



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Aprepitant**  
**we wskazaniach: wczesne lub opóźnione wymioty u osób**  
**dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią**  
**z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu –**  
**profilaktyka**  
**innych niż określone w ChPL**

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

Aneks do raportu nr: AOTMiT-OT-434-35/2015

Data ukończenia: 5 grudnia 2018 r.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>7</b>
<b>3.1. Wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu – profilaktyka .....</b>	<b>7</b>
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	7
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy .....	7
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej .....	9
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	11
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej .....	11
<b>4. Źródła .....</b>	<b>13</b>
<b>5. Załączniki .....</b>	<b>14</b>
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	14
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	14

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMiT-OT-434-35/2015, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 39/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej **aprepitant we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu – profilaktyka.**

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

### **Status rejestracyjny ocenianej technologii**

Wskazanie rejestracyjne produktu Emend (jedyne refundowanego produktu leczniczego zawierającego substancję aprepitant), obejmuje zapobieganie nudnościom i wymiotom po zabiegach chirurgicznych u osób dorosłych.

**Zakres wskazań pozarejestracyjnych** objętych refundacją produktu leczniczego Emend jest zgodny ze wskazaniem ze zlecenia.

## 2. Rekomendacje kliniczne

### Aktualizacja danych

W dniu 28.11.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2015 roku (nr AOTMiT-OT-434-35/2015).

W ramach niniejszego raportu przedstawiono aktualizacje wytycznych klinicznych: MASCC/ESMO 2016 i NCCN 2018 oraz PUO/PTOK 2015.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><i>Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i></p> <p><i>European Society for Medical Oncology</i></p> <p>MASCC/ESMO, 2016 r.</p> <p>(Europa)</p>	<p>Wytyczne opisują zasady postępowania zapobiegającego pojawieniu się mdłości i wymiotów u chorych (dorosłych i dzieci) leczonych chemioterapią i radioterapią ze szczególnym uwzględnieniem potencjału emetogennego chemioterapii.</p> <p><b>Komitet MASCC/ESMO dokonał aktualizacji wytycznych zalecając przeklasyfikowanie schematu antracyklina-cyklofosfamid (AC) u pacjentów z rakiem piersi jako specjalnej kategorii o silnym działaniu emetogennym.</b></p> <p><b>Zapobieganie ostrym i opóźnionym nudnościami i wymiotom wywołanym chemioterapią o silnym działaniu wymiotnym - kobiety z rakiem piersi leczone schematem antracyklina-cyklofosfamid</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zaleca się stosowanie schematu trójlekowego obejmującego pojedyncze dawki antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub>, deksametazonu i antagonistów receptora NK<sub>1</sub> (<b>aprepitant</b>, fosaprepitant, netupitant lub rolapitant) przed podaniem chemioterapii [poziom zaufania MASCC: wysoki; poziom konsensusu MASCC: wysoki; poziom dowodów ESMO I; rekomendacja ESMO: A].</li> <li>U kobiet z rakiem piersi leczonych kombinacją antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub>, deksametazonu i antagonistów receptora NK<sub>1</sub> w celu zapobiegania ostrym nudnościami i wymiotom, <b>aprepitant</b> lub deksametazon należy stosować w dniach 2 i 3, ale nie, jeśli fosaprepitant, netupitant lub rolapitant zostały użyte w dniu 1 [stopień zaufania MASCC: umiarkowany; poziom konsensusu MASCC: umiarkowany; poziom dowodów ESMO: II; rekomendacja ESMO: B].</li> </ul> <p>Jeśli antagonistę receptora NK<sub>1</sub> nie jest dostępny w profilaktyce mdłości i wymiotów wywołanych chemioterapią AC, palonosetron jest preferowaną terapią antagonistą receptora 5-HT<sub>3</sub>.</p>
<p><i>National Comprehensive Cancer Network</i></p> <p>NCCN, 2018 r.</p> <p>Publikacja Razvi 2018</p> <p>(USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania zapobiegającego wystąpieniu nudności i wymiotów typu ostrego i późnego u pacjentów przyjmujących chemioterapię o wysokim stopniu emetogenności.</p> <p><b>W wytycznych schemat antracyklina-cyklofosfamid (AC) został zaklasyfikowany do kategorii terapii o silnym działaniu emetogennym.</b></p> <p><b>Zasady postępowania profilaktycznego w przypadku nudności i wymiotów typu ostrego i późnego u dorosłych:</b></p> <p>Wytyczne NCCN zalecają kilka różnych opcji przeciwwymiotnych dla pacjentów otrzymujących chemioterapię wysoce emetogenną (HEC). Zalecane schematy przeciwwymiotne mogą obejmować połączenie antagonistów 5-HT<sub>3</sub>, deksametazon, antagonistów NK<sub>1</sub> i olanzapinę.</p> <p><u>Schematy rekomendowane do zastosowanie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Antagonista receptora neurokininy 1 (<b>aprepitant</b> lub fosaprepitant lub rolapitant) + antagonistę receptora 5-HT<sub>3</sub> (dolasetron lub granisetron lub ondasetron lub palonosetron) + kortykosteroid (deksametazon).</li> <li>Olanzapina + palonosetron + deksametazon.</li> <li>Olanzapina + antagonistę receptora neurokininy 1+ antagonistę receptora 5-HT<sub>3</sub> + deksametazon.</li> </ul> <p>Siła rekomendacji: 1</p> <p>poziom dowodów – kategoria 1 – w oparciu o dowody wysokiej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa, kategoria 2A – w oparciu o dowody niższej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa</p>
<p><i>Polska Unia Onkologii / Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</i></p> <p>PUO / PTOK, 2015 r.</p>	<p>Wytyczne odnoszą się do zasad postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych w leczeniu wspomagającym dorosłych. Uwzględniają postępowanie zapobiegawcze oraz ratunkowe w przypadku wystąpienia zaburzeń ze strony układu pokarmowego w tym nudności i wymiotów związanych z chemioterapią i radioterapią.</p> <p><b>Jako podstawowe leki o działaniu antyemetogennym wytyczne wymieniają:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora 5-HT<sub>3</sub> (dolasetron, granisetron, ondasetron, tropisetron, palonosetron,</li> <li>inh bitory receptora NK-1 (aprepitant);</li> <li>kortykosteroidy (deksametazon, metyloprednizolon).</li> </ul>

