskazania do stosowania

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

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

Aprepitant (produkt leczniczy Emend® 80 mg, 125 mg, 165 mg) stosuje się w leczeniu skojarzonym. [26]

Dawkowanie w profilaktyce CINV

Aprepitant należy przyjmować przez 3 dni w skojarzeniu z kortykosteroidem i 5-HT3 RA. Zalecane dawkowanie wynosi 125 mg raz na dobę doustnie na godzinę przed rozpoczęciem chemioterapii w 1. dobie oraz 80 mg raz na dobę doustnie w 2. i 3. dobie. Istnieje także możliwość podania jednorazowo, w 1. dobie, w dawce 165 mg godzinę przed rozpoczęciem chemioterapii. [26]

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Jednoczesne podawanie z pimozydem, terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem. [26]

Zdarzenia niepożądane

Do często zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem aprepitantu należą: zmniejszenie łaknienia, ból głowy, czkawka, zaparcia, niestrawność, uczucie zmęczenia oraz zwiększenie aktywności ALT. [26]

Status rejestracyjny

Aprepitant został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Ltd. przez Komisję Europejską dnia 11 listopada 2003 roku. Pozwolenie zostało przedłużone 11 listopada 2008 roku. [26]

Status refundacyjny

Aprepitant (produkt leczniczy Emend®) znajduje się w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece i wydawany jest za odpłatnością ryczałtową we wskazaniach: 1) profilaktyka wczesnych albo opóźnionych wymiotów (u osób dorosłych), związanych z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny w dawce >70 mg/m²; 2) profilaktyka wczesnych lub opóźnionych wymiotów (u osób dorosłych) związanych z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 roku, część A). [31]

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

chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny w dawce $>70 \text{ mg/m}^2$ (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 roku, część C). [31]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 10.
Preparaty aprepitantu dostępne w Polsce [41]

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

3.1.4. Deksametazon

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki hormonalne do stosowania wewnętrznego; kortykosteroidy do stosowania wewnętrznego (kod ATC: H02AB02). [42]

Postać farmaceutyczna

Tabletki, roztwór do wstrzykiwań lub aerozol na skórę (zawiesina) [43–45]

Jedna tabletka zawiera 500 µg lub 1 mg deksametazonu. [45] 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 4 mg deksametazonu fosforanu w postaci deksametazonu sodu fosforanu i ma postać bezbarwnego lub jasnożółtego przejrzystego roztworu. [44] 1 g zawiesiny zawiera 0,28 mg deksametazonu. [43]

Wskazania do stosowania

Aktualne wskazania rejestracyjne deksametazonu dotyczą chorób reagujących na leczenie glikokortykosteroidami, jednak nie obejmują CINV. Mimo to stosowanie go w profilaktyce i terapii CINV jest zalecane przez wytyczne zarówno polskie, jak i międzynarodowe. [2, 3, 11, 46, 47]

Dawkowanie w profilaktyce CINV

- 8–12 mg we wstrzyknięciu dożylnym 0,5–1 godz. przed CTH i 8 mg doustnie w dniach 2–4. [2]
- w przypadku skojarzenia z aprepitantem lub fosaprepitantem w HEC: doustnie 12 mg w dniu CTH i 8 mg doustnie w dniach 2–4. [26, 27]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na deksametazon lub na którykolwiek składnik produktu leczniczego. Układowe zakażenia, o ile nie jest stosowane leczenie przeciwzakaźeniowe. Szczepienia żywymi szczepionkami u pacjentów leczonych dawkami immunosupresyjnymi. [43, 45]

Pozostałymi przeciwwskazaniami są:

- wirusowe, grzybicze lub bakteryjne (np. gruźlica) choroby skóry,
- trądzik pospolity,
- trądzik różowaty,
- *dermatitis perioralis*,
- odczyny po szczepieniach,
- nowotwory skóry i stany przedrakowe. [43]

Zdarzenia niepożądane

Deksametazon stosowany krótkotrwale jest dobrze tolerowany, występowanie zdarzeń niepożądanych jest mało prawdopodobne. Nie odnotowano bardzo ciężkich i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem deksametazonu. [43–45]

Status rejestracyjny

Deksametazon (produkt leczniczy Dexapocort®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego Tarchomińskim Zakładem Farmaceutycznym Polfa S.A dnia 17 stycznia 1972 roku. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano dnia 1 października 2007 roku. [48]

Status refundacyjny

Deksametazon w postaci doustnej (produkt leczniczy Pabi-Dexamethason) znajduje się w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece i wydawany jest za odpłatnością ryczałtową we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, jak również we wskazaniach pozarejestrowanych obejmujących nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające oraz nowotwory złośliwe – premedykacja (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 roku, część A). [31]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 11.
Preparaty deksametazonu dostępne w Polsce [41]

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

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

4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

4.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- opracowanie wyników badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

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

Na podstawie wstępnej analizy klinicznej przeprowadzonej w ramach APD [1] zidentyfikowano jedno badanie umożliwiające porównanie bezpośrednio NEPA + DEX z jednym komparatorem (APR + OND + DEX). Porównanie z drugim komparatorem (OND + DEX) możliwe jest wyłącznie w sposób pośredni, przez wspólną grupę referencyjną. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono zatem dwa osobne przeszukania. W pierwszym poszukiwano badań bezpośrednio porównujących NEPA + DEX z komparatorami, drugie natomiast ukierunkowane było na identyfikację prób randomizowanych porównujących APR + OND + DEX i OND + DEX. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia dla każdego z przeszukań.

4.2.1. Przeszukanie dla NEPA + DEX

4.2.1.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Populacja

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

W przypadku badań obejmujących populację mieszaną pod względem rodzaju CTH (MEC/HEC AC/HEC CIS) dopuszczono włączenie badań, w których powyżej 90% pacjentów stosowało HEC CIS.

Interwencja

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

Komparatory

- ondansetron (OND) w skojarzeniu z deksametazonem (OND + DEX) stosowane w dawce zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi,
- schemat trójlekowy obejmujący aprepitant, ondansetron i deksametazon (APR + OND + DEX) stosowane w dawce zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi.

Początkowo dawka rejestracyjna OND wynosiła 8–32 mg. Jednakże organy nadzorujące (URPL, FDA, MHRA) ze względów bezpieczeństwa terapii wydały zalecenie, aby dawka OND podawanego dożylnie nie przekraczała 16 mg, a u pacjentów ≥ 75 roku życia nie przekraczała 8 mg. [49–54] Ostatecznie do analizy włączano jednak wszystkie badania kliniczne, także te, w których stosowano dawki większe niż zalecane. Wykluczenie z analizy klinicznej danych dla OND 32 mg uniemożliwiłoby jej przeprowadzenie.

Do analizy klinicznej włączano badania, w których APR stosowano w dawkach zgodnych z wytycznymi (125 mg w dniu rozpoczęcia CTH i 80 mg w dniach kolejnych), przy czym dopuszczono możliwość uwzględnienia zarówno badań, w których oceniano trzydniowy (125-80-80 mg), jak i pięciodniowy (125-80-80-80-80 mg) schemat podawania.

Punkty końcowe

- całkowita odpowiedź na leczenie (CR),
- całkowita kontrola nudności i wymiotów (CP),
- kontrola wymiotów,

- kontrola nudności,
- stosowanie leczenia ratunkowego (RM),
- jakość życia,
- bezpieczeństwo terapii.

Metodyka badań klinicznych

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

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów.

4.2.1.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

- badania przeprowadzone u dzieci,
- opracowania wtórne,
- badania opublikowane w postaci abstraktów lub posterów konferencyjnych.

4.2.2. Przeszukanie dla OND + DEX

4.2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Populacja

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

W przypadku badań obejmujących populację mieszaną pod względem rodzaju CTH (MEC/HEC AC/HEC CIS) dopuszczono włączenie badań, w których powyżej 90% pacjentów stosowało HEC CIS.

Interwencja

- aprepitant, ondansetron i deksametazon w skojarzeniu ze sobą (APR + OND + DEX) stosowane w dawce zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi.

Komparatory

- ondansetron (OND) w skojarzeniu z deksametazonem (OND + DEX) stosowane w dawce zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi.

Początkowo dawka rejestracyjna OND wynosiła 8–32 mg. Jednakże organy nadzorujące (URPL, FDA, MHRA) ze względów bezpieczeństwa terapii wydały zalecenie, aby dawka OND podawanego dożylnie nie przekraczała 16 mg, a u pacjentów ≥ 75 roku życia nie przekraczała 8 mg. [49–54] Ostatecznie do analizy włączano jednak wszystkie badania kliniczne, także te, w których stosowano dawki większe niż zalecane. Wykluczenie z analizy klinicznej danych dla OND 32 mg uniemożliwiłoby jej przeprowadzenie.

Do analizy klinicznej włączano badania, w których APR stosowano w dawkach zgodnych z wytycznymi (125 mg w dniu rozpoczęcia CTH i 80 mg w dniach kolejnych), przy czym dopuszczono możliwość uwzględnienia zarówno badań, w których oceniano trzydniowy (125-80-80 mg), jak i pięciodniowy (125-80-80-80-80 mg) schemat podawania.

Punkty końcowe

- całkowita odpowiedź na leczenie (CR),
- całkowita kontrola nudności i wymiotów (CP),
- kontrola wymiotów,
- kontrola nudności,
- stosowanie leczenia ratunkowego (RM),
- jakość życia
- bezpieczeństwo terapii.

Metodyka badań klinicznych

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

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów.

4.2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

- badania przeprowadzone u dzieci,

- opracowania wtórne,
- badania opublikowane w postaci abstraktów lub posterów konferencyjnych.

4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

4.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji, komparatorom oraz metodyce badań klinicznych, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków [REDACTED] którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania ostatecznej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba [REDACTED]. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka [REDACTED].

4.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [55] W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do analizy klinicznej, korzystano z:

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

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy):

- PubMed, w tym MEDLINE,
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- strony internetowe towarzystw naukowych (ASCO – *American Society of Clinical Oncology*, ASPO – *American Society of Preventive Oncology*, EACR – *The European Association for Cancer Research*, ECCO – *European CanCer Organization*, EORTC – *European Organization for Research and Treatment of Cancer*, ESMO – *The European Society for Medical Oncology*, ESOP – *European Society of Oncology Pharmacy Practice*, PTOK – *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej*, PUO – *Polska Unia Onkologii*),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, *EU Clinical Trials Register*),
- rejestry badań klinicznych na stronach internetowych wybranych producentów leków (Angelini: <http://www.angelinipharma.com>, GlaxoSmithKline: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com>, Merck Sharp & Dohme Ltd.: <http://www.msd.pl/research/clinical-trials/Strony/home.aspx>),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

4.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

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

innego, niezależnego analityka [REDACTED]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%. W analizie skuteczności i bezpieczeństwa wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji (IIA wg AOTMiT). [55]

4.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych

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

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

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

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wyłączenia z badania,
- charakterystyki populacji (liczebność, wiek, płeć, stopień sprawności, spożycie alkoholu, typ nowotworu, rodzaj stosowanej CTH, wcześniejsze stosowanie CTH),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, dawka, kointerwencje),
- okresu interwencji i obserwacji,
- metodyki badania (równoległe/skrzyżowane, obecność zaślepienia, ukrycie kodu alokacji, rodzaj testowanej hipotezy badawczej),
- analizy wyników (ITT, mITT, PP),
- typu i podtypu badania (zgodnie z wytycznymi AOTMiT). [55]

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego analizowanego punktu końcowego w skali GRADE, korzystając z algorytmu zaimplementowanego w programie GradePro. [56]

4.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez trzech analityków [REDACTED]. Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka [REDACTED].

4.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed przystąpieniem do analizy statystycznej oceniano heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. Poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki. W dalszej kolejności oceniano homogeniczność statystyczną na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjmowano, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym Cochran Q dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ($p < 0,1$), przeprowadzono kumulację metodą efektów losowych (*random effect model*). W pozostałych przypadkach stosowano metodę efektów stałych (*fixed effect model*).

4.6. Analiza statystyczna wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez trzech analityków [REDACTED]. Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka [REDACTED].

4.6.1. Porównanie bezpośrednie

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

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007 oraz 2010,
- Sophie v. 1.5 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).
- CurveSnap 1.1. (program do odczytywania danych z wykresów).

4.6.2. Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera. Interwencję ocenianą (NEPA + DEX) i komparator (OND + DEX) porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (APR + OND + DEX), wyznaczając iloraz szans (OR) wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości OR wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności (CI_{95%}) dla porównania odpowiedniej pary leków (NEPA + DEX vs OND + DEX).

Wartości parametrów obliczono według następującego wzoru:

$$W_{AB} = W_{AK} - W_{BK},$$

gdzie:

- W_{AK} - łączny efekt dla A vs K,
- W_{BK} - łączny efekt dla B vs K,
- W_{AB} - łączny efekt dla A vs B,

\overline{W}_p (\underline{W}_p) – górna (odpowiednio dolna) granica przedziału ufności dla W_p , $p = AK, BK, AB$.

Uwaga: w przypadku ilorazu szans, W oznacza lnOR.

A – interwencja, B – komparator, K – wspólna grupa referencyjna.

Przy założeniu, że badania porównujące lek A ze wspólną referencją oraz porównujące lek B ze wspólną referencją były niezależne, błąd standardowy (SE) nowego parametru uzyskano ze wzoru:

$$SE(W_{AB}) = \sqrt{SE^2(W_{AK}) + SE^2(W_{BK})}.$$

$SE(W_{AK})$ oraz $SE(W_{BK})$ otrzymano z przedziałów ufności w następujący sposób:

gdzie:

$$SE(W_p) = \frac{\overline{W}_p - \underline{W}_p}{2 \cdot u\left(1 - \frac{\alpha}{2}\right)},$$

$p = AK, BK$, $u\left(1 - \frac{\alpha}{2}\right)$ – kwantyl rozkładu $N(0,1)$ rzędu $1 - \frac{\alpha}{2}$, α – poziom istotności.

Górną i dolną granicę 95-procentowego przedziału ufności dla parametru W_{AB} obliczono z poniższych wzorów:

$$\underline{W}_{AB} = W_{AB} - 1,96 \cdot SE(W_{AB}), \quad \overline{W}_{AB} = W_{AB} + 1,96 \cdot SE(W_{AB}).$$

Jako wynik porównania pośredniego podano iloraz szans (OR) dla porównania leku A z lekiem B wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności (CI_{95%}).

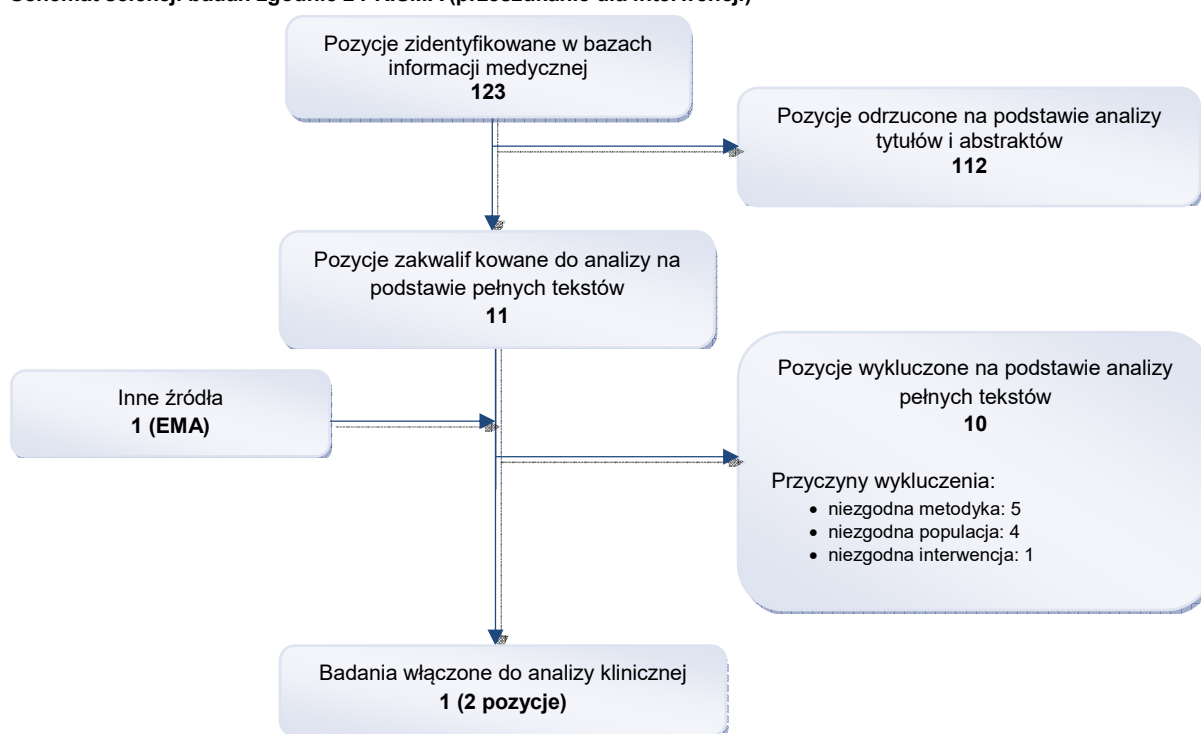
5. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

5.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

5.1.1. Przeszukanie dla NEPA + DEX

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 123 pozycje literaturowe (w tym powtarzające się tytuły). Weryfikacji poddano także referencje dostępnych przeglądów systematycznych, strony towarzystw naukowych i rejestry badań w toku. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 11 pozycji, spośród których kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniało łącznie 1 badanie randomizowane opublikowane w postaci pełnotekstowej oraz w formie raportu oceniającego produkt leczniczy Akynzeo®, wydanego przez EMA² (Rysunek 2, Tabela 12).

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (przeszukanie dla interwencji)



² Raport EMA został włączony do niniejszej analizy, mimo iż nie jest on typową publikacją raportującą wyniki badania pierwotnego RCT. Publikacja ta została włączona do AK ze względu na fakt, że opublikowano wyniki dla jednego z przyjętych punktów końcowych dla oceny skuteczności terapii („brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego”).

Tabela 12.
Badanie dla NEPA włączone do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie	Typ publikacji	Ref.
Hesketh 2014	NETU + PALO vs APR + OND + DEX	Publikacja pełnotekstowa	[57]
		Raport oceniający lek Akynzeo	[58]

5.1.2. Przeszukanie dla OND + DEX

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 1079 pozycji literaturowych (w tym powtarzające się tytuły). Weryfikacji poddano także referencje dostępnych przeglądów systematycznych i rejestry badań w toku. Na podstawie tytułów i abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 35 publikacji, spośród których kryteria włączenia spełniało 6 badań RCT opisanych w 6 publikacjach (Rysunek 3, Tabela 13)

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (przeszukanie do porównania pośredniego)

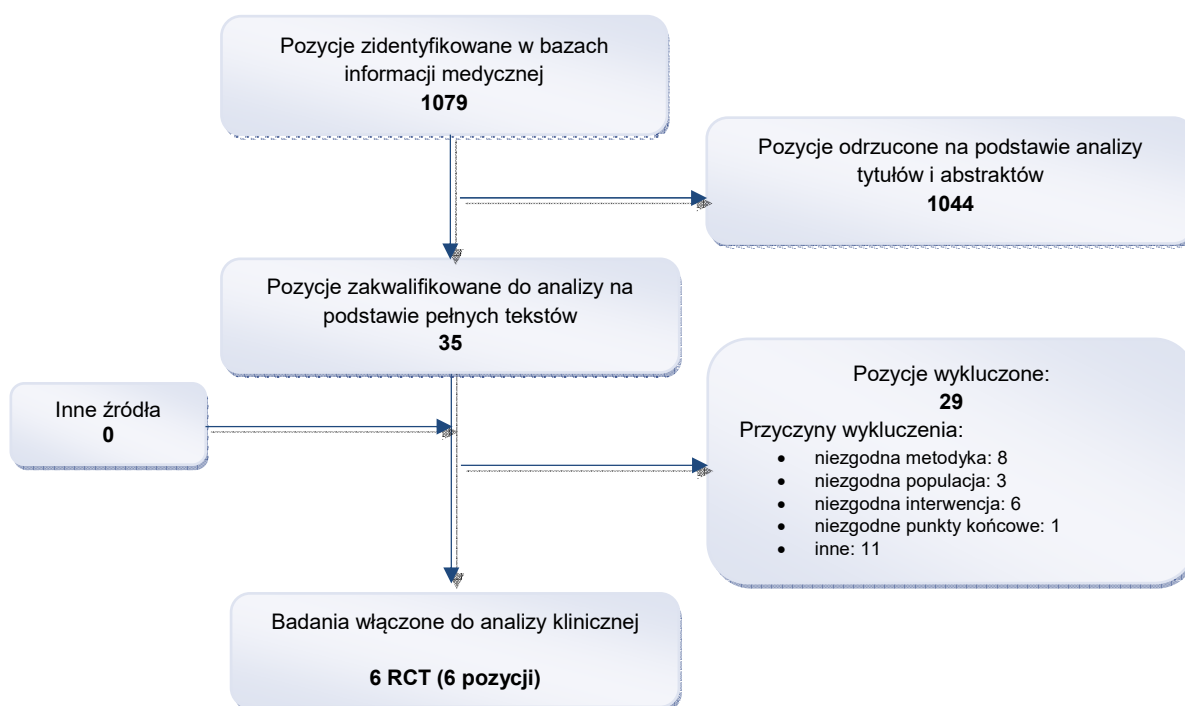


Tabela 13.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej do porównania pośredniego

Badanie	Porównanie	Typ publikacji	Referencje
Chawla 2003	APR + OND + DEX vs OND + DEX	Publikacja pełnotekstowa	[59]
de Wit 2003	APR + OND + DEX vs OND + DEX	Publikacja pełnotekstowa	[60]
Hesketh 2003	APR + OND + DEX vs OND + DEX	Publikacja pełnotekstowa	[61]
Poli-Bigelli 2003	APR + OND + DEX vs OND + DEX	Publikacja pełnotekstowa	[62]
Roila 2009	APR + OND + DEX vs OND + DEX	Publikacja pełnotekstowa	[63]
Schmoll 2006	APR + OND + DEX vs OND + DEX	Publikacja pełnotekstowa	[64]

5.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

5.2.1. Badanie dla NEPA + DEX

W badaniu Hesketh 2014 uczestniczyli dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym, niestosujący uprzednio CTH, zakwalifikowani do terapii HEC obejmującej zastosowanie cisplatinę w dawce ≥ 50 mg/m² w monoterapii lub w połączeniu z innym środkiem chemioterapeutycznym. W badaniu uczestniczyło 5 grup pacjentów, jednakże ze względu na zakres niniejszej analizy opisano poniżej 2 grupy: 143 pacjentów stosujących NEPA (NETU w dawce 300 mg p.o. oraz PALO w dawce 0,50 mg p.o.) oraz 138 osób leczonych schematem APR + OND + DEX. Pozostałe 3 grupy obejmowały stosowanie:

- NETU w dawce 100 mg p.o., PALO w dawce 0,50 mg p.o. oraz deksametazonu,
- NETU w dawce 200 mg p.o., PALO w dawce 0,50 mg p.o. oraz deksametazonu,
- PALO w dawce 0,50 mg p.o. oraz deksametazonu.

Obie grupy były porównywalne pod względem mediany wieku pacjentów (53,0 lata vs 55,5 roku), odsetka kobiet (43% vs 44%), stopnia sprawności fizycznej w skali Karnofsky'ego, a także częstości spożywania alkoholu. W obu grupach najczęściej stosowaną CTH była cisplatyna skojarzona z chemioterapią o niskim potencjale emetogennym (odpowiednio 48% oraz 52%). Najczęstszym nowotworem stwarzającym konieczność zastosowania CTH był nowotwór układu oddechowego, który stanowił przyczynę CTH u 26% pacjentów w obu grupach.

Protokół zakładał, że przed pierwszą zaplanowaną dawką CTH pacjenci otrzymali leki przeciwwymiotne:

- w grupie badanej: NEPA w postaci NETU 300 mg p.o. oraz PALO 0,50 mg p.o. w oddzielnej formie, 60 min przed CTH,
- w grupie kontrolnej: APR 125 mg p.o. w 1. dniu 60 min przed CTH, 80 mg p.o. w 2–3. dniu oraz OND 32 mg i.v. w 1. dniu, 15 min przed CTH.

Dodatkowo w obu grupach 30 min przed CTH podawano pacjentom DEX w dawce 12 mg p.o. w 1. dniu i 4 mg p.o. bid w 2–4. dniu stosowania chemioterapii. Skuteczność profilaktyki przeciwwymiotnej raportowano oddzielnie dla fazy ostrej (0–24 h), późnej (24–120 h) oraz dla obu faz łącznie (0–120 h). Pacjentów obserwowano przez 5 dni od rozpoczęcia terapii.

W badaniu przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na płeć. Badanie było podwójnie zaślepienie z zastosowaniem identycznego placebo. Badanie zaprojektowano w celu wykazania przewagi (*superiority*) schematu NEPA + DEX schematem PALO + DEX. Utrata pacjentów z badania została opisana w sposób prawidłowy. Wiarygodność badania oceniono jako wysoką (4/5 pkt w skali Jadad), odejmując 1 pkt za brak opisu metody randomizacji. Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena skuteczności terapii w zakresie wpływu na całkowitą odpowiedź na leczenie podczas całego okresu obserwacji, zdefiniowana jako brak wymiotów i brak konieczności

stosowania leczenia ratunkowego w ciągu 120 h od rozpoczęcia CTH. Szczegółowe definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 16.4).

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i co najmniej jedną dawkę badanego leku. Ocenę wyników dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z faktycznie przyjętym leczeniem, w odniesieniu do pacjentów, dla których przeprowadzono przynajmniej jedną ocenę bezpieczeństwa po zastosowaniu leku. Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono poniżej (Rozdz. 5.3) i w Aneksie (Rozdz. 16.3.1).

5.2.2. Badania oceniające porównanie APR + OND + DEX i OND + DEX

We wszystkich 6 zidentyfikowanych badaniach RCT (Chawla 2003, de Wit 2003, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Roila 2009, Schmoll 2006) uczestniczyli dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym, którzy zakwalifikowani zostali do terapii HEC obejmującej cisplatynę w dawce wynoszącej ≥ 70 mg/m². W badaniach uczestniczyli pacjenci zrandomizowani do grupy przyjmującej APR + OND + DEX oraz grupy stosującej OND + DEX. Liczebność pacjentów w grupach zawierających APR wyniosła od 81 do 283 pacjentów, a w grupach bez APR od 84 do 286 pacjentów. Średnia wieku pacjentów wynosiła od 53 do 59 lat. Dominującą lokalizacją nowotworu u pacjentów we włączonych badaniach był układ oddechowy (36%–73% pacjentów).

We wszystkich badaniach OND stosowano pierwszego dnia w dawce 32 mg i.v., 30 min przed podaniem CTH. Dodatkowo w badaniu Schmoll 2006 kontynuowano podawanie OND przez kolejne 3 dni w dawce 16 mg. Protokół dwóch badań (Chawla 2003, De Wit 2003) zakładał przyjmowanie APR przez 5 dni, natomiast w pozostałych preparat stosowano przez 3 dni. Dodatkowo, we wszystkich grupach, 30 min przed CTH w dniu 1., a także w kolejnych 3 lub 4 dniach podano pacjentom DEX (Rozdz. 5.3.3, Tabela 16).

Badania miały charakter randomizowanych, podwójnie zaślepionych prób klinicznych, spośród których większość zaprojektowano w celu wykazania przewagi schematu APR + OND + DEX nad schematem OND + DEX (*superiority*). Wyjątek stanowiło badanie Roila 2009, w którym oceniano zależność dawka-efekt. Wiarygodność badań oceniono jako wysoką, w przypadku 3 badań przyznając 4/5 pkt (Chawla 2003, De Wit 2003, Poli-Bigelli 2003), gdzie 1 pkt odjęto za brak opisu metody zaślepienia. Pozostałe 3 prace oceniono na 5/5 pkt w skali Jadad (Hesketh 2003, Roila 2009, Schmoll 2006). Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena skuteczności terapii w zakresie wpływu na całkowitą odpowiedź na leczenie podczas całego okresu obserwacji, zdefiniowana jako brak wymiotów i brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego w ciągu 120 h od rozpoczęcia CTH. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 16.4). W 5 badaniach analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT). Jedynie w badaniu Roila 2009 protokół zakładał ocenę skuteczności zgodnie z intencją leczenia (ITT). Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono poniżej (Rozdz. 5.3) i w Aneksie (Rozdz. 16.3.2).

5.3. Analiza homogeniczności

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

- 1 badanie dotyczące porównania NEPA + DEX vs APR + OND + DEX (Hesketh 2014),
- 6 badań dotyczących porównania APR + OND + DEX vs OND + DEX (Chawla 2003, de Wit 2003, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Roila 2009, Schmoll 2006).

Analizowano zgodność ww. badań w obszarze metodyki, cech populacji, stosowanego schematu terapeutycznego oraz wyników uzyskanych we wspólnej grupie referencyjnej (APR + OND + DEX).

5.3.1. Metodyka

Wszystkie badania włączone do analizy zaprojektowano jako randomizowane próby kliniczne z podwójnym zaślepieniem w układzie grup równoległych. Jakość metodologiczna badań była wysoka; 3 prace oceniono na 5/5 pkt w skali Jadad, a pozostałe 4 badania uzyskały ocenę 4/5 pkt w skali Jadad.

Wszystkie badania przeprowadzono na próbach o wysokiej liczebności (ponad 100 pacjentów w całym badaniu), z czego 2 badania obejmowały ponad 500 chorych (Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003).

Sposób zdefiniowania fazy ostrej i późnej był taki sam we wszystkich badaniach i wynosił odpowiednio od 0 do 24 h i od 25 do 120 h od podania CTH. W większości prac wyniki raportowano osobno dla fazy ostrej i późnej, a także dla obu faz łącznie. Wyjątek stanowiło badanie De Wit 2003, w którym podano tylko dane dla okresu od 0 do 120 h od podania CTH.

W większości badań testowano hipotezę *superiority*. Jedynie w badaniu (Roila 2009) dokonano oceny zależności dawka-efekt. Ponadto tylko w tym badaniu analizę wyników dla skuteczności przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT). W pozostałych pracach estymacja wielkości efektu klinicznego odbywała się zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniającą wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy:

- otrzymali CTH i badany lek, oraz dla których dostępny był co najmniej jeden wynik dotyczący skuteczności (5 badań),
- otrzymali CTH i badany lek (1 badanie Hesketh 2014).

Podsumowując, nie zaobserwowano istotnej niejednorodności w zakresie metodyki pomiędzy badaniami. Drobne różnice występowały w pojedynczych badaniach i dotyczyły sposobu raportowania danych (De Wit 2003) oraz analizy wyników i testowanej hipotezy (Roila 2009; Tabela 14).

Tabela 14.
Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie	Metodyka		Liczba pacjentów	Okres interwencji [dni]			Okresy raportowania [h]			Testowana hipoteza	Analiza wyników (Sk)	J
		RCT	Z		5-HT3 RA	CS	APR	FO	FP	FŁ			
Hesketh 2014	NEPA+DEX vs APR+OND+DEX	TAK	TAK	143 vs 138	1	4	3	0–24	25–120	0–120	<i>superiority</i>	mITT	4/5
Chawla 2003	APR+OND+DEX vs OND+DEX	TAK	TAK	134 vs 127	1	5	5	0–24	25–120	0–120	<i>d/e; superiority</i>	mITT	4/5
De Wit 2003	APR+OND+DEX vs OND+DEX	TAK	TAK	81 vs 86	1	5	5	x	x	0–120	<i>superiority</i>	mITT	4/5
Hesketh 2003	APR+OND+DEX vs OND+DEX	TAK	TAK	264 vs 266	1	4	3	0–24	25–120	0–120	<i>superiority</i>	mITT	5/5
Poli-Bigelli 2003	APR+OND+DEX vs OND+DEX	TAK	TAK	283 vs 286	1	4	3	0–24	25–120	0–120	<i>superiority</i>	mITT	4/5
Roila 2009	APR+OND+DEX vs OND+DEX	TAK	TAK	82 vs 84	1	4	3	0–24	25–120	0–120	<i>d/e</i>	ITT	5/5
Schmoll 2006	APR+OND+DEX vs OND+DEX	TAK	TAK	244 vs 245	1 (4) ^a	4	3	0–24	25–120	0–120	<i>superiority</i>	mITT	5/5

Z – podwójne zaślepienie; FO – faza ostra; FP – faza późna; FŁ – obie fazy łącznie; Sk – skuteczność; J – ocena w skali Jadad [pkt]; d/e – ocena zależności dawka-efekt.

a) W ramieniu OND+DEX kontynuowano podawanie OND przez dodatkowe 3 dni (Schmoll 2006).

5.3.2. Populacja

We wszystkich badaniach uczestniczyli dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym, zakwalifikowani do HEC zawierającej cisplatynę.

Średni wiek pacjentów wynosił 53–59 lat w 6 badaniach porównujących ondansetron i aprepitant dodany do ondansetronu, natomiast w badaniu Hesketh 2014 podano medianę wieku, która wynosiła 53,0 lata oraz 55,5 roku odpowiednio w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej.

Odsetek kobiet w badaniu dla NEPA wynosił 43% w grupie NEPA + DEX i 44% w grupie stosującej APR + OND + DEX. W dwóch badaniach dla APR + OND + DEX vs OND + DEX odsetek ten był nieznacznie wyższy (Chawla 2003 46% vs 43%, Poli-Bigelli 48% vs 49%), natomiast w pozostałych badaniach był niższy niż 40%. Średni odsetek kobiet w grupie leczonej APR + OND + DEX wynosił 40%, natomiast w ramieniu OND + DEX – 39%.

Dane dotyczące stopnia spożycia alkoholu raportowano we wszystkich badaniach włączonych do analizy klinicznej, z wyjątkiem pracy Roila 2009. Odsetek pacjentów zachowujących całkowitą abstynencję w badaniu dotyczącym NEPA + DEX był niższy niż w badaniach dla OND + DEX (55% vs 70%). W badaniu Hesketh 2014 podano także odsetek pacjentów spożywających alkohol rzadko oraz okazjonalnie i wynosił on odpowiednio 38% vs 40% dla NEPA + DEX oraz 8% vs 5% dla APR + OND + DEX. Z kolei w 5 badaniach dla APR + OND + DEX vs OND + DEX podano odsetek pacjentów, którzy określili spożycie alkoholu jako regularne/znaczące (średnio 10% w grupie APR + OND + DEX oraz 8% dla OND + DEX).

W dwóch badaniach (Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003) niewielka część pacjentów przed włączeniem do badania stosowała CTH. Tym niemniej, odsetek pacjentów eksponowanych na CTH był stosunkowo niewielki, dlatego wydaje się, że wspomniana różnica nie powinna w sposób istotny wpływać na wyniki porównania pośredniego.

Kolejnym czynnikiem różnicującym populację stosującą NEPA od grupy leczonej OND + DEX jest dawka CIS. Badanie Hesketh 2014 (NEPA) obejmowało chorych leczonych schematem zawierającym cisplatynę w dawce ≥ 50 mg/m² (mediana wyniosła 75 mg/m²). Z kolei pacjenci włączeni do badań dla OND + DEX stosowali cisplatynę w dawce ≥ 70 mg/m² (w większości badań średnia wynosiła około 80–82 mg/m²). Różnice w dawce cisplatyny nie wpływają jednak na efekt stosowania ondansetronu, co stwierdzono w ramach analizy problemu decyzyjnego. [1]

Szczegółowe dane nt. cech populacji w poszczególnych badaniach włączonych do analizy klinicznej przedstawiono w zestawieniu tabelarycznym (Tabela 15).

