



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 364/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.  
w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych  
zawierających substancje czynne: aprepitantum, dexamethasonum  
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu  
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu  
Leczniczego

*Rada uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aprepitantum, dexamethasonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: 1) dla aprepitantu we wskazaniu: wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu – profilaktyka; 2) dla deksametazonu we wskazaniach: przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w zawiązku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi), premedykacja przed stosowaniem taksoidów (docetaksel i paklitaksel) oraz pemetreksedu w ramach chemioterapii nowotworów złośliwych.*

**Uzasadnienie**

*Wyniki badań klinicznych i codzienna praktyka potwierdzają skuteczność obu leków w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z podaniem chemioterapii o średnim bądź wysokim potencjale emetogennym. Oba leki są rekomendowane w wymienianych wskazaniach w zaleceniach klinicznych wielu towarzystw naukowych. W przypadku aprepitantu warunkiem dalszego finansowania jest zapewnienie efektywności kosztowej interwencji.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w zawiązku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **aprepitantum, dexamethasonum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną aprepitant i deksametazon, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra**



Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
107	aprepitantum	Emend, kaps., 0,125 g ;0,08 g (1+2 tabl.) mg, 3 kaps. (1 x 0,125g + 2 x 0,08g), 5909990007387	8.0, Leki przeciwwymiotne - inne - aprepitant	Wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu - profilaktyka
325	dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl. , 0,5 mg, 20 tabl., 5909990170418	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	Premedykacja przed stosowaniem taksoidów (docetaksel i paklitaksel) oraz pemetreksedu w ramach chemioterapii nowotworów złośliwych; Przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w związku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi)
326		Pabi-Dexamethason, tabl. , 1 mg, 20 tabl. (fiol.), 5909990170517		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

### Problem zdrowotny

Nudności to nieprzyjemne, niebolesne, subiektywne uczucie potrzeby wymiotowania. Natomiast wymioty to gwałtowne wyrzucenie treści żołądka przez usta w wyniku silnych skurczów mięśni brzucha i klatki piersiowej. Stwierdzono, iż nudności i wymioty w następstwie chemioterapii i radioterapii występują z różnym nasileniem u 70-80% chorych. Ich nasilenie jest ściśle związane z potencjałem emetogennym zastosowanych leków. Nieleczone wpływają negatywnie na jakość życia pacjentów oraz na motywację pacjenta do dalszego leczenia, a także mogą prowadzić do odwodnienia oraz zaburzeń elektrolitowych, jak również długotrwałych zaburzeń odżywiania.

Celem terapii profilaktycznej jest zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym ze stosowaniem chemioterapii bądź radioterapii. Całkowite wyeliminowanie wymiotów typu wczesnego jest możliwe u ok. 80%, a wymiotów typu późnego u 40-50% chorych. Nudności można skutecznie kontrolować u ponad 50% chorych.

### Opis wnioskowanej technologii medycznej

#### Deksametazon

Deksametazon to syntetyczny hormon kory nadnerczy z grupy glikokortykosteroidów o długotrwałym i bardzo silnym działaniu przeciwzapalnym, przeciwalergicznym, przeciwgorączkowym i immunosupresyjnym.

Mechanizm przeciwwymiotnego działania kortykosteroidów nie jest dokładnie poznany. Pewną rolę odgrywa przeciwobrzękowe działanie w obrębie OUN. W badaniach klinicznych wykazano, że dodanie kortykosteroidu do innych leków przeciwwymiotnych zwiększa ich skuteczność. Kortykosteroidy wykazują aktywność w przypadku nudności i wymiotów typu ostrego i późnego.

#### Aprepitant

Aprepitant jest wybiórczym antagonistą o wysokim powinowactwie, działającym na ludzkie receptory neurokininowe 1 (NK1) substancji P.

### Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie opinii ekspertów można stwierdzić, że technologią opcjonalną dla schematu trójlekowego obejmującego aprepitant, antagonistę receptora 5-HT<sub>3</sub> (tzw. setrony) oraz deksametazon w profilaktyce wczesnych lub opóźnionych wymiotów u osób dorosłych związanych z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu jest

zastosowanie schematu obejmującego jedynie setrony oraz deksametazon, przy czym podkreślano, że nie jest to postępowanie optymalne zgodne z aktualną wiedzą oraz krajowymi i międzynarodowymi zaleceniami. Zaznaczono, że schemat dwulekowy cechuje się znamiennej niższą skutecznością.

W odniesieniu do stosowania deksametazonu w ocenianych wskazaniach, eksperci zgodnie stwierdzili, że nie ma dla niego alternatywy terapeutycznej.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

*Aprepitant - wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem dokсорubicyny i cyklofosfamidu – profilaktyka*

Autorzy odnalezionych przeglądów (Jin 2012, Dos Santos 2012, Basch 2011 - wytyczne ASCO 2011) zgodnie wskazują, iż schemat obejmujący aprepitant, 5-HT<sub>3</sub> RA oraz deksametazon jest skuteczny w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z podaniem chemioterapii o średnim bądź wysokim potencjale emetogennym.