<b>(Polska)</b>	<p>Dodatkowo jako leki uzupełniające terapię (mające niższą aktywność) wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora D2 (metoklopramid, prochlorperazyna, chlorpromazyna, klonazepam, droperidol, olanzapina, tietylperazyna);</li> <li>• pochodne fenotiazyny (obecnie stosowane w ograniczonym zakresie z powodu niewielej aktywności przeciwwymiotnej);</li> <li>• pochodne butyrofenonu (wykazują niższą skuteczność przy hamowaniu receptora D2 niż metoklopramid);</li> <li>• leki przeciwhistaminowe (taksoidy, oksaliplatylna);</li> <li>• benzodiazepiny (olanzapina).</li> </ul> <p><b>Zalecenia szczegółowe</b></p> <p>W przypadku CTH o wysokim potencjale emetogennym zaleca się skojarzone podawanie antagonisty 5-HT<sub>3</sub>, aprepitantu i kortykosteroidu, a postępowanie zapobiegawcze powinno być stosowane w każdej sytuacji klinicznej. Zasadność podawania aprepitantu jest oparta na dowodach o najwyższym stopniu wiarygodności w przypadku CTH z zastosowaniem cisplatyny w dawce powyżej 50 mg/m<sup>2</sup> oraz schematów CTH z użyciem antracyklin i cyklofosfamidu. U chorych otrzymujących CTH o wysokim potencjale emetogennym najczęściej występują równie intensywne NiW typu ostrego i późnego.</p> <p><b>Zapobieganie występowaniu nudności i wymiotów typu ostrego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>schematy z doksorubicyną lub epirubicyną (antybiotyki z grupy antracyklin) i cyklofosfamidem obciążone jest wysokim ryzykiem wystąpienia nudności i wymiotów ostrych i późnych — leczenie przeciwwymiotne jest w tym przypadku identyczne ze stosowanym w CTH o wysokim potencjale emetogennym.</b></li> <li>• Wykazano większą skuteczność antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> w stosunku do innych leków (np. antagonistów D2) w zapobieganiu nudnościom i wymiotom typu ostrego występujących po chemioterapii o wysokim lub średnim potencjale emetogennym przy czym aktywność nie zależy od stosowanych leków cytotoksycznych ani od drogi i sposobu podania leku przeciwwymiotnego czy schematu dawkowania.</li> <li>• W badaniach klinicznych wykazano skuteczność skojarzenia aprepitantu z antagonistami 5-HT<sub>3</sub> i kortykosteroidami w zapobieganiu nudnościom i wymiotom typu ostrego i późnego.</li> <li>• W badaniach klinicznych wykazano, że dołączenie kortykosteroidu do innych leków przeciwwymiotnych zwiększa ich skuteczność (mechanizm działania pozostaje nieznan). Wykazują aktywność w przypadku występowania nudności i wymiotów typu ostrego.</li> <li>• W porównaniu do antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> skuteczność metoklopramidu w zapobieganiu nudności i wymiotów typu ostrego w trakcie chemioterapii o wysokim i średnim potencjale emetogennym jest z namiennie niższa.</li> </ul> <p><b>Zapobieganie występowaniu nudności i wymiotów typu późnego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie ma dowodów na przewagę antagonistów 5-HT<sub>3</sub> nad innymi lekami w zapobieganiu nudności i wymiotów typu późnego (wyjątkiem jest palonosetron charakteryzujący się dłuższym okresem półtrwania i większym powinowactwem do receptora 5-HT<sub>3</sub> w stosunku do innych antagonistów 5-HT<sub>3</sub>). W badaniach klinicznych wykazano, że oprócz zapobiegania nudnościom i wymiotom typu ostrego, zmniejsza on częstotliwość dolegliwości typu późnego.</li> <li>• W badaniach klinicznych wykazano skuteczność skojarzenia aprepitantu z antagonistami 5-HT<sub>3</sub> i kortykosteroidami w zapobieganiu nudnościom i wymiotom typu ostrego i późnego.</li> <li>• W badaniach klinicznych wykazano, że dołączenie kortykosteroidu do innych leków przeciwwymiotnych zwiększa ich skuteczność (mechanizm działania pozostaje nieznan). Kortykosteroidy wykazują również aktywność w przypadku występowania nudności i wymiotów typu późnego.</li> <li>• W przypadku nudności i wymiotów typu późnego oraz dolegliwości po chemioterapii o niskim potencjale emetogennym metoklopramid i antagoniści receptora 5-HT<sub>3</sub> mają podobną skuteczność.</li> </ul> <p><b>Zapobieganie występowaniu nudności i wymiotów typu wyprzedzającego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki przeciwhistaminowe (taksoidy, oksaliplatylna) mają zastosowanie w premedykacji w przypadku nudności i wymiotów wyprzedzających. Są dodatkowo wskazane do leczenia mogącego się wiązać z reakcjami uczuleniowymi.</li> <li>• Antagoniści receptora 5-HT<sub>3</sub> nie wykazują aktywności w przypadku nudności i wymiotów typu wyprzedzającego oraz związanych z innymi przyczynami niż chemioterapia.</li> </ul> <p><b>Zasady postępowania profilaktycznego przeciwwymiotnego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Wysokie ryzyko nudności i wymiotów (wysoki potencjał emetogeny chemioterapii):</u></li> </ul> <p>Antagonista 5-HT<sub>3</sub> (dzień 1.)</p> <p>Deksametazon 12mg (dzień 1.) i 8mg (dni 2.-4.)</p> <p>Antagonista NK-1 (aprepitant) 125mg-80mg-80mg (dni 1.-3.)</p> <p><b>Zasady postępowania ratunkowego (po niepowodzeniu postępowania zapobiegającego) u chorych z utrzymującymi się nudnościami i wymiotami w trakcie chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak określonego standardu postępowania.</li> <li>• Eskalacja dawek antagonistów 5-HT<sub>3</sub> lub aprepitantu oraz przedłużanie czasu stosowania leków nie poprawiają kontroli nudności i wymiotów.</li> <li>• Można rozważyć zastosowanie antagonisty 5-HT<sub>3</sub> o innych właściwościach farmakokinetycznych (np. palonosetron) lub dołączenie leków uzupełniających.</li> </ul>
-----------------	--