Tabela 15.
Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie	Typ CTH		Stosowana dawka CIS [mg/m ²]	Wcześniejsze stosowanie CTH	Średni wiek [lata]	Odsetek kobiet	Spożycie alkoholu	
		MEC	HEC					Brak	Regularne/znaczące
Hesketh 2014	NEPA+DEX vs APR+OND+DEX	0%	100%	Mediana 75 w obu grupach	0%	53 vs 55,5 ^a	43% vs 44%	54% vs 56%	bd ^b
Chawla 2003	APR+OND+DEX vs OND+DEX	0%	100%	Średnia 79,9 vs 82,7	0% dla CIS	56 vs 54	46% vs 43%	72% vs 74%	7% vs 5%
De Wit 2003	APR+OND+DEX vs OND+DEX	0%	100%	Średnia 80,9 vs 79,7	0% dla CIS	58 vs 58	38% vs 35%	63% vs 67%	11% vs 9%
Hesketh 2003	APR+OND+DEX vs OND+DEX	0%	100%	Średnia 81 vs 80	15% vs 14%	59 vs 58	37% vs 38%	58% vs 58%	17% vs 15%
Poli-Bigelli 2003	APR+OND+DEX vs OND+DEX	0%	100%	Średnia 81 vs 81	7% vs 10%	54 vs 53	48% vs 49%	84% vs 87%	2% vs 1%
Roila 2009	APR+OND+DEX vs OND+DEX	0%	100%	≥70 (brak szczegółowych danych)	0%	57 vs 58	33% vs 33%	bd	bd
Schmoll 2006	APR+OND+DEX vs OND+DEX	0%	100%	Średnia (SD) 78 (10) w obu grupach	0% dla CIS	59 vs 58	39% vs 35%	71% vs 67%	11% vs 11%

a) Mediana.

b) Podano rzadkie / okazjonalne, które wynosiło odpowiednio 38% vs 40% i 8% vs 5%.

5.3.3. Schematy zapobiegające CINV

Antagoniści receptora serotoninowego (setrony)

We wszystkich badaniach stosowano pojedynczą, dożylną dawkę OND i podawano ją przed CTH (15 min lub 30 min przed CTH). Badania były homogenne pod względem wielkości dawki OND oraz odnośnie do liczby dawek OND. Jedynie w jednym badaniu kontynuowano podawanie OND w formie doustnej przez kolejne 3 dni (Schmoll 2006). W badaniu oceniającym terapię NEPA antagonistą receptora (PALO) podawany był w formie doustnej przed chemioterapią.

Antagoniści receptora NK-1

W badaniu Hesketh 2014 stosowano pojedynczą dawkę netupiantu (300 mg p.o.) przed chemioterapią. We wszystkich badaniach włączonych do analizy klinicznej podawano APR doustnie w pojedynczej dawce 125 mg 60 min przed CTH, a następnie kontynuowano terapię dzienną dawką 80 mg przez kolejne 2 dni (Hesketh 2014, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Roila 2009, Schmoll 2006) lub 4 dni (Chawla 2003, De Wit 2003). Zgodnie z danymi literaturowymi, kontynuacja leczenia APR po 1. dniu CTH przynosi dobre rezultaty, jednak tylko do 3. dnia włącznie z dniem podania cytostatyku. [59] Można zatem założyć, że stosowanie 3-dniowego i 5-dniowego schematu dawkowania APR charakteryzuje się podobną skutecznością w prewencji CINV. Podobne założenie przyjęli autorzy innych przeglądów systematycznych (Jin 2012 i Dos Santos 2012). [60, 61]

Kortykosteroidy

We wszystkich włączonych do analizy badaniach stosowano DEX, którego podawanie rozpoczynano w 1. dniu przed CTH, a następnie, w większości przypadków, kontynuowano przez kolejne 3 dni (Hesketh 2014, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Roila 2009, Schmoll 2006) lub 4 dni (Chawla 2003, De Wit 2003). W większości badań pacjenci z grup badanych – stosujący APR – otrzymywali odpowiednio mniejsze dawki DEX w 1. dniu stosowania CTH w porównaniu do chorych w grupach kontrolnych (12 mg vs 20 mg). Również w kolejnych dniach pacjenci z grup badanych, stosujący APR, otrzymywali odpowiednio mniejsze dawki DEX (4 mg lub 8 mg vs 16 mg). Wyjątkiem były dwa badania (Chawla 2003, De Wit 2003), w których stosowano taką samą dawkę DEX w każdym z ramion.

Zmniejszone dawkowanie DEX w ramionach z NEPA lub APR wynika z interakcji substancji czynnych w obrębie tych schematów lekowych. Przyjmowanie NETU lub APR zwiększa stężenie kortykosteroidów w osoczu krwi, co oznacza konieczność zmniejszania dawek CS o około 50% przy równoczesnym stosowaniu NETU lub APR. [25, 26] W dwóch badaniach (Chawla 2003, De Wit 2003) stosowano taką samą dawkę DEX niezależnie od tego, czy pacjenci byli leczeni APR. Uznano jednak, że może mieć to ewentualne znaczenie jedynie w przypadku analizy bezpieczeństwa, natomiast nie wpływa na ocenę skuteczności terapii.

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

Badanie	Ramię	5-HT3 RA	Dawka 5-HT3 RA		CS	Dawka CS		Odsetek stosujących CS	NK-1 RA	Dawka NK-1 RA	
			1. dzień	kolejne dni		1. dzień	kolejne dni			1. dzień	kolejne dni
Hesketh 2014	1.	PALO (NEPA)*	0,50 mg p.o.	x	DEX	12 mg p.o.	2–4: 4 mg p.o.	100%	NETU (NEPA)*	300 mg p.o.	x
	2.	OND	32 mg i.v.	x	DEX	12 mg p.o.	2–4: 4 mg p.o.	100%	APR	125 mg p.o.	2, 3: 80 mg p.o.
Chawla 2003	1.	OND	32 mg i.v.	x	DEX	20 mg p.o.	2–5: 8 mg p.o.	100%	APR	125 mg p.o.	2–5: 80 mg p.o.
	2.	OND	32 mg i.v.	x	DEX	20 mg p.o.	2–5: 8 mg p.o.	100%	x	x	x
De Wit 2003	1.	OND	32 mg i.v.	x	DEX	20 mg p.o.	2–5: 8 mg p.o.	100%	APR	125 mg p.o.	2–5: 80 mg p.o.
	2.	OND	32 mg i.v.	x	DEX	20 mg p.o.	2–5: 8 mg p.o.	100%	x	x	x
Hesketh 2003	1.	OND	32 mg i.v.	x	DEX	12 mg p.o.	2–4: 8 mg p.o.	100%	APR	125 mg p.o.	2, 3: 80 mg p.o.
	2.	OND	32 mg i.v.	x	DEX	20 mg p.o.	2–4: 16 mg p.o.	100%	x	x	x
Poli-Bigelli 2003	1.	OND	32 mg i.v.	x	DEX	12 mg p.o.	2–4: 8 mg p.o.	100%	APR	125 mg p.o.	2, 3: 80 mg p.o.
	2.	OND	32 mg i.v.	x	DEX	20 mg p.o.	2–4: 16 mg p.o.	100%	x	x	x
Roila 2009	1.	OND	32 mg i.v.	x	DEX	12 mg p.o.	2–4: 8 mg p.o.	100%	APR	125 mg p.o.	2, 3: 80 mg p.o.
	2.	OND	32 mg i.v.	x	DEX	20 mg p.o.	2–4: 16 mg p.o.	100%	x	x	x
Schmoll 2006	1.	OND	32 mg i.v.	x	DEX	12 mg p.o.	2–4: 8 mg p.o.	100%	APR	125 mg p.o.	2, 3: 80 mg p.o.
	2.	OND	32 mg i.v.	2–4: 16 mg p.o.	DEX	20 mg p.o.	2–4: 16 mg p.o.	100%	x	x	x

*Podano NETU 300 mg + PALO 0,50 mg.

5.3.4. Wyniki dla wspólnej grupy referencyjnej (APR + OND + DEX)

Wskaźniki dotyczące skuteczności schematu APR + OND + DEX uzyskane w pracy Hesketh 2014 (badanie dla NEPA) były wyższe niż w badaniach dla porównania APR + OND + DEX vs OND + DEX (Tabela 17). Nie udało się ustalić jednoznacznej przyczyny zaobserwowanych różnic. Najbardziej prawdopodobnym źródłem heterogeniczności wydawała się różnica w schematach CTH, a konkretnie w dawce CIS, gdyż w badaniu Hesketh 2014 uczestniczyli pacjenci stosujący schematy zawierające CIS w dawce ≥ 50 mg/m², natomiast w pozostałych badaniach (dot. porównania APR + OND + DEX vs OND + DEX) chorzy otrzymujący schematy zawierające CIS w dawce ≥ 70 mg/m².

Tabela 17. Wyniki dla skuteczności (n/N (%)) dla ramion APR + OND + DEX pochodzących z badań włączonych do analizy klinicznej

Punkt końcowy	OB [h]	Hesketh 2014	6 RCT -> SUMA	Chawla 2003	De Wit 2003	Hesketh 2003	Poli Bigelli 2003	Roila 2009	Schmoll 2006
CR	0-24	127/134 (95%)	843/976 (86%)	109/131 (83%)	x	231/259 (89%)	216/261 (83%)	74/82 (90%)	213/243 (88%)
	25-120	119/134 (89%)	707/977 (72%)	96/132 (73%)	x	196/260 (75%)	176/260 (68%)	59/82 (72%)	180/243 (74%)
	0-120	116/134 (90%)	730/1056 (69%)	93/131 (71%)	51/80 (64%)	189/260 (73%)	163/260 (63%)	59/82 (72%)	175/243 (72%)
CP	0-24	120/134 (90%)	533/652 (82%)	104/131 (79%)	x	220/260 (85%)	209/261 (80%)	x	x
	25-120	110/134 (82%)	421/652 (65%)	89/132 (67%)	x	173/260 (67%)	159/260 (61%)	x	x
	0-120	105/134 (78%)	436/733 (59%)	85/131 (65%)	x	165/260 (63%)	146/260 (56%)	40/82 (49%)	x
Brak wymiotów	0-24	127/134 (95%)	783/895 (87%)	114/131 (87%)	x	234/260 (90%)	219/261 (84%)	x	216/243 (89%)
	25-120	120/134 (90%)	691/895 (77%)	102/132 (77%)	x	210/260 (81%)	187/260 (72%)	x	192/243 (79%)
	0-120	117/134 (87%)	724/976 (74%)	100/131 (76%)	x	202/260 (78%)	172/260 (66%)	65/82 (79%)	185/243 (76%)
Brak znaczących nudności	0-24	126/134 (94%)	579/634 (91%)	119/131 (91%)	x	236/260 (91%)	x	x	224/243 (92%)
	25-120	118/134 (88%)	680/895 (76%)	109/132 (83%)	x	196/260 (75%)	190/260 (73%)	x	185/243 (76%)
	0-120	115/134 (86%)	704/976 (72%)	107/131(82%)	x	190/260 (73%)	185/260 (71%)	44/82 (54%)	178/243 (73%)

5.3.5. Podsumowanie

Analiza homogeniczności wykazała, że zidentyfikowane badania są w dużym stopniu spójne pod względem metodyki oraz definicji punktów końcowych. Zidentyfikowano natomiast różnice odnośnie do charakterystyki populacji obejmującej dawkę cisplatinę stosowanej w ramach CTH. Kryteria włączenia dla pacjentów z badań włączonych do porównania pośredniego obejmowały stosowanie wyższej dawki cisplatinę ($\geq 70 \text{ mg/m}^2$) w porównaniu z chorymi włączonymi do badania dla ocenianej interwencji ($\geq 50 \text{ mg/m}^2$; mediana 75 mg/m^2). [REDACTED]

[REDACTED] Uznano, że przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem jest zasadne. Należy jednak pamiętać, aby uzyskane wyniki traktować z ostrożnością.

6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

6.1. Skuteczność terapii

6.1.1. Porównanie bezpośrednie NEPA + DEX vs APR + OND + DEX

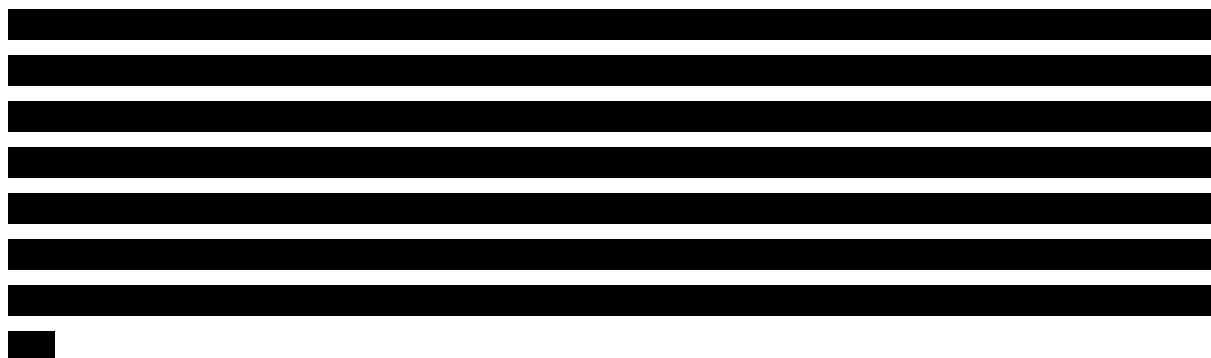
Ocenę skuteczności **NEPA + DEX** względem **APR + OND + DEX** przeprowadzono w oparciu o wyniki jednego badania RCT (Hesketh 2014).

Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)

Całkowitą odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako brak wymiotów i brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego (RM), odnotowano u:

- 99% pacjentów otrzymujących NEPA + DEX oraz u 95% pacjentów leczonych APR + OND + DEX w fazie ostrej,
- 90% pacjentów otrzymujących NEPA + DEX oraz u 89% pacjentów leczonych APR + OND + DEX w fazie późnej,
- 90% pacjentów otrzymujących NEPA + DEX oraz u 87% pacjentów leczonych APR + OND + DEX dla obu faz łącznie (Tabela 18).

Zaobserwowane różnice pomiędzy ocenianymi terapiami nie były istotne statystycznie (Tabela 18). Uzyskane wyniki wskazują, że schemat zawierający NEPA ma podobną skuteczność w zakresie wpływu na uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie, jak schemat zawierający APR i OND.



Całkowita kontrola nudności i wymiotów (CP)

Całkowitą kontrolę nudności i wymiotów, zdefiniowaną jako brak wymiotów, brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego oraz brak znaczących nudności, odnotowano u:

- 97% pacjentów otrzymujących NEPA + DEX oraz u 90% pacjentów leczonych APR + OND + DEX w fazie ostrej,
- 84% pacjentów otrzymujących NEPA + DEX oraz u 82% pacjentów leczonych APR + OND + DEX w fazie późnej,
- 83% pacjentów otrzymujących NEPA + DEX oraz u 78% pacjentów leczonych APR + OND + DEX dla obu faz łącznie (Tabela 18).

Zaobserwowana różnica w analizie dla fazy ostrej wskazuje na istotną statystycznie przewagę NEPA + DEX nad APR + OND + DEX (OR = 3,82 [1,22; 11,93]; NNT = 14 [8; 64]), natomiast w fazie późnej oraz dla obu faz łącznie, różnica pomiędzy ocenianymi terapiami nie osiągnęła poziomu znamienności statystycznej (Tabela 18). Uzyskane wyniki wskazują, że schemat zawierający NEPA w porównaniu ze schematem zawierającym APR i OND ma znamienne wyższą skuteczność w zakresie wpływu na uzyskanie całkowitej kontroli nudności i wymiotów w fazie ostrej oraz podobną skuteczność w fazie późnej oraz w obu fazach łącznie.

Brak wymiotów

Odsetek pacjentów wolnych od wymiotów był wyższy po zastosowaniu NEPA + DEX niż APR + OND + DEX i wyniósł:

- 99% w ramieniu NEPA + DEX oraz 95% w ramieniu APR + OND + DEX w fazie ostrej,
- 92% w ramieniu NEPA + DEX oraz 90% w ramieniu APR + OND + DEX w fazie późnej,
- 91% w ramieniu NEPA + DEX oraz 87% w ramieniu APR + OND + DEX dla obu faz łącznie (Tabela 18).

Zaobserwowane różnice pomiędzy ocenianymi terapiami nie były istotne statystycznie (Tabela 18). Uzyskane wyniki wskazują, że schemat zawierający NEPA ma podobną skuteczność w zakresie wpływu na zapobieganie wymiotom, jak schemat zawierający APR i OND.

Kontrola nudności (brak znaczących nudności)

Odsetek pacjentów wolnych od znaczących nudności był wyższy po zastosowaniu NEPA + DEX niż APR + OND + DEX i wyniósł:

- 99% w ramieniu NEPA + DEX oraz 94% w ramieniu APR + OND + DEX w fazie ostrej,
- 90% w ramieniu NEPA + DEX oraz 88% w ramieniu APR + OND + DEX w fazie późnej,
- 90% w ramieniu NEPA + DEX oraz 86% w ramieniu APR + OND + DEX dla obu faz łącznie (Tabela 18).

Zaobserwowane różnice pomiędzy ocenianymi terapiami nie były istotne statystycznie (Tabela 18). Uzyskane wyniki wskazują, że schemat zawierający NEPA ma podobną skuteczność w zakresie wpływu na zapobieganie znaczącym nudnościom, jak schemat zawierający APR i OND.

Brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego

Odsetek pacjentów, którzy nie musieli stosować leczenia ratunkowego był nieznacznie wyższy po zastosowaniu NEPA + DEX niż APR + OND + DEX i wyniósł:

- 99% w ramieniu NEPA + DEX oraz 98% w ramieniu APR + OND + DEX dla obu faz łącznie (Tabela 18).

Zaobserwowane różnice pomiędzy ocenianymi terapiami nie były istotne statystycznie (Tabela 18).

Tabela 18.
Wyniki analizy skuteczności dla porównania bezpośredniego NEPA + DEX vs APR + OND + DEX w populacji HEC CIS

PK	OB [h]	NEPA + DEX nb/Nb (%)	APR + OND + DEX nk/Nk (%)	OR [CI95%]	RD [CI95%]	p ^a	G
CR	0–24	133/135 (99%)	127/134 (95%)	3,67 [0,75; 17,98]	0,04 [-0,01; 0,08]	bd	S
	25–120	122/135 (90%)	119/134 (89%)	1,18 [0,54; 2,59]	0,02 [-0,06; 0,09]	bd	S
	0–120	121/135 (90%)	116/134 (87%)	1,34 [0,64; 2,82]	0,03 [-0,05; 0,11]	bd	S
CP	0–24	131/135 (97%)	120/134 (90%)	3,82 [1,22; 11,93]	NNT = 14 [8; 64]	bd	S
	25–120	114/135 (84%)	110/134 (82%)	1,18 [0,62; 2,25]	0,02 [-0,07; 0,11]	bd	S
	0–120	112/135 (83%)	105/134 (78%)	1,34 [0,73; 2,47]	0,05 [-0,05; 0,14]	bd	S
Brak wymiotów	0–24	133/135 (99%)	127/134 (95%)	3,67 [0,75; 17,98]	0,04 [-0,01; 0,08]	bd	S
	25–120	124/135 (92%)	120/134 (90%)	1,32 [0,57; 3,01]	0,02 [-0,05; 0,09]	bd	S
	0–120	123/135 (91%)	117/134 (87%)	1,49 [0,68; 3,25]	0,04 [-0,04; 0,11]	bd	S
Kontrola nudności	0–24	133/135 (99%)	126/134 (94%)	4,22 [0,88; 20,26]	0,04 [-0,0001; 0,09]	bd	S
	25–120	122/135 (90%)	118/134 (88%)	1,27 [0,59; 2,76]	0,02 [-0,05; 0,10]	bd	S
	0–120	121/135 (90%)	115/134 (86%)	1,43 [0,68; 2,98]	0,04 [-0,04; 0,12]	bd	S
Brak konieczności stosowania RM ^b	0–24	Brak danych					
	25–120	Brak danych					
	0–120	133/135 (99%)	131/134 (98%)	1,52 [0,25; 9,26]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,660	S

Wartości nb i nk wyliczono na podstawie dokładnych danych odsetkowych (2 miejsca po przecinku) pochodzących z publikacji źródłowych (Hesketh 2014 oraz raport EMA). CR – brak wymiotów i konieczności użycia leku ratunkowego; CP – brak wymiotów, konieczności użycia leku ratunkowego i znaczących nudności; RM – leczenie ratunkowe; G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski;

a) Wynik analizy statystycznej z badania.

b) Dane pochodzą z raportu EMA. [58]

Tabela 19.
Wyniki analizy skuteczności (CR) dla porównania bezpośredniego NEPA + DEX vs APR + OND + DEX w populacji HEC CIS – analiza w podgrupie stosującej dawkę ≥ 70 mg/m² CIS [tabela zawiera DANE POUFNE]

OB [h]	Dawka cisplatyny	NEPA + DEX nb/Nb (%)	APR + OND + DEX nk/Nk (%)	OR [CI95%]	RD [CI95%]	p ^a	G
0–24	Ogółem	133/135 (99%)	127/134 (95%)	3,67 [0,75; 17,98]	0,04 [-0,01; 0,08]	bd	S

OB [h]	Dawka cisplatyny	NEPA + DEX nb/Nb (%)	APR + OND + DEX nk/Nk (%)	OR [CI95%]	RD [CI95%]	p ^a	G
	Ogółem	122/135 (90%)	119/134 (89%)	1,18 [0,54; 2,59]	0,02 [-0,06; 0,09]	bd	S
25–120							
	Ogółem	121/135 (90%)	116/134 (87%)	1,34 [0,64; 2,82]	0,03 [-0,05; 0,11]	bd	S
0–120							

6.1.2. Porównanie pośrednie NEPA + DEX vs OND + DEX

Porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera odnośnie do oceny skuteczności NEPA + DEX względem OND + DEX przeprowadzono w oparciu o wyniki jednego badania RCT (Hesketh 2014) uwzględniającego porównanie **NEPA + DEX** vs APR + OND + DEX oraz 6 badań RCT (Chawla 2003, de Wit 2003, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Roila 2009, Schmoll 2006) uwzględniających porównanie APR + OND + DEX vs **OND + DEX** (Aneks, Rozdz. 16.7).

Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)

Całkowitą odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako brak wymiotów i brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego (RM), odnotowano u:

- 99% pacjentów otrzymujących NEPA + DEX oraz u 76% pacjentów leczonych OND + DEX w fazie ostrej,
- 90% pacjentów otrzymujących NEPA + DEX oraz u 54% pacjentów leczonych OND + DEX w fazie późnej,
- 90% pacjentów otrzymujących NEPA + DEX oraz u 51% pacjentów leczonych OND + DEX dla obu faz łącznie (Tabela 20).

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego z dostosowaniem wykazano, że we wszystkich trzech okresach obserwacji NEPA + DEX wykazuje istotną statystycznie przewagę nad OND + DEX. Uzyskane wartości parametru OR wyniosły 7,65 [1,53; 38,10], 2,62 [1,17; 5,87] oraz 2,85 [1,33; 6,12], odpowiednio dla fazy ostrej, fazy późnej oraz obu faz łącznie, co wskazuje tym samym na znamienne wyższą szansę uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie u chorych otrzymujących NEPA + DEX w porównaniu z terapią OND + DEX (Tabela 20).

Całkowita kontrola nudności i wymiotów (CP)

Całkowitą kontrolę nudności i wymiotów, zdefiniowaną jako brak wymiotów, brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego oraz brak znaczących nudności, odnotowano u:

- 97% pacjentów otrzymujących NEPA + DEX oraz u 69% pacjentów leczonych OND + DEX w fazie ostrej,
- 84% pacjentów otrzymujących NEPA + DEX oraz u 47% pacjentów leczonych OND + DEX w fazie późnej,
- 83% pacjentów otrzymujących NEPA + DEX oraz u 44% pacjentów leczonych OND + DEX dla obu faz łącznie (Tabela 20).

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego z dostosowaniem wykazano, że NEPA + DEX wykazuje istotną statystycznie przewagę nad OND + DEX w fazie ostrej (OR = 7,64 [2,37; 24,65]), w fazie późnej (OR = 2,46 [1,24; 4,87]) oraz dla obu faz łącznie (OR = 2,53 [1,33; 4,81]). Oznacza to znamienne wyższą szansę uzyskania całkowitej kontroli nudności i wymiotów u chorych otrzymujących NEPA + DEX w porównaniu z terapią OND + DEX (Tabela 20).

Brak wymiotów

Odsetek pacjentów wolnych od wymiotów był wyższy po zastosowaniu NEPA + DEX niż APR + OND + DEX i wyniósł:

- 99% w ramieniu NEPA + DEX oraz 76% w ramieniu OND + DEX w fazie ostrej,
- 92% w ramieniu NEPA + DEX oraz 56% w ramieniu OND + DEX w fazie późnej,
- 91% w ramieniu NEPA + DEX oraz 54% w ramieniu OND + DEX dla obu faz łącznie (Tabela 20).

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego z dostosowaniem wykazano, że NEPA + DEX wykazuje istotną statystycznie przewagę nad OND + DEX w fazie ostrej (OR = 8,34 [1,67; 41,70]), w fazie późnej (OR = 3,57 [1,52; 8,40]) oraz dla 3,73 [1,66; 8,35], co potwierdza tym samym znamienne wyższą szansę braku wystąpienia wymiotów u chorych otrzymujących NEPA + DEX w porównaniu z terapią OND + DEX (Tabela 20).

Kontrola nudności (brak znaczących nudności)

Odsetek pacjentów wolnych od znaczących nudności (*no significant nausea*) był wyższy po zastosowaniu NEPA + DEX niż APR + OND + DEX i wyniósł:

- 99% w ramieniu NEPA + DEX oraz 88% w ramieniu OND + DEX w fazie ostrej,
- 90% w ramieniu NEPA + DEX oraz 68% w ramieniu OND + DEX w fazie późnej,
- 90% w ramieniu NEPA + DEX oraz 64% w ramieniu OND + DEX dla obu faz łącznie (Tabela 20).

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego z dostosowaniem wykazano, że zaobserwowana różnica w analizie dla fazy ostrej wskazuje na istotną statystycznie przewagę NEPA + DEX nad OND + DEX (OR = 6,12 [1,22; 30,58]). W fazie późnej oraz dla obu faz łącznie obserwowano wprawdzie numerycznie większą różnicę pomiędzy grupami dla fazy późnej (22%) oraz dla obu faz łącznie (26%), przy czym nie osiągnęły one poziomu istotności statystycznej (Tabela 20).

Brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego

Odsetek pacjentów, którzy nie musieli stosować leczenia ratunkowego był wyższy po zastosowaniu NEPA + DEX niż OND + DEX i wyniósł:

- 99% w ramieniu NEPA + DEX oraz 73% w ramieniu OND + DEX dla obu faz łącznie (Tabela 20).

Zaobserwowane różnice pomiędzy ocenianymi terapiami uzyskane w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego z dostosowaniem nie były istotne statystycznie, mimo uzyskania znacznych różnic w wartościach numerycznych (26% pomiędzy grupami; Tabela 20).

Tabela 20.
Wyniki analizy skuteczności dla porównania pośredniego NEPA + DEX vs OND + DEX w populacji HEC CIS

PK	OB [h]	NEPA + DEX* nb/Nb (%)	OND + DEX** nk/Nk (%)	Porównanie pośrednie z dostosowaniem; OR [CI95%]	G
CR	0–24	133/135 (99%)	736/974 (76%)	7,65 [1,53; 38,10]	S
	25–120	122/135 (90%)	527/974 (54%)	2,62 [1,17; 5,87]	S
	0–120	121/135 (90%)	542/1058 (51%)	2,85 [1,33; 6,12]	S
CP	0–24	131/135 (97%)	449/649 (69%)	7,64 [2,37; 24,65]	S
	25–120	114/135 (84%)	302/649 (47%)	2,46 [1,24; 4,87]	S
	0–120	112/135 (83%)	321/733 (44%)	2,53 [1,33; 4,81]	S
Brak wymiotów	0–24	133/135 (99%)	673/890 (76%)	8,34 [1,67; 41,70]	S
	25–120	124/135 (92%)	497/890 (56%)	3,57 [1,52; 8,40]	S
	0–120	123/135 (91%)	524/974 (54%)	3,73 [1,66; 8,35]	S
Kontrola nudności (brak znaczących nudności)	0–24	133/135 (99%)	551/627 (88%)	6,12 [1,22; 30,58]	S
	25–120	122/135 (90%)	602/890 (68%)	1,92 [0,87; 4,27]	N
	0–120	121/135 (90%)	627/974 (64%)	2,04 [0,95; 4,38]	N
Brak konieczności stosowania RM	0–24	bd	ND	ND	ND
	25–120	bd	bd	ND	ND
	0–120	133/135 (99%)	648/890 (73%)	2,58 [0,42; 15,90]	N

* Dane z ramienia NEPA + DEX pochodzą z badania Hesketh 2014. Wartości nb wyliczono na podstawie dokładnych danych odsetkowych (do 2. miejsca po przecinku) pochodzących z publikacji źródłowych (Hesketh 2014 oraz raport EMA).

** Dane dla ramienia OND + DEX pochodzą z badań Chawla 2003, de Wit 2003, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Roila 2009, Schmolli 2006. CR – brak wymiotów i konieczności użycia leku ratunkowego; RM – leczenie ratunkowe; CP – brak wymiotów, konieczności użycia leku ratunkowego i brak znaczących nudności; G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski;

6.2. Bezpieczeństwo terapii

6.2.1. Porównanie bezpośrednie NEPA + DEX vs APR + OND + DEX

Ocenę bezpieczeństwa **NEPA + DEX** względem **APR + OND + DEX** przeprowadzono w oparciu o wyniki jednego badania RCT (Hesketh 2014). Autorzy publikacji nie podali okresu obserwacji dla bezpieczeństwa.

Nieznacznie niższy odsetek pacjentów stosujących NEPA + DEX w porównaniu z grupą leczoną APR + OND + DEX doświadczył co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (50% vs 53%), a także co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego uznanego za związane z zastosowanym leczeniem (15% vs 19%). Poważne zdarzenia niepożądane uznane za związane z zastosowanym leczeniem raportowano u 3% pacjentów leczonych APR + OND + DEX, podczas gdy żaden z chorych stosujących NEPA + DEX nie doświadczył tego rodzaju zdarzeń. Dla żadnego z powyższych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Ponadto, w żadnej z analizowanych grup nie zanotowano przypadków zgonu, jakiegokolwiek SAE, a także jakichkolwiek AE prowadzących do przerwania terapii (Tabela 21)³. W ramach badania Hesketh 2014 raportowano najczęstsze AE uznane za związane z leczeniem CINV. Zanotowane AE dotyczyły niewielkiej liczby pacjentów – najwięcej z nich (5%) zgłaszało wystąpienie czkawki (Tabela 21). Jak wspomniano w publikacji Hesketh 2014, zmiany w EKG względem wartości początkowych, a także odsetek pacjentów z nieprawidłowościami w EKG były porównywalne pomiędzy grupami. Przeprowadzona analiza wskazuje na podobny profil bezpieczeństwa obu ocenianych schematów leczenia.

Tabela 21.
Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego NEPA + DEX vs APR + OND + DEX w populacji HEC CIS

PK	NEPA + DEX nb/Nb (%)	APR + OND + DEX nk/Nk (%)	OR [CI95%]	RD [CI95%]	p ^a	G
Bezpieczeństwo (ogółem)						
AE ogółem	68/136 (50%)	71/134 (53%)	0,89 [0,55; 1,43]	-0,03 [-0,15; 0,09]	bd	S
AE związane z leczeniem	21/136 (15%)	26/134 (19%)	0,76 [0,40; 1,43]	-0,04 [-0,13; 0,05]	bd	S
Poważne AE związane z leczeniem	0/136 (0%)	4/134 (3%)	0,11 [0,01; 1,99]	-0,03 [-0,06; 0,002]	bd	S
AE prowadzące do przerwania terapii	0/136 (0%)	0/134 (0%)	ND	ND	ND	ND
SAE ogółem	0/136 (0%)	0/134 (0%)	ND	ND	ND	ND
Utrata z badania	0/136 (0%)	1/134 (<1%) ^b	0,33 [0,01; 8,07]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	S
Zgony^c	0/136 (0%)	0/134 (0%)	ND	ND	ND	ND

³ SAE wystąpiły u 3 chorych przydzielonych do grupy PALO 0,50 mg, 1 chorego z grupy NEPA 100 mg + PALO 0,50 mg oraz 1 chorego z grupy NEPA 200 mg + PALO 0,50 mg. Wszystkie SAE, z wyjątkiem 1 przypadku SAE u pacjenta z grupy NEPA 200 mg + PALO 0,50 mg, zostały uznane za niezwiązane ze stosowanym leczeniem. W przypadku pacjenta z grupy NEPA 200 mg + PALO 0,50 mg SAE obejmowało utratę przytomności, pacjent wrócił do sprawności 30 min po zdarzeniu. Zdarzenie to było jedynym zdarzeniem uznanym za związane z leczeniem prowadzącym do przerwania terapii. Ponadto, w trakcie badania wystąpił jeden zgon w grupie NEPA 100 mg + PALO 0,50 mg z powodu niewydolności wielonarządowej; zgon ten uznano za niezwiązany z ocenianą terapią.

PK	NEPA + DEX nb/Nb (%)	APR + OND + DEX nk/Nk (%)	OR [CI95%]	RD [CI95%]	p ^a	G
AE związane z leczeniem						
Blok odnogi pęczyka Hisa	3/136 (2%)	0/134 (0%)	7,05 [0,36; 137,86]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd	S
Ból głowy	1/136 (<1%)	3/134 (2%)	0,32 [0,03; 3,15]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd	S
Bradykardia	0/136 (0%)	3/134 (2%)	0,14 [0,01; 2,69]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd	S
Czkawka	7/136 (5%)	0/134 (0%)	15,58 [0,88; 275,56]	NNH = 19 [11; 83]	bd	S
Leukocytoza	2/136 (2%)	1/134 (<1%)	1,99 [0,18; 22,16]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd	S
Niestrawność	1/136 (<1%)	0/134 (0%)	2,98 [0,12; 73,75]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	S
Utrata łaknienia	1/136 (<1%)	0/134 (0%)	2,98 [0,12; 73,75]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	S
Wzrost ALT	2/136 (2%)	2/134 (2%)	0,99 [0,14; 7,10]	-0,0002 [-0,03; 0,03]	bd	S
Wzrost AST	1/136 (<1%)	2/134 (2%)	0,49 [0,04; 5,46]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd	S

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski;

a) Wynik analizy statystycznej z badania.

b) Utrata z okresu *follow-up*.

c) W trakcie trwania badania zmarł jeden pacjent przydzielony do grupy NEPA w dawce 100 mg + PALO 0,50 mg. Przyczyną zgonu była niewydolność wielonarządowa. Przypadek ten został uznany za niemający związku ze stosowanym leczeniem.

6.2.2. Porównanie pośrednie NEPA + DEX vs OND + DEX

Porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera odnośnie do oceny bezpieczeństwa (AE ogółem, SAE ogółem, utrata z badania) NEPA + DEX względem OND + DEX przeprowadzono w oparciu o wyniki jednego badania RCT (Hesketh 2014) uwzględniającego porównanie **NEPA + DEX** vs APR + OND + DEX oraz 6 badań RCT (Chawla 2003, de Wit 2003, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Roila 2009, Schmoll 2006) uwzględniających porównanie APR + OND + DEX vs **OND + DEX** (Aneks, Rozdz. 16.7).

Ponadto, przeanalizowano pozostałe dane dotyczące bezpieczeństwa ocenianych terapii i dokonano ich porównania w sposób jakościowy.

W grupie NEPA + DEX u mniejszego odsetka pacjentów niż w ramieniu OND + DEX obserwowano zdarzenia niepożądane (50% vs 71%), w tym również zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (15% vs 18%), jednakże zaobserwowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Ponadto, w grupie stosującej NEPA + DEX nie stwierdzono przypadków SAE, a także nie utracono żadnego pacjenta z badania, podczas gdy w grupie OND + DEX dotyczyło to odpowiednio 13% i 15% chorych (Tabela 22).

Tabela 22.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania pośredniego NEPA + DEX vs OND + DEX w populacji HEC CIS

PK	NEPA + DEX* nb/Nb (%)	OND + DEX** nk/Nk (%)	Porównanie pośrednie z dostosowaniem OR [CI95%]	G
AE ogółem	68/136 (50%)	773/1088 (71%)	0,96 [0,57; 1,60]	N
AE związane z leczeniem	21/136 (15%)	184/1005 (18%)	0,89 [0,46; 1,76]	N
SAE ogółem	0/136 (0%)	135/1005 (13%)	x ^b	ND

PK	NEPA + DEX* nb/Nb (%)	OND + DEX** nk/Nk (%)	Porównanie pośrednie z dostosowaniem OR [CI95%]	G
Utrata z badania	0/136 (0%) ^a	134/881 (15%)	0,38 [0,01; 11,01]	N

* Dane z ramienia NEPA + DEX pochodzą z badania Heske h 2014. ** Dane dla ramienia OND + DEX pochodzą z badań Chawla 2003, de Wit 2003, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Roila 2009, Schmoll 2006.

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

a) Utrata z okresu *follow-up*.

b) Wynik OR dla NEPA + DEX vs APR + OND + DEX jest niepewny ze względu na zerową częstość SAE w obu grupach. Wynik dla OND + DEX vs APR + OND + DEX jest z kolei wyznaczony modelem losowym z powodu stwierdzonej heterogeniczności. W związku z powyższym zdecydowano o rezygnacji z przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem, ponieważ uzyskany wynik by by wysoce niepewny.

W ramach badania Hesketh 2014 raportowano **najczęstsze AE uznane za związane z leczeniem CINV**. Zanotowane AE dotyczyły niewielkiej liczby pacjentów – najwięcej z nich (5%) zgłaszało wystąpienie czkawki (Rozdz. 6.2.1, Tabela 21).

Z kolei w ramach badań obejmujących porównanie APR + OND + DEX vs OND + DEX raportowano **najczęściej występujące AE oraz SAE**. W grupie APR + OND + DEX najczęściej zgłaszano osłabienie/zmęczenie (18%), niestrawność (14%) i nudności (13%), natomiast w ramieniu OND + DEX zaparcia (15%), osłabienie/zmęczenie (13%) oraz brak łaknienia (12%; Tabela 23).

Tabela 23.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych (AE) raportowanych w badaniach dla porównania APR+OND+DEX vs OND+DEX

Badanie	OI [dni]	Liczba RCT	APR + OND + DEX nb/Nb (%)	OND + DEX nk/Nk (%)	OR [CI95%]	RD [CI95%] ^a	G
Zaparcia	3–5	5	131/1080 (12%)	158/1088 (15%)	0,81 [0,63; 1,04]	-0,02 [-0,05; 0,004]	W
Nudności	3–5	5	145/1080 (13%)	125/1088 (11%)	1,20 [0,93; 1,54]	0,02 [-0,01; 0,05]	S
Gorączka neutropeniczna	3–5	3	22/757 (3%)	15/761 (2%)	1,49 [0,76; 2,90]	0,01 [-0,01; 0,02]	S
Brak łaknienia	3–5	4	138/1169 (12%)	136/1159 (12%)	1,01 [0,79; 1,30]	0,00 [-0,02; 0,03]	W
Czkawka	3–5	4	95/798 (12%)	67/803 (8%)	1,48 [1,07; 2,06]	NNH = 28 [15; 164]	W
Biegunka	3–5	3	89/739 (12%)	78/741 (11%)	1,16 [0,84; 1,61]	0,02 [-0,02; 0,05]	S
Oslabienie/ zmęczenie	3–5	3	140/757 (18%)	101/761 (13%)	1,48 [1,12; 1,96]	NNH = 19 [11; 64]	W
Oslabienie	3–5	2	41/323 (13%)	40/327 (12%)	1,04 [0,65; 1,66]	0,004 [-0,05; 0,05]	S
Zmęczenie	3	1	22/243 (9%)	15/244 (6%)	1,52 [0,77; 3,01]	0,03 [-0,02; 0,08]	S
Ból głowy	3–5	2	45/496 (9%)	54/497 (11%)	0,82 [0,54; 1,24]	-0,02 [-0,06; 0,02]	S
Neutropenia	3–5	2	16/294 (5%)	27/295 (9%)	0,57 [0,30; 1,09]	-0,04 [-0,08; 0,01]	S
Wymioty	3	2	47/525 (9%)	60/529 (11%)	0,77 [0,51; 1,15]	-0,02 [-0,06; 0,01]	S
Niestrawność	3	1	33/243 (14%)	27/244 (11%)	1,26 [0,73; 2,17]	0,03 [-0,03; 0,08]	S
Leukopenia	3	1	4/80 (5%)	6/83 (7%)	0,68 [0,18; 2,49]	-0,02 [-0,10; 0,05]	S
Infekcja układu moczowego	3	1	9/243 (4%)	2/244 (<1%)	4,65 [0,995; 21,77]	NNH = 34 [18; 393]	W
Zapalenie jamy ustnej	3	1	12/243 (5%)	3/244 (1%)	4,17 [1,16; 14,98]	NNH = 26 [14; 152]	W
Obrzęk obwodowy	3	1	1/243 (<1%)	9/244 (4%)	0,11 [0,01; 0,86]	NNT = 31 [18; 129]	W

Okres interwencji podano w odniesieniu do APR;

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

W badaniu Hesketh 2014 raportowano wystąpienie 5 SAE, jednak żadne z nich nie wystąpiło u chorego stosującego ocenianą interwencję (NEPA w dawce 300 mg w skojarzeniu z DEX) lub komparator (APR + OND + DEX)⁴. Z kolei w 3 RCT dla porównania APR + OND + DEX vs OND + DEX raportowano SAE. W obu grupach najczęściej obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane związane z infekcją, które wystąpiły u 13% chorych w ramieniu APR + OND + DEX i u 4% pacjentów w grupie OND + DEX (Tabela 24).

Tabela 24.
Zestawienie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) raportowanych w badaniach dla porównania APR+OND+DEX vs OND+DEX

PK	Liczba RCT	APR+OND+DEX nb/Nb (%)	OND + DEX nk/Nk (%)	OR [CI95%]	RD [CI95%] ^a	G
Neutropenia	3	15/786 (2%)	10/793 (1%)	1,50 [0,68; 3,29]	0,01 [-0,01; 0,02]	S
Odwodnienie	3	15/786 (2%)	8/793 (1%)	1,91 [0,80; 4,53]	0,01 [-0,00; 0,02]	S
Podwyższony poziom ALT lub AST (3. lub 4. st. NCI)	3	6/755 (<1%)	5/758 (<1%)	1,19 [0,38; 3,72]	0,00 [-0,01; 0,01]	S
Podwyższony poziom kreatyniny (3. lub 4. st. NCI)	3	3/755 (<1%)	3/758 (<1%)	1,00 [0,27; 3,72]	0,00 [-0,01; 0,01]	S
Gorączka neutropeniczna	2	7/504 (1%)	8/508 (2%)	0,88 [0,32; 2,45]	-0,00 [-0,02; 0,01]	S
SAE związane z infekcją	2	28/214 (13%)	9/212 (4%)	3,40 [1,56; 7,38]	NNH = 11 [7; 28]	W
Biegunka	1	3/243 (1%)	1/244 (<1%)	3,04 [0,31; 29,41]	0,01 [-0,01; 0,02]	S
Nudności	1	3/243 (1%)	3/244 (1%)	1,00 [0,2; 5,02]	0,00 [-0,02; 0,02]	S
Wymioty	1	7/243 (3%)	4/244 (2%)	1,78 [0,51; 6,16]	0,01 [-0,01; 0,04]	S
Duszność	1	3/282 (1%)	2/285 (<1%)	1,52 [0,25; 9,18]	0,00 [-0,01; 0,02]	S
Zapalenie płuc	1	4/243 (2%)	2/244 (<1%)	2,03 [0,37; 11,16]	0,01 [-0,01; 0,03]	S
Niewydolność oddechowa	1	5/282 (2%)	1/285 (<1%)	5,13 [0,60; 44,16]	0,01 [-0,003; 0,03]	S
Wstrząs septyczny	1	3/282 (1%)	2/285 (<1%)	1,52 [0,25; 9,18]	0,00 [-0,01; 0,02]	S
Trombocytopenia	1	4/261 (2%)	0/264 (0%)	9,24 [0,50; 172,57]	0,02 [-0,001; 0,03]	S

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

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

⁴ SAE wystąpiły u 3 chorych przydzielonych do grupy PALO 0,50 mg, 1 chorego z grupy NEPA 100 mg + PALO 0,50 mg oraz 1 chorego z grupy NEPA 200 mg + PALO 0,50 mg. Wszystkie SAE, z wyjątkiem 1 przypadku SAE u pacjenta z grupy NEPA 200 mg + PALO 0,50 mg, zostały uznane za niezwiązane ze stosowanym leczeniem. W przypadku pacjenta z grupy NEPA 200 mg + PALO 0,50 mg SAE obejmowało utratę przytomności, pacjent wrócił do sprawności 30 min po zdarzeniu. Zdarzenie to było jedynym zdarzeniem uznanym za związane z leczeniem prowadzącym do przerwania terapii. Ponadto, w trakcie badania wystąpił jeden zgon w grupie NEPA 100 mg + PALO 0,50 mg z powodu niewydolności wielonarządowej; zgon ten uznano za niezwiązany z ocenianą terapią.

7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania NEPA (palonosetronu i netupitantu w jednym preparacie), netupitantu, palonosetronu, aprepitantu, ondansetronu oraz deksametazonu opublikowanych na stronach internetowych:

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

Na stronie MHRA, oprócz standardowych komunikatów bezpieczeństwa, udostępniono również zestawienia (tzw. *Drug Analysis Prints*) zgłaszanych przez pacjentów i pracowników służby zdrowia zdarzeń niepożądanych w ramach programu *Yellow Card Scheme*. Informacje te również zacytowano w tym dokumencie. Należy podkreślić, że agencja MHRA przestrzega przed wyciąganiem wniosków dotyczących ryzyka z przedstawionych danych *Yellow Card Scheme*. Zebrane informacje są tylko wskaźnikiem potencjalnych zdarzeń niepożądanych. Z uwagi na brak informacji o całkowitej liczbie pacjentów przyjmujących dany lek oraz ze względu na formę zgłaszania zdarzeń niepożądanych (np. jakkolwiek podejrzana dolegliwość zaistniała w okresie przyjmowania leku, niekoniecznie uznana za związaną z zastosowanym lekiem) zalecana jest ostrożność przy interpretacji wyników. [62]

Podobnie, na stronie EMA udostępniono europejską bazę danych dotyczących zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane gromadzone są przy pomocy systemu EudraVigilance, przeznaczonego do zbierania zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych, które są wykorzystywane do oceny korzyści i ryzyka leków w czasie ich opracowywania oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Zdarzenia, jak podkreśla EMA, nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub przez niego wywołane, a zgłoszeń o podejrzeniu wystąpienia zdarzeń niepożądanych nie należy traktować jako potwierdzenia wywołania obserwowanych zdarzeń przez daną substancję czynną lub też potwierdzenia niebezpieczeństwa w przypadku stosowania danego leku. W niniejszym dokumencie przedstawiono informacje zgromadzone we wspomnianej bazie, jednak należy ostrożnie podchodzić do interpretacji cytowanych danych. [63]

NEPA

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.

Na stronie EMA opublikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w systemie EudraVigilance do marca 2016 roku. Zgłaszane zdarzenia przedstawia Tabela 43 (Aneks, Rozdz. 16.8). [64]

Netupitant

Nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa na stronie URPL, EMA, FDA oraz MHRA, dotyczących produktów leczniczych zawierających netupitant, ani też zestawień zdarzeń niepożądanych zgłaszanych na stronie EMA.

Na stronie MHRA odnaleziono zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w ramach programu *Yellow Card Scheme* z 7 grudnia 2015 roku. Zgłaszane zdarzenia przedstawia Tabela 42 (Aneks, Rozdz. 16.8). [65]

Palonosetron

FDA w komunikacie z lutego 2014 roku ostrzega przed wystąpieniem nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych, zgłaszanych po dożylnym podaniu palonosetronu. [66]

Ponadto FDA, w ramach programu MedWatch, opublikowała we wrześniu 2014 roku informacje dotyczące środków ostrożności oraz bezpieczeństwa związanych z występowaniem zespołu serotoninowego u pacjentów przyjmujących preparaty zawierające antagonistę receptora 5-HT₃ (palonosetron, dolasetron, granisetron oraz ondansetron). Zgodnie z komunikatem FDA należy informować pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia zespołu serotoninowego, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego przyjmowania leków serotonergicznych stosowanych m.in. w leczeniu depresji i migreny. Natychmiastowej pomocy medycznej związanej z możliwym wystąpieniem zespołu serotoninowego należy udzielić pacjentom z takimi objawami jak: zmiany w stanie psychicznym, niestabilność autonomicznego układu nerwowego, objawy nerwowo-mięśniowe z wystąpieniem lub bez jednoczesnych objawów ze strony układu pokarmowego. [67]

Na stronie MHRA odnaleziono zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w ramach programu *Yellow Card Scheme* z 7 grudnia 2015 roku. Zgłaszane zdarzenia przedstawia Tabela 42 (Aneks, Rozdz. 16.8). [68]

Na stronie EMA opublikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w systemie EudraVigilance do marca 2016 roku. Zgłaszane zdarzenia przedstawia Tabela 43 (Aneks, Rozdz. 16.8). [69]

Aprepitant

Nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania aprepitantu na stronie URPL, EMA oraz MHRA.

FDA w komunikacie z sierpnia 2014 roku ostrzega przed wystąpieniem neurotoksyczności wywołanej ifosfamidem po zastosowaniu terapii skojarzonej ifosfamid + aprepitant. [70]

Na stronie MHRA odnaleziono zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w ramach programu *Yellow Card Scheme* z 8 marca 2016 roku. Zgłaszane zdarzenia przedstawia Tabela 42 (Aneks, Rozdz. 16.8). [71]

Na stronie EMA opublikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w systemie EudraVigilance do marca 2016 roku. Zgłaszane zdarzenia przedstawia Tabela 43 (Aneks, Rozdz. 16.8). [72]

Ondansetron

Odnaleziono ostrzeżenia opublikowane w sierpniu i grudniu 2012 roku na stronach URPL, FDA oraz MHRA dotyczące dożylnego podania OND w dawce 32 mg. OND powoduje wydłużenie skorygowanego odstępu QT (QTc) w stopniu zależnym od dawki, co może prowadzić do wystąpienia częstoskurczu komorowego (*torsade de pointes*). Z uwagi na potencjalne zagrożenie dla życia pacjentów pojedyncza dożylna dawka OND w profilaktyce CINV została ograniczona do 16 mg podawanych we wlewie dożylnym trwającym nie krócej niż 15 minut. Ponadto OND nie powinien być stosowany u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużenia odstępu QT. Dodatkowo zaleca się szczególną ostrożność przy podawaniu OND osobom z czynnikami ryzyka wystąpienia wydłużenia odstępu QT lub zaburzeń rytmu serca (zaburzenia elektrolitowe, zastoinowa niewydolność serca, bradyarytmia, przyjmowanie leków mogących wywoływać zaburzenia elektrolitowe). Przed podaniem OND należy skorygować hipokaliemię oraz hipomagnezemię. Zalecenia dotyczące dawkowania OND drogą doustną lub doodbytniczą w analizowanym wskazaniu nie uległy zmianie, nie zmieniono także zaleceń dotyczących dawkowania OND drogą dożylną lub doustną w jakimkolwiek wskazaniu u dzieci, jak również nie wprowadzono zmian w zakresie dawkowania OND dożylnie w profilaktyce nudności i wymiotów pooperacyjnych u osób dorosłych. [50, 51, 54]

Dodatkowo na stronie MHRA w lipcu 2013 roku oraz na stronie URPL w lipcu 2014 roku ukazało się uzupełnienie komunikatu z 2012 roku dotyczące podawania kolejnych dawek OND oraz jego stosowania u pacjentów w podeszłym wieku. Zgodnie z nim, u pacjentów ≥ 75 . roku życia pojedyncza dawka OND podawanego w ramach profilaktyki CINV nie może przekraczać 8 mg podawanych we wlewie dożylnym trwającym nie krócej niż 15 minut. Kolejne dawki OND stosowanego dożylnie u wszystkich pacjentów, w tym u pacjentów w podeszłym wieku, należy podawać w co najmniej 4-godzinnych odstępach czasu. U pacjentów ≥ 65 . roku życia wszystkie dawki podawane dożylnie należy rozcieńczać w 50–100 ml soli fizjologicznej lub innego zgodnego farmaceutycznie płynu i podawać we wlewie trwającym nie krócej niż 15 minut. [49, 52]

Ponadto FDA, w ramach programu MedWatch, opublikowała we wrześniu 2014 roku informacje dotyczące środków ostrożności oraz bezpieczeństwa związanych z występowaniem zespołu serotoninowego u pacjentów przyjmujących preparaty zawierające antagonistę receptora 5-HT3

(palonosetron, dolasetron, granisetron oraz ondansetron). Zgodnie z komunikatem FDA należy informować pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia zespołu serotoninowego, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego przyjmowania leków serotoninergicznych stosowanych m.in. w leczeniu depresji i migreny. Natychmiastowej pomocy medycznej związanej z możliwym wystąpieniem zespołu serotoninowego należy udzielić pacjentom z takimi objawami jak: zmiany w stanie psychicznym, niestabilność autonomicznego układu nerwowego, objawy nerwowo-mięśniowe z wystąpieniem lub bez jednoczesnych objawów ze strony układu pokarmowego. [67]

Oprócz tego, na stronie FDA odnaleziono informacje o zmianie treści ulotki dla produktów zawierających w swoim składzie ondansetron (Zofran, Zuplenz):

- z 2013 roku dotyczącej występowania działań niepożądanych u pacjentów stosujących produkt leczniczy Zofran, w postaci zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznej martwicy naskórka, jak również z 2012 i z 2013 roku odnośnie do występowania działań niepożądanych u pacjentów stosujących produkt leczniczy Zofran oraz Zuplenz, w postaci wydłużenia odstępu QT zależnego od dawki, [73, 74]
- z 2011 roku, dotyczącej ostrzeżenia o możliwości wystąpienia częstoskurczu komorowego (*torsade de pointes*) oraz prezentującej rekomendację, aby unikać stosowania leku u osób z wrodzonym zespołem wydłużonego odcinka QT, [73]
- z 2010 roku, dotyczącej występowania działań niepożądanych u pacjentów stosujących produkt leczniczy Zofran, w postaci częstoskurczu komorowego (*torsade de pointes*), migotania komór, dyskomfortu w klatce piersiowej, nudności i wymiotów, specyficznego zaburzenia enzymów wątrobowych, martwicy wątroby i zaburzeń czynności wątroby, dreszczy i ospałości/letargu, nadmiernego pocenia się, świądu, plamicy oraz bólu stawów. [75]

Na stronie MHRA odnaleziono również zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w ramach programu *Yellow Card Scheme* z 5 marca 2016 roku. Zgłaszane zdarzenia przedstawia Tabela 42 (Aneks, Rozdz. 16.8). [76]

Na stronie EMA opublikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w systemie EudraVigilance do marca 2016 roku. Zgłaszane zdarzenia przedstawia Tabela 43 (Aneks, Rozdz. 16.8). [77]

Deksametazon

MHRA w komunikacie z października 2014 roku informuje o zmianie stężenia deksametazonu podawanego w formie iniekcji z dotychczasowej dawki 4 mg/ml na 3,8 mg/ml. Zgodnie z informacją, podczas rozcieńczania produktu, należy przyjąć nowe stężenie leku, produkt przechowywać w temp. 2–8°C, a przed użyciem nowej formuły wykorzystać zapasy produktu stosowane wg dotychczasowej receptury. Zmiany te zostały ujęte w nowej Charakterystyce Produktu Leczniczego, ulotkach produktów oraz karcie dozowania leku. [78]

Na stronie MHRA odnaleziono zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w ramach programu *Yellow Card Scheme* z 8 marca 2016 roku. Zgłaszane zdarzenia przedstawia Tabela 42 (Aneks, Rozdz. 16.8). [79]

Na stronie EMA opublikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w systemie EudraVigilance do stycznia 2016 roku. Zgłaszane zdarzenia przedstawia Tabela 43 (Aneks, Rozdz. 16.8). [80]

8. WNIOSKI

Netupitant w dawce 300 mg oraz palonosetron w dawce 0,5 mg, zawarte w jednej kapsułce (produkt leczniczy Akynzeo®), stosowane w skojarzeniu z deksametazonem, są skuteczną i bezpieczną terapią w profilaktyce nudności i wymiotów związanych ze stosowaniem chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym (HEC) zawierającej cisplatynę (CIS) w dawce ≥ 50 mg/m².

Przeprowadzona analiza wskazuje na zbliżony poziom skuteczności schematu NEPA + DEX w porównaniu ze schematem APR + OND + DEX w zapobieganiu wymiotom i znaczącym nudnościom, a także odnośnie do konieczności stosowania leczenia ratunkowego. Istotną statystycznie przewagę NEPA + DEX nad APR + OND + DEX odnotowano jedynie w fazie ostrej odnośnie do szansy uzyskania całkowitej kontroli nad wymiotami i nudnościami, obejmującej kilka komponent – brak wystąpienia wymiotów, brak wystąpienia znaczących nudności oraz brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego.

W analizie pośredniej wykazano natomiast, że stosowanie terapii zawierającej NEPA w porównaniu z terapią opartą o ondansetron istotnie statystycznie zwiększa szansę uniknięcia wystąpienia wymiotów oraz pojawienia się znaczących nudności. Przewaga NEPA + DEX nad OND + DEX obserwowana jest zarówno w fazie ostrej późnej, jak również w obu fazach analizowanych łącznie, przy czym różnica w skuteczności obu leków jest silniej zarysowana w odniesieniu do fazy późnej.

Terapia obejmująca netupitant i palonosetron w skojarzeniu z deksametazonem jest bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów. Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie terapii NEPA + DEX miały charakter niespecyficzny i występowały dość rzadko. Przeprowadzona analiza wykazała ponadto brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy NEPA + DEX porównanym z APR + OND + DEX oraz z OND + DEX odnośnie do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.

9. OGRANICZENIA

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

1. Interwencja oceniana w badaniu Hesketh 2014 obejmowała oddzielne podanie netupitantu oraz palonosetronu, podczas gdy wnioskowana technologia obejmuje podanie ww. substancji w postaci tabletek i kapsułki zawartych w jednej twardej kapsułce. Wydaje się jednak, że różnica ta ma niewielki wpływ na wnioskowanie dotyczące efektywności klinicznej terapii. EMA w trakcie oceny leku Akynzeo® nie wskazała tego jako ograniczenia. [58]
2. Brak formalnego bezpośredniego porównania przeprowadzonego w ramach badania Hesketh 2014 dla NEPA + DEX vs APR + OND + DEX. Badanie Hesketh 2014 było nastawione na porównanie NEPA + DEX vs PALO + DEX. Ramię APR + OND + DEX było ujęte w badaniu Hesketh 2014 jako *exploratory arm*, niemniej pacjenci włączeni do tego ramienia przeszli pełny proces kwalifikacji do badania oraz zostali poddani randomizacji. W tej sytuacji przeprowadzenie własnej analizy statystycznej uznano za zasadne.
3. Dawka jednorazowa ondansetronu ujęta we wszystkich ramionach badań włączonych do analizy obejmowała 32 mg i.v. Obecnie ta dawka jest wycofana, a zalecenia obejmują stosowanie dawek 8 mg–16 mg i.v. Niemniej we wszystkich badaniach włączonych do analizy dawka ondansetronu wyniosła 32 mg i.v. Jednakże dostępne doniesienia naukowe wskazują, że skuteczność ondansetronu jest porównywalna w zakresie dawek od 8 mg do 32 mg [81, 82].
4. Brak badań bezpośrednio porównujących NEPA + DEX ze schematem OND + DEX i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem.
5. Populacja pacjentów włączonych do badania Hesketh 2014 obejmowała chorych leczonych schematem zawierającym cisplatynę w dawce ≥ 50 mg/m². Mediana dawki cisplatyny wyniosła 75 mg/m², co oznacza, że połowa pacjentów stosowała wysokie dawki cisplatyny (>75 mg/m²), natomiast druga połowa niższe dawki cisplatyny (50–75 mg/m²). Z kolei pacjenci włączeni do badań ujętych w porównaniu pośrednim NEPA vs OND + DEX (badania z porównaniem APR + OND + DEX vs OND + DEX) stosowali cisplatynę w dawce ≥ 70 mg/m² (średnia wyniosła 80 mg/m²). [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

10. OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne (Van der Vorst 2015, Zhou 2015, Shi 2016), których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji w zapobieganiu CINV, a także jeden raport EMA dotyczący oceny leku Akynzeo® zawierającego netupitant i palonosetron oraz jeden dokument agencji NICE będący podsumowaniem dowodów naukowych oceniających analizowaną interwencję.

Z uwagi na fakt, że praca Van der Vorst 2015 dotyczy populacji niebędącej przedmiotem niniejszej analizy (MEC), nie przedstawiono jej opisu. [83] Drugi przegląd systematyczny (Zhou 2015) ocenia NEPA w populacji pacjentów stosujących CTH o różnym potencjale emetogennym, dlatego spełnia kryteria włączenia do niniejszej analizy. [84] W pracy Shi 2016 oceniano natomiast skuteczność oraz bezpieczeństwo schematów trójlekowych (w tym schematu NETU + PALO + DEX) stosowanych w prewencji opóźnionych nudności i wymiotów indukowanych CTH o wysokim potencjale emetogennym opartej na cisplatynie (Tabela 25). [85]

Celem raportu odnalezionego na stronie EMA była analiza skuteczności i bezpieczeństwa Akynzeo® w zapobieganiu ostrym i późnym wymiotom związanym z MEC oraz HEC CIS, która została zainicjowana wnioskiem o pozwolenie na dopuszczenie leku do obrotu na terenie Europy. Agencja NICE w marcu 2016 roku przygotowała ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa NEPA, które może wspomagać decyzje w sprawie finansowania leku Akynzeo® (Tabela 25). [58, 86]

Tabela 25.
Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych

Opracowanie	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Rodzaj porównań (N badań)	Okres obserwacji	Liczba chorych	Główne wnioski
EMA 2015 [58]	Ocena preparatu Akynzeo®	Wniosek składa się z informacji administracyjnych, kompletnych danych dotyczących jakości, danych przedklinicznych i klinicznych, na podstawie własnych testów i badań wnioskodawców i / lub literatury uzupełniającej / wspierającej określone testy lub badania Brak dodatkowych danych na temat sposobu przeszukania	PALO vs PALO + NETU 100 (NEPA) vs PALO + NETU 200 (NEPA) vs PALO + NETU 300 (NEPA) vs APR + OND (1 RCT, HEC) PALO vs NEPA (1 RCT, MEC) NEPA vs APR + PALO (1 RCT, MEC/HEC) PALO p.o. vs PALO i.v. (1 RCT, HEC)	0–24 h, 25–120 h, 0–120 h	3305 (skuteczność), 4331 (bezpieczeństwo)	NEPA wykazuje istotną statystycznie wyższą skuteczność w zapobieganiu CINV niż PALO, szczególnie w fazie późnej. NEPA jest dobrze tolerowany przez pacjentów.
NICE 2016 [86]	Ocena NEPA (preparat Akynzeo®) w zapobieganiu CINV	Podsumowanie opracowane na podstawie najlepszych dostępnych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku (3 RCT) uzupełnione o raport EPAR Brak dodatkowych danych na temat sposobu przeszukania	NEPA vs PALO (1 RCT, HEC AC) NEPA vs APR + PALO (1 RCT, MEC/HEC) PALO vs PALO + NETU 100 (NEPA) vs PALO + NETU 200 (NEPA) vs PALO + NETU 300 (NEPA) vs APR + OND (1 RCT, HEC CIS)	0–24 h, 25–120 h, 0–120 h	3677	NEPA jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu z PALO w zapobieganiu CINV, głównie w fazie późnej. NEPA jest dobrze tolerowanym lekiem, a AE pojawiające się w trakcie trwania terapii prawdopodobnie są związane z chorobą lub leczeniem cytotoksycznym.
Shi 2016 [85]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematów trójlekowych stosowanych w prewencji opóźnionych nudności i wymiotów indukowanych CTH o wysokim potencjale emetogennym opartej na cisplatinie	PubMed, MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library (słowa kluczowe: „cisplatin”, „CINV” lub „chemotherapy induced nausea and vomiting” w połączeniu z „highly emetogenic chemotherapy” i „randomized controlled clinical trials”) Dodatkowo dokonano przeglądu list referencyjnych publikacji, przeszukano bazy badań klinicznych oraz strony internetowe firm farmaceutycznych	OND + DEX vs APR + OND + DEX (3 RCT) GRA + DEX vs APR + GRA + DEX (3 RCT) PALO + DEX vs NETU + PALO + DEX vs APR + OND + DEX (1 RCT) GRA + DEX vs FAPR + GRA + DEX (1 RCT) FAPR + OND + DEX vs APR + OND + DEX (1 RCT) GRA + DEX vs ROL + GRA + DEX (1 RCT)	bd (faza ostra i późna)	6317	Najwyższą skuteczność w prewencji opóźnionych nudności oraz wymiotów indukowanych CTH o wysokim potencjale emetogennym opartą na cisplatinie spośród wszystkich analizowanych schematów wykazuje NEPA (m.in. całkowita odpowiedź na leczenie (OR [95%CI]): NEPA vs APR + OND + DEX 1,93 [0,75; 5,67], NEPA vs OND + DEX 5,57 [1,91; 18,16]; brak opóźnionych wymiotów: NEPA vs APR + OND + DEX 1,75 [0,71; bd], NEPA vs OND + DEX 5,23 [2,01; bd]; brak opóźnionych nudności: NEPA vs APR + OND + DEX 2,22 [0,63; 13,42], NEPA vs OND + DEX [4,17 [0,998; 31,93]).

Opracowanie	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Rodzaj porównań (N badań)	Okres obserwacji	Liczba chorych	Główne wnioski
Zhou 2015 [84]	Ocena skuteczności, farmakokinetyki, bezpieczeństwa oraz poziomu tolerancji PALO oraz innych leków stosowanych w prewencji nudności i wymiotów indukowanych CTH o różnym potencjale emetogennym	Pierwsze przeszukanie (słowa kluczowe „palonosetron” i „chemotherapy-induced nausea and vomiting”): Ovid MEDLINE (sierpień 2014) i EMBASE (sierpień 2014) Drugie przeszukanie (słowa kluczowe „chemotherapy-induced nausea and vomiting” i „antineoplastic agents”): Ovid MEDLINE (sierpień 2014) i EMBASE (sierpień 2014)	NEPA vs PALO (1 RCT) PALO w różnych dawkach (5 badań, w tym badania RCT i nRCT) PALO vs DOL (1 RCT) PALO vs OND (3 RCT) PALO vs GRA (1 RCT) PALO vs OND, GRA, DOL, RAM (1 RCT) NEPA vs PALO (1 RCT) PALO + DEX vs DEX w różnych dawkach (10 badań, w tym badania RCT i nRCT), PALO + APR + DEX w różnych dawkach vs APR + DEX, GRA, DOL, RAM (10 badań, w tym RCT i nRCT)	0–24 h, 25–120 h, 0–120 h	Okolo 7300	NEPA wykazuje statystycznie znamienne przewagę nad PALO w zapobieganiu CINV w fazie ostrej i późnej. Większość AE związanych ze stosowaniem NEPA w badaniach klinicznych uznano za łagodne lub umiarkowane.

DOL – dolasetron; EPAR – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. *European Public Assessment Report*); FAPR – fosaprepitant; GRA – granisetron; RAM – ramosetron; ROL –rolapitant

11. DYSKUSJA

Nudności i wymioty należą do częstych działań niepożądanych pojawiających się po zastosowaniu chemioterapii. Zwykle nie powodują bezpośredniego zagrożenia życia, ale przyczyniają się do znacznego obniżenia jego jakości, a także mogą prowadzić do odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych. Ponadto, znaczące nasilenie dolegliwości może prowadzić do pęknięć przełyku, przepukliny rozworu przełykowego, utraty masy ciała, utraty apetytu, odwodnienia, problemów z koncentracją oraz aspiracyjnego zapalenia płuc. [3–7] Konsekwencją niekontrolowanych nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią (CINV) może być niechęć lub nawet rezygnacja z dalszego leczenia przeciwnowotworowego. Jednym z najbardziej emetogennych chemioterapeutyków, powodujących ryzyko wystąpienia CINV u ponad 90% pacjentów, jest cisplatyna stosowana w dawce ≥ 50 mg/m². Koniecznością staje się zatem efektywne zapobiegnię wystąpieniu nudności i wymiotów wywołanych przyjmowaną chemioterapią wysokoemetogenną zawierającą cisplatynę, zwłaszcza w fazie późnej – tj. po 24 godzinach od rozpoczęcia cyklu chemioterapii, ponieważ dolegliwości występujące w tej fazie są trudniejsze do opanowania. Jedną z metod charakteryzujących się wysoką skutecznością w zapobieganiu CINV, w tym CINV występujących w fazie późnej, zalecaną w najnowszych wytycznych (NCCN 2015, MASCC/ESMO 2016, ASCO 2015), jest leczenie z zastosowaniem zawartych w jednej kapsułce antagonisty receptora NK-1 (netupiantu) i antagonisty receptora serotoninowego (palonosetronu) podawanych doustnie razem z deksametazonem.

Celem przeprowadzonej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii netupiantem i palonosetronem zawartymi w jednej kapsułce (produkt leczniczy Akynzeo®) stosowanej w skojarzeniu z deksametazonem w profilaktyce CINV u pacjentów dorosłych otrzymujących HEC zawierającą cisplatynę (CIS). Wybór komparatorów został poprzedzony analizą problemu decyzyjnego, która wykazała, że komparatorami dla ocenianej interwencji powinny być dwa schematy obecnie refundowane w Polsce. Wśród terapii stosowanych w HEC zawierającej cisplatynę w dawce ≥ 50 mg/m² refundowana jest ta oparta o schemat dwulekowy złożona z ondansetronu i deksametazonu (OND + DEX). Ponadto, w węższej grupie chorych, gdzie dawka cisplatyny jest wyższa i wynosi >70 mg/m², refundowany jest schemat trójlekowy APR + OND + DEX. Wobec powyższego wybrano jako komparator schemat OND + DEX stosowany w populacji pacjentów leczonych HEC zawierającą dawkę cisplatyny nie mniejszą niż 50 mg/m², natomiast schemat APR + OND + DEX dla pacjentów otrzymujących HEC zawierającą dawkę cisplatyny powyżej 70 mg/m². Należy pamiętać, że w populacji pacjentów stosujących wysokoemetogenną chemioterapię zawierającą cisplatynę w dawce ≥ 50 mg/m², schemat dwulekowy zawierający OND uważa się za mniej skuteczny i zaleca się stosowanie terapii z dodanym do niej antagonistą receptora NK-1, jednakże aktualnie w Polsce aprepitant refundowany jest wyłącznie w populacji otrzymującej CIS >70 mg/m², co oznacza, że część pacjentów otrzymujących cisplatynę w schematach o wysokim

potencjale emetogennym (tj. CIS od 50 do 70 mg/m²) ma jedynie dostęp do mniej skutecznego, zwłaszcza w późnej fazie CINV, schematu dwulekowego zawierającego ondansetron i deksametazon.

Analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury przeprowadzonym zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań stawianych analizom oceny technologii medycznych. [55, 87] W jego wyniku zidentyfikowano 1 badanie randomizowane porównujące bezpośrednio NEPA + DEX z APR + OND + DEX (Hesketh 2014) oraz 6 badań randomizowanych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego NEPA + DEX z OND + DEX przez wspólną grupę referencyjną, tj. APR + OND + DEX (Hesketh 2003, Chawla 2003, De Wit 2003, Poli-Bigelli 2003, Roila 2009, Schmoll 2006). Ocena homogeniczności badań ujawniła rozbieżności w odpowiedzi na leczenie w grupach referencyjnych (tj. APR + OND + DEX), co wskazuje na wyższe odsetki odpowiedzi w badaniu dotyczącym NEPA + DEX niż w badaniach oceniających OND + DEX. Zaobserwowano wprawdzie drobne rozbieżności pomiędzy badaniami odnośnie do metodyki, charakterystyki próby czy w schematach dawkowania, aczkolwiek żadna ze stwierdzonych różnic nie tłumaczy różnic pomiędzy heterogenicznością w zakresie odpowiedzi na leczenie w ramieniu APR + OND + DEX. Wydawało się, że największy wpływ na uzyskane wyniki mogła mieć różnica w dawce cisplatin, która wynosiła przynajmniej 50 mg/m² w badaniu Hesketh 2014 oraz przynajmniej 70 mg/m² dla pacjentów z badań dla komparatora.