HEC – chemioterapia wysoce emetogenna

### **Podsumowanie wytycznych**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, wszystkie schematy złożone z dokсорubicyny oraz cyklofosfamidu należą obecnie do kategorii wysokiego ryzyka emetogennego (> 90%).

Zalecenia zawarte w wytycznych w większości zostały sklasyfikowane pod względem poziomu emetogennego stosowanej chemioterapii oraz typu nudności i wymiotów. W niniejszym opracowaniu zawarto wytyczne dotyczące profilaktyki i leczenia nudności i wymiotów związanych z silnie emetogenną chemioterapią, przy czym Agencja szczególną uwagę zwróciła na zalecenia skierowane do populacji zgodnej ze zleceniem tj. profilaktyki i leczenia nudności i wymiotów u pacjentów stosujących chemioterapię opartą o cyklofosfamid i antybiotyki z grupy antracyklin (w tym dokсорubicynę).

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

- schematów trójlekowych obejmujących połączenie leków z grup antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub>, antagonistów receptora NK<sub>1</sub> (do których należy aprepitant) oraz deksametazonu.
- schematów czterolekowych, w których do kombinacji leków z wymienionych powyżej grup farmaceutycznych, zaleca się dołączenie olanzapiny.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem dokсорubicyny i cyklofosfamidu – profilaktyka

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2015 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających aprepitant w profilaktyce wczesnych lub opóźnionych wymiotów u osób dorosłych związanych z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem dokсорubicyny i cyklofosfamidu.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 28-29.11.2018 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase oraz Cochrane. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 05.01.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTMiT-OT-434-35/2015.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** osoby dorosłe przyjmujące chemioterapię z zastosowaniem dokсорubicyny i cyklofosfamidu – profilaktyka wymiotów.

**Interwencja:** aprepitant.

Nie włączano badań oceniających skuteczność skojarzonej terapii przeciwwymiotnej zawierającej aprepitant, w których nie wyodrębniono wyników dotyczących efektu zastosowania ocenianej technologii.

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania aprepitantu w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramiennie, badania obserwacyjne.

W pierwszej kolejności poszukiwano badań o najwyższym poziomie wiarygodności, do których zaliczono przeglądy systematyczne, randomizowane badania z grupą kontrolną oraz nierandomizowane, prospektywne badania z grupą kontrolną. W razie ich braku, wyszukiwano badania o mniejszej wiarygodności takie jak prospektywne badania jednoramiennie, badanie retrospektywne.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W przebiegu aktualizacji przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2015 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających aprepitant w profilaktyce wczesnych lub opóźnionych wymiotów u osób dorosłych związanych z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem dokсорubicyny i cyklofosfamidu, odnaleziono 2 dodatkowe badania:

- **Zhang 2018** – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym porównano aktualną profilaktykę przeciwwymiotną opartą na schemacie zawierającym olanzapinę ze schematem opartym na antagonistach receptora neurokininy-1 (aprepitant, fosaprepitant, casopitant, netupitant, rolapitant) u pacjentów leczonych chemioterapią o silnym działaniu wymiotnym (HEC).
- **Morita 2017** – badania prospektywne, którego celem była ocena skuteczności aprepitantu dodanego do leku z grup antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> w zapobieganiu nudności i wymiotów wywoływanych przez chemioterapię stosowaną w schemacie CHOP lub THP-COP (cyklofosamid, dokсорubicyna lub THP-dokсорubicyna, winkrystyna, prednizolon).