Bezpośrednie porównanie schematów NEPA + DEX oraz APR + OND + DEX odnośnie do zapobiegania wystąpieniu nudności i wymiotów wywołanych HEC zawierającą cisplatinę wskazało na ich porównywalną skuteczność w odniesieniu do większości punktów końcowych. Wyjątkiem było uzyskanie znamiennej przewagi NEPA + DEX nad schematem trójlekowym zawierającym aprepitant odnośnie do zwiększenia szansy pacjenta na uzyskanie całkowitej kontroli nad CINV występującymi w fazie ostrej, tj. od momentu rozpoczęcia chemioterapii do 24 godzin od jej rozpoczęcia (OR = 3,82 [1,22; 11,93]; NNT₀₋₂₄ = 14 [8; 64]). Z kolei pośrednie porównanie wskazało na istotną statystycznie przewagę schematu NEPA + DEX nad schematem OND + DEX odnośnie do wpływu na zmniejszenie częstości występowania CINV w każdej z ocenianych faz, tj. ostrej, późnej oraz ogółem, a różnica w skuteczności obu terapii była silniej zarysowana w odniesieniu do fazy późnej.

Terapia obejmująca netupitant i palonosetron w skojarzeniu z deksametazonem jest bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów, a obserwowane zdarzenia niepożądane miały niespecyficzny charakter i występowały dość rzadko. Nie stwierdzono również znamienych statystycznie różnic pod względem ryzyka zdarzeń niepożądanych pomiędzy NEPA + DEX a schematem dwulekowym (OND + DEX) oraz trójlekowym (APR + OND + DEX). Warto także pamiętać, że terapie zapobiegające CINV są stosowane u pacjentów z nowotworami złośliwymi podczas leczenia chemioterapeutycznego,

a zatem istnieje prawdopodobieństwo, że obserwowane zdarzenia mogły być związane ze stosowaną chemioterapią lub stanem zdrowia pacjenta.

Stosowanie NEPA w kolejnych cyklach chemioterapii (CTH) jest bezpieczne, a częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie wzrasta z kolejnymi cyklami CTH, co wykazano w ramach badania Gralla 2014 obejmującego pacjentów stosujących od 1 do 6 cykli CTH, spośród których 24% osób przyjmowało chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym. Także skuteczność NEPA utrzymuje się na wysokim poziomie podczas stosowania kolejnych cykli CTH. W badaniu Gralla 2014 całkowitą odpowiedź na terapię ocenianą w fazie łącznej (0-120 h) uzyskało od 81% pacjentów podczas 1. cyklu CTH do 91% chorych podczas 6. cyklu CTH. [88]

W ramach badania Gralla 2014 [88] oraz Hesketh 2014 nie obserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia zaburzeń elektrokardiograficznych u pacjentów otrzymujących NEPA, co ma istotne znaczenie w kontekście doniesień o przypadkach wydłużenia skorygowanego odstępu QT (QTc) po jednorazowym dożylnym podaniu ondansetronu w dawce 32 mg, co może prowadzić do wystąpienia częstoskurczu komorowego (*torsade de pointes*). W 2012 roku z uwagi na potencjalne zagrożenie dla życia pacjentów pojedyncza dożylna dawka ondansetronu we wlewie dożylnym w profilaktyce CINV została ograniczona do 16 mg [50, 51, 54], a w kolejnych latach (2013 i 2014) MHRA i URPL zaleciły, by u pacjentów w wieku od 75 lat pojedyncza dożylna dawka OND w profilaktyce CINV nie przekraczała 8 mg. [49, 52]

Wnioski z niniejszej analizy oparto wyłącznie o badania, w których stosowano obecnie już wycofaną, jednorazową dawkę ondansetronu 32 mg w podaniu dożylnym. Należy jednak podkreślić, że wszystkie badania zostały przeprowadzone przed wycofaniem ww. dawki, a w toku przeszukań nie odnaleziono badań ze zmniejszoną dawką ondansetronu, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy. Ponadto, wyniki uzyskane dla dawki 32 mg można uznać za reprezentatywne dla aktualnie zalecanych schematów dawkowania, gdyż dostępne doniesienia naukowe wskazują, że skuteczność ondansetronu jest porównywalna w zakresie dawek od 8 mg do 32 mg [81, 82], a także w zakresie formy jej podania (dożylny i doustny). [89–91]

CINV występujące w fazie ostrej, czyli w ciągu pierwszych 24 godzin po rozpoczęciu chemioterapii, uznawane są za łatwiejsze do opanowania niż dolegliwości występujące w fazie późnej, czyli od 25 godziny do kilku dni po podaniu CTH. [2] W tym kontekście należy zatem podkreślić wartość terapeutyczną NEPA, którego zastosowanie pozwala uzyskać kontrolę CINV u 97% chorych w fazie ostrej oraz u 84% pacjentów w fazie późnej. Alternatywna terapia trójlekowa złożona z aprepitantu, ondansetronu i deksametazonu cechuje się nieznacznie niższą skutecznością, a ponadto musi być przyjmowana przez 3 kolejne dni, podczas gdy w przypadku NEPA wystarczy zastosowanie pojedynczej dawki przed chemioterapią. Pozwala to na zwiększenie wygody pacjenta, poprawia stosowanie się do zasad terapii (*compliance*), a także minimalizuje ryzyko obniżenia skuteczności terapii w związku z pominięciem dawki lub jej nieprawidłowym metabolizmem w przypadku pojawienia się wymiotów w kolejnych dniach (pomimo profilaktyki CINV).

Z kolei stosowanie schematu opartego tylko na ondansetronie i deksametazonie pozwala na uzyskanie całkowitej kontroli nad CINV u około 69% chorych w fazie ostrej i u mniej niż połowy chorych (47%) w fazie opóźnionej CINV. Jest to znacznie mniej niż w przypadku terapii zawierającej antagonistę receptora NK-1 (np. netupitant czy aprepitant). Należy pamiętać, że pacjenci stosujący CTH z cisplatyną w dawce 50–70 mg/m², pomimo że znajdują się w grupie bardzo wysokiego ryzyka wystąpienia CINV, powinni mieć dostęp do skutecznej terapii uwzględniającej antagonistę receptora NK-1, natomiast aktualne zasady refundacji schematu APR + OND + DEX wykluczają taką możliwość.

Podsumowując, wysoce skuteczna kontrola nudności i wymiotów związanych z chemioterapią jest niezmiernie ważna w procesie terapii pacjenta z chorobą nowotworową. Nudności i wymioty stanowią istotny czynnik wpływający na jakość życia chorych oraz ich chęć do podejmowania i kontynuowania uciążliwej terapii cytotoksycznej. Skuteczne zapobieganie nudnościom i wymiotom stanowi ponadto ważny czynnik redukujący ryzyko ich wystąpienia w kolejnym cyklu CTH i dodatkowo obniża koszty związane z potencjalną hospitalizacją i leczeniem ratunkowym. W trosce o pacjentów leczonych jedną z bardziej emetogennych chemioterapii, zawierających cisplatynę w dawce ≥ 50 mg/m², zasadne wydaje się refundowanie NEPA, cechującej się wysoką skutecznością, korzystnym profilem bezpieczeństwa, która ułatwia pacjentowi utrzymanie *compliance* i zapobiega wystąpieniu uciążliwych powikłań chemioterapii, do których niewątpliwie należą CINV, niwelując tym samym ryzyko przerwania leczenia przeciwnowotworowego przez pacjenta.

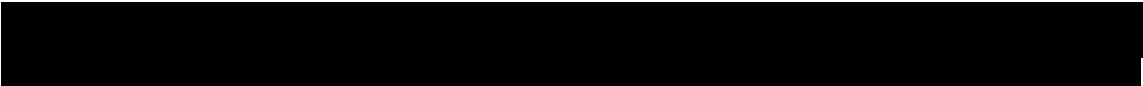
12. OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Tabela 26.

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

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	4.3.1., 4.3.2., 5.1., 16.1.	39–40, 44–45, 91–94
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	2.	15–24
2. opis technologii opcjonalnych	3.	25–34
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	4.3.1., 4.3.2., 5.1., 16.1.	39–40, 44–45, 91–94
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	4.2.	35–38
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	10.	73–75
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	4.2.	35–38
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	4.2., 3.1.1.	35–38, 25–26
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	4.2.	35–38
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	5.	44–55
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	16.1.	91–94
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	5.1.	44–45
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	5.2., 5.3., 16.3.	46–55, 95–107
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	6., 16.6., 16.7.	56–65, 109–130
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	7., 16.8.	66–70, 130–132
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy	Nie dotyczy

13. BIBLIOGRAFIA

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

22. Mayer DK, Travers D, Wyss A, Leak A, Waller A. (2011) Why do patients with cancer visit emergency departments? Results of a 2008 population study in North Carolina. *J. Clin. Oncol.* 29(19):2683–2688.
23. FDA Press Announcements. FDA approves Akynzeo for nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy. Dostęp: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm418375.htm> (6.5.2015).
24. Tricco AC, Soobiah C, Antony J, Hemmelgarn B, Moher D, Hutton B, Straus SE. (2013) Safety of serotonin (5-HT₃) receptor antagonists in patients undergoing surgery and chemotherapy: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *Systematic Reviews* 2(1):46.
25. ChPL Akynzeo (netupitant/palonosetron). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003728/WC500188432.pdf (2.10.2015).
26. ChPL Emend (aprepitant). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000527/WC500026537.pdf (6.5.2015).
27. ChPL Ivemend (fosaprepitant). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000743/WC500037153.pdf.
28. ChPL Metoclopramidum 0,5% Polpharma (metoklopramid). Dostęp: http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/2/metoclopramidum_052012.pdf.
29. (2015) Kardiolog.pl Nudności i wymioty po chemioterapii - nowe strategie postępowania. Dostęp: http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=10&ved=0CFcQFjAJ&url=http%3A%2F%2Fwww.kardiolog.pl%2Fpublikacje%2F7214.pdf&ei=_tNJVfW9LoL8ygPzsYQGQA&usg=AFQjCNExDd2QSGvr359WvV7O4kZVFeb2Zw&bvm=bv.92291466,d.bGQ.
30. EMA. Authorisation details. Akynzeo. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003728/human_med_001862.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (2.10.2015).
31. MZ. (2016) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 roku (Dz. Urz. Min. Zdr. 2016.48). Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/48/akt.pdf (28.4.2016).
32. ChPL Atossa (ondansetron). Dostęp: http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.egis.pl%2Fpobierz%2F11%2Fatossa-charakterystyka-produktu-leczniczego&ei=QgZLVYKpN4iPU57VgcgH&usg=AFQjCNH_BWm6qBxJx607gfH2t8YTOa0jg&bvm=bv.92765956,d.d24 (7.5.2015).
33. ChPL Ondansetron Bluefish 4 mg (ondansetron). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/OndansetronBluefish_tabl_4mg.pdf.
34. ChPL Ondansetron Kabi (ondansetron). Dostęp: http://fresenius.pl/usr/itemserver/pdf/2011/inne-leki-dozylnie/ondansetron_kabi_chpl_2.09.2011.pdf.
35. ChPL Setronon 8 mg (ondansetron). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Setronon_tablpowl_8mg.pdf.
36. ChPL Zofran tabletki (ondansetron). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Zofran_tabletki.pdf (7.5.2015).
37. ChPL Zofran Zydis 4 i 8 mg (ondansetron). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Zofran_Zydis.pdf.
38. ChPL Zofran czopki (ondansetron). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Zofran_czopki_16mg.pdf.
39. ChPL Zofran syrop (ondansetron). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Zofran_syrop_4mg5ml.pdf.
40. ChPL Ondansetron Accord (ondansetron). Dostęp: <http://bazalekow.info/ondansetron-accord-2mgml-5909990822256>.
41. URPL. (2016) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 6 kwietnia 2016 roku w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf (28.4.2015).
42. WHOCC. ATC/DDD Index Dexamethasone. Dostęp: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=H02AB02&showdescription=yes (6.5.2015).
43. ChPL Dexapolcort (deksametazon). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Dexapolcort_aerozol_028mgg.pdf (7.5.2015).
44. ChPL Dexaven (deksametazon). Dostęp: http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/dexaven_spc.pdf (7.5.2015).
45. ChPL Pabi-Dexamethasone tabletki (deksametazon). Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/PabiDexamethason.pdf> (7.5.2015).
46. NCCN. (2016) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf (28.4.2016).
47. NHS. (2014) Clinical guideline for the use of Anti-emetics for the prevention and treatment of chemotherapy induced emesis. Dostęp:

- <http://www.rcht.nhs.uk/DocumentsLibrary/RoyalCornwallHospitalsTrust/Clinical/CancerServices/ClinicalGuidelineAntiEmetic.pdf> (29.4.2015).
48. ChPL Dexapolcort (deksametazon). Dostęp: http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/dexapolcort_spc.pdf.
 49. URPL. (2014) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Ondansetron (Zofran i preparaty generyczne) powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT - aktualizacja informacji dotyczącej dawkowania leku podawanego dożylnie. Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/6019/original/Zofran_Komunikat_29_07_2014.pdf?1406811912 (2.10.2015).
 50. URPL. (2012) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Ondansetron (Zofran i preparaty generyczne) powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT - nowe ograniczenia dotyczące dawkowania leku podawanego dożylnie. Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3478/original/Zofran-Komunikat_do_fachowych_pracownik_w_ochrony_zdrowia.pdf?1344949637 (2.10.2015).
 51. FDA. Safety Alerts for Human Medical Products. Ondansetron (Zofran) 32 mg, Single Intravenous (IV) Dose: Updated Safety Communication – Product Removal due to Potential For Serious Cardiac Risks. 2012. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm330772.htm> (2.10.2015).
 52. MHRA. Ondansetron for intravenous use: dose-dependent QT interval prolongation. Drug Safety Update. 2013. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/ondansetron-for-intravenous-use-dose-dependent-qt-interval-prolongation> (2.10.2015).
 53. MHRA. Ondansetron for intravenous use: posology in patients age 65 years or older Drug Safety Update. 2013. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/ondansetron-for-intravenous-use-posology-in-patients-age-65-years-or-older> (12.10.2015).
 54. MHRA. Ondansetron (Zofran): important new intravenous dose restriction. Drug Safety Update. 2012. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/ondansetron-zofran-important-new-intravenous-dose-restriction> (2.10.2015).
 55. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 2.1. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
 56. Brozek J, Oxman A, Schunemann H. GRADEpro v. 3.2.2.
 57. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, Palmas M, Alyasova A, Bondarenko I, Lisyanskaya A, Gralla RJ. (2014) Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann. Oncol.* 25(7):1340–1346.
 58. (2015) EMA. Assessment report. Akynzeo. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003728/WC500188434.pdf.
 59. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, Chawla SP, Carides AD, Ianus J, Elmer ME, Evans JK, Beck K, Reines S, Horgan KJ, Aprepitant Protocol 052 Study Group. (2003) The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J. Clin. Oncol.* 21(22):4112–4119.
 60. dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, Sasse AD, da Silveira Nogueira Lima JP. (2012) Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *J. Natl. Cancer Inst.* 104(17):1280–1292.
 61. Jin Y, Wu X, Guan Y, Gu D, Shen Y, Xu Z, Wei X, Chen J. (2012) Efficacy and safety of aprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pooled analysis. *Support Care Cancer* 20(8):1815–1822.
 62. MHRA. Healthcare Professional Information Card. Yellow Card Scheme. Dostęp: https://yellowcard.mhra.gov.uk/_assets/files/Healthcare-Professional-Information-Card.pdf (2.10.2015).
 63. EMA. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Kluczowe informacje. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/index.html> (5.10.2015).
 64. EMA. NEPA. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Marzec 2016. Dostęp: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (29.4.2016).
 65. MHRA. (2015) MHRA. Drug Analysis Print for Netupitant. Dostęp: http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_6915994076936729.pdf (29.4.2016).
 66. FDA. Safety Information. Aloxi (palonosetron hydrochloride) Injection. 2014. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm388768.htm> (2.10.2015).

67. FDA. Safety Information. Serotonin-3 (5-HT₃) Receptor Antagonists. 2014. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm418818.htm> (2.10.2015).
68. MHRA. (2015) MHRA. Drug Analysis Print for Palonosetron. Dostęp: http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_6915994211323684.pdf (29.4.2016).
69. EMA. Palonosetron. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Marzec 2016. Dostęp: https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FDAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+21090 (29.4.2016).
70. FDA. Safety Information. Emend (aprepitant) capsules. 2014. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm207463.htm> (4.3.2016).
71. MHRA. (2016) MHRA. Drug Analysis Print for Aprepitant. Dostęp: http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_6915992347667354.pdf (29.4.2016).
72. EMA. Aprepitant. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Marzec 2016. Dostęp: https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FDAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+27346 (29.4.2016).
73. FDA. Safety Information. Zofran (ondansetron hydrochloride) injection and premixed injection. 2011,2012. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm275494.htm> (9.3.2016).
74. FDA. Safety Information. Zuplenz (ondansetron) oral soluble film. 2013. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm374020.htm> (9.3.2016).
75. FDA. Safety Information. Ondansetron injection, premix for intravenous use. 2010. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm211834.htm> (9.3.2016).
76. MHRA. (2016) MHRA. Drug Analysis Print for Ondansetron. Dostęp: http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_6915994153517900.pdf (29.4.2016).
77. EMA. Ondansetron. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Marzec 2016. Dostęp: https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FDAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+20942 (29.4.2016).
78. MHRA. Dexamethasone 4 mg/ml injection: reformulation with changes in name, concentration, storage conditions, and presentation. Drug Safety Update. 2014. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/dexamethasone-4-mg-ml-injection-organon-laboratories-limited-reformulation-with-changes-in-name-concentration-storage-conditions-and-presentation> (5.10.2015).
79. MHRA. (2016) MHRA. Drug Analysis Print for Dexamethasone. Dostęp: http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_6915992918236605.pdf (29.4.2016).
80. EMA. Deksametazon. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Marzec 2016. Dostęp: https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FDAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+18514 (29.4.2016).
81. Ruff P, Paska W, Goedhals L, Pouillart P, Rivière A, Vorobiof D, Bloch B, Jones A, Martin C, Brunet R. (1994) Ondansetron compared with granisetron in the prophylaxis of cisplatin-induced acute emesis: a multicentre double-blind, randomised, parallel-group study. The Ondansetron and Granisetron Emesis Study Group. *Oncology* 51(1):113–118.
82. Seynaeve C, Schuller J, Buser K, Porteder H, Van Belle S, Sevelde P, Christmann D, Schmidt M, Kitchener H, Paes D. (1992) Comparison of the anti-emetic efficacy of different doses of ondansetron, given as either a continuous infusion or a single intravenous dose, in acute cisplatin-induced emesis. A multicentre, double-blind, randomised, parallel group study. Ondansetron Study Group. *Br. J. Cancer* 66(1):192–197.
83. van der Vorst MJDL, Neeffjes ECW, Konings IRHM, Verheul HMW. (2015) Prophylactic treatment for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting after non-AC based moderately emetogenic chemotherapy: a systematic review of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 23(8):2499–2506.
84. Zhou M, Popovic M, Pasetka M, Pulenzas N, Ahrari S, Chow E, DeAngelis C. (2015) Update on the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting – focus on palonosetron. *Ther Clin Risk Manag* 11:713–729.

85. Shi Q, Li W, Li H, Le Q, Liu S, Zong S, Zheng L, Hou F. (2016) Prevention of cisplatin-based chemotherapy-induced delayed nausea and vomiting using triple antiemetic regimens: a mixed treatment comparison. *Oncotarget*.
86. NICE. (2016) Prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting in adults. Netupitant_palonosetron (ESNM69). Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/esnm69/resources/prevention-of-chemotherapy-induced-nausea-and-vomiting-in-adults-netupitantpalonosetron-1502681113620421> (3.3.2016).
87. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf (9.3.2016).
88. Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A, Balsler C, Rizzi G, Rossi G, Borroni ME, Jordan K. (2014) 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. *Ann. Oncol.* 25(7):1333–1339.
89. Kaizer L, Warr D, Hoskins P, Latreille J, Lofters W, Yau J, Palmer M, Zee B, Levy M, Pater J. (1994) Effect of schedule and maintenance on the antiemetic efficacy of ondansetron combined with dexamethasone in acute and delayed nausea and emesis in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: a phase III trial by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.* 12(5):1050–1057.
90. Krzakowski M, Graham E, Goedhals L, Joly F, Pawlicki M, Rapoport B, Yelle L, Lees J, McQuade B. (1998) A multicenter, double-blind comparison of i.v. and oral administration of ondansetron plus dexamethasone for acute cisplatin-induced emesis. Ondansetron Acute Emesis Study Group. *Anticancer Drugs* 9(7):593–598.
91. Stewart A, McQuade B, Cronje JD, Goedhals L, Gudgeon A, Corette L, Froger X, Tubiana-Hulin M, Laplaige P, Roberts JT. (1995) Ondansetron compared with granisetron in the prophylaxis of cyclophosphamide-induced emesis in out-patients: a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised, parallel-group study. Emesis Study Group for Ondansetron and Granisetron in Breast Cancer Patients. *Oncology* 52(3):202–210.
92. EMA. NEPA. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków wg grupy działania/plci. Marzec 2016. Dostęp: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (29.4.2016).
93. EMA. Palonosetron. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków wg grupy działania/plci. Marzec 2016. Dostęp: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (29.4.2016).
94. EMA. Aprepitant Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków wg grupy działania/plci. Marzec 2016. Dostęp: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (29.4.2016).
95. EMA. Ondansetron. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Sierpień 2015. Dostęp: https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FDAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+20942 (5.10.2015).
96. EMA. Deksametazon. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków wg grupy działania/plci. Marzec 2016. Dostęp: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (29.4.2016).
97. A Safety Study of Intravenous Pro-Netupitant and Palonosetron Combination for the Prevention of Nausea and Vomiting. NCT02517021. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02517021> (6.10.2015).
98. An Efficacy and Safety Study of Oral Netupitant and Palonosetron for the Prevention of Nausea and Vomiting. NCT01339260. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01339260> (7.10.2015).
99. A Safety Study of Oral Netupitant and Palonosetron for the Prevention of Nausea and Vomiting. NCT01376297. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01376297> (7.10.2015).
100. Aapro M, Rugo H, Rossi G, Rizzi G, Borroni ME, Bondarenko I, Sarosiek T, Oprean C, Cardona-Huerta S, Lorusso V, Karthaus M, Schwartzberg L, Grunberg S. (2014) 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. *Ann. Oncol.* 25(7):1328–1333.
101. Celio L, Niger M, Ricchini F, Agustoni F. (2015) Palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: an evidence-based review of safety, efficacy, and place in therapy. *Core Evid* 10:75–87.
102. Errico A. (2014) Chemotherapy: NEPA—a single oral dose providing effective prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Nat Rev Clin Oncol* 11(7):377–377.

103. Jordan K, Jahn F, Aapro M. (2015) Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review. *Ann Oncol* 26:133–143.
104. Schwartzberg L, Modiano M, Rapoport B, Chasen M. (2015) Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16(9):1071–1078.
105. Spinelli T, Moresino C, Baumann S, Timmer W, Schultz A. (2014) Effects of combined netupitant and palonosetron (NEPA), a cancer supportive care antiemetic, on the ECG of healthy subjects: an ICH E14 thorough QT trial. *Springerplus* 3:389.
106. Van Belle S, Lichinitser M, Navari R, Garin A. (2002) Prevention of Cisplatin-Induced Acute and Delayed Emesis by the Selective Neurokinin-1 Antagonists, L-758,298 and MK-869. *Cancer* 94(11):3032–3041.
107. Gralla RJ, de Wit R, Herrstedt J, Carides AD, Ianus J, Guoguang-Ma J, Evans JK, Horgan KJ. (2005) Antiemetic efficacy of the neurokinin-1 antagonist, aprepitant, plus a 5HT3 antagonist and a corticosteroid in patients receiving anthracyclines or cyclophosphamide in addition to high-dose cisplatin: analysis of combined data from two Phase III randomized clinical trials. *Cancer* 104(4):864–868.
108. Hesketh PJ, Grunberg SM, Herrstedt J, de Wit R, Gralla RJ, Carides AD, Taylor A, Evans JK, Horgan KJ. (2006) Combined data from two phase III trials of the NK1 antagonist aprepitant plus a 5HT3 antagonist and a corticosteroid for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: effect of gender on treatment response. *Support Care Cancer* 14(4):354–360.
109. Hesketh PJ, Aapro M, Street JC, Carides AD. (2010) Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Support Care Cancer* 18(9):1171–1177.
110. Hesketh PJ, Warr DG, Street JC, Carides AD. (2011) Differential time course of action of 5-HT3 and NK1 receptor antagonists when used with highly and moderately emetogenic chemotherapy (HEC and MEC). *Support Care Cancer* 19(9):1297–1302.
111. Molassiotis A, Nguyen AM, Rittenberg CN, Makalinalo A, Carides A. (2013) Analysis of aprepitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with moderately and highly emetogenic chemotherapy. *Future Oncol* 9(10):1443–1450.
112. Warr DG, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Roila F, Wit R de, Carides AD, Taylor A, Evans JK, Horgan KJ. (2005) The oral NK(1) antagonist aprepitant for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: Pooled data from 2 randomised, double-blind, placebo controlled trials. *Eur. J. Cancer* 41(9):1278–1285.
113. de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, Carides AD, Guoguang-Ma J, Elmer M, Schmidt C, Evans JK, Horgan KJ. (2004) The oral NK(1) antagonist, aprepitant, given with standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting over multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy: a combined analysis of two randomised, placebo-controlled phase III clinical trials. *Eur. J. Cancer* 40(3):403–410.
114. Ito Y, Karayama M, Inui N, Kuroishi S, Nakano H, Nakamura Y, Yokomura K, Toyoshima M, Shirai T, Masuda M, Yamada T, Yasuda K, Hayakawa H, Suda T, Chida K. (2014) Aprepitant in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving carboplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer* 84(3):259–264.
115. Nishimura J, Satoh T, Fukunaga M, Takemoto H, Nakata K, Ide Y, Fukuzaki T, Kudo T, Miyake Y, Yasui M, Morita S, Sakai D, Uemura M, Hata T, Takemasa I, et al. (2015) Combination antiemetic therapy with aprepitant/fosaprepitant in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy (SENRI trial): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Eur. J. Cancer* 51(10):1274–1282.
116. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, Taylor A, Brown C, Hardwick JS, Carides A, Webb T, Schmoll H-J. (2010) Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Support Care Cancer* 18(4):423–431.
117. Albany C, Brames MJ, Fausel C, Johnson CS, Picus J, Einhorn LH. (2012) Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III cross-over study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5HT3 receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy regimens: a hoosier oncology group study. *J. Clin. Oncol.* 30(32):3998–4003.
118. Aksu G, Dolaşık İ, Ensaroğlu F, Şener SY, Aydın FH, Temiz S, Canoğlu D, Uygun K. (2013) Evaluation of the Efficacy of Aprepitant on the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting and Quality of Life with Functional Living Index Emesis. *Balkan Med J* 30(1):64–67.
119. Herrington JD, Jaskiewicz AD, Song J. (2008) Randomized, placebo-controlled, pilot study evaluating aprepitant single dose plus palonosetron and dexamethasone for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 112(9):2080–2087.
120. Hu Z, Cheng Y, Zhang H, Zhou C, Han B, Zhang Y, Huang C, Chang J, Song X, Liang J, Liang H, Bai C, Yu S, Chen J, Wang J, et al. (2014) Aprepitant triple therapy for the prevention of chemotherapy-induced

- nausea and vomiting following high-dose cisplatin in Chinese patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Support Care Cancer* 22(4):979–987.
121. Nasu R, Nannya Y, Kurokawa M. (2015) A randomized controlled study evaluating the efficacy of aprepitant for highly/moderately emetogenic chemotherapies in hematological malignancies. *Int. J. Hematol.* 101(4):376–385.
 122. Takahashi T, Hoshi E, Takagi M, Katsumata N, Kawahara M, Eguchi K. (2010) Multicenter, phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized study of aprepitant in Japanese patients receiving high-dose cisplatin. *Cancer Sci.* 101(11):2455–2461.
 123. Martin AR, Carides AD, Pearson JD, Horgan K, Elmer M, Schmidt C, Cai B, Chawla SP, Grunberg SM. (2003) Functional relevance of antiemetic control. Experience using the FLIE questionnaire in a randomised study of the NK-1 antagonist aprepitant. *Eur. J. Cancer* 39(10):1395–1401.
 124. Aapro M, Street JC, Carrides AD. (2008) Efficacy of aprepitant in management of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in cancers in of the digestive and urogenital systems Abstract 892P. *Annals of Oncology* 19(Suppl.8):274.
 125. Brames MJ, Johnston EI, Nichols CR. (2010) A double blind, placebo controlled, crossover study evaluating the oral Neurokinin-1 Antagonist aprepitant In Combination With A 5HT-3 Antagonist And Dexamethasone In Patients With Germ Cell Tumors Undergoing 5-days Cisplatin Based Chemotherapy Regimens. A Hoosier Oncology Group Study (H.O.G.). *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 18(Suppl3):S78.
 126. Brames MJ, Picus J, Yu M. (2011) Phase III double-blind placebo controlled study evaluating 5ht3 antagonist + dexamethasone +/- aprepitant in germcelltumors receiving 5-day cisplatin chemotherapies. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 19(Suppl.2):S140.
 127. Brames MJ, Picus J, Yu M. (2011) Phase III, double-blind, placebo-controlled, crossover study evaluating a 5HT3 antagonist plus dexamethasone with or without aprepitant in patients with germ cell tumor receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy: A Hoosier Oncology Group (HOG) study. Abstract 9013. *J. Clin. Oncol.*
 128. Gralla R, Carides AD, Janus J. (2003) The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant added to standard antiemetics provided equal efficacy in female and male patients receiving highly emetogenic chemotherapy: combined data from 2 phase III clinical trials. Abstract 636. *Poster Session VI S153.*
 129. Gralla R, Rapoport B, Brown C. (2009) Aprepitant (APR) for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) associated with moderately emetogenic chemotherapy (MEC) in breast and non-breast cancers. Abstract 57LBA. *Proffered Paper sessions*23.
 130. Gralla R, Jordan K, Rapoport B. (2010) Does the NK1 Antagonist Aprepitant Improve Antiemetic Efficacy in Patients Receiving Carboplatin, Oxaliplatin And Cisplatin? analyzing the Results of Nearly 2000 Patients Entered Into Prospective Randomized Controlled Iii Trials. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 18(Suppl.3):79.
 131. Hesketh PJ, Warr DG, Street JC. (2009) Differential time course of action of 5-HT3 and NK1 antagonists when used with highly and moderately emetogenic chemotherapy (HEC and MEC). Abstract 9629. *Journal of Clinical Oncology* 27(15S):
 132. Nasu R, Nannya Y, Yoshimi A. (2013) A Randomized Controlled Study Evaluating The Efficacy Of Aprepitant For Highly Emetogenic Chemotherapies In Hematological Malignancies. *Blood* 122(21):.
 133. Rapoport B, Boice JA, Brown C. (2009) Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic (MEC) or highly emetogenic (HEC) chemotherapies in patients with lung cancer. Poster 9048. *Lung Cancer*519.
 134. Schmoll HJ, Street JC, Carides AD. (2008) Aprepitant reduces incidence of chemotherapy induced nausea and vomiting (cinv) at low, medium and high cisplatin-dose strata. *Annals of Oncology* 19(Suppl.8):

14. SPIS TABEL

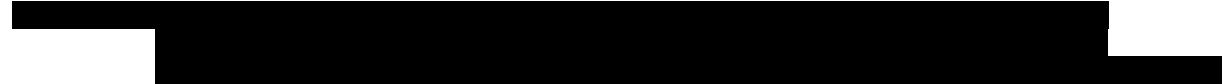
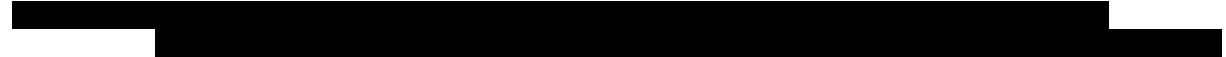




Tabela 1.	Intensywność nudności wg kryteriów WHO [1].....	18
Tabela 2.	Intensywność wymiotów wg kryteriów WHO [1]	18
Tabela 3.	Podział CTH ze względu na stopień ryzyka CINV [1].....	19
Tabela 4.	Rozpowszechnienie poszczególnych typów CTH na podstawie KRN i publikacji Schmidt 2014 w populacji ≥15 r.ż w Polsce w 2013 roku.....	20
Tabela 5.	Najbardziej uciążliwe działania niepożądane chemioterapii zdaniem pacjentów [15–18].....	20
Tabela 6.	Częstość występowania CINV związanych z HEC według pacjentów oraz lekarzy i pielęgniarek [5].....	21
Tabela 7.	Zasady dotyczące postępowania ratunkowego w przypadku niepowodzenia profilaktyki przeciwwymiotnej CINV [1].....	24
Tabela 8.	Preparaty NEPA dostępne w Polsce [32]	26
Tabela 9.	Preparaty ondansetronu dostępne w Polsce [34].....	29
Tabela 10.	Preparaty aprepitantu dostępne w Polsce [34].....	32
Tabela 11.	Preparaty deksametazonu dostępne w Polsce [34].....	34
Tabela 12.	Badanie dla NEPA włączone do analizy klinicznej	45
Tabela 13.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej do porównania pośredniego	45
Tabela 14.	Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do analizy klinicznej	49
Tabela 15.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej	51
Tabela 16.	Zestawienie schematów dawkowania leków przeciwwymiotnych w badaniach włączonych do analizy klinicznej (podano dawki dobowe).....	53
Tabela 17.	Wyniki dla skuteczności (n/N (%)) dla ramion APR + OND + DEX pochodzących z badań włączonych do analizy klinicznej	54
Tabela 18.	Wyniki analizy skuteczności dla porównania bezpośredniego NEPA + DEX vs APR + OND + DEX w populacji HEC CIS	58
		
Tabela 20.	Wyniki analizy skuteczności dla porównania pośredniego NEPA + DEX vs OND + DEX w populacji HEC CIS.....	61
Tabela 21.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego NEPA + DEX vs APR + OND + DEX w populacji HEC CIS	62
Tabela 22.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania pośredniego NEPA + DEX vs OND + DEX w populacji HEC CIS.....	63
Tabela 23.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych (AE) raportowanych w badaniach dla porównania APR+OND+DEX vs OND+DEX	64
Tabela 24.	Zestawienie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) raportowanych w badaniach dla porównania APR+OND+DEX vs OND+DEX.....	65
Tabela 25.	Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych	74
		
		
		
		
		
Tabela 33.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków	93
Tabela 34.	Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad	94

Tabela 35.	Definicje punktów końcowych raportowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	107
Tabela 36.	Definicje epizodów wymiotów oraz nudności przyjęte w badaniach zakwalifikowanych do analizy.....	108
Tabela 37.	Dodatkowe informacje nt. sposobu raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy	108
Tabela 38.	Podsumowanie wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa (n/N (%);OR [CI95%]) dla porównania bezpośredniego NEPA vs APR + OND oraz porównania pośredniego NEPA + DEX vs OND + DEX w populacji HEC CIS.....	109
Tabela 39.	Szczegółowe wyniki analizy skuteczności pochodzące z badań dla APR+OND+DEX vs OND+DEX.....	111
Tabela 40.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa pochodzące z badań dla APR+OND+DEX vs OND+DEX.....	114
Tabela 41.	Szczegółowe zestawienie ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania APR+OND+DEX vs OND+DEX	118
Tabela 42.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach programu MHRA <i>Yellow Card Scheme</i> ^a	130
Tabela 43.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance.....	131
Tabela 44.	Opis badań w toku zidentyfikowanych na stronach Clinicaltrials.gov i EU Clinical Trials Register.....	133
Tabela 45.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla NEPA + DEX).....	134
Tabela 46.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla OND + DEX).....	134

15. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat dróg przewodzących bodźce wywołujące nudności i wymioty [7].....	17
Rysunek 2. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (przeszukanie dla interwencji).....	44
Rysunek 3. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (przeszukanie do porównania pośredniego).....	45

Tabela 33.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology	Netupitant Aprepitant	37 (0) 157 (0)	04.03.2016
ASPO – American Society of Preventive Oncology	Przeszukanie ręczne	0	04.03.2016
EACR – The European Association for Cancer Research	Netupitant Aprepitant	0 0	04.03.2016
ECCO – European CanCer Organization	Netupitant Aprepitant	0 0	04.03.2016
EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer	Netupitant Aprepitant	0 0	04.03.2016
ESMO – The European Society for Medical Oncology	Netupitant Aprepitant	2 (0) 3 (0)	04.03.2016
ESOP – European Society of Oncology Pharmacy Practice	Przeszukanie ręczne	0	04.03.2016
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej	Netupitant Aprepitant	2 (0) 4 (0)	04.03.2016
PUO – Polska Unia Onkologii	Przeszukanie ręczne	0	04.03.2016

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Rejestry badań klinicznych na stronach internetowych producentów leków			
Angelini http://www.angelinipharma.com	Netupitant Palonosetron Akynzeo	0 0 0	04.03.2016
GlaxoSmithKline http://www.gsk-clinicalstudyregister.com	Ondansetron	0	04.03.2016
Merck Sharp & Dohme Ltd. http://www.msd.pl/research/clinical-trials/Strony/home.aspx	Aprepitant Emend	0 0	04.03.2016

16.2. Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Tabela 34.

Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad

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

16.3. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej

16.3.1. Badanie dla interwencji

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

Hesketh 2014			
Wcześniejsza CTH (TAK/NIE)		NIE	NIE
Stopień emetogenności (%): HEC / MEC		100% / 0%	100% / 0%
Typ CTH (%) ^b	CIS w monoterapii	14,1%	14,9%
	CIS skojarzona z LEC	48,1%	52,2%
	CIS skojarzona z MEC/HEC	37,8%	32,8%
SCHEMAT BADANIA			
Schemat leczenia w grupie badanej	NEPA	1 d: NETU 300 mg p.o. + PALO 0,50 mg p.o. podawane doustnie oddzielnie 1 h przed CTH	2–3 d: x
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	APR	1 d: 125 mg p.o. 1 h przed CTH	2–3 d: 80 mg p.o.
	OND	1 d: 32 mg i.v. 15 min przed CTH	2–3 d: x
Stosowanie kortykosteroidów	DEX ^c	1 d: 12 mg p.o. 30 min przed CTH	2–4 d: 4 mg p.o. bid
Okres obserwacji	5 dni (podano dla skuteczności, dla bezpieczeństwa bd)		
Okresy raportowania wyników skuteczności	0–24 h, 24–120 h, 0–120 h		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>		
I° punkt końcowy	CR po 120 h		
Randomizacja (1 pkt)	TAK, ze stratyfikacją ze względu na płeć; brak opisu metody randomizacji		
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne		
Zaślepienie (2 pkt)	TAK, podwójne z maskowaniem, metoda maskowania prawidłowa		
Analiza wyników	Skuteczność: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i co najmniej jedną dawkę badanego leku; Bezpieczeństwo: zgodnie z faktycznie przyjętym leczeniem oraz przeprowadzona przynajmniej jedna ocena bezpieczeństwa po zastosowaniu leku		
Utrata z badania (1 pkt)	Wykluczenie z analizy (nieotrzymanie leków): NEPA + DEX: 7/143 (4,9%); dodatkowo 1/143 (0,7%; wykluczenie z analizy skuteczności, niejasne przyczyny); APR + OND: 4/138 (2,9%) Utrata z badania: APR + OND + DEX: 1/138 (0,7%; utrata z okresu <i>follow-up</i> : 1)		
Ocena w skali Jadad	4/5 pkt		
Sponsor badania	Helsinn Healthcare, SA, Lugano, Szwajcaria		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (CR; brak wymiotów i konieczności zastosowania RM); • całkowita kontrola nudności i wymiotów (CP; brak wymiotów, konieczności zastosowania RM oraz znaczących nudności) • kontrola wymiotów (pojedynczy epizod wymiotów, odruchów wymiotnych lub odruchów wymiotnych połączonych z wymiotami), • kontrola nudności (w skali VAS), • stosowanie RM, • profil bezpieczeństwa (ocena AE, laboratoryjne badania, testy psychologiczne, elektrokardiogram (ECG)). 		

a) Do analizy skuteczności włączono 135 chorych stosujących NEPA (136 chorych do analizy bezpieczeństwa), 136 chorych stosujących PALO oraz 134 chorych stosujących APR + OND. Charakterystyka populacji jest przedstawiona dla tych liczebności pacjentów.

b) Mediana dawki cisplatyny wynosiła 75 mg/m².

c) Ze względu na możliwość zwiększenia ekspozycji na DEX, dawka DEX w ramionach NEPA oraz APR + OND została zredukowana, tak by osiągnąć ekspozycję podobną do tej w ramieniu PALO.

16.3.2. Badania do porównania pośredniego

Chawla 2003			
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu APR + OND + DEX u pacjentów poddawanych CTH.			
W badaniu uczestniczyły trzy grupy otrzymujące: APR 375/250 mg + OND + DEX (zmieniona na APR 40/25 mg + SPT ^a), APR 125/80 mg + OND + DEX oraz OND + DEX.			
Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w tabeli zaprezentowano dane dla grup APR 125/80 mg + OND + DEX oraz OND + DEX.			
Kryteria włączenia			
1) Wiek ≥ 18 r.ż., 2) Niestosowanie wcześniej CTH z CIS; 3) Histologicznie potwierdzony nowotwór lity; 4) $\geq 60\%$ w skali sprawności Karnofsky'ego; 5) Zaplanowane otrzymanie CTH obejmującej CIS w dawce ≥ 70 mg/m ² ; 6) Negatywny wynik testu ciążowego w przypadku kobiet w wieku rozrodczym.			
Kryteria wyłączenia			
1) Stosowanie niedozwolonego w badaniu leczenia w ciągu 4 tyg. przed przystąpieniem do badania; 2) Istotne nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych (w tym WBC < 3000 /mm ³ ; ANC < 1500 /mm ³ , PLT $< 100\ 000$ /mm ³ , ALT $> 2,5$ x ULN, AST $> 2,5$ x ULN, bilirubina $> 1,5$ x ULN, kreatynina $> 1,5$ x ULN); 3) Rozpoznany nowotwór złośliwy układu nerwowego; 4) Aktywna infekcja lub choroba, która w opinii badacza wyklucza pacjenta ze względów bezpieczeństwa; 5) Planowana wielodniowa CTH z wielokrotnym wykorzystaniem CIS w pojedynczym cyklu; 6) MEC lub HEC w dniu poprzedzającym lub/i w dniu po podaniu CIS; 7) RTH brzucha lub miednicy w ciągu 1 tyg. przed rozpoczęciem badania; 8) Stosowanie do 72 h przed pierwszym dniem badania niedozwolonych dodatkowych leków przeciwwymiotnych (w tym: benzodiazepin, opiatów i in.: jak antagoniści 5-HT ₃ , fenotiazyny, butyrofenony, benzamidy, domperidon, kanabinoidy), chyba że zastosowano je w ramach terapii ratunkowej CIS; dozwolone było przyjmowanie CS w dawce odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu, o ile nie zostało zaczęte w ciągu 72 h przed rozpoczęciem badania.			
POPULACJA	APR + OND + DEX	OND + DEX	
Liczebność grup ^b	134 (214)	127 (212)	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	56,0 (13,0)	53,7 (13,2)	
Kobiety (%)	45,5%	42,5%	
Skala Karnofsky'ego (%)	$\geq 60\%$		
Spożycie alkoholu (%): brak / umiarkowane / znaczne ^c	72,4% / 20,9% / 6,7%	74,0% / 21,2% / 4,7%	
Lokalizacja nowotworu (%)	układ oddechowy	44,0%	42,5%
	układ moczowo-płciowy	26,9%	28,3%
	inne	28,9%	28,4%
Wcześniejsza CTH	bd (0% dla CIS)		
Stopień emetogenności (%): HEC / MEC	100% / 0%	100% / 0%	
Typ CTH (%)	CIS ≥ 70 mg/m ²	100%	100%
	dodatkowa emetogenna CTH (≥ 3 w skali Hesketh)	19,4%	17,3%
SCHEMAT BADANIA			
Schemat leczenia w grupie badanej	APR	1 d: 125 mg p.o. 1 h przed CTH	2–5 d: 80 mg p.o.
	OND	1 d: 32 mg i.v. 30 min przed CTH	2–5 d: x
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	OND	1 d: 32 mg i.v. 30 min przed CTH	2–5 d: x
Stosowanie kortykosteroidów	DEX	1 d: 20 mg p.o. 30 min przed CTH lub dla pacjentów, którzy poza CIS stosowali paklitaksel lub docetaksel 12 h oraz 6 h przed ich podaniem	2–5 d: 8 mg p.o.

Chawla 2003	
Okres obserwacji	19–29 dni
Okresy raportowania wyników skuteczności	0–24 h; 24–120 h; 0–120 h
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	Oceny zależności dawka-efekt; <i>superiority</i>
I° punkt końcowy	CR po 120 h
Randomizacja (2 pkt)	TAK, komputerowa ze stratyfikacją ze względu na płeć oraz stopień emetogenności CTH podawanej równocześnie z CIS (w skali Hesketh)
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Zaślepienie (1 pkt)	TAK, podwójne; w publikacji podano informację, że zarówno APR, jak i PLC podawane były w postaci kapsułki, niemniej nie odniesiono się do ich wyglądu (braku możliwości odróżnienia)
Analiza wyników	Skuteczność: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek oraz dla których dostępny był co najmniej jeden wynik dot. skuteczności; ze względu na zmianę protokołu w trakcie badania w analizie skuteczności uwzględniono tylko pacjentów zrandomizowanych wg nowej, wygenerowanej po wprowadzeniu zmiany, listy randomizacyjnej; Bezpieczeństwo: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali badany lek.
Utrata z badania (1 pkt)	APR + OND + DEX: 9/134 (6,7%; AE: 8; brak skuteczności: 1) OND + DEX: 4/127 (3,1%; AE: 3; nieprzyjęcie leczenia: 1)
Ocena w skali Jadad	4/5 pkt
Sponsor badania	Merck Research Laboratories
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • CR (brak wymiotów i konieczności zastosowania RM), • CP (brak wymiotów, konieczności zastosowania RM oraz znaczących nudności), • kontrola wymiotów (brak, liczba, czas do wystąpienia), • kontrola nudności (w skali VAS), • stosowanie RM, • jakość życia (kwestionariusz FLIE), • profil bezpieczeństwa.

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

b) W nawiasie liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa.

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

de Wit 2003^a

Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu APR + OND + DEX u pacjentów poddawanych wielu cyklom CTH.

W badaniu uczestniczyły trzy grupy otrzymujące APR 375/250 mg + OND + DEX, APR 125/80 mg + OND + DEX oraz OND + DEX.

Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w tabeli zaprezentowano dane dla porównania grup APR 125/80 mg + OND + DEX oraz OND + DEX.

Kryteria włączenia

1) Wiek >18 r.ż.; 2) Niestosowanie wcześniej CTH z CIS; 3) Histologicznie potwierdzony nowotwór lity; 4) $\geq 60\%$ w skali sprawności Karnofsky'ego; 5) Zaplanowane otrzymanie CTH, obejmującej CIS w dawce ≥ 70 mg/m²;

W przypadku, gdy pacjent z satysfakcjonującym wynikiem ukończył poprzedzający cykl CTH i wypełnił procedury związane z udziałem w badaniu (w tym ocenę skuteczności i wizyty w trakcie okresu obserwacji), mógł, za zgodą badacza, kontynuować uczestnictwo w badaniu przez max. 5 dodatkowych cykli CTH^b.

de Wit 2003^a

Kryteria wyłączenia^c

1) Stosowanie niedozwolonego w badaniu leczenia w ciągu 4 tyg. przed przystąpieniem do badania; 2) Istotne nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych (w tym WBC <3000/mm²; ANC <1500/mm³, PLT <100 000/mm³, ALT >2,5 x ULN, AST >2,5 x ULN, bilirubina >1,5 x ULN, kreatynina >1,5 x ULN); 3) Rozpoznany nowotwór złośliwy układu nerwowego; 4) Aktywna infekcja lub choroba, która w opinii badacza wyklucza pacjenta ze względów bezpieczeństwa; 5) Planowana wielodniowa CTH z wielokrotnym wykorzystaniem CIS w pojedynczym cyklu; 6) MEC lub HEC w dniu poprzedzającym lub/i w dniu po podaniu CIS; 7) RTH brzucha lub miednicy w ciągu 1 tyg. przed rozpoczęciem badania; 8) stosowanie na 72 h przed pierwszym dniem badania niedozwolonych dodatkowych leków przeciwwymiotnych (w tym: benzodiazepin, opiatów i in., jak antagoniści 5-HT₃, fenotiazyny, butyrofenony, benzamidy, domperidon, kanabinoidy), chyba że zastosowano je w ramach terapii ratunkowej CIS; dozwolone było przyjmowanie CS w dawce odpowiadającej ≤10 mg prednizonu, o ile nie zostało zaczęte w ciągu 72 h przed rozpoczęciem badania.

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

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

- a) W badaniu de Wit 2003 zaprezentowano wyniki dla pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do grup według pierwszej listy randomizacyjnej przedstawionej w badaniu w Chawla 2003.
b) W czasie kolejnych cykli CTH zaordynowana dawka CIS nie powinna być niższa od 70 mg/m².
c) Na podstawie publikacji Chawla 2003.
d) Brak: 0 spożyć/tydzień, umiarkowane: 1–10 spożyć/tydzień, znaczne: >10 spożyć/tydzień.

Hesketh 2003		
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu APR + OND + DEX u pacjentów poddawanych CTH. W badaniu uczestniczyły dwie grupy otrzymujące: APR 125/80 mg + OND + DEX oraz OND + DEX.		
Kryteria włączenia		
1) Wiek ≥18 r.z.; 2) Niestosowanie wcześniej CTH z CIS; 3) Histologicznie potwierdzony lity nowotwór; 4) Zakwalifikowanie do otrzymania pierwszego cyklu CTH ^a , obejmującego CIS w dawce ≥70 mg/m ² ; 5) ≥60% w skali sprawności Karnofsky'ego; 6) Negatywny wynik testu ciążowego w przypadku kobiet w wieku rozrodczym.		
Kryteria wyłączenia		
1) Stosowanie substancji niedozwolonych lub objawy uzależnienia od alkoholu; 2) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (w tym WBC <3000/mm ³ , ANC <1500/mm ³ , PLT <100 000/mm ³ , AST >2,5 x ULN, ALT >2,5 x ULN, bilirubina >1,5 x ULN, kreatynina >1,5 x ULN); 3) Niekontrolowane schorzenie, które w opinii badacza wyklucza pacjenta ze względów bezpieczeństwa; 4) Wielodniowa CTH z wielokrotnym wykorzystaniem CIS w pojedynczym cyklu; 5) RTH brzucha lub miednicy 1 tydzień przed rozpoczęciem badania lub pomiędzy 1–6. dniem badania.		
POPULACJA	APR + OND + DEX	OND + DEX
Liczność grup	264	266
Średni wiek pacjentów w latach (SD) [zakres]	59 (12) [18–84]	58 (12) [19–83]
Kobiety (%)	37%	38%
Skala Karnofsky'ego	≥60%	

Hesketh 2003			
Spożycie alkoholu (%): brak / umiarkowane / znaczne^b		58% / 24% / 17%	58% / 23% / 15%
Lokalizacja nowotworu (%)	układ oddechowy	44%	40%
	układ moczowo-płciowy	21%	25%
	inne	35%	35%
Wcześniejsza CTH (%)		15%	14%
Stopień emetogenności (%): HEC / MEC		100% / 0%	100% / 0%
Typ CTH (%)	CIS \geq50 mg/m²	100%	100%
	dodatkowa emetogenna CTH	15%	16%
SCHEMAT BADANIA			
Schemat leczenia w grupie badanej	APR	1 d: 125 mg p.o. 1 h przed CTH	2–3 d: 80 mg p.o.
	OND	1 d: 32 mg i.v. 30 min przed CTH	2–4 d: x
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	OND	1 d: 32 mg i.v. 30 min przed CTH	2–4 d: x
Stosowanie kortykosteroidów	DEX	1 d: • w grupie badanej 12 mg p.o. 30 min przed CTH (20 mg u pacjentów, którzy poza CIS stosowali paklitaksel lub docetaksel); • w grupie kontrolnej 20 mg p.o. 30 min przed CTH	2–4 d: • w grupie badanej 8 mg p.o.; • w grupie kontrolnej 16 mg p.o. (8 mg bid)
Okres obserwacji		19–29 dni	
Okresy raportowania wyników skuteczności		0–24 h, 24–120 h, 0–120 h	
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>		
I^o punkt końcowy	CR po 120 h		
Randomizacja (2 pkt)	TAK, randomizacja komputerowa wg listy randomizacyjnej opracowanej przez niezależnego statystyka, ze stratyfikacją ze względu na płeć oraz stopień emetogenności CTH dodatkowej (wg skali Hesketh).		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaslepienie (2 pkt)	TAK, podwójne, kapsułki PLC naśladujące APR oraz tabletki PLC naśladujące DEX		
Analiza wyników	Skuteczność: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek, oraz dla których dostępny był co najmniej jeden wynik dot. skuteczności. Bezpieczeństwo: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek.		
Utrata z badania (1 pkt)	APR + OND + DEX: 69/264 (26,1%; AE:24, zakończenie CTH: 12, brak skuteczności CTH: 7, wycofanie zgody: 20, inne: 6) OND + DEX: 60/266 (22,6%; AE: 18, zakończenie CTH: 9, brak skuteczności CTH: 9, wycofanie zgody: 13, inne: 11)		
Ocena w skali Jadad	5/5 pkt		
Sponsor badania	Merck Research Laboratories, Whitehouse Station, NJ		

Hesketh 2003

Parametry podlegające ocenie w badaniu

- CR (brak wymiotów i konieczności zastosowania RM),
- CP (brak wymiotów, brak konieczności stosowania RM oraz znaczących nudności),
- kontrola wymiotów,
- kontrola nudności (w skali VAS),
- stosowanie RM,
- jakość życia (FLIE),
- profil bezpieczeństwa.

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

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

Poli-Bigelli 2003

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

Kryteria włączenia

- 1) Wiek ≥ 18 r.ż.;
- 2) Niestosowanie wcześniej CTH z CIS;
- 3) Histologicznie potwierdzony nowotwór lity;
- 4) Zakwalifikowanie do otrzymania pierwszego cyklu CTH obejmującego CIS w dawce ≥ 70 mg/m²;
- 5) $\geq 60\%$ w skali sprawności Karnofsky'ego;
- 6) Negatywny wynik testu ciążowego w przypadku kobiet w wieku rozrodczym.

Kryteria wyłączenia

1) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (w tym WBC <3000 /mm³, ANC <1500 /mm³, PLT $<100\ 000$ /mm³, ALT $>2,5$ x ULN, AST $>2,5$ x ULN, bilirubina $>1,5$ x ULN, kreatynina $>1,5$ x ULN);

2) Aktywna infekcja lub choroba, która w opinii badacza wyklucza pacjenta ze względów bezpieczeństwa;

3) Planowana wielodniowa CTH z wielokrotnym wykorzystaniem CIS w pojedynczym cyklu;

4) RTH brzucha lub miednicy 1 tydzień przed rozpoczęciem badania i pomiędzy 1–6. dniem trwania badania;

5) Dodatkowa MEC lub HEC 6 dni przed i 6 dni po podaniu CIS; dodatkowa wysokoemetogenna CTH (≥ 3 wg Hesketh) dozwolona wyłącznie 1. dnia badania; pacjenci nie mogli przyjmować dodatkowych leków przeciwwymiotnych 2 dni przed i pomiędzy 1–6. dniem badania, chyba że w ramach RM spowodowanego nasileniem CINV.

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

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

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

Roila 2009	
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne, oceniające zależność dawka-efekt kasopitantu (CAS), u pacjentów poddawanych HEC.	
W badaniu uczestniczyły sześć grup: CAS 50 mg (x3) + OND + DEX, CAS 100 mg (x3) + OND + DEX, CAS 150 mg (x3) + OND + DEX, CAS 150 mg (x1) + OND + DEX, APR 125/80 mg + OND + DEX oraz OND + DEX.	
Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w tabeli zaprezentowano dane dla grup APR 125/80 mg + OND + DEX oraz OND + DEX.	

Roila 2009

Kryteria włączenia

- 1) Wiek >18 r.ż., 2) Niestosowanie wcześniej CTH; 3) Zdiagnozowany lity nowotwór złośliwy; 4) Zakwalifikowanie do otrzymania pierwszego cyklu CTH obejmującego CIS w dawce $\geq 70 \text{ mg/m}^2$ na cykl; 5) $\geq 70\%$ w skali sprawności Karnofsky'ego; 6) Odpowiednia kondycja hematologiczna i metaboliczna, definiowana jako: WBC $> 3000/\text{mm}^3$, PLT $> 100\,000/\text{mm}^3$, kreatynina osoczkowa $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($132,6 \text{ } \mu\text{mol/l}$), prawidłowa funkcja wątroby (AST i lub ALT $< 2,5 \times \text{ULN}$, dla pacjentów bez znanych przerzutów do wątroby lub AST i/lub ALT $\leq 5 \times \text{ULN}$ w przypadku pacjentów z przerzutami do wątroby).

Kryteria wyłączenia

- 1) Wcześniejsze stosowanie CTH lub antagonistów NK-1; 2) Zaplanowane otrzymanie CIS przez > 1 dzień w czasie jednego cyklu; 3) CTH adjuwantowa oparta na CCLP; 4) Przeszczep szpiku kostnego i/lub autologiczny przeszczep komórek macierzystych z kursem CTH; 5) MEC lub HEC 48 h przed rozpoczęciem badania; 6) RTH brzucha lub miednicy 7 dni przed i 6 dni po podaniu CTH; 7) Pacjenci z przerzutami do OUN, chyba że zostali z sukcesem poddani leczeniu operacyjnemu lub RTH i byli w stanie stabilnym co najmniej 1 tydzień przed rozpoczęciem udziału w badaniu; 8) Stosowanie innych leków przeciwwymiotnych/preparatów o potencjale przeciwwymiotnym lub nudności i wymioty o podłożu innym niż CINV (nieδροżność jelit, zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, hiperkalcemia, aktywna choroba wrzodowa); 9) Stosowanie CS systemowych (z wyjątkiem premedykacji przed terapią taksanami) 72 h przed rozpoczęciem badania; 10) Stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych, jeżeli dawka była niestabilna przez 7 wcześniejszych dni i pacjent odczuwał działania niepożądane obejmujące nudności i wymioty; 11) Stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 i CYP3A5 w ciągu 2–14 dni lub induktorów CYP3A4 w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanych leków; 12) Stosowanie innych badanych leków w ciągu 30 dni lub okresu równego $5 \times \text{ich } T_{0,5}$ przed rozpoczęciem bądź w czasie trwania badania; 13) Wymioty, odruchy wymiotne lub istotne klinicznie nudności w ciągu 24 h przed podaniem badanych leków.

POPULACJA		APR + OND + DEX	OND + DEX
Liczebność grup		82	84
Średni wiek pacjentów w latach [zakres]		56,8 [21–79]	58,0 [26–80]
Kobiety (%)		33%	33%
Skala Karnofsky'ego		$\geq 70\%$	
Spożycie alkoholu		bd	bd
Lokalizacja nowotworu (%)	płuco	59%	73%
	jajnik	11%	2%
	głowa/szyja	7%	4%
	inne	23%	21%
Wcześniejsza CTH (TAK/NIE)		NIE	NIE
Stopień emetogenności (%): HEC / MEC		100% / 0%	100% / 0%
Typ CTH (%)	CIS	98%	98%
	etopozyd	27%	32%
	winorelbina	15%	24%
	gemcytabina	27%	23%
	inne	32%	25%
SCHEMAT BADANIA			
Schemat leczenia w grupie badanej	APR	1 d: 125 mg p.o. 1 h przed CTH	2–3 d: 80 mg p.o.
	OND	1 d: 32 mg i.v. 30 min przed CTH	2–4 d: x
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	OND	1 d: 32 mg i.v. 30 min przed CTH	2–4 d: x

Roila 2009	
Stosowanie kortykosteroidów	<p>DEX</p> <p>1 d: • w grupie badanej 12 mg p.o. 30 min przed CTH lub pacjenci przyjmujący taksany CS zgodnie z praktyką stosowaną w danych ośrodkach; • w grupie kontrolnej 20 mg p.o. 30 min przed CTH</p> <p>2–4 d: • w grupie badanej 8 mg p.o.; • w grupie kontrolnej 16 mg (8 mg bid)</p>
Okres obserwacji	5 dni
Okresy raportowania wyników skuteczności	0–24 h, 24–120 h, 0–120 h
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	Ocena zależności dawka-efekt (dot. CAS)
I° punkt końcowy	CR po 120 h
Randomizacja (2 pkt)	TAK, randomizacja centralna ze stratyfikacją ze względu na płeć
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie (2 pkt)	TAK, podwójne – tabletki PLC imitujące CAS i DEX oraz kapsułki PLC imitujące APR
Analiza wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku
Utrata z badania (1 pkt)	APR + OND + DEX: 18/82 (22,0%; AE: 1, utrata z okresu obserwacji: 1, naruszenie protokołu: 1, wycofanie zgody: 4, inne: 11) OND + DEX: 18/84 (21,4%; AE: 4, wycofanie zgody: 6, brak skuteczności: 2, inne: 6)
Ocena w skali Jadad	5/5 pkt
Sponsor badania	GlaxoSmithKline
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • CR (brak wymiotów, odruchów wymiotnych, konieczności zastosowania RM oraz ukończenie 120 h okresu obserwacji), • CP (brak wymiotów, odruchów wymiotnych, brak konieczności stosowania RM oraz znaczących nudności), • czas do pierwszego epizodu wymiotów lub zastosowania RM, • kontrola wymiotów, • kontrola nudności (w skali VAS), • profil bezpieczeństwa.

CAS – kasopitant (casopitant); OUN – ośrodkowy układ nerwowy

Schmoll 2006	
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu APR + OND + DEX, u pacjentów poddawanych CTH. W badaniu uczestniczyły dwie grupy otrzymujące: APR 125/80 mg + OND + DEX oraz OND + DEX.	
Kryteria włączenia	
1) Wiek ≥ 18 r.ż.; 2) Potwierdzony lity nowotwór złośliwy; 3) Niestosowanie wcześniej CTH opartej na CIS; 4) Zakwalifikowanie do otrzymania pierwszego cyklu CTH obejmującego CIS w dawce ≥ 70 mg/m ² ; 5) $\geq 60\%$ w skali sprawności Karnofsky'ego; 6) Przewidywana długość życia ≥ 3 mies.; 7) Negatywny wynik testu ciążowego w przypadku kobiet w wieku rozrodczym.	

Schmoll 2006			
Kryteria wyłączenia			
1) Zaplanowany autologiczny przeszczep komórek macierzystych lub wielodniowa CTH z wielokrotnym podaniem CIS w pojedynczym cyklu; 2) MEC lub HEC 6 dni przed i po podaniu CIS ^a ; 3) Przyjęcie antagonistów receptorów 5-HT ₃ w ciągu 48 h przed podaniem CIS; 4) RTH brzucha lub miednicy w ciągu tyg. przed i 1–6 dni po podaniu CIS; 5) Aktywna infekcja; 6) Objawowy nowotwór złośliwy w obrębie OUN (pierwotny lub przerzuty); 7) Inne niekontrolowane schorzenie (nienowotworowe), które w opinii badacza mogłoby stwarzać dodatkowe ryzyko; 8) Wymioty lub odruchy wymiotne 24 h przed podaniem CIS; 8) Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych, w tym: ANC <1500/mm ³ , WBC <3000/m ³ , PLT <100 000/mm ³ , AST >2,5 x ULN, ALT >2,5 x ULN, bilirubina >1,5 x ULN, kreatynina >1,5 x ULN			
POPULACJA	APR + OND + DEX		OND + DEX
Liczebność grup	244		245
Średni wiek pacjentów w latach (SD) [zakres]	59 (11) [20–79]		58 (11) [23–82]
Kobiety (%)	39%		35%
Skala Karnofsky'ego	≥60%		
Spożycie alkoholu (%): brak / umiarkowane / znaczne ^b	71% / 18% / 11%		67% / 23% / 11%
Lokalizacja nowotworu (%)	układ oddechowy	43%	47%
	układ moczowo-płciowy	21%	17%
	żołądek/jelita	12%	12%
	oczy/uszy/nos/gardło	10%	10%
	inne	14%	14%
Wcześniejsza CTH (%)	bd (0% dla CIS)		bd (0% dla CIS)
Stopień emetogenności: (%) HEC / MEC	100% / 0%		100% / 0%
Typ CTH (%)	CIS ≥70 mg/m ²	100%	100%
	dodatkowa emetogenna CTH (≥3 w skali Hesketh)	10%	10%
SCHEMAT BADANIA			
Schemat leczenia w grupie badanej	APR	1 d: 125 mg p.o. 1 h przed CTH	2–3 d: 80 mg p.o.
	OND	1 d: 32 mg i.v. 30 min przed CTH	2–4 d: x
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	OND	1 d: 32 mg i.v. 30–60 min przed CTH	2–4 d: 16 mg p.o. (8 mg bid)
Stosowanie kortykosteroidów	DEX	1 d: • w grupie badanej 12 mg p.o. 30 min przed CTH; • w grupie kontrolnej 20 mg p.o. 30 min przed CTH; • u pacjentów, którzy poza CIS stosowali taksol: 20 mg 12 oraz 6 h przed jego podaniem	2–4 d: • w grupie badanej 8 mg p.o.; • w grupie kontrolnej 16 mg (8 mg bid)
Okres obserwacji	19–29 dni		
Okresy raportowania wyników skuteczności	0–24 h, 24–120 h, 0–120 h		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority		
I ^o punkt końcowy	CR po 120 h		

Schmoll 2006	
Randomizacja (2 pkt)	TAK, randomizacja komputerowa ze stratyfikacją ze względu na stopień emetogenności dodatkowej CTH (innej niż CIS; ≥ 3 wg Hesketh)
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Zaślepienie (2 pkt)	TAK, podwójne z maskowaniem
Analiza wyników	Skuteczność: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek, oraz dla których dostępny był co najmniej jeden wynik dot. skuteczności; Bezpieczeństwo: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek
Utrata z badania (1 pkt)	APR + OND + DEX: 13/244 (5,3%; AE: 8, wycofanie zgody: 1, utrata z okresu obserwacji: 2, naruszenie protokołu: 1, inne: 1) OND + DEX: 16/245 (6,5%; AE: 9, brak skuteczności: 1, wycofanie zgody: 2, utrata z okresu obserwacji: 1, naruszenie protokołu: 2, inne: 1)
Ocena w skali Jadad	5/5 pkt
Sponsor badania	Merc & Co., Inc.
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • CR (brak wymiotów i konieczności stosowania RM) • kontrola wymiotów, • kontrola nudności (w skali VAS), • stosowanie RM, • profil bezpieczeństwa.

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

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

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

16.4. Definicje punktów końcowych stosowane w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Tabela 35.
Definicje punktów końcowych raportowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Definicja	Możliwość analizowania łącznie
CR		
Chawla 2003, De Wit 2003, Hesketh 2014, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Schmoll 2006	1. brak wymiotów i konieczności zastosowania RM	TAK
Roila 2009	2. brak wymiotów, odruchów wymiotnych i konieczności zastosowania RM oraz ukończenie 120-godzinnej obserwacji	TAK
CP		
Hesketh 2014	1. brak wymiotów i konieczności zastosowania RM oraz co najwyżej łagodna nudność	TAK
Chawla 2003, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 003	2. brak wymiotów i konieczności zastosowania RM oraz nasilenie nudności <5 mm w skali VAS	TAK
Roila 2009	3. brak wymiotów, odruchów wymiotnych i konieczności zastosowania RM oraz nasilenie nudności <25 mm w skali VAS	TAK
De Wit 2003. Schmoll 2006	4. bd	TAK (warunkowo)

Tabela 36.
Definicje epizodów wymiotów oraz nudności przyjęte w badaniach zakwalifikowanych do analizy

Badanie	Wymioty	Nudności
Hesketh 2014	Pojedynczy epizod wymiotów lub pojedynczy odruch wymiotny lub wymioty z odruchem wymiotnym	Nasilenie nudności oceniano w skali VAS.
Chawla 2003	Wymioty lub odruchy wymiotne, połączone z wymiotami występującymi co ≥ 1 min	Nasilenie nudności oceniano w skali VAS.
De Wit 2003	bd ^a	bd ^a
Hesketh 2003	Pojedynczy epizod wymiotów lub wiele epizodów następujących po sobie co < 1 min	Nasilenie nudności oceniano w skali VAS.
Poli-Bigelli 2003	Wymioty lub odruchy wymiotne, z wymiotami występującymi rzadziej niż co 1 min	Nasilenie nudności oceniano w skali VAS.
Roila 2009	Wymioty i/lub odruchy wymiotne.	Nasilenie nudności oceniano w skali VAS.
Schmoll 2006	Wymioty i/lub odruchy wymiotne.	Nasilenie nudności oceniano w skali VAS.

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

16.5. Sposób raportowania zdarzeń niepożądanych

Tabela 37.
Dodatkowe informacje nt. sposobu raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy

Badanie	Okres raportowania AE	Kwalifikacja CINV jako AE	Sposób raportowania AE
Chawla/ De Wit 2003	do 14 dni od zakończenia leczenia	bd	$\geq 10\%$ ^a
Hesketh 2003	do 14 dni od zakończenia leczenia	CINV kwalifikowano jako AE, jeżeli wystąpiły po 5. dniu od rozpoczęcia badania lub w dowolnym czasie trwania badania, o ile były określone przez badacza jako ciężkie, związane z zastosowanym leczeniem lub były powodem wycofania z badania.	$\geq 10\%$ ^a
Hesketh 2014	bd	bd	$\geq 2\%$
Poli Bigelli 2003	do 14 dni od zakończenia leczenia	CINV kwalifikowano jako AE, jeżeli wystąpiły po 5. dniu od rozpoczęcia badania lub w dowolnym czasie trwania badania, o ile były określone przez badacza jako ciężkie, związane z zastosowanym leczeniem lub były powodem wycofania z badania.	$\geq 10\%$ ^a
Roila 2009	do 5 dnia terapii	bd	$> 10\%$
Schmoll 2006	do 14 dni od zakończenia leczenia	Podczas stosowania terapii i prowadzenia dzienniczka CINV nie były traktowane jako AE, chyba że były przyczyną hospitalizacji – wtedy klasyfikowano je jako SAE. Po zakończeniu prowadzenia dzienniczka przez pacjenta (czyli w czasie późniejszym niż poranek dnia 6.), CINV kwalifikowano jako AE.	Najczęstsze

a) W przynajmniej jednym z analizowanych ramion

16.6. Zestawienie wyników porównań bezpośrednich i pośrednich

Tabela 38.