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Zhang 2018	<p><b>Typ badania:</b> przegląd systematyczny - metaanaliza sieciowa.</p> <p>Włączone 43 badania, 16 609 pacjentów przyjmujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym (HEC*).</p> <p>Zbiór badań do dnia 23.03.2017.</p> <p><b>Interwencja:</b> olanzapina.</p> <p><b>Komparator:</b> aprepitant, casopitant, fosaprepitant, netupitant i rolapitant.</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Wang- Fang Data, i chińskie National Knowledge Infrastructure.</p> <p>Przeszukiwanie przeprowadziło trzech analityków niezależnie. Nie stosowano żadnych ograniczeń co do języka, statusu czy roku publikacji.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>(a) RCT lub prospektywne badania porównujące olanzapinę, potrójne schematy przeciwwymiotne oparte na NK-1RA i podwójne schematy leczenia w profilaktyce CINV. (b) pacjenci z nowotworem złośliwym stosujący HEC zamiast umiarkowanie emetogennej chemioterapii (MEC**), (c) dostępność mierników skuteczności przeciwwymiotnej i /lub toksyczności, (d) zastosowanie standardowych schematów przeciwwymiotnych.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Włączone 43 badania, 16 609 pacjentów przyjmujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OP - odsetek pacjentów bez nudności ogólnie (0-120 godzin);</li> <li>• AP - odsetek pacjentów bez nudności w fazie ostrej (0-24 godziny po chemioterapii);</li> <li>• DP - odsetek pacjentów bez nudności w fazie opóźnionej (&gt; 24-120 godzin po chemioterapii);</li> <li>• CR - całkowita odpowiedź (niezdefiniowane);</li> <li>• brak nudności</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków.</li> <li>• ocena skuteczności i toksyczności podczas jednego cyklu chemioterapii.</li> </ul>
Morita 2017	<p><b>Typ badania:</b> badanie prospektywne oceniające zasadność dodania aprepitantu do antagonistów 5-HT<sub>3</sub> w zapobieganiu nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią (CINV) oraz anoreksji.</p> <p><b>Interwencja:</b> pierwsze podanie CHOP bez dodatku aprepitantu.</p> <p><b>Komparator:</b> drugie podanie CHOP z dodatkiem aprepitantu.</p> <p>Wszyscy chorzy otrzymali chemioterapię CHOP lub terapię THP-COP. Chemioterapia składała się z 750 mg / m<sup>2</sup> cyklofosfamid, 50 mg / m<sup>2</sup> doksorubicyny lub THP-doksorubicyny, 1,4 mg / m<sup>2</sup> winkrystyny przez 1 dzień i 100 mg prednizolonu przez 5 dni. W okresie obserwacji pacjenci prowadzili dziennik występowania CINV i anoreksji przez 5 dni od rozpoczęcia chemoterapii.</p> <p>Jako pierwsze podanie chemioterapii wszyscy pacjenci otrzymali tylko antagonistę receptora 5-HT<sub>3</sub> (3 lub 6 mg granisetronu) jako lek przeciwwymiotny w dniu 1 chemioterapii CHOP. Steroid był podawany w ramach chemioterapii CHOP. Pacjenci, u których wystąpiły mdłości, wymioty lub jadłowstręt większego niż 1 stopnia przy pierwszym kursie chemioterapii CHOP otrzymywali aprepitant przez 3 dni dodatkowo oprócz granisetronu z drugiej chemioterapii CHOP. Dodatkowe leczenie aprepitantem nie było rozważane u pacjentów, u których nie stwierdzono nudności ani wymiotów przy drugim podaniu chemioterapii CHOP. Dawka aprepitantu wynosiła 125 mg na dobę 1 dnia i 80 mg w dniach 2 i 3. Pacjenci, u których wystąpiły CINV mogli używać domperidon lub metoklopramid.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Dorośli pacjenci z histologicznie potwierdzonym chłoniakiem złośliwym, wcześniej nieleczonych chemioterapią.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>19 pacjentów (17 pacjentów otrzymało chemioterapię CHOP i 2 pacjentów THP-COP).</p>	<p>Ilość i stopień wywołanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nudności,</li> <li>• wymiotów,</li> <li>• anoreksji.</li> </ul> <p>Stężenie substancji P w osoczu.</p>