Podsumowanie wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa (n/N (%);OR [CI95%]) dla porównania bezpośredniego NEPA vs APR + OND oraz porównania pośredniego NEPA + DEX vs OND + DEX w populacji HEC CIS

OB [h]	Hesketh 2014			Chawla 2003, de Wit 2003, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Roila 2009, Schmolli 2006			Porównanie pośrednie NEPA vs OND
	NEPA	APR + OND	NEPA vs APR + OND	OND	APR + OND	OND vs APR + OND	
CR							
0–24	133/135 (99%)	127/134 (95%)	3,67 [0,75; 17,98]	736/974 (76%)	843/976 (86%)	0,48 [0,38; 0,61]	7,65 [1,53; 38,10]
25–120	122/135 (90%)	119/134 (89%)	1,18 [0,54; 2,59]	527/974 (54%)	707/977 (72%)	0,45 [0,37; 0,54]	2,62 [1,17; 5,87]
0–120	121/135 (90%)	116/134 (87%)	1,34 [0,64; 2,82]	542/1058 (51%)	730/1056 (69%)	0,47 [0,39; 0,56]	2,85 [1,33; 6,12]
CP							
0–24	131/135 (97%)	120/134 (90%)	3,82 [1,22; 11,93]	449/649 (69%)	533/652 (82%)	0,50 [0,38; 0,65]	7,64 [2,37; 24,65]
25–120	114/135 (84%)	110/134 (82%)	1,18 [0,62; 2,25]	302/649 (47%)	421/652 (65%)	0,48 [0,38; 0,60]	2,46 [1,24; 4,87]
0–120	112/135 (83%)	105/134 (78%)	1,34 [0,73; 2,47]	321/733 (44%)	436/733 (59%)	0,53 [0,43; 0,65]	2,53 [1,33; 4,81]
Brak wymiotów							
0–24	133/135 (99%)	127/134 (95%)	3,67 [0,75; 17,98]	673/890 (76%)	783/895 (87%)	0,44 [0,34; 0,57]	8,34 [1,67; 41,70]
25–120	124/135 (92%)	120/134 (90%)	1,32 [0,57; 3,01]	497/890 (56%)	691/895 (77%)	0,37 [0,30; 0,45]	3,57 [1,52; 8,40]
0–120	123/135 (91%)	117/134 (87%)	1,49 [0,68; 3,25]	524/974 (54%)	724/976 (74%)	0,40 [0,33; 0,49]	3,73 [1,66; 8,35]
Kontrola nudności (brak znaczących nudności)							
0–24	133/135 (99%)	126/134 (94%)	4,22 [0,88; 20,26]	551/627 (88%)	579/634 (91%)	0,69 [0,48; 0,99]	6,12 [1,22; 30,58]
25–120	122/135 (90%)	118/134 (88%)	1,27 [0,59; 2,76]	602/890 (68%)	680/895 (76%)	0,66 [0,54; 0,81]	1,92 [0,87; 4,27]
0–120	121/135 (90%)	115/134 (86%)	1,43 [0,68; 2,98]	627/974 (64%)	704/976 (72%)	0,70 [0,58; 0,85]^R	2,04 [0,95; 4,38]
Brak konieczności stosowania RM							
0–120	133/135 (99%) ^c	131/134 (98%) ^c	1,52 [0,25; 9,26]	648/890 (73%)	732/894 (82%)	0,59 [0,47; 0,74]	2,58 [0,42; 15,90]

OB [h]	Hesketh 2014			Chawla 2003, de Wit 2003, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Roila 2009, Schmoll 2006			Porównanie pośrednie NEPA vs OND
	NEPA	APR + OND	NEPA vs APR + OND	OND	APR + OND	OND vs APR + OND	
AE ogółem							
x	68/136 (50%)	71/134 (53%)	0,89 [0,55; 1,43]	773/1088 (71%)	785/1080 (73%)	0,93 [0,76; 1,11]	0,96 [0,57; 1,60]
AE związane z leczeniem							
x	21/136 (15%)	26/134 (19%)	0,76 [0,40; 1,43]	184/1005 (18%)	208/1000 (21%)	0,85 [0,68; 1,06]	0,89 [0,46; 1,76]
SAE ogółem							
x	0/136 (0%)	0/134 (0%)	0,99 [0,02; 50,02]	135/1005 (13%)	153/1000 (15%)	0,85 [0,58; 1,25] ^R	x ^b
Utrata z badania							
x	0/136 (0%)	1/134 (<1%) ^a	0,33 [0,01; 8,07]	134/881 (15%)	149/873 (17%)	0,86 [0,67; 1,12]	0,38 [0,01; 11,01]

Wszyscy pacjenci stosowali też DEX. CR – brak wymiotów i konieczności użycia leku ratunkowego; CP – brak wymiotów, konieczności użycia leku ratunkowego i brak znaczących nudności; RM – leczenie ratunkowe;

a) Utrata z okresu *follow-up*.

b) Wynik OR dla NEPA vs APR + OND jest niepewny ze względu na zerową częstość SAE. Wynik dla OND vs APR + OND jest z kolei wyznaczony modelem losowym z powodu stwierdzonej heterogeniczności. W związku z powyższym zrezygnowano z przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem.

c) Dane pochodzą z raportu EMA. [58]

16.7. Szczegółowe wyniki analiz dla komparatorów

16.7.1. Skuteczność

Tabela 39.
Szczegółowe wyniki analizy skuteczności pochodzące z badań dla APR+OND+DEX vs OND+DEX

Badanie	OI [h]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [CI95%]	NNT [CI95%]	p	G
CR							
Chawla 2003		109/131 (83%)	90/126 (71%)	1,98 [1,09; 3,61]	9 [5; 62]	<0,05	W
Hesketh 2003		231/259 (89%)	203/260 (78%)	2,32 [1,42; 3,78]	9 [6; 21]	<0,001	W
Poli Bigelli 2003		216/261 (83%)	180/263 (68%)	2,21 [1,46; 3,35]	7 [5; 15]	<0,001	W
Roila 2009	0–24	74/82 (90%)	72/84 (86%)	1,54 [0,60; 3,99]	RD = 0,05 [-0,05; 0,14]	NS	S
Schmoll 2006		213/243 (88%)	191/241 (79%)	1,86 [1,14; 3,04]	12 [7; 55]	0,005	W
METAANALIZA		843/976 (86%)	736/974 (76%)	2,07 [1,63; 2,62]	10 [8; 14]	0,93	W
CR							
Chawla 2003		96/132 (73%)	57/126 (45%)	3,23 [1,92; 5,43]	4 [3; 7]	<0,01	W
Hesketh 2003		196/260 (75%)	145/260 (56%)	2,43 [1,67; 3,53]	6 [4; 9]	<0,001	W
Poli Bigelli 2003		176/260 (68%)	123/263 (47%)	2,38 [1,67; 3,40]	5 [4; 8]	<0,001	W
Roila 2009	25–120	59/82 (72%)	50/84 (60%)	1,74 [0,91; 3,34]	RD = 0,12 [-0,02; 0,27]	NS	S
Schmoll 2006		180/243 (74%)	152/241 (63%)	1,67 [1,13; 2,47]	10 [6; 36]	0,004	W
METAANALIZA		707/977 (72%)	527/974 (54%)	2,23 [1,85; 2,70]	6 [5; 8]	0,29	W
CR							
Chawla 2003		93/131 (71%)	55/126 (44%)	3,16 [1,89; 5,29]	4 [3; 7]	<0,01	W
De Wit 2003		51/80 (64%)	41/84 (49%)	1,84 [0,99; 3,45]	RD = 0,15 [-0,001; 0,30]	<0,05	S
Hesketh 2003		189/260 (73%)	136/260 (52%)	2,43 [1,68; 3,50]	5 [4; 9]	<0,001	W
Poli Bigelli 2003	0–120	163/260 (63%)	114/263 (43%)	2,20 [1,55; 3,12]	6 [4; 10]	<0,001	W
Roila 2009		59/82 (72%)	50/84 (60%)	1,74 [0,91; 3,34]	RD = 0,12 [-0,02; 0,27]	NS	S
Schmoll 2006		175/243 (72%)	146/241 (61%)	1,67 [1,14; 2,45]	9 [6; 33]	0,003	W
METAANALIZA		730/1056 (69%)	542/1058 (51%)	2,14 [1,79; 2,56]	6 [5; 8]	0,43	W
CP							
Chawla 2003		104/131 (79%)	84/126 (67%)	1,93 [1,10; 3,38]	8 [5; 51]	<0,05	W
Hesketh 2003		220/260 (85%)	194/260 (75%)	1,87 [1,21; 2,90]	10 [6; 32]	<0,01	W
Poli Bigelli 2003	0–24	209/261 (80%)	171/263 (65%)	2,16 [1,46; 3,21]	7 [5; 14]	<0,01	W
METAANALIZA		533/652 (82%)	449/649 (69%)	2,00 [1,55; 2,60]	8 [6; 13]	0,88	W

Badanie	OI [h]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [CI95%]	NNT [CI95%]	p	G
CP							
Chawla 2003	25–120	89/132 (67%)	52/126 (41%)	2,95 [1,77; 4,90]	4 [3; 7]	<0,01	W
Hesketh 2003		173/260 (67%)	134/260 (52%)	1,87 [1,31; 2,66]	7 [5; 16]	<0,01	W
Poli Bigelli 2003		159/260 (61%)	116/263 (44%)	1,99 [1,41; 2,83]	6 [4; 12]	<0,01	W
METAANALIZA		421/652 (65%)	302/649 (47%)	2,10 [1,68; 2,62]	6 [5; 8]	0,33	W
CP							
Chawla 2003	0–120	85/131 (65%)	50/126 (40%)	2,81 [1,69; 4,66]	4 [3; 8]	<0,01	W
Hesketh 2003		165/260 (63%)	128/260 (49%)	1,79 [1,26; 2,54]	8 [5; 18]	<0,01	W
Poli Bigelli 2003		146/260 (56%)	108/263 (41%)	1,84 [1,30; 2,60]	7 [5; 16]	<0,01	W
Roila 2009		40/82 (49%)	35/84 (42%)	1,33 [0,72; 2,46]	RD = 0,07 [-0,08; 0,22]	NS	S
METAANALIZA		436/733 (59%)	321/733 (44%)	1,89 [1,53; 2,32]	7 [5; 10]	0,29	W
Brak wymiotów							
Chawla 2003	0–24	114/131 (87%)	92/126 (73%)	2,48 [1,30; 4,72]	8 [5; 23]	<0,01	W
Hesketh 2003		234/260 (90%)	206/260 (79%)	2,36 [1,43; 3,91]	10 [6; 22]	<0,01	W
Poli Bigelli 2003		219/261 (84%)	181/263 (69%)	2,36 [1,55; 3,60]	7 [5; 13]	<0,01	W
Schmoll 2006		216/243 (89%)	194/241 (80%)	1,94 [1,16; 3,23]	12 [7; 50]	0,004	W
METAANALIZA		783/895 (87%)	673/890 (76%)	2,27 [1,76; 2,92]	9 [7; 13]	0,92	W
Brak wymiotów							
Chawla 2003	25–120	102/132 (77%)	63/126 (50%)	3,40 [1,99; 5,81]	4 [3; 7]	<0,01	W
Hesketh 2003		210/260 (81%)	153/260 (59%)	2,94 [1,98; 4,36]	5 [4; 8]	<0,01	W
Poli Bigelli 2003		187/260 (72%)	126/263 (48%)	2,79 [1,94; 4,00]	5 [4; 7]	<0,01	W
Schmoll 2006		192/243 (79%)	155/241 (64%)	2,09 [1,39; 3,13]	7 [5; 15]	≤0,001	W
METAANALIZA		691/895 (77%)	497/890 (56%)	2,70 [2,20; 3,32]	5 [4; 6]	0,48	W
Brak wymiotów							
Chawla 2003	0–120	100/131 (76%)	61/126 (48%)	3,44 [2,02; 5,86]	4 [3; 7]	<0,01	W
Hesketh 2003		202/260 (78%)	143/260 (55%)	2,85 [1,95; 4,17]	5 [4; 7]	<0,01	W
Poli Bigelli 2003		172/260 (66%)	116/263 (44%)	2,48 [1,74; 3,53]	5 [4; 8]	<0,01	W
Roila 2009		65/82 (79%)	54/84 (64%)	2,12 [1,06; 4,26]	7 [4; 67]	bd	W
Schmoll 2006		185/243 (76%)	150/241 (62%)	1,94 [1,31; 2,87]	8 [5; 18]	≤0,001	W
METAANALIZA		724/976 (74%)	524/974 (54%)	2,50 [2,06; 3,03]	5 [5; 7]	0,45	W
Kontrola nudności (brak znaczących nudności)							
Chawla 2003	0–24	119/131 (91%)	110/126(87%)	1,44 [0,65; 3,18]	RD = 0,04 [-0,04; 0,11]	NS	S
Hesketh 2003		236/260 (91%)	225/260 (87%)	1,53 [0,88; 2,65]	RD = 0,04 [-0,01; 0,10]	bd	S
Schmoll 2006		224/243 (92%)	216/241 (90%)	1,36 [0,73; 2,55]	RD = 0,03 [-0,03; 0,08]	0,254	S
METAANALIZA		579/634 (91%)	551/627 (88%)	1,45 [1,01; 2,10]	30 [15; 1205]	0,96	W

Badanie	OI [h]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [CI95%]	NNT [CI95%]	p	G
Kontrola nudności (brak znaczących nudności)							
Chawla 2003		109/132 (83%)	79/126 (63%)	2,82 [1,58; 5,02]	6 [4; 11]	p<0,01	W
Hesketh 2003		196/260 (75%)	178/260 (69%)	1,41 [0,96; 2,07]	RD = 0,07 [-0,01; 0,15]	bd	S
Poli Bigelli 2003	25–120	190/260 (73%)	171/263 (65%)	1,46 [1,01; 2,12]	13 [7; 605]	NS	W
Schmoll 2006		185/243 (76%)	174/241 (72%)	1,23 [0,82; 1,85]	RD = 0,04 [-0,04; 0,12]	0,248	S
METAANALIZA		680/895 (76%)	602/890 (68%)	1,51 [1,23; 1,86]	13 [9; 24]	0,13	W
Kontrola nudności (brak znaczących nudności)							
Chawla 2003		107/131(82%)	74/126 (59%)	3,13 [1,78; 5,52]	5 [3; 9]	<0,01	S
Hesketh 2003		190/260 (73%)	172/260 (66%)	1,39 [0,95; 2,02]	RD = 0,07 [-0,01; 0,15]	bd	S
Poli Bigelli 2003	0–120	185/260 (71%)	168/263 (64%)	1,39 [0,97; 2,01]	RD = 0,07 [-0,01; 0,15]	NS	S
Roila 2009		44/82 (54%)	45/84 (54%)	1,00 [0,55; 1,85]	RD = 0,001 [-0,15; 0,15]	NS	S
Schmoll 2006		178/243 (73%)	168/241 (70%)	1,19 [0,80; 1,77]	RD = 0,04 [-0,04; 0,12]	0,290	S
METAANALIZA		704/976 (72%)	627/974 (64%)	1,46 [1,07; 1,98]^R	13 [7; 59]	0,05	W
Brak konieczności stosowania RM^a							
Chawla 2003		109/131 (83%)	80/126 (63%)	2,85 [1,59; 5,11]	6 [4; 11]	<0,001	W
Hesketh 2003		210/260 (81%)	184/260 (71%)	1,73 [1,15; 2,61]	10 [6; 38]	<0,01	W
Poli Bigelli 2003	0–120	213/260 (82%)	192/263 (73%)	1,68 [1,10; 2,54]	12 [7; 56]	<0,01	W
Schmoll 2006		200/243 (82%)	192/241 (80%)	1,19 [0,75; 1,87]	RD = 0,03 [-0,04; 0,10]	0,373	S
METAANALIZA		732/894 (82%)	648/890 (73%)	1,69 [1,35; 2,11]	12 [8; 20]	0,14	W

Dla pojedynczych badań podano wartość p z publikacji. Dla metaanaliz podano wartość p dla testu heterogeniczności.

a) Dla okresu 0–24 h oraz 25–120 h nie prezentowano danych, ponieważ dla badania dla NEPA takie dane nie są dostępne, przez co niemożliwe jest przeprowadzenie porównania pośredniego.

16.7.2. Bezpieczeństwo

Tabela 40.
Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa pochodzące z badań dla APR+OND+DEX vs OND+DEX

Badanie	OI [dni]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [CI95%]	RD [CI95%] ^a	G
AE ogółem						
Chawla, De Wit 2003	5	163/214 (76%)	153/212 (72%)	1,23 [0,80; 1,90]	0,04 [-0,04; 0,12]	S
Hesketh 2003	3	170/261 (65%)	162/264 (61%)	1,18 [0,82; 1,68]	0,04 [-0,04; 0,12]	S
Poli Bigelli 2003	3	205/282 (73%) ^b	207/285 (73%)	1,00 [0,69; 1,45]	0,00 [-0,07; 0,07]	S
Roila 2009	3	55/80 (69%)	52/83 (63%)	1,31 [0,69; 2,51]	0,06 [-0,08; 0,21]	S
Schmoll 2006	3	192/243 (79%)	199/244 (82%)	0,85 [0,54; 1,33]	-0,03 [-0,10; 0,05]	S
METAANALIZA	3–5	785/1080 (73%)	773/1088 (71%)	1,08 [0,90; 1,31]	0,02 [-0,02; 0,05]	S
LAE ogółem						
Chawla, De Wit 2003	5	49/214 (23%)	47/212 (22%)	1,04 [0,66; 1,64]	0,00 [-0,05; 0,06]	S
Hesketh 2003	3	37/261 (14%)	36/264 (14%)	1,05 [0,64; 1,72]	0,01 [-0,05; 0,06]	S
Poli Bigelli 2003	3	83/280 (30%)	71/282 (25%)	1,25 [0,86; 1,82]	0,04 [-0,03; 0,12]	S
Schmoll 2006	3	51/243 (21%)	52/244 (21%)	0,98 [0,63; 1,52]	-0,00 [-0,08; 0,07]	S
METAANALIZA	3–5	220/998 (22%)	206/1002 (21%)	1,09 [0,88; 1,36]	0,01 [-0,02; 0,05]	S
SAE ogółem						
Chawla, De Wit 2003	5	47/214 (22%)	25/212 (12%)	2,11 [1,24; 3,57]	NNH = 9 [5, 31]	S
Hesketh 2003	3	42/261 (16%)	45/264 (17%)	0,93 [0,59; 1,48]	-0,01 [-0,07; 0,05]	S
Poli Bigelli 2003	3	31/282 (11%)	28/285 (10%)	1,13 [0,66; 1,94]	0,01 [-0,04; 0,06]	S
Schmoll 2006	3	33/243 (14%)	37/244 (15%)	0,88 [0,53; 1,46]	-0,02 [-0,08; 0,05]	S
METAANALIZA	3–5	153/1000 (15%)	135/1005 (13%)	1,17 [0,80; 1,72] ^R	0,02 [-0,03; 0,07]	S
LSAE ogółem						
Chawla, De Wit 2003	5	0/214 (0%)	0/212 (0%)	ND	ND	ND
Hesketh 2003	3	1/261 (<1%)	1/264 (<1%)	1,01 [0,06; 16,09]	0,00 [-0,01; 0,01]	S
Poli Bigelli 2003	3	0/280 (0%)	0/282 (0%)	ND	ND	ND
Schmoll 2006	3	4/243 (2%)	2/244 (<1%)	2,01 [0,37; 10,86]	0,01 [-0,01; 0,03]	S
METAANALIZA	3–5	5/998 (1%)	3/1002 (<1%)	1,51 [0,42; 5,38]	0,00 [-0,00; 0,01]	S
AE związane z leczeniem CINV^c						
Chawla, De Wit 2003	5	58/214 (27%)	55/212 (26%)	1,06 [0,69; 1,63]	0,01 [-0,07; 0,10]	S
Hesketh 2003	3	38/261 (15%)	29/264 (11%)	1,38 [0,82; 2,32]	0,04 [-0,02; 0,09]	S
Poli Bigelli 2003	3	55/282 (20%)	41/285 (14%)	1,44 [0,93; 2,25]	0,05 [-0,01; 0,11]	S
Schmoll 2006	3	57/243 (24%)	59/244 (24%)	0,96 [0,63; 1,46]	-0,01 [-0,08; 0,07]	S
METAANALIZA	3–5	208/1000 (21%)	184/1005 (18%)	1,17 [0,94; 1,47]	0,02 [-0,01; 0,06]	S
LAE związane z leczeniem CINV^c						
Chawla, De Wit 2003	5	17/214 (8%)	19/212 (9%)	0,88 [0,44; 1,74]	-0,01 [-0,06; 0,04]	S
Hesketh 2003	3	6/261 (2%)	3/264 (1%)	2,05 [0,51; 8,27]	0,01 [-0,01; 0,03]	S

Badanie	OI [dni]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [CI95%]	RD [CI95%] ^a	G
Poli Bigelli 2003	3	16/280 (6%)	11/282 (4%)	1,49 [0,68; 3,28]	0,02 [-0,02; 0,05]	S
Schmoll 2006	3	15/243 (6%)	5/244 (2%)	3,14 [1,12; 8,79]	NNH = 24 [13; 162]	S
METAANALIZA	3–5	54/998 (5%)	38/1002 (4%)	1,45 [0,95; 2,22]	0,02 [-0,002; 0,03]	S
SAE związane z leczeniem CINV^c						
Hesketh 2003^d	3	1/261 (<1%)	2/264 (1%)	0,50 [0,05; 5,59]	-0,00 [-0,02; 0,01]	S
Poli Bigelli 2003^e	3	1/282 (<1%)	2/285 (1%)	0,50 [0,05; 5,58]	-0,00 [-0,02; 0,01]	S
Roila 2009	3	0/80 (0%)	0/83 (0%)	ND	ND	ND
Schmoll 2006^f	3	2/243 (<1%)	1/244 (<1%)	2,02 [0,18; 22,39]	0,00 [-0,01; 0,02]	S
METAANALIZA	3	4/866 (<1%)	5/876 (<1%)	0,83 [0,24; 2,88]	-0,00 [-0,01; 0,01]	S
LSAE związane z leczeniem CINV^c						
Schmoll 2006	3	0/243 (0%)	0/244 (0%)	ND	ND	ND
Zaparcia						
Chawla, De Wit 2003	5	30/214 (14%)	28/212 (13%)	1,07 [0,62; 1,86]	0,01 [-0,06; 0,07]	S
Hesketh 2003	3	21/261 (8%)	32/264 (12%)	0,63 [0,36; 1,13]	-0,04 [-0,09; 0,01]	S
Poli Bigelli 2003	3	35/282 (12%)	35/285 (12%)	1,01 [0,61; 1,67]	0,00 [-0,05; 0,06]	S
Roila 2009	3	7/80 (9%)	9/83 (11%)	0,79 [0,28; 2,23]	-0,02 [-0,11; 0,07]	S
Schmoll 2006	3	38/243 (16%)	54/244 (22%)	0,65 [0,41; 1,03]	-0,06 [-0,13; 0,004]	S
METAANALIZA	3–5	131/1080 (12%)	158/1088 (15%)	0,81 [0,63; 1,04]	-0,02 [-0,05; 0,004]	S
Nudności						
Chawla, De Wit 2003	5	28/214 (13%)	23/212 (11%)	1,24 [0,69; 2,23]	0,02 [-0,04; 0,08]	S
Hesketh 2003	3	28/261 (11%)	23/264 (9%)	1,26 [0,7; 2,25]	0,02 [-0,03; 0,07]	S
Poli Bigelli 2003	3	41/282 (15%)	41/285 (14%)	1,01 [0,63; 1,62]	0,00 [-0,06; 0,06]	S
Roila 2009	3	10/80 (13%)	14/83 (17%)	0,70 [0,29; 1,69]	-0,04 [-0,15; 0,06]	S
Schmoll 2006	3	38/243 (16%)	24/244 (10%)	1,70 [0,98; 2,93]	0,06 [-0,001; 0,12]	S
METAANALIZA	3–5	145/1080 (13%)	125/1088 (11%)	1,20 [0,93; 1,54]	0,02 [-0,01; 0,05]	S
Gorączka neutropeniczna						
Chawla, De Wit 2003	5	13/214 (6%)	8/212 (4%)	1,65 [0,67; 4,06]	0,02 [-0,02; 0,06]	S
Hesketh 2003	3	8/261 (3%)	5/264 (2%)	1,64 [0,53; 5,07]	0,01 [-0,01; 0,04]	S
Poli Bigelli 2003	3	1/282 (<1%)	2/285 (<1%)	0,50 [0,05; 5,58]	-0,00 [-0,02; 0,01]	S
METAANALIZA	3–5	22/757 (3%)	15/761 (2%)	1,49 [0,76; 2,90]	0,01 [-0,01; 0,02]	S
Brak łaknienia						
Chawla, De Wit 2003	5	26/214 (12%)	23/212 (11%)	1,14 [0,63; 2,06]	0,01 [-0,05; 0,07]	S
Poli Bigelli 2003	3	43/282 (15%)	40/285 (14%)	1,10 [0,69; 1,76]	0,01 [-0,05; 0,07]	S
Rapoport 2010	3	35/430 (8%)	37/418 (9%)	0,91 [0,56; 1,48]	-0,01 [-0,04; 0,03]	S
Schmoll 2006	3	34/243 (14%)	36/244 (15%)	0,94 [0,57; 1,56]	-0,01 [-0,07; 0,05]	S
METAANALIZA	3–5	138/1169 (12%)	136/1159 (12%)	1,01 [0,79; 1,30]	0,00 [-0,02; 0,03]	S

Badanie	OI [dni]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [CI95%]	RD [CI95%] ^a	G
Czkawka						
Chawla, De Wit 2003	5	26/214 (12%)	19/212 (9%)	1,40 [0,75; 2,62]	0,03 [-0,03; 0,09]	S
Hesketh 2003	3	36/261 (14%)	18/264 (7%)	2,19 [1,21; 3,96]	NNH = 14 [8; 55]	S
Roila 2009	3	9/80 (11%)	6/83 (7%)	1,63 [0,55; 4,80]	0,04 [-0,05; 0,13]	S
Schmoll 2006	3	24/243 (10%)	24/244 (10%)	1,00 [0,55; 1,82]	0,00 [-0,05; 0,05]	S
METAANALIZA	3–5	95/798 (12%)	67/803 (8%)	1,48 [1,07; 2,06]	NNH = 28 [15; 164]	S
Biegunka						
Chawla, De Wit 2003	5	24/214 (11%)	25/212 (12%)	0,94 [0,52; 1,71]	-0,01 [-0,07; 0,05]	S
Poli Bigelli 2003	3	34/282 (12%)	30/285 (11%)	1,17 [0,69; 1,96]	0,02 [-0,04; 0,07]	S
Schmoll 2006	3	31/243 (13%)	23/244 (9%)	1,41 [0,79; 2,49]	0,03 [-0,02; 0,09]	S
METAANALIZA	3–5	89/739 (12%)	78/741 (11%)	1,16 [0,84; 1,61]	0,02 [-0,02; 0,05]	S
Oslabienie/zmęczenie						
Chawla, De Wit 2003	5	43/214 (20%)	36/212 (17%)	1,23 [0,75; 2,01]	0,03 [-0,04; 0,10]	S
Hesketh 2003	3	45/261 (17%)	25/264 (10%)	1,99 [1,18; 3,36]	NNH = 12 [7; 50]	S
Poli Bigelli 2003	3	52/282 (18%)	40/285 (14%)	1,38 [0,88; 2,17]	0,04 [-0,02; 0,10]	S
METAANALIZA	3–5	140/757 (18%)	101/761 (13%)	1,48 [1,12; 1,96]	NNH = 19 [11; 64]	S
Oslabienie						
Roila 2009	3	8/80 (10%)	3/83 (4%)	2,96 [0,76; 11,60]	0,06 [-0,01; 0,14]	S
Schmoll 2006	3	33/243 (14%)	37/244 (15%)	0,88 [0,53; 1,46]	-0,02 [-0,08; 0,05]	S
METAANALIZA	3–5	41/323 (13%)	40/327 (12%)	1,04 [0,65; 1,66]	0,004 [-0,05; 0,05]	S
Zmęczenie						
Schmoll 2006	3	22/243 (9%)	15/244 (6%)	1,52 [0,77; 3,01]	0,03 [-0,02; 0,08]	S
Ból głowy						
Chawla, De Wit 2003	5	17/214 (8%)	21/212 (10%)	0,78 [0,40; 1,53]	-0,02 [-0,07; 0,03]	S
Poli Bigelli 2003	3	28/282 (10%)	33/285 (12%)	0,84 [0,49; 1,43]	-0,02 [-0,07; 0,03]	S
METAANALIZA	3–5	45/496 (9%)	54/497 (11%)	0,82 [0,54; 1,24]	-0,02 [-0,06; 0,02]	S
Neutropenia						
Chawla, De Wit 2003	5	6/214 (3%)	13/212 (6%)	0,44 [0,16; 1,18]	-0,03 [-0,07; 0,01]	S
Roila 2009	3	10/80 (13%)	14/83 (17%)	0,70 [0,29; 1,69]	-0,04 [-0,15; 0,06]	S
METAANALIZA	3–5	16/294 (5%)	27/295 (9%)	0,57 [0,30; 1,09]	-0,04 [-0,08; 0,01]	S
Wymioty						
Poli Bigelli 2003	3	25/282 (9%)	36/285 (13%)	0,67 [0,39; 1,15]	-0,04 [-0,09; 0,01]	S
Schmoll 2006	3	22/243 (9%)	24/244 (10%)	0,91 [0,50; 1,68]	-0,01 [-0,06; 0,04]	S
METAANALIZA	3	47/525 (9%)	60/529 (11%)	0,77 [0,51; 1,15]	-0,02 [-0,06; 0,01]	S
Niestrawność						
Schmoll 2006	3	33/243 (14%)	27/244 (11%)	1,26 [0,73; 2,17]	0,03 [-0,03; 0,08]	S

Badanie	OI [dni]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [CI95%]	RD [CI95%] ^a	G
Leukopenia						
Roila 2009	3	4/80 (5%)	6/83 (7%)	0,68 [0,18; 2,49]	-0,02 [-0,10; 0,05]	S
Infekcja układu moczowego						
Schmoll 2006	3	9/243 (4%)	2/244 (<1%)	4,65 [0,995; 21,77]	NNH = 34 [18; 393]	S
Zapalenie jamy ustnej						
Schmoll 2006	3	12/243 (5%)	3/244 (1%)	4,17 [1,16; 14,98]	NNH = 26 [14; 152]	S
Obrzęk obwodowy						
Schmoll 2006	3	1/243 (<1%)	9/244 (4%)	0,11 [0,01; 0,86]	NNT = 31 [18; 129]	S
Utrata z badania ogółem						
Hesketh 2003	3	69/264 (26%)	60/266 (23%)	1,21 [0,82; 1,81]	0,04 [-0,04; 0,11]	S
Poli-Bigelli 2003	3	49/283 (17%)	40/286 (14%)	1,29 [0,82; 2,03]	0,03 [-0,03; 0,09]	S
Roila 2009	3	18/82 (22%)	18/84 (21%)	1,03 [0,49; 2,16]	0,01 [-0,12; 0,13]	S
Schmoll 2006	3	13/244 (5%)	16/245 (7%)	0,81 [0,38; 1,71]	-0,01 [-0,05; 0,03]	S
METAANALIZA	3	149/873 (17%)	134/881 (15%)	1,16 [0,89; 1,50]	0,02 [-0,01; 0,05]	S
Utrata z badania z powodu AE						
Chawla, De Wit 2003	5	4/214 (2%)	2/212 (1%)	2,00 [0,36; 11,04]	0,01 [-0,01; 0,03]	S
Hesketh 2003	3	21/261 (8%)	14/264 (5%)	1,56 [0,78; 3,14]	0,03 [-0,02; 0,07]	S
Poli-Bigelli 2003	3	20/282 (7%)	15/285 (5%)	1,37 [0,69; 2,74]	0,02 [-0,02; 0,06]	S
Roila 2009	3	1/82 (1%)	4/84 (5%)	0,25 [0,03; 2,26]	-0,04 [-0,09; 0,02]	S
Schmoll 2006	3	0/243 (0%)	4/244 (2%)	0,11 [0,01; 2,05]	-0,02 [-0,03; 0,001]	S
METAANALIZA	3–5	46/1082 (4%)	39/1089 (4%)	1,20 [0,78; 1,86]	0,01 [-0,01; 0,02]	S
Utrata z badania z powodu LAE						
Chawla, De Wit 2003	5	0/214 (0%)	0/212 (0%)	ND	ND	S
Hesketh 2003	3	1/261 (<1%)	3/264 (1%)	0,33 [0,03; 3,24]	-0,01 [-0,02; 0,01]	S
Poli-Bigelli 2003	3	1/282 (<1%)	1/285 (<1%)	1,01 [0,06; 16,24]	0,00 [-0,01; 0,01]	S
Schmoll 2006	3	0/243 (0%)	0/244 (0%)	ND	ND	S
METAANALIZA	3–5	2/1000 (<1%)	4/1005 (<1%)	0,60 [0,14; 2,53]	-0,00 [-0,01; 0,004]	S

Okres interwencji podano w odniesieniu do APR;

R – model losowy (ang. *random*). LAE/LSAE – (ciężka) nieprawidłowość lub nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych, traktowane jako zdarzenie niepożądane

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

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

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

d) Grupa badana: perforacja wrzodu dwunastnicy uznana za związaną z podaniem DEX, grupa kontrolna: hiponatremia u jednego pacjenta oraz dreszcze i ból nogi u drugiego pacjenta.

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

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

Tabela 41.
Szczegółowe zestawienie ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania APR+OND+DEX vs OND+DEX

PK	Badanie	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [CI95%]	RD [CI95%] ^a	G
Neutropenia (SAE)	Hesketh 2003	7/261 (3%)	0/264 (0%)	15,59 [0,89; 274,37]	NNH = 37 [20; 167]	S
	Poli Bigelli 2003	5/282 (2%)	6/285 (2%)	0,84 [0,25; 2,78]	-0,00 [-0,03; 0,02]	S
	Schmoll 2006	3/243 (1%)	4/244 (2%)	0,75 [0,17; 3,39]	-0,00 [-0,03; 0,02]	S
	METAANALIZA	15/786 (2%)	10/793 (1%)	1,50 [0,68; 3,29]	0,01 [-0,01; 0,02]	S
Odwodnienie (SAE)	Hesketh 2003	5/261 (2%)	3/264 (1%)	1,70 [0,40; 7,18]	0,01 [-0,01; 0,03]	S
	Poli Bigelli 2003	5/282 (2%)	2/285 (<1%)	2,55 [0,49; 13,28]	0,01 [-0,01; 0,03]	S
	Schmoll 2006	5/243 (2%)	3/244 (1%)	1,69 [0,40; 7,14]	0,01 [-0,01; 0,03]	S
	METAANALIZA	15/786 (2%)	8/793 (1%)	1,91 [0,80; 4,53]	0,01 [-0,00; 0,02]	S
Podwyższony poziom ALT lub AST (3 lub 4 st. NCI) (SAE)	Chawla, De Wit 2003	0/214 (0%)	0/212 (0%)	ND	ND	ND
	Hesketh 2003	5/261 (2%)	1/264 (<1%)	5,14 [0,60; 44,27]	0,02 [-0,003; 0,03]	S
	Poli Bigelli 2003	1/280 (0%)	4/282 (1%)	0,25 [0,03; 2,24]	-0,01 [-0,03; 0,005]	S
	METAANALIZA	6/755 (<1%)	5/758 (<1%)	1,19 [0,38; 3,72]	0,00 [-0,01; 0,01]	S
Podwyższony poziom kreatyniny (3 lub 4 st. NCI) (SAE)	Chawla, De Wit 2003	2/214 (1%)	0/212 (0%)	5,00 [0,24; 104,77]	0,01 [-0,01; 0,03]	S
	Hesketh 2003	0/261 (0%)	3/264 (1%)	0,14 [0,01; 2,78]	-0,01 [-0,03; 0,003]	S
	Poli Bigelli 2003	1/280 (<1%)	0/282 (0%)	3,03 [0,12; 74,75]	0,00 [-0,01; 0,01]	S
	METAANALIZA	3/755 (<1%)	3/758 (<1%)	1,00 [0,27; 3,72]	0,00 [-0,01; 0,01]	S
Gorączka neutropeniczna (SAE)	Hesketh 2003	6/261 (2%)	5/264 (2%)	1,22 [0,37; 4,04]	0,00 [-0,02; 0,03]	S
	Schmoll 2006	1/243 (<1%)	3/244 (1%)	0,33 [0,03; 3,21]	-0,01 [-0,02; 0,01]	S
	METAANALIZA	7/504 (1%)	8/508 (2%)	0,88 [0,32; 2,45]	-0,00 [-0,02; 0,01]	S
SAE związane z infekcją	Chawla, De Wit 2003	28/214 (13%)	9/212 (4%)	3,40 [1,56; 7,38]	NNH = 11 [7; 28]	W
Biegunka (SAE)	Schmoll 2006	3/243 (1%)	1/244 (<1%)	3,04 [0,31; 29,41]	0,01 [-0,01; 0,02]	S
Nudności (SAE)	Schmoll 2006	3/243 (1%)	3/244 (1%)	1,00 [0,2; 5,02]	0,00 [-0,02; 0,02]	S
Wymioty (SAE)	Schmoll 2006	7/243 (3%)	4/244 (2%)	1,78 [0,51; 6,16]	0,01 [-0,01; 0,04]	S
Duszność (SAE)	Poli Bigelli 2003	3/282 (1%)	2/285 (<1%)	1,52 [0,25; 9,18]	0,00 [-0,01; 0,02]	S
Zapalenie płuc (SAE)	Schmoll 2006	4/243 (2%)	2/244 (<1%)	2,03 [0,37; 11,16]	0,01 [-0,01; 0,03]	S
Niewydolność oddechowa (SAE)	Poli Bigelli 2003	5/282 (2%)	1/285 (<1%)	5,13 [0,60; 44,16]	0,01 [-0,003; 0,03]	S
Wstrząs septyczny (SAE)	Poli Bigelli 2003	3/282 (1%)	2/285 (<1%)	1,52 [0,25; 9,18]	0,00 [-0,01; 0,02]	S
Trombocytopenia (SAE)	Hesketh 2003	4/261 (2%)	0/264 (0%)	9,24 [0,50; 172,57]	0,02 [-0,001; 0,03]	S

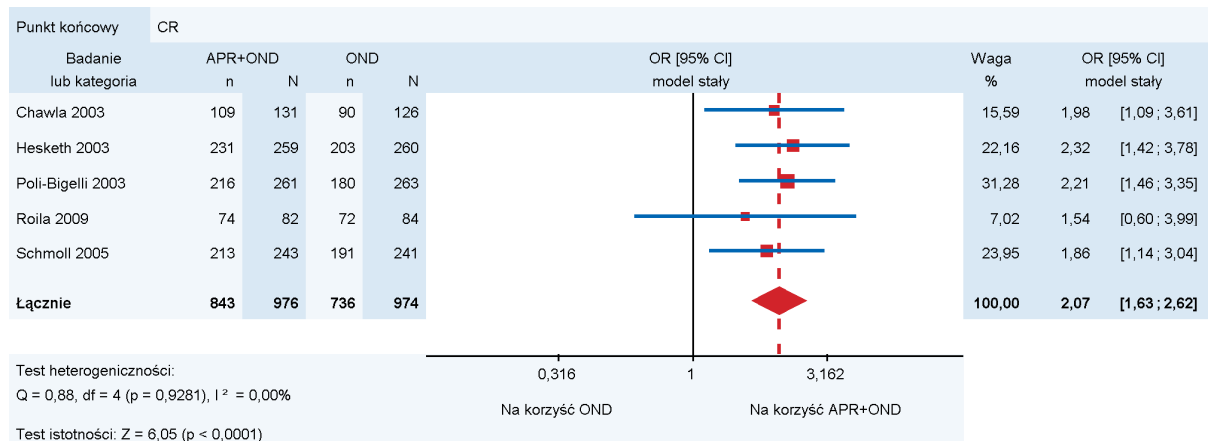
R – model random; NCI – *National Cancer Institute*; ALT/AST – aminotransferaza alaninowa/aminotransferaza asparaginianowa.
a) W kolumnie podano wartość RD, chyba że zaznaczono inaczej.