\* HEC - chemioterapia o wysokim potencjale emetogennym;

\*\* MEC - umiarkowanie emetogenna chemioterapia; potencjał emetogenny chemioterapii został określony zgodnie z National Comprehensive Cancer Network [NCCN] Antiemesis Guideline Version 2



### 3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

#### **Metanaliza Zhang 2018**

##### **Olanzapina + 5-HT<sub>3</sub> RA + DEX vs aprepitant + 5-HT<sub>3</sub> RA + DEX**

Metaanaliza Zhang 2018 wykazała zdecydowaną przewagę schematu z olanzapiną nad schematem z aprepitantem we wszystkich punktach końcowych. Istotnie statystycznie wyniki obserwowano jednak tylko w przypadku oceny szansy wystąpienia wymiotów populacji ogólnej (OP) i u pacjentów w fazie opóźnionej (DP), natomiast w przypadku oceny odpowiedzi całkowitej u pacjentów w fazie ostrej (AP).

##### **Aprepitant + 5-HT<sub>3</sub> RA + DEX vs pozostałe schematy**

###### Brak nudności

Aprepitant wykazuje wyższą skuteczność we wszystkich przypadkach, poza terapią fosaprepitantem u pacjentów ogółem (bez rozróżnienia na fazy).

###### Odpowiedź całkowita

W przypadku odpowiedzi całkowitej (CR), aprepitant osiągnął lepsze wyniki jedynie dla punktów:

- odsetek pacjentów ogólnie (OP) względem fosaprepitantu i 5-HT<sub>3</sub>RA + DEX,
- odsetek pacjentów w fazie ostrej (AP) względem 5-HT<sub>3</sub>RA + DEX,
- odsetek pacjentów w fazie opóźnionej (DP) względem fosaprepitantu, rolapitantu, netupitantu i 5-HT<sub>3</sub>RA + DEX.

Istotnie statystycznie wyniki osiągnięto tylko dla porównania 5-HT<sub>3</sub>RA + DEX.

Tabela 3. Wyniki analizy skuteczności aprepitantu vs komparatory - metaanaliza Zhang 2018

Punkt końcowy	Olanzapina + 5-HT <sub>3</sub> RA + DEX vs Aprepitant + 5-HT <sub>3</sub> RA + DEX	Aprepitant + 5-HT <sub>3</sub> RA + DEX vs komparator					
		Nazwa komparatora					
		Casopitant + 5-HT <sub>3</sub> RA + DEX	Fosaprepitant + 5-HT <sub>3</sub> RA + DEX	Rolapitant + 5-HT <sub>3</sub> RA + DEX	5-HT <sub>3</sub> RA + DEX	Netupitant +5-HT <sub>3</sub> RA + DEX	
OR (95% CI)	<b>Brak nudności</b>						
	OP - odsetek pacjentów ogólnie (0-120 godzin)	<b>3.18</b> (2.16-4.60)	1.19 (0.83-1.68)	0.95 (0.73-1.35)	1.09 (0.79-1.50)	1.46 (1.21-1.81)	-
	AP - odsetek pacjentów w fazie ostrej (0-24 godziny po chemioterapii)	1.29 (0.82-2.04)	1.21 (0.71-1.98)	1.29 (0.69-2.47)	1.09 (0.68-1.71)	1.25 (0.95-1.69)	-
	DP - odsetek pacjentów w fazie opóźnionej (> 24-120 godzin po chemioterapii)	<b>3.00</b> (2.07-4.28)	1.38 (0.80-2.38)	1.39 (0.79-2.44)	1.07 (0.72-1.54)	1.46 (1.16-1.84)	-
	<b>CR - całkowita odpowiedź</b>						
	OP - odsetek pacjentów ogólnie (0-120 godzin)	1.22 (0.77-1.96)	0.79 (0.47-1.23)	1.03 (0.79-1.34)	0.99 (0.56-1.61)	<b>1.87</b> (1.63-2.15)	0.77 (0.48-1.22)
	AP - odsetek pacjentów w fazie ostrej (0-24 godziny po chemioterapii)	<b>2.96</b> (1.55-6.20)	<b>0.32</b> (0.14-0.82)	0.82 (0.44-1.40)	0.34 (0.14-1.01)	<b>1.52</b> (1.21-1.96)	0.32 (0.07-1.16)
DP - odsetek pacjentów w fazie opóźnionej (> 24-120 godzin po chemioterapii)	1.37 (0.84-2.22)	0.92 (0.53-1.50)	1.17 (0.83-1.65)	1.09 (0.53-1.86)	<b>1.92</b> (1.65-2.31)	1.01 (0.45-1.93)	

Kolorem zielonym oznaczono wyniki wskazujące lepszą skuteczność aprepitantu w porównaniu z technologią alternatywną, natomiast kolorem czerwonym – słabszą skuteczność aprepitantu w porównaniu z technologią alternatywną.

Pogrubioną czcionką oznaczono wyniki istotne statystycznie.

### **Badanie Morita 2017**

Po pierwszym kursie chemioterapii zaobserwowano nudności, wymioty lub anoreksję u 7 z 19 pacjentów (39%). Każdy z objawów (nudności, wymioty lub anoreksja) wystąpił u tej samej liczby pacjentów – 7 pacjentów. Wszyscy pacjenci, którzy mieli nudności cierpieli na anoreksję. W ostrej fazie (w ciągu 24 godzin po chemioterapii) u dwóch z tych pacjentów wystąpiły nudności lub anoreksja. Ci sami pacjenci wykazali również CINV w opóźnionej fazie CINV (24 godziny po chemioterapii).

Pacjenci z nudnościami, wymiotami lub anoreksją otrzymywali dodatkowy aprepitant do drugiego cyklu chemioterapii CHOP. Stopień CINV był zmniejszony w porównaniu z pierwszym kursem CHOP.

Stężenie substancji P w osoczu przed chemioterapią (kontrola), 24 i 72 godziny po chemioterapii oceniono u 9 pacjentów. U czterech z tych pacjentów wystąpiły nudności, wymioty lub anoreksja podczas pierwszego cyklu chemioterapii. Stężenia substancji P nie różniły się między pacjentami z nudnościami, wymiotami lub anoreksją, a pacjentami bez tych objawów.

Wnioski: dodanie aprepitantu do antagonisty receptora 5-HT<sub>3</sub> wydaje się skuteczne w przypadku CINV lub anoreksji u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię CHOP.

Tabela 4. Wyniki badania Morita 2017

Stopień	Pierwszy CHOP (bez aprepitantu)			Drugi CHOP (z aprepitantem)		
	Nudności	Wymioty	Anoreksja	Nudności*	Wymioty	Anoreksja*
0	1	6	0	4	7	2
1	1	0	0	2	0	2
2	4	1	6	1	0	3
3	1	0	1	0	0	0

\* stopień oceniony wg NCCN CTCAE v 4.0, P<0,05 ze sparowanym testem t

### 3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Metanaliza Zhang 2018

##### Olanzapina + 5-HT<sub>3</sub> RA + DEX vs aprepitant + 5-HT<sub>3</sub> RA + DEX

Metaanaliza Zhang 2018 wykazała, że stosowanie aprepitantu jest związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku względem olanzapiny. Wyniki nie były istotne statystycznie.

##### Aprepitant + 5-HT<sub>3</sub> RA + DEX vs pozostałe schematy

Stosowanie aprepitantu jest związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku w względem netupitantu i 5-HT<sub>3</sub> RA + DEX.