16.7.3. Wykresy leśne

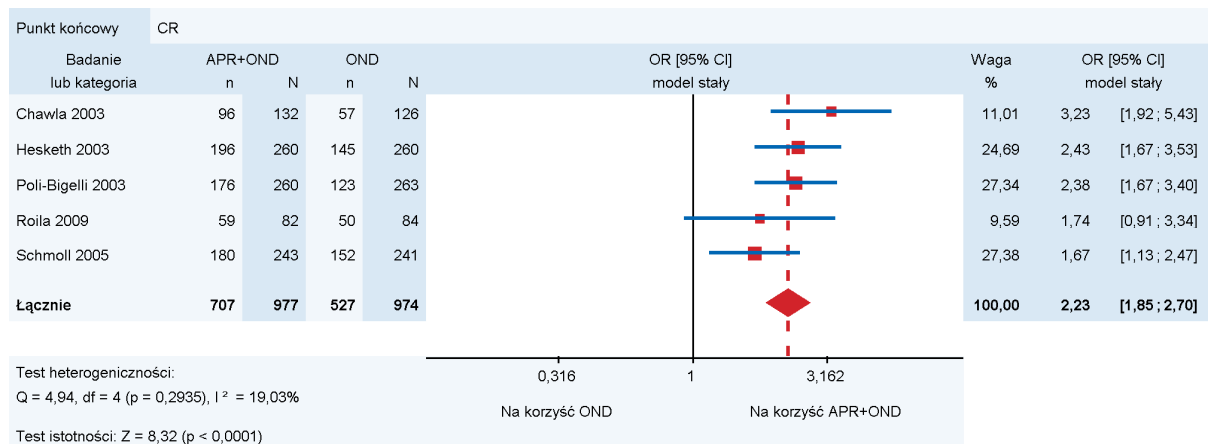
16.7.3.1. Skuteczność

Wszyscy pacjenci stosowali także terapię DEX (APR + OND + DEX oraz OND + DEX).

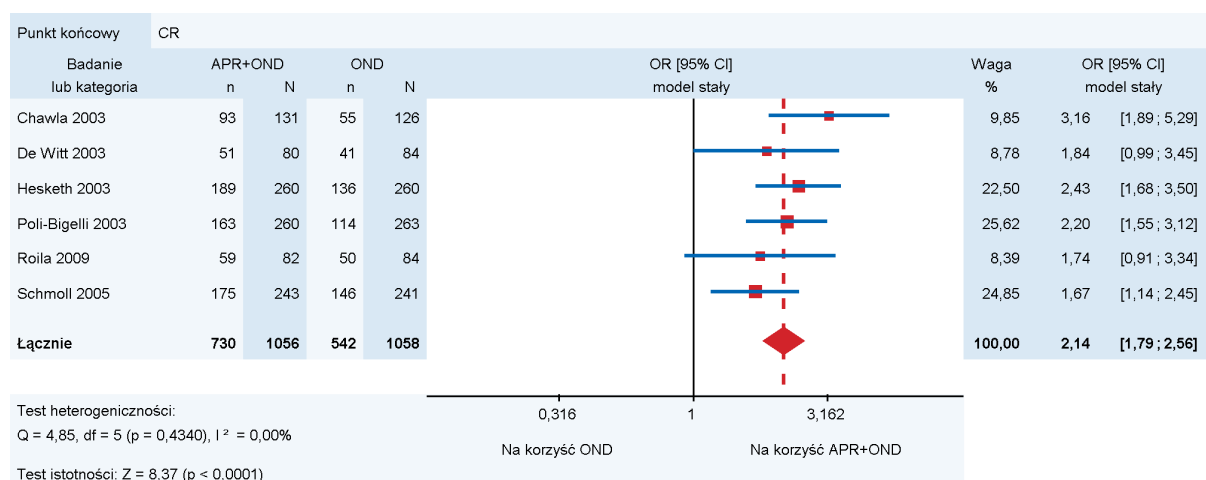
CR w fazie ostrej:



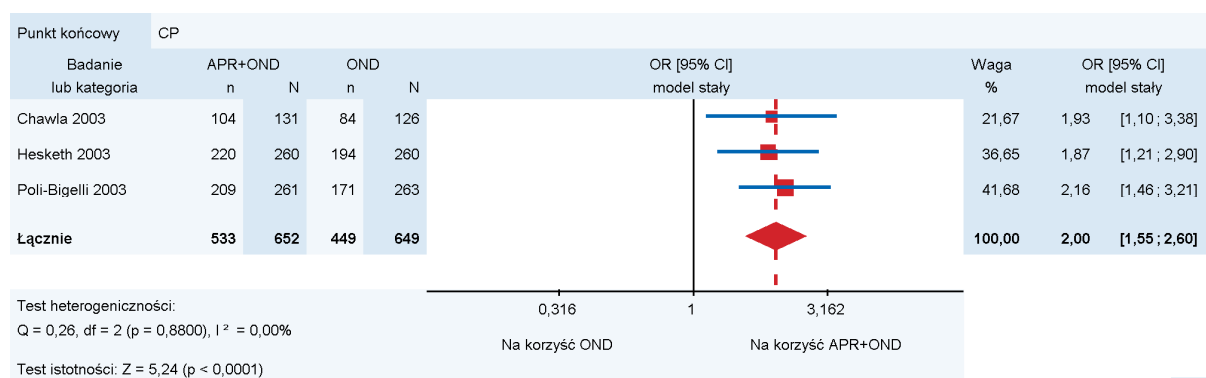
CR w fazie późnej:



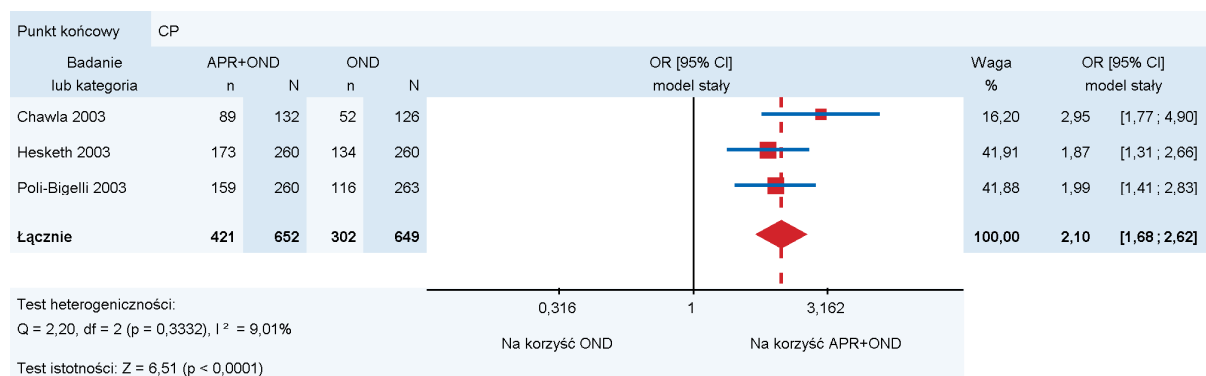
CR ogółem



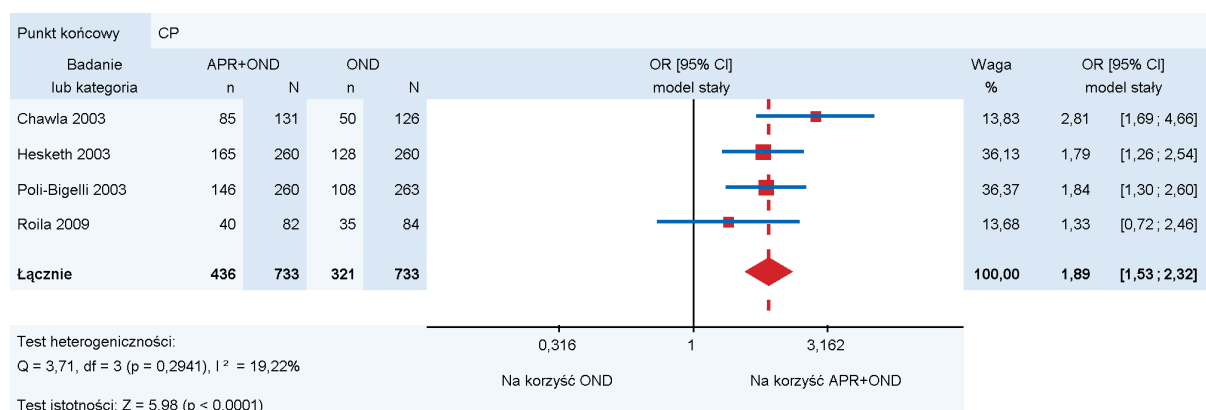
CP w fazie ostrej



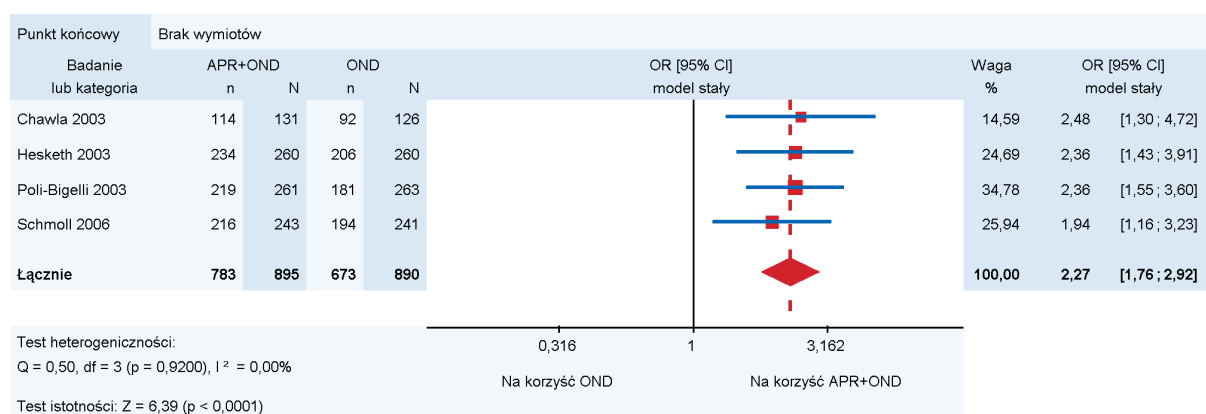
CP w fazie późnej



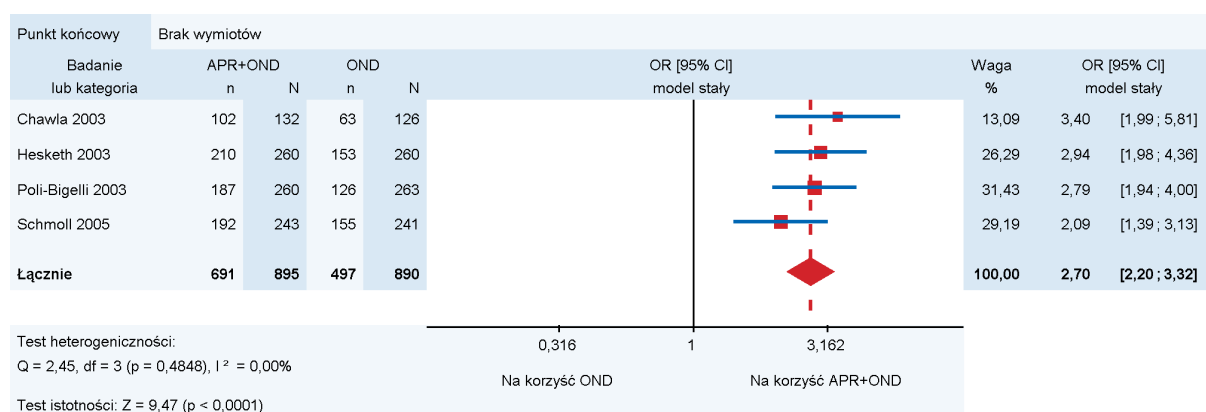
CP ogółem



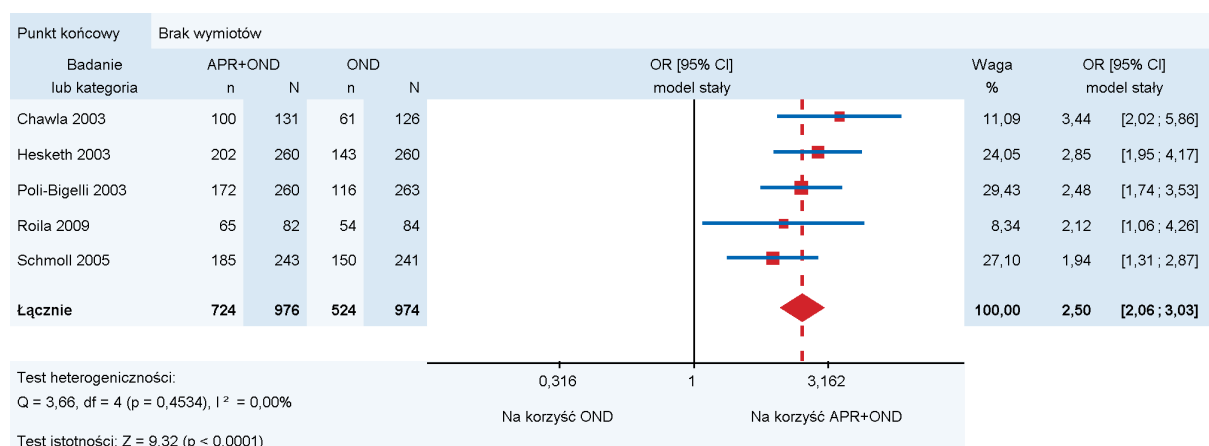
Brak wymiotów w fazie ostrej



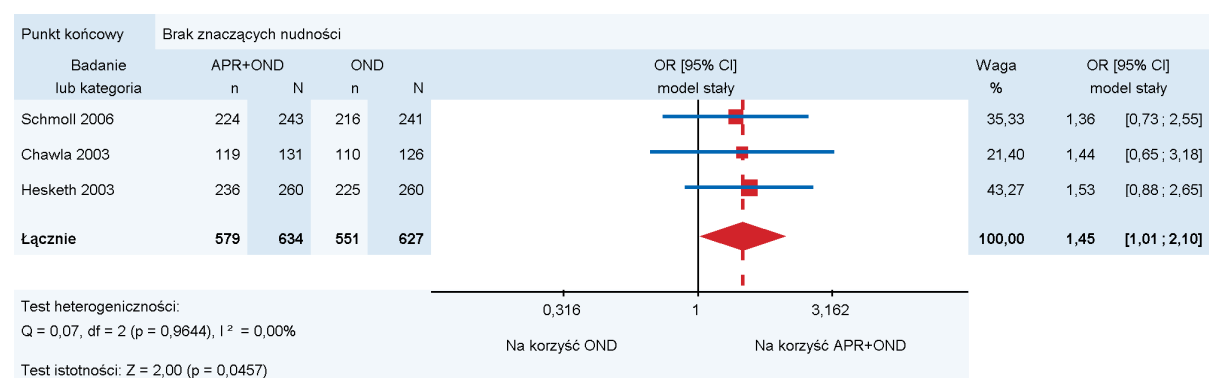
Brak wymiotów w fazie późnej



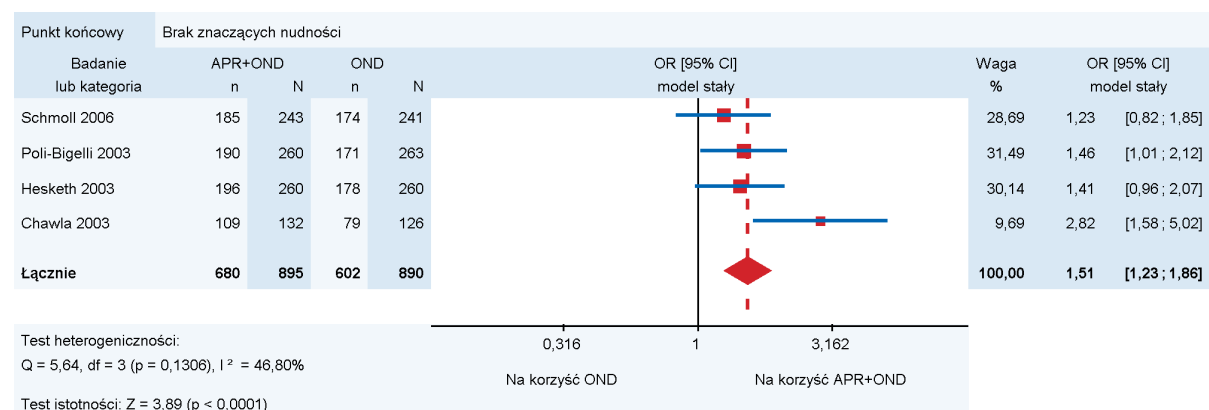
Brak wymiotów ogółem



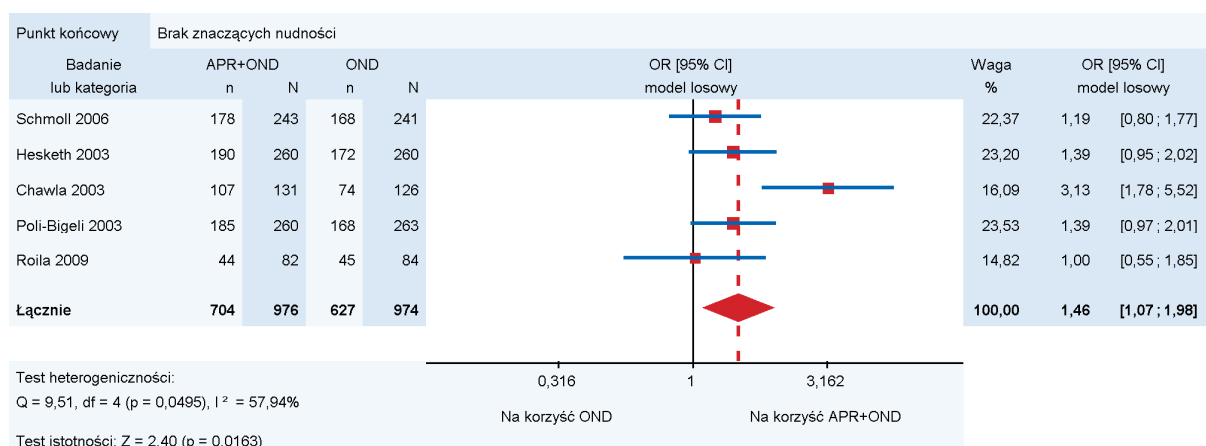
Brak znaczących nudności w fazie ostrej



Brak znaczących nudności w fazie późnej



Brak znaczących nudności ogółem



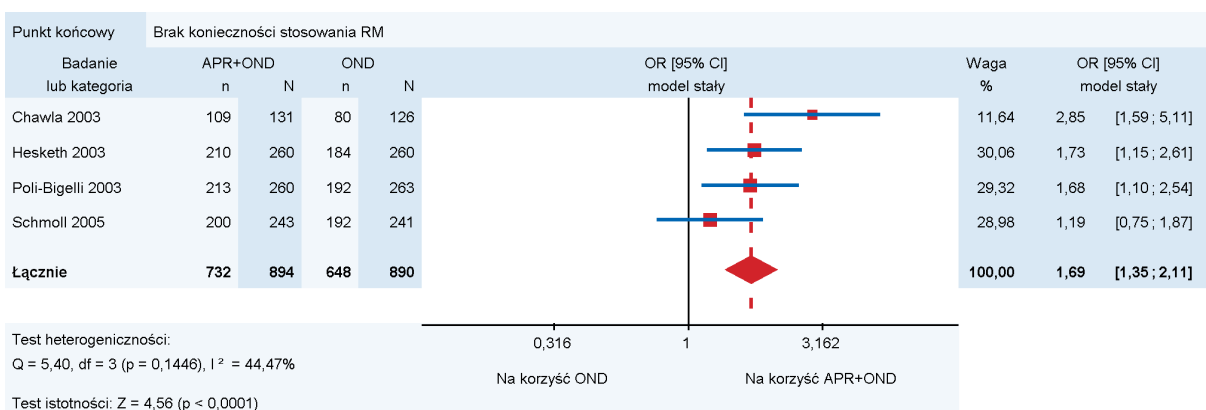
Brak konieczności stosowania RM w fazie ostrej

Brak danych dla tego punktu końcowego w badaniu dla NEPA. Brak możliwości dokonania porównania.

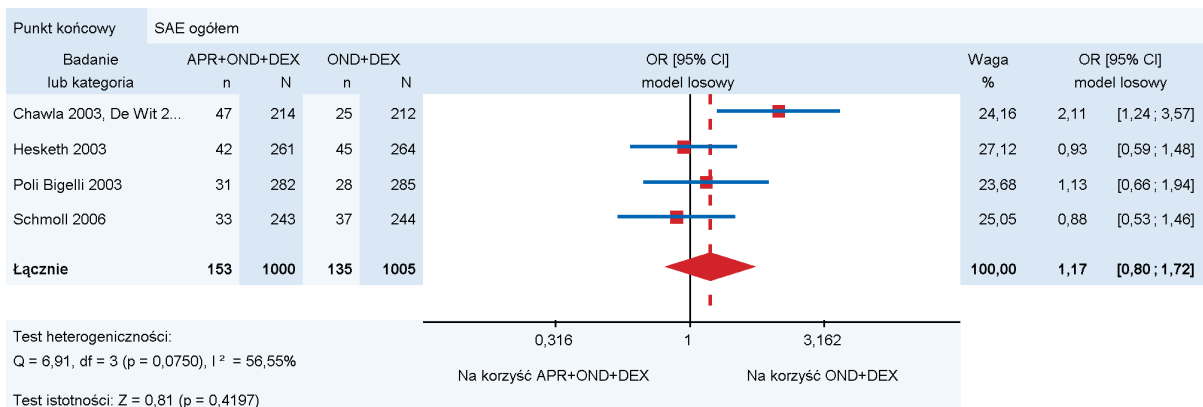
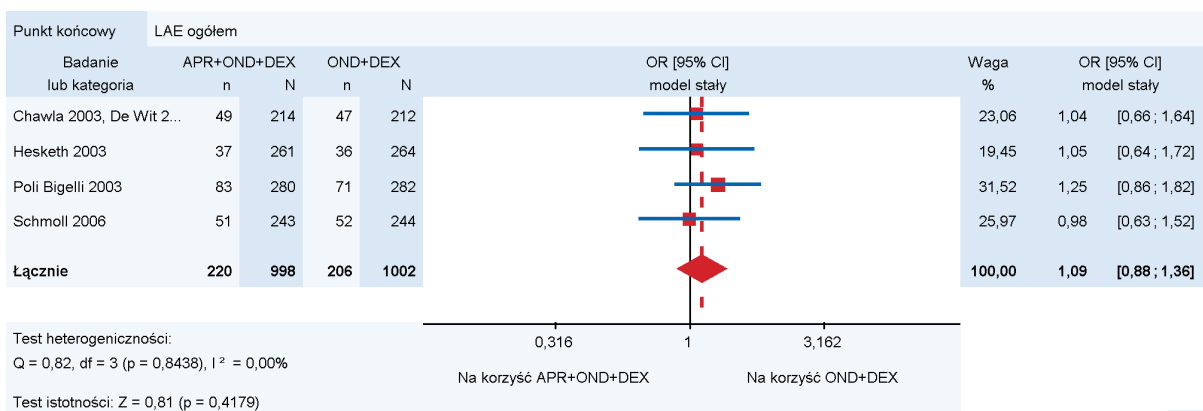
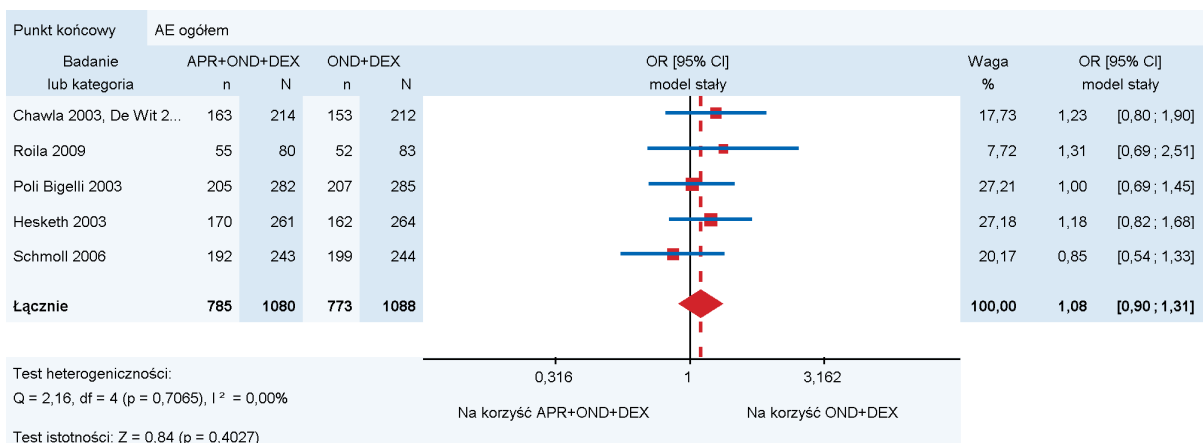
Brak konieczności stosowania RM w fazie późnej

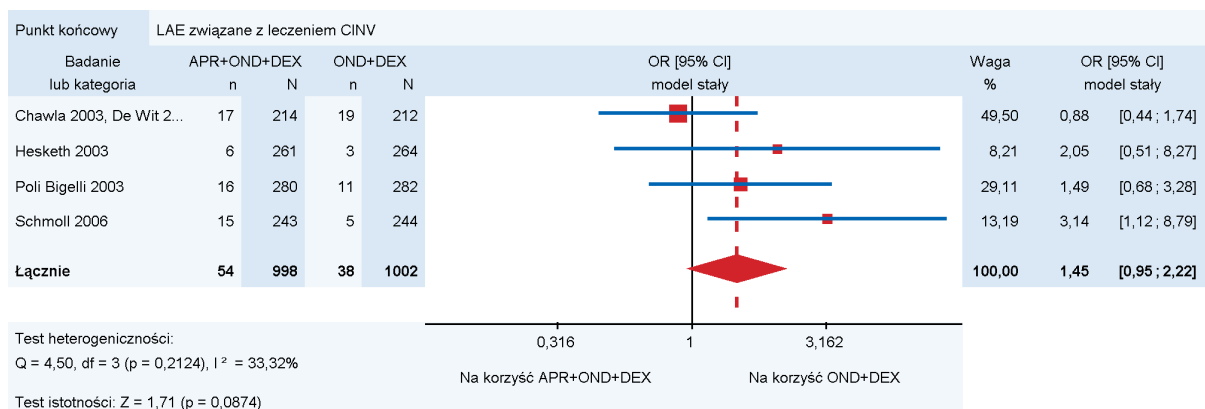
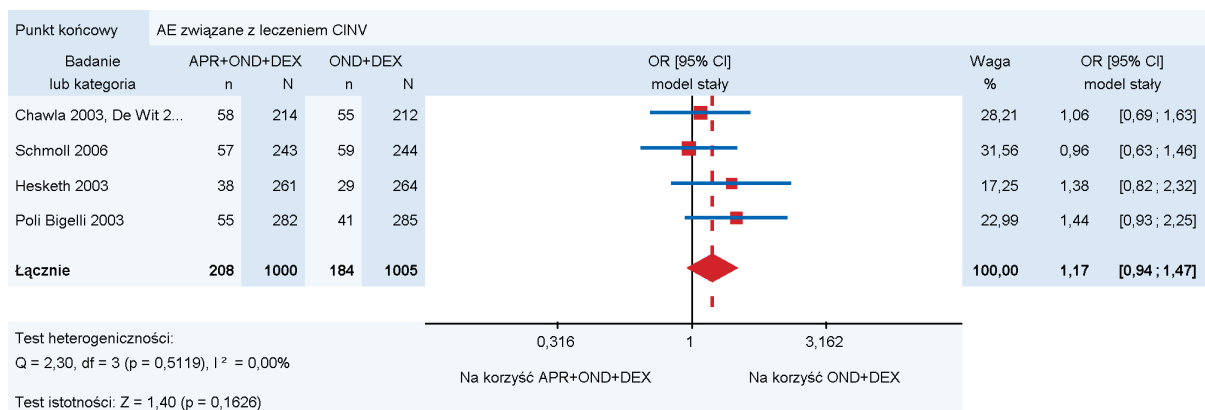
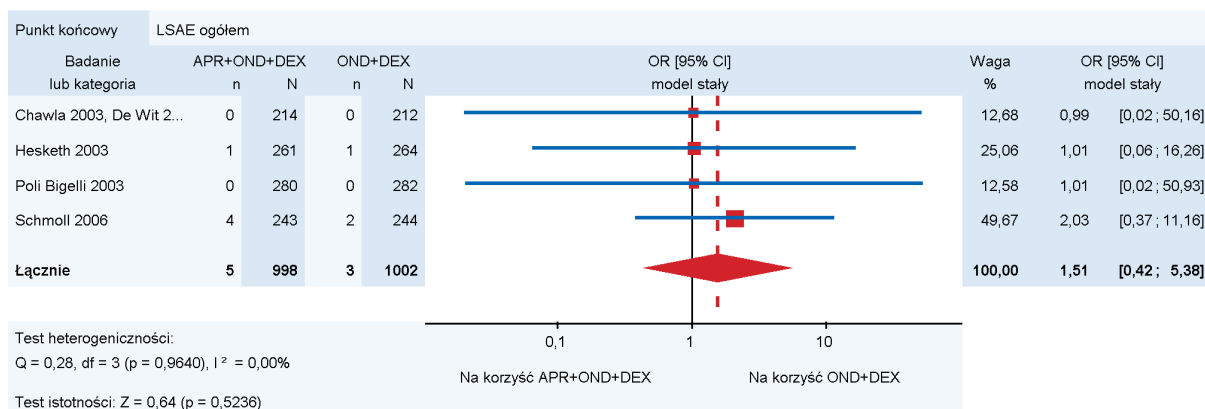
Brak danych dla tego punktu końcowego w badaniu dla NEPA. Brak możliwości dokonania porównania.