Tabela 5. Wyniki analizy bezpieczeństwa aprepitantu vs komparatory - metaanaliza Zhang 2017

Punkt końcowy		Olanzapina + 5-HT <sub>3</sub> RA + DEX vs Aprepitant + 5-HT <sub>3</sub> RA + DEX	Aprepitant + 5-HT <sub>3</sub> RA + DEX vs komparator				
			Nazwa komparatora				
			Casopitant + 5-HT <sub>3</sub> RA + DEX	Fosaprepitant + 5-HT <sub>3</sub> RA + DEX	Rolapitant + 5-HT <sub>3</sub> RA + DEX	5-HT <sub>3</sub> RA + DEX	Netupitant + 5-HT <sub>3</sub> RA + DEX
OR (95% CI)	Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków.	1.10 (0.41-2.94)	1.13 (0.38-3.44)	1.10 (0.24-5.00)	1.10 (0.45-2.89)	0.99 (0.63-1.58)	0.74 (0.29-1.71)

#### Badanie Morita 2017

Toksyczność powyżej 4 stopnia nie została zaobserwowana u żadnego pacjenta. Nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem aprepitantu.

## 3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Podsumowanie wyników badań.

#### Skuteczność

- Metanaliza Zhang 2018

##### Aprepitant + 5-HT<sub>3</sub> RA + DEX vs pozostałe schematy

Według badania Zhang 2018, aprepitant jest mniej skuteczny od olanzapiny we wszystkich punktach końcowych.

**Aprepitant + 5-HT<sub>3</sub> RA + DEX vs pozostałe schematy****Brak nudności**

Aprepitant wykazuje wyższą skuteczność we wszystkich przypadkach, poza terapią fosaprepitantem u pacjentów ogółem (bez rozróżnienia na fazy).

**Odpowiedź całkowita**

W przypadku odpowiedzi całkowitej (CR), aprepitant osiągnął lepsze wyniki jedynie dla punktów:

- odsetek pacjentów ogólnie (OP) względem fosaprepitantu i 5-HT<sub>3</sub> RA + DEX,
- odsetek pacjentów w fazie ostrej (AP) względem 5-HT<sub>3</sub> RA + DEX,
- odsetek pacjentów w fazie opóźnionej (DP) względem fosaprepitantu, rolapitantu, netupitantu i 5-HT<sub>3</sub> RA + DEX.

Istotnie statystycznie wyniki osiągnięto tylko dla porównania 5-HT<sub>3</sub> RA + DEX.

- **Badanie Morita 2017**

Na podstawie badania Morita 2017, dodanie aprepitantu do antagonisty receptora 5-HT<sub>3</sub> wydaje się skuteczne w przypadku CINV lub anoreksji u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię CHOP.

**Bezpieczeństwo**

Aprepitant wykazał lepszy profil bezpieczeństwa względem olanzapiny, netupitantu i 5-HT<sub>3</sub> RA + DEX.

**Ograniczenia analizy klinicznej**

W czasie przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania raportu nr AOTMiT-OT-434-35/2015 nie odnaleziono badań RCT oceniających skuteczność aprepitantu stosowanego w profilaktyce wymiotów związanych z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu u osób dorosłych. Dodatkowo, opis metodologii badania Morita 2017 nie zawiera podstawowych danych dotyczących metodologii, takich jak np. randomizacja czy zaślepienie.

W odnalezionym przeglądzie systematycznym z metaanalizą (Zhang 2018) analizowano badania dotyczące pacjentów stosujących silnie emetogenną chemioterapią, jednak w większości obejmowały one terapię opartą na cisplatynie. Ponadto, badanie Zhang 2018 skupiało się głównie na porównaniu olanzapiny z innymi terapiami. Aprepitant był tylko jednym z komparatorów.

Nie włączano badań oceniających skuteczność skojarzonej terapii przeciwwymiotnej zawierającej aprepitant, w których nie wyodrębniono wyników dotyczących efektu zastosowania ocenianej technologii.