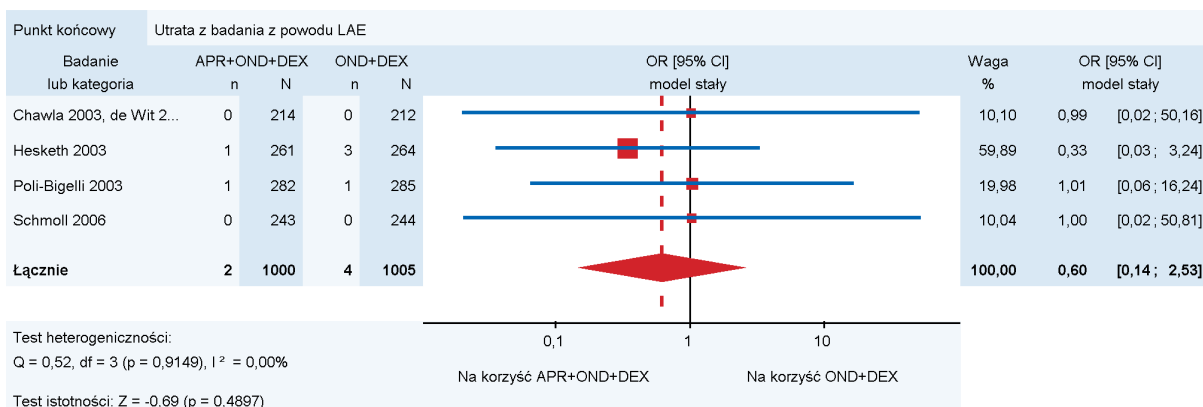
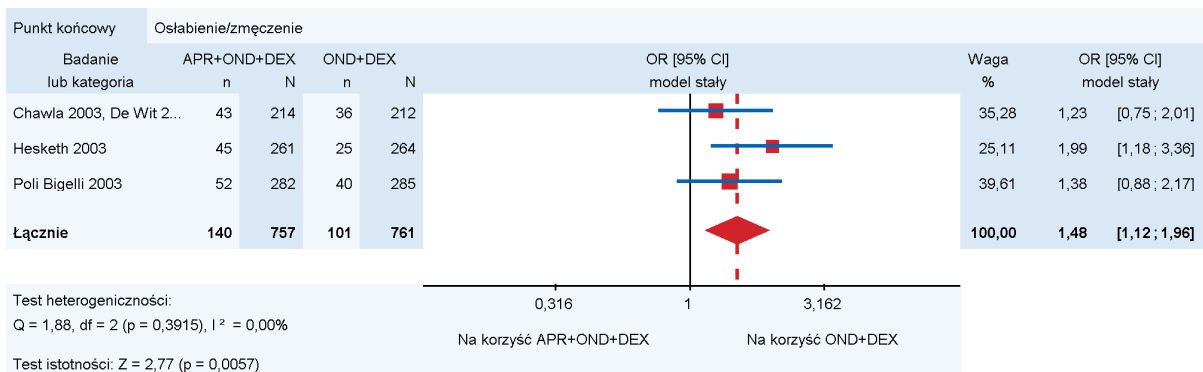
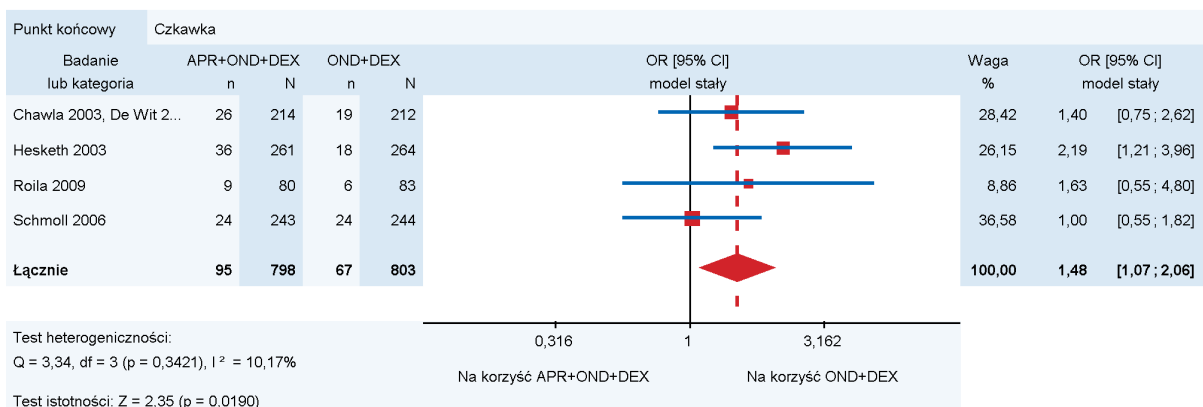
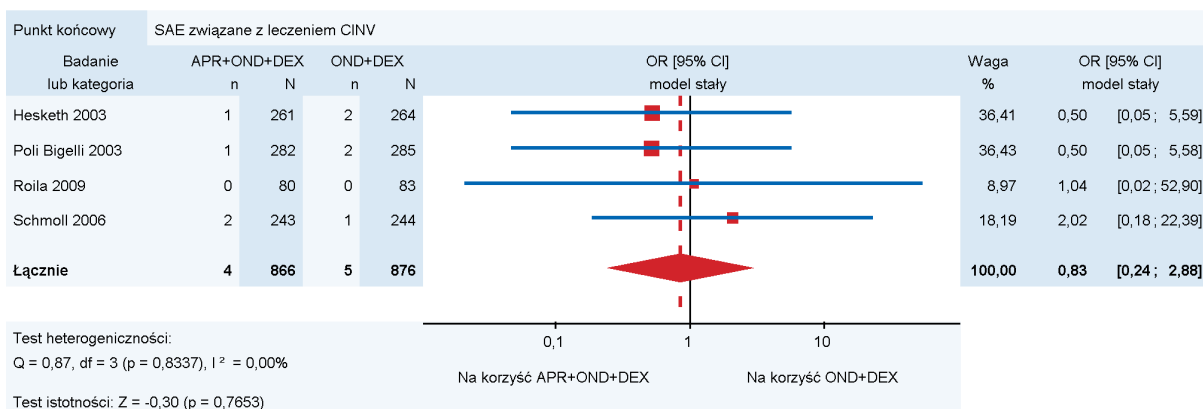
Brak konieczności stosowania RM ogółem

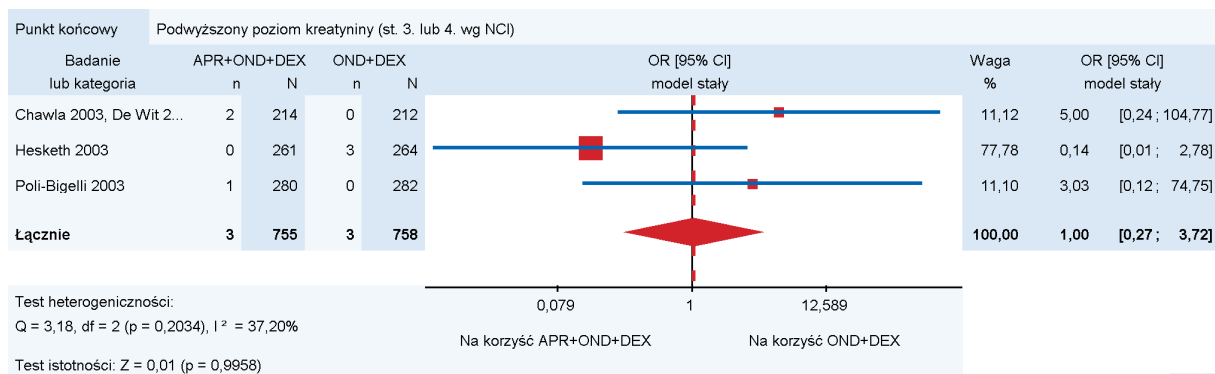
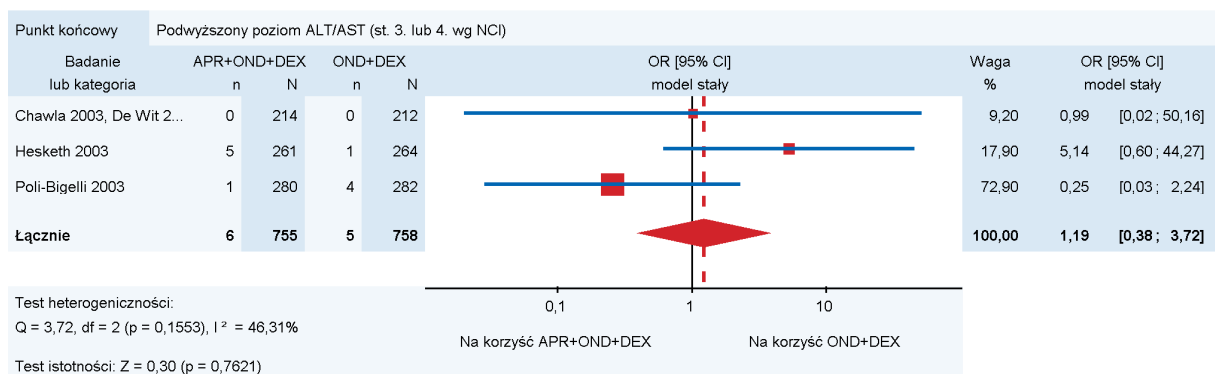
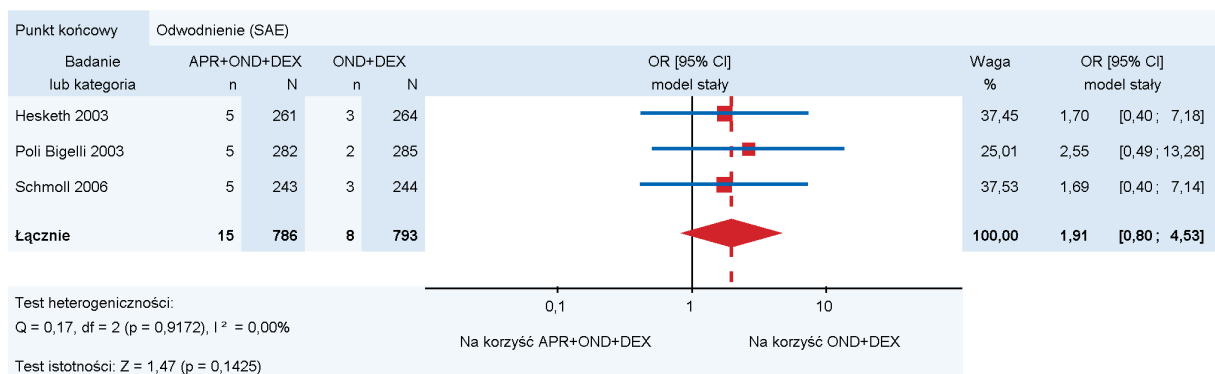
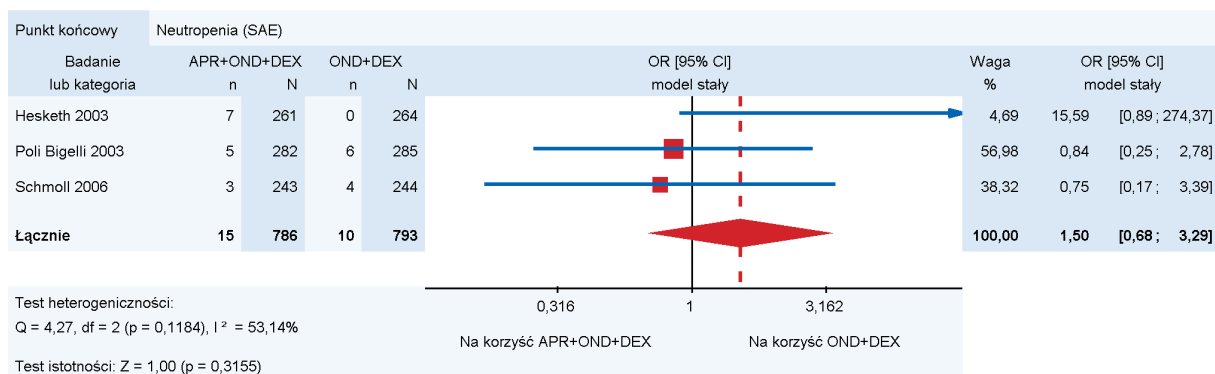


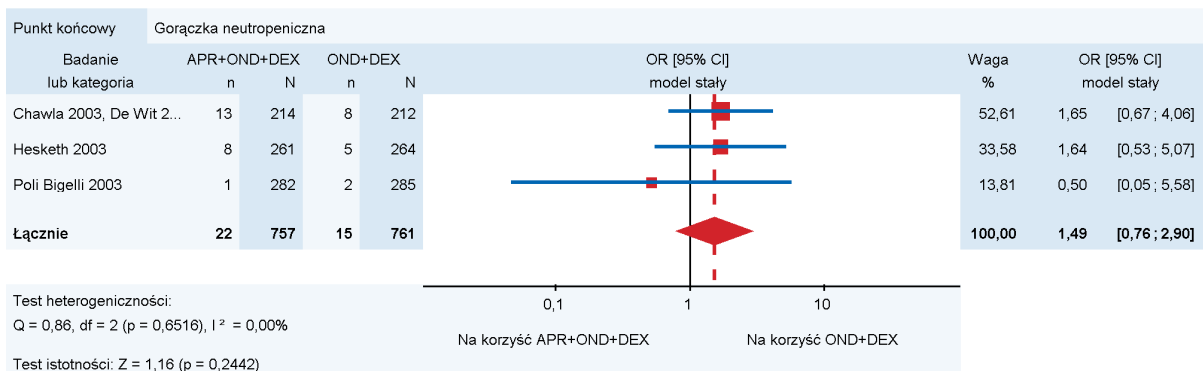
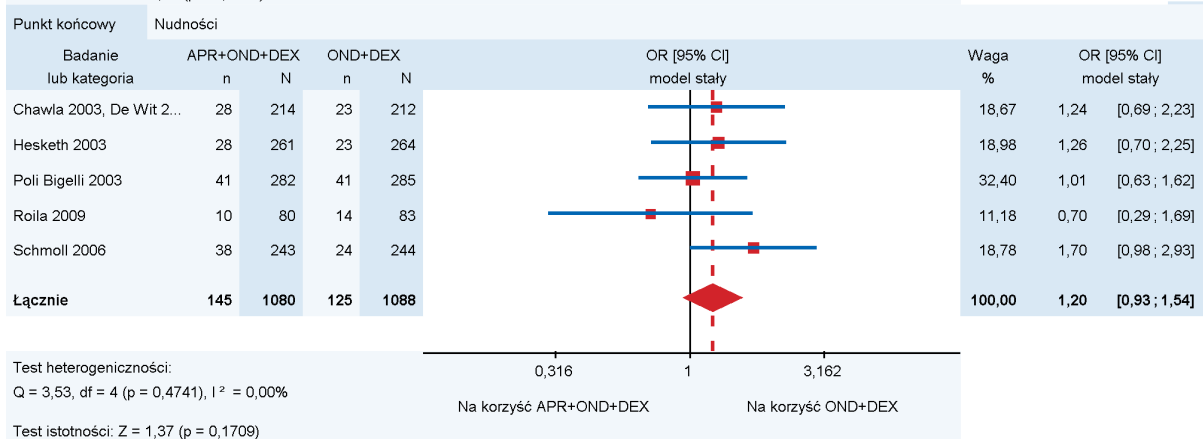
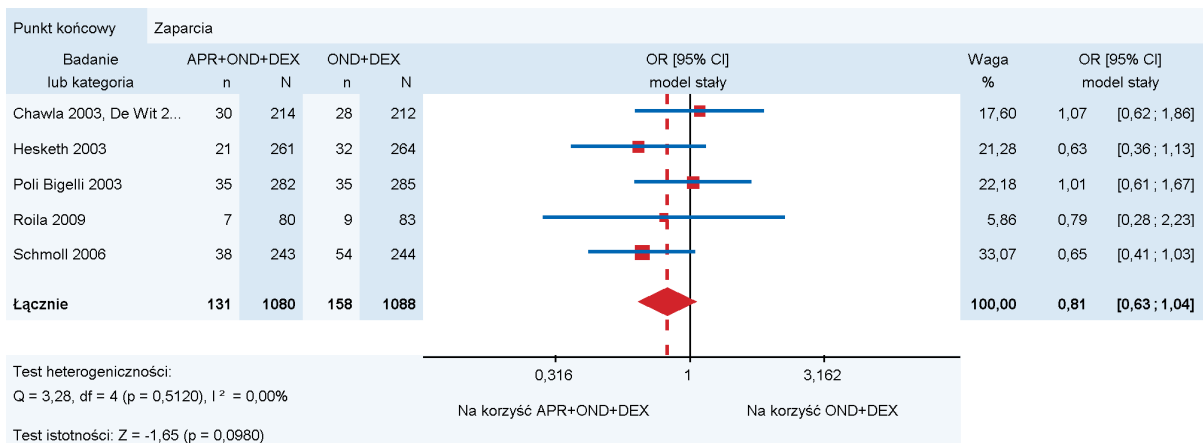
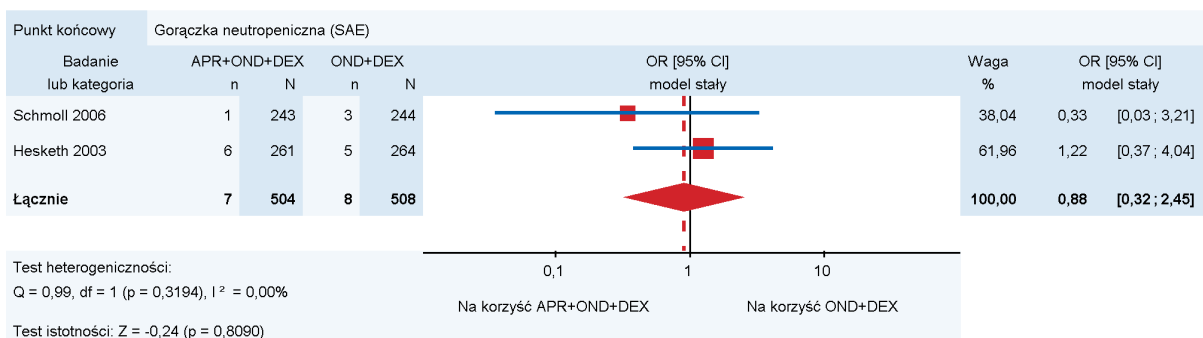
16.7.3.2. Bezpieczeństwo

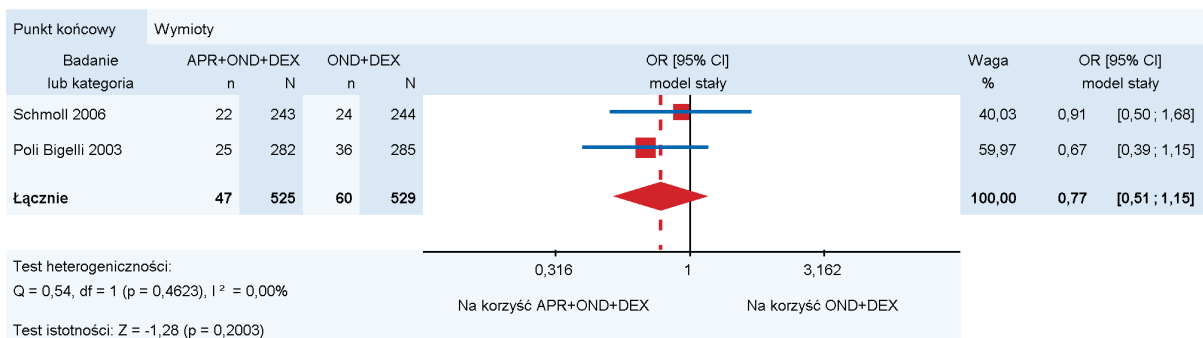
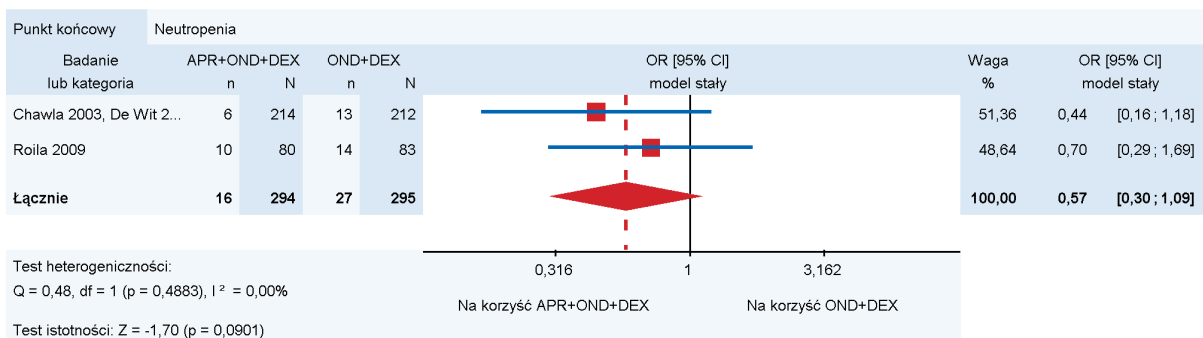
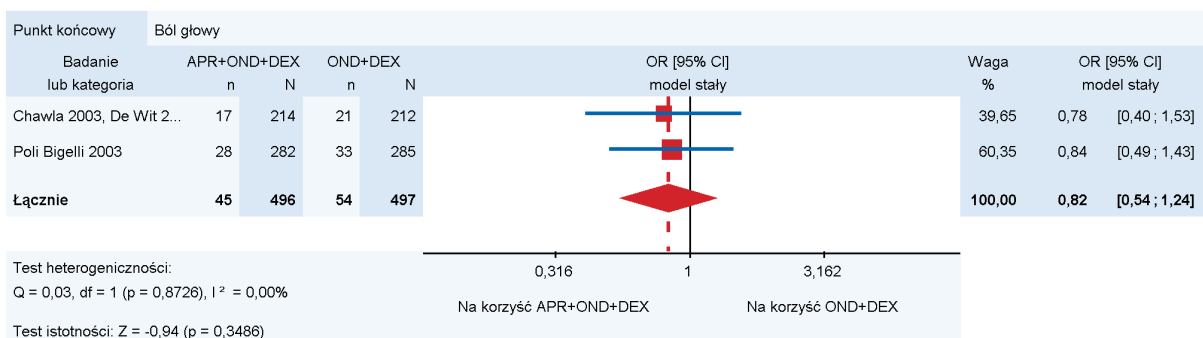
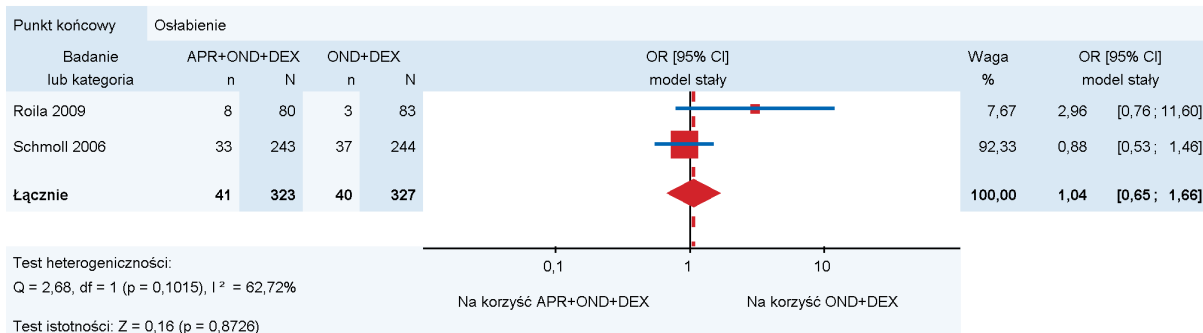
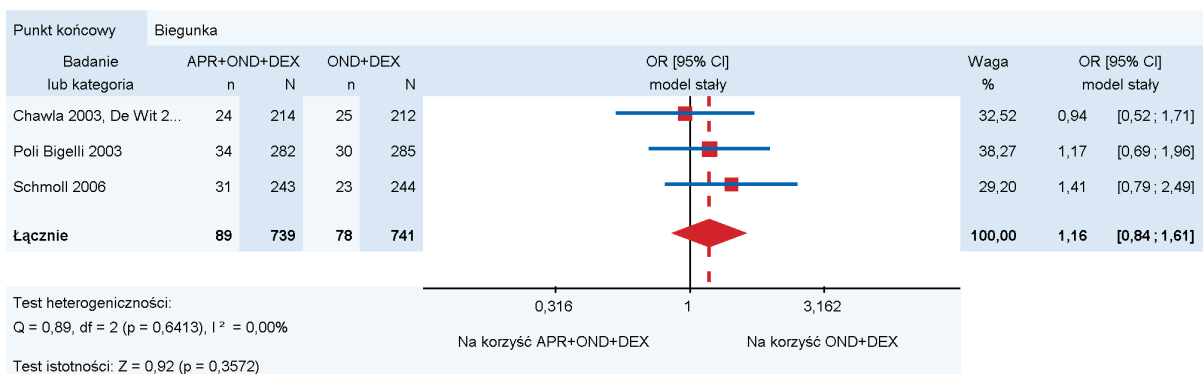


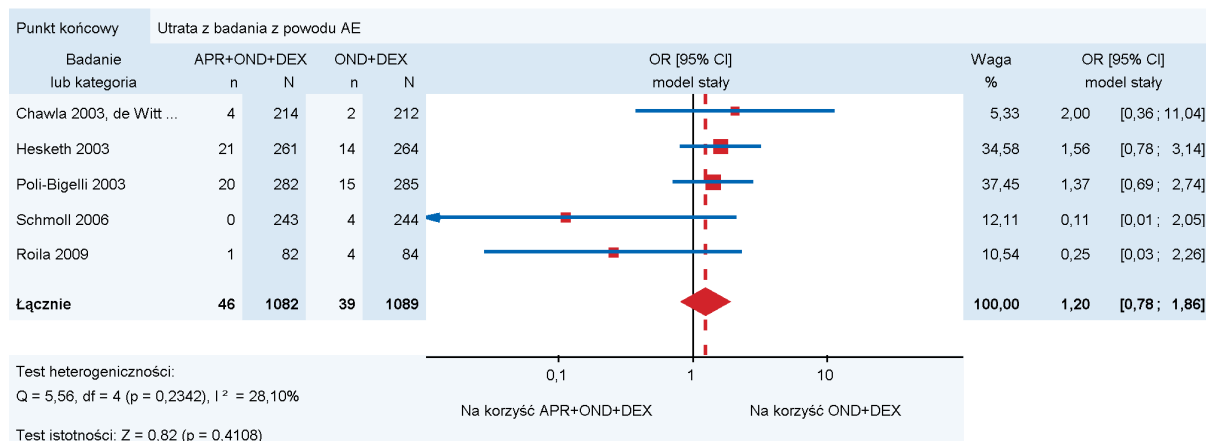
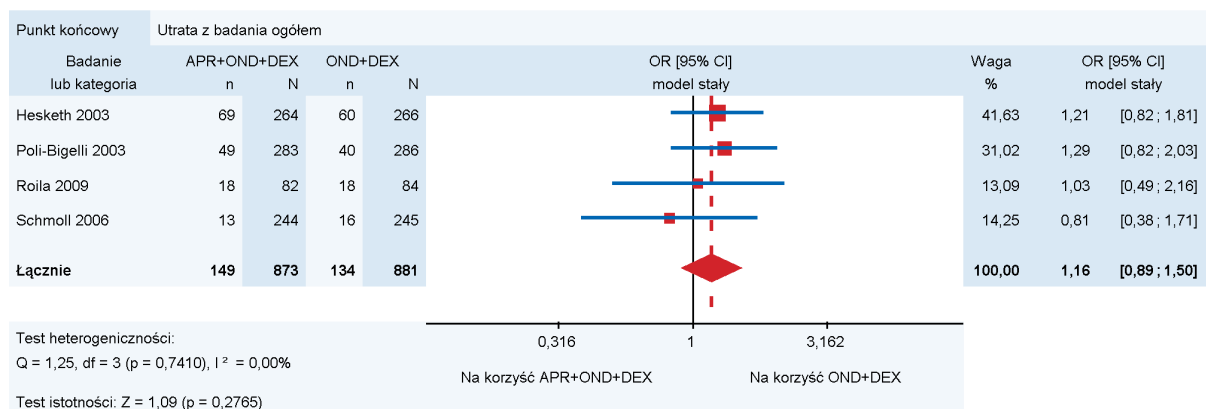












16.8. Komunikaty MHRA i EMA (szczegółowe zestawienie zdarzeń niepożądanych)

Tabela 42.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach programu MHRA Yellow Card Scheme^a

Zdarzenia niepożądane	Netupitant [65]	Palonosetron [68]	Aprepitant [71]	Ondansetron [76]	Deksametazon [79]
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	1	16	107	1560	2317
Ogólna liczba śmiertelnych zdarzeń niepożądanych	0	1	3	14	97
Ogólna liczba raportów	1	8	39	695	916
Infekcje	x	1/16 0/1	3/107 0/3	6/1560 0/14	208/2317 15/97
Komplikacje związane z ciążą i porodem	x	x	x	15/1560 0/14	13/2317 0/97
Komplikacje związane z podaniem leku	x	x	6/107 1/3	31/1560 0/14	80/2317 7/97
Nieprawidłowe wyniki badań	x	x	1/107 0/3	83/1560 0/14	139/2317 0/97
Nowotwory	x	x	x	1/1560 0/14	41/2317 13/97
Procedury medyczne i chirurgiczne	x	x	2/107 0/3	1/1560 0/14	11/2317 0/97
Wady wrodzone	x	x	x	9/1560 0/14	9/2317 1/97

Zdarzenia niepożądane	Netupitant [65]	Palonosetron [68]	Aprepitant [71]	Ondansetron [76]	Deksametazon [79]
Zaburzenia endokrynologiczne	x	x	x	1/1560 0/14	21/2317 0/97
Zaburzenia krwi	x	x	2/107 0/3	16/1560 0/14	76/2317 0/97
Zaburzenia metaboliczne	x	1/16 0/1	1/107 0/3	10/1560 0/14	103/2317 3/97
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	x	1/16 0/1	6/107 0/3	53/1560 0/14	81/2317 0/97
Zaburzenia naczyniowe	x	x	2/107 0/3	76/1560 0/14	58/2317 1/97
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	x	1/16 1/1	1/107 0/3	7/1560 0/14	31/2317 0/97
Zaburzenia oddechowe	x	2/16 0/1	4/107 0/3	73/1560 1/14	109/2317 5/97
Zaburzenia ogólne	x	1/16 0/1	14/107 1/3	132/1560 3/14	261/2317 25/97
Zaburzenia oka	x	x	x	90/1560 0/14	212/2317 0/97
Zaburzenia psychiczne	x	x	3/107 0/3	70/1560 0/14	124/2317 2/97
Zaburzenia serca	x	1/16 0/1	8/107 0/3	126/1560 6/14	33/2317 0/97
Zaburzenia skóry	x	x	12/107 1/3	196/1560 0/14	132/2317 0/97
Zaburzenia społeczne	x	x	x	1/1560 0/14	6/2317 0/97
Zaburzenia ucha	x	x	x	4/1560 0/14	60/2317 0/97
Zaburzenia układu immunologicznego	x	x	1/107 0/3	51/1560 0/14	38/2317 1/97
Zaburzenia układu nerwowego	x	4/16 0/1	20/107 0/3	368/1560 2/14	213/2317 8/97
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	x	x	x	1/1560 0/14	8/2317 0/97
Zaburzenia wątroby	x	x	x	24/1560 1/14	17/2317 0/97
Zaburzenia żołądka i jelit	1/1 0/1	4/16 0/1	21/107 0/3	115/1560 1/14	233/2317 16/97

a) Wartości podane w danym polu w pierwszym wierszu wskazują na ogólną liczbę zdarzeń niepożądanych, wartości podane w drugim wierszu tego samego pola wskazują na ogólną liczbę śmiertelnych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 43.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance

Zdarzenia niepożądane	NEPA [92]	Palonosetron [93]	Aprepitant [94]	Ondansetron [95]	Deksametazon [96]
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	5	618	2 151	9 980	31 146
Ogólna liczba raportów	3	265	1 104	3 891	13 573

Zdarzenia niepożądane	NEPA [92]	Palonosetron [93]	Aprepitant [94]	Ondansetron [95]	Deksametazon [96]
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	0/5	18/618	70/2 151	190/9 980	3 548/31 146
Komplikacje związane z ciążą i porodem	0/5	3/618	0/2 151	192/9 980	243/31 146
Komplikacje związane z podaniem leku	0/5	28/618	77/2 151	1 077/9 980	1 285/31 146
Nieprawidłowe wyniki badań	0/5	45/618	122/2 151	519/9 980	2 121/31 146
Nowotwory	0/5	5/618	79/2 151	87/9 980	1 400/31 146
Procedury medyczne i chirurgiczne	0/5	0/618	16/2 151	63/9 980	158/31 146
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	0/5	0/618	3/2 151	425/9 980	125/31 146
Zaburzenia endokrynologiczne	0/5	0/618	10/2 151	14/9 980	335/31 146
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	0/5	13/618	129/2 151	192/9 980	2 237/31 146
Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe	0/5	10/618	70/2 151	228/9 980	1 360/31 146
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	0/5	28/618	38/2 151	236/9 980	1 089/31 146
Zaburzenia naczyniowe	0/5	30/618	65/2 151	366/9 980	1 289/31 146
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	0/5	16/618	49/2 151	151/9 980	794/31 146
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	0/5	57/618	127/2 151	555/9 980	1 748/31 146
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1/5	74/618	385/2 151	1 362/9 980	3 542/31 146
Zaburzenia oka	0/5	11/618	21/2 151	212/9 980	918/31 146
Zaburzenia psychiczne	0/5	8/618	52/2 151	717/9 980	922/31 146
Zaburzenia serca	0/5	38/618	71/2 151	597/9 980	964/31 146
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1/5	39/618	149/2 151	609/9 980	1 217/31 146
Zaburzenia społeczne	0/5	1/618	2/2 151	24/9 980	51/31 146
Zaburzenia ucha i błędnika	0/5	4/618	10/2 151	39/9 980	106/31 146
Zaburzenia układu immunologicznego	0/5	54/618	71/2 151	298/9 980	571/31 146
Zaburzenia układu nerwowego	0/5	69/618	281/2 151	990/9 980	2 423/31 146
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0/5	0/618	4/2 151	27/9 980	80/31 146
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0/5	5/618	43/2 151	180/9 980	499/31 146
Zaburzenia żołądka i jelit	3/5	62/618	207/2 151	630/9 980	2 121/31 146

16.9. Badania w toku

Tabela 44.
Opis badań w toku zidentyfikowanych na stronach Clinicaltrials.gov i EU Clinical Trials Register

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania				Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
			HEC/MEC		1.	2.	3.	4.	
NCT02517021 (EudraCT: 2015-001800-74; III faza) [97]	RCT, Z	W trakcie rekrutacji	HEC	400	pro-NETU 260 mg i.v. + PALO 0,25 mg i.v. + DEX p.o.	NETU 300 mg p.o. + PALO 0,5 mg p.o. + DEX p.o.	x	x	Listopad 2015 / Październik 2016
NCT01339260 (EudraCT: 2009-016775-30; III faza) [98]	RCT, Z	Zakończone (brak publikacji)	MEC	1455	NETU 300 mg p.o. + PALO 0,5 mg p.o. + DEX 12 mg p.o. (1 cykl)	PALO 0,5 mg p.o. + DEX 20 mg p.o. (1 cykl)	NETU 300 mg p.o. + PALO 0,5 mg p.o. + DEX 12 mg p.o. (kilka cykli)	PALO 0,5 mg p.o. + DEX 20 mg p.o. (ki ka cykli)	Kwiecień 2011 / Listopad 2012 ^a
NCT01376297 (III faza) [99]	RCT, Z	Zakończone (brak publikacji)	HEC/MEC	413	NETU 300 mg p.o. + PALO 0,5 mg p.o. + DEX p.o.	APR 125 mg w dniu 1., 80 mg w dniach 2–3. p.o. + PALO 0,5 mg p.o. + DEX p.o.	x	x	Lipiec 2011 / Wrzesień 2012 ^a

Z – badanie podwójnie zaślepienie;

a) Data zakończenia zbierania danych dotyczących pierwszorzędnego punktu końcowego.

16.10. Badania wykluczone z analizy

Tabela 45.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla NEPA + DEX)

Lp.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
1.	Aapro 2014a	Populacja	Pacjenci stosujący HEC opartą na schemacie antracyklina + cyklofosfamid	[100]
2.	Celio 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne	[101]
3.	Errico 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne	[102]
4.	Gralla 2014	Populacja	Pacjenci stosujący MEC (75%) oraz HEC (25%)	[88]
5.	Jordan 2015b	Metodyka	Opracowanie wtórne	[103]
6.	Schwartzberg 2015	Populacja	Pacjenci stosujący MEC oraz HEC opartą na schemacie antracyklina-cyklofosfamid	[104]
7.	Spinelli 2014	Populacja	Pacjenci zdrowi	[105]
8.	Van Belle 2002	Interwencja	Fosaprepitant oraz aprepitant	[106]
9.	Van der Vorst 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne	[83]
10.	Zhou 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne	[84]

Tabela 46.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla OND + DEX)

Lp.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
1.	Gralla 2005	Metodyka	Opracowanie wtórne	[107]
2.	Hesketh 2006	Metodyka	Opracowanie wtórne	[108]
3.	Hesketh 2010	Metodyka	Opracowanie wtórne	[109]
4.	Hesketh 2011	Metodyka	Opracowanie wtórne	[110]
5.	Jin 2012	Metodyka	Opracowanie wtórne	[61]
6.	Molassiotis 2013	Metodyka	Opracowanie wtórne	[111]
7.	Warr 2005	Metodyka	Opracowanie wtórne	[112]
8.	de Wit 2004	Metodyka	Opracowanie wtórne	[113]
9.	Ito 2014	Populacja	Populacja MEC	[114]
10.	Nishimura 2015	Populacja	Populacja MEC (pacjenci przyjmujący CTH opartą na oksaliplatinie)	[115]
11.	Rapoport 2010	Populacja	Populacja MEC	[116]
12.	Albany 2012	Interwencja	Porównanie APR + 5HT3RA + DEX vs 5HT3RA + DEX (nie sprecyzowano konkretnych 5HT3RA)	[117]
13.	Aksu 2013	Interwencja	OND 4 mg p.o. podawany przez 4 dni	[118]
14.	Herrington 2008	Interwencja	Porównanie PALO (1d) + DEX (4d) + APR(3d) vs PALO(1d) + DEX (4d) + APR(1d) vs PALO (1d) + DEX (4d) + PLC	[119]
15.	Hu 2014	Interwencja	Porównanie APR + GRA + DEX vs GRA + DEX	[120]
16.	Nasu 2015	Interwencja	Porównanie APR + 5HT3RA + DEX vs 5HT3RA + DEX (nie sprecyzowano konkretnych 5HT3RA)	[121]

Lp.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
17.	Takahashi 2010	Interwencja	Porównanie APR + GRA + DEX vs GRA + DEX	[122]
18.	Martin 2003	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	[123]
19.	Aapro 2008	Inne	Publikacja w formie abstraktu	[124]
20.	Brames 2010	Inne	Publikacja w formie abstraktu	[125]
21.	Brames 2011a	Inne	Publikacja w formie abstraktu	[126]
22.	Brames 2011b	Inne	Publikacja w formie abstraktu	[127]
23.	Gralla 2003	Inne	Publikacja w formie abstraktu	[128]
24.	Gralla 2009	Inne	Publikacja w formie abstraktu	[129]
25.	Gralla 2010	Inne	Publikacja w formie abstraktu	[130]
26.	Hesketh 2009	Inne	Publikacja w formie abstraktu	[131]
27.	Nasu 2013	Inne	Publikacja w formie abstraktu	[132]
28.	Rapoport 2009	Inne	Publikacja w formie abstraktu	[133]
29.	Schmoll 2008	Inne	Publikacja w formie abstraktu	[134]