## 4. Źródła

<b>Badania pierwotne i wtórne</b>	
<b>Morita 2017</b>	Morita M, Kishi S, Ookura M, Matsuda Y, Tai K, Yamauchi T, Ueda T., Efficacy of aprepitant for CHOP chemotherapy-induced nausea, vomiting, and anorexia. <i>Curr Probl Cancer</i> . 2017 Nov - Dec;41(6):419-425. doi: 10.1016/j.crrprobcancer.2017.09.001. Epub 2017 Sep 23.
<b>Zhang 2018</b>	Zhang Z, Zhang Y, Chen G, Hong S, Yang Y, Fang W, Luo F, Chen X, Ma Y, Zhao Y, Zhan J, Xue C, Hou X, Zhou T, Ma S, Gao F, Huang Y, Chen L, Zhou N, Zhao H, Zhang L., Olanzapine-Based Triple Regimens Versus Neurokinin-1 Receptor Antagonist-Based Triple Regimens in Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated with Highly Emetogenic Chemotherapy: A Network Meta-Analysis. <i>Oncologist</i> . 2018 May;23(5):603-616. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0378. Epub 2018 Jan 12
<b>Rekomendacje kliniczne i refundacyjne</b>	
<b>MASCC/ESMO 2016</b>	Walsh D, Davis M, Ripamonti C, Bruera E, Davies A, Molassiotis A. 2016 Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Management of nausea and vomiting in advanced cancer. <i>Support Care Cancer</i> . 2017 Jan;25(1):333-340.
<b>PUO/PTOK 2013 (aktualizacja 2015)</b>	Kawecki A., Krzakowski M., Leczenie wspomagające. Zaburzenia układu pokarmowego Nudności i wymioty związane z chemioterapią i radioterapią.
<b>Razvi 2018</b>	Razvi Y, Chan S, McFarlane T, McKenzie E, Zaki P, DeAngelis C, Pidduck W, Bushehri A, Chow E, Jerzak KJ, ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. <i>Support Care Cancer</i> . 2018 Oct 3. doi: 10.1007/s00520-018-4464-y.
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>ChPL Emend</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Emend

## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 6. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
<b>8.0, Leki przeciwwymiotne - inne - aprepitant</b>								
Emend, kaps. twarde, 125 mg, 80 mg	3 kaps. (1 kaps. 125 mg + 2 kaps. 80 mg)	5909990007387	199,80	209,79	227,53	227,53	ryczałt	3,20

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

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r.

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 28.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	aprepitant	894
#2	aprepitant [Supplementary Concept]	521
#3	Emend	1 115
#4	"MK 0869" OR MK-0869	896
#5	L-754030 OR "L 754030" OR L-754,030	896
#6	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</b>	1 119
#7	vomiting [MeSH Terms]	29 716
#8	emesis	78 499
#9	vomit*	74 732
#10	sickness	35 332
#11	chemotherapy-induced nausea and vomiting OR CINV	1 963
#12	<b>#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11</b>	114 707
#13	Doxorubicin [MeSH Terms]	52 505
#14	Doxorubicin*	62 963
#15	Cyclophosphamide [MeSH Terms]	51 714
#16	Cyclophosphamid*	67 119
#17	<b>#13 OR #14 OR #15 OR #16</b>	119 317
#18	<b>#6 AND #12 AND #17</b>	75
	Filters: Publication date from 2016/01/05	<b>24</b>

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 29.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	aprepitant [ab,kw,ti.]	1 511
#2	aprepitant /exp	2 915
#3	Emend [ab,kw,ti.]	281

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	"MK 0869" OR MK-0869 [ab,kw,ti.]	17
#5	L-754030 OR "L 754030" OR L-754,030 [ab,kw,ti.]	11
#6	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</b>	3 238
#7	vomiting /exp	158 982
#8	emesis [ab,kw,ti.]	9 164
#9	vomit* [ab,kw,ti.]	93 374
#10	sickness [ab,kw,ti.]	21 750
#11	chemotherapy-induced nausea and vomiting OR CINV [ab,kw,ti.]	2 787
#12	<b>#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11</b>	221 630
#13	doxorubicin /exp	153 753
#14	doxorubicin* [ab,kw,ti.]	51 180
#15	cyclophosphamide /exp	170 644
#16	cyclophosphamid*	57 674
#17	<b>#13 OR #14 OR #15 OR #16</b>	269 747
#18	#6 AND #12 AND #17	459
	Limit: article OR article in press	202
	Limit: Publication date from 2016	<b>63</b>

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 28.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	aprepitant	451
#2	Aprepitant [MeSH]	0
#3	"MK 0869" OR MK-0869	12
#4	L-754030 OR "L 754030" OR L-754,030	8
#5	Emend	23
#6	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</b>	<b>464</b>
#7	Vomiting [MeSH]	4 966
#8	emesis	2 424
#9	vomit*	28 220
#10	sickness	2 855
#11	chemotherapy-induced nausea and vomiting OR CINV	1 150
#12	<b>#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11</b>	31 579
#13	Doxorubicin [MeSH Terms]	4 301
#14	Doxorubicin*	6 870
#15	Cyclophosphamide [MeSH Terms]	4 947
#16	Cyclophosphamid*	10 470
#17	<b>#13 OR #14 OR #15 OR #16</b>	14 101
#18	#6 AND #12 AND #17	63
	Filters: Publication date from 2016	<b>23</b>