*Deksametazon - przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w zawiązku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi)*

Autorzy pracy Phillips 2010 wskazali, iż ogólna wiedza na temat najbardziej efektywnej terapii przeciwwymiotnej w populacji dzieci do 18 r.ż. jest niekompletna. Ponadto stwierdzają, iż wyniki przeglądu sugerują, że terapia z zastosowaniem antagonisty receptora 5-HT<sub>3</sub> z dodatkiem deksametazonu jest skuteczna u pacjentów do 18 r.ż. otrzymujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym.

Autorzy przeglądu Ionanidis 2000 stwierdzili, iż deksametazon jest skuteczny w ochronie przed wymiotami zarówno w fazie ostrej jak i opóźnionej.

W opinii autorów randomizowanego badania Wong 2006 dodatek deksametazonu do antagonistów 5-HT<sub>3</sub> może mieć korzystny wpływ na kontrolę nudności i wymiotów, związanych z radioterapią.

Uwagi analityków AOTM: W publikacjach Phillips 2010, Ionanidis 2000 uwzględniono wyniki badań obejmujące podanie dożylnie jak i doustnie deksametazonu. Natomiast w publikacji Wong 2006 droga podania leku nie została doprecyzowana.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Brak danych.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne praktyki klinicznej (zagraniczne: NCCN 2013, MASCC/ESMO 2013/2010, ASCO 2011 oraz polskie: PUO 2013) odnoszące się do profilaktyki oraz leczenia nudności i wymiotów związanych ze stosowaniem chemioterapii o średnim oraz wysokim potencjale emetogennym, a także radioterapii.

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują trzy grupy leków stosowane w nudnościach i wymiotach, stosowane głównie w politerapii:

- antagoniści receptora 5-HT<sub>3</sub> (tzw. setrony – ondansetron, granisetron, tropisetron, ramosetron, dolasetron oraz palonosetron);
- kortykosteroidy (deksametazon i metyloprednizolon);
- antagoniści receptora NK-1 (aprepitant i fosaprepitant).

We wszystkich wytycznych, w przypadku stosowania chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym rekomendowana jest trójlekowa terapia złożona z 5-HT<sub>3</sub>, kortykosteroidu (wg. wszystkich odnalezionych wytycznych preferowany jest deksametazon) oraz antagonisty receptora NK-1 (aprepitant lub fosaprepitant – tylko w zagranicznych). Wytyczne PUO z 2013 roku wskazują, iż zasadność podawania aprepitantu jest oparta na dowodach o najwyższym stopniu wiarygodności w przypadku chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny w dawce powyżej 50 mg/m<sup>2</sup> oraz schematów chemioterapii z użyciem antracyklin i cyklofosfamidu.

W odniesieniu do chemioterapii o średnim potencjale emetogennym, wszystkie wytyczne rekomendują terapię dwulekową składającą się z: antagonisty receptora 5-HT<sub>3</sub> oraz kortykosteroidu (deksametazonu). Wytyczne PUO z 2013 roku wskazują, iż wyjątek stanowią schematy z doksorubicyną lub epirubicyną i cyklofosfamidem (wysokie ryzyko wystąpienia NiW ostrych i późnych), w przypadku których zaleca się leczenie przeciwwymiotne identyczne ze stosowanym w chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym.

W przypadku chemioterapii o niskim potencjale emetogennym, wszystkie wytyczne rekomendują stosowanie kortykosteroidu (deksametazonu).

W odniesieniu do nudności i wymiotów związanych z radioterapią, wytyczne zalecają stosowanie antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> i kortykosteroidów. Wytyczne PUO z 2013 roku, wskazują, iż profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych - antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> i kortykosteroidów - jest wskazane jedynie w przypadku RTH o wysokim potencjale emetogennym (w praktyce w napromienianiu całego ciała - TBI, ang. total body irradiation). W pozostałych przypadkach leczenie zapobiegawcze oparte na stosowaniu kortykosteroidów, metoklopramidu, leków przeciwhistaminowych, benzodiazepin oraz, w razie niepowodzenia, również inhibitorów receptora 5-HT<sub>3</sub> powinno być podejmowane jedynie u chorych, u których występują dolegliwości.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania deksametazonu ze środków publicznych we wskazaniach: przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w zawiązku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi) oraz premedykacja przed stosowaniem taksoidów (docetaksel i paklitaksel) oraz pemetreksedu w ramach chemioterapii nowotworów złośliwych.

Odnaleziono natomiast dwie rekomendacje dotyczące finansowania aprepitantu, stosowanego w profilaktyce wczesnych lub opóźnionych wymiotów u osób dorosłych związanych z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu. Jedna z nich była negatywna – kanadyjska z 2008 roku (CADTH 2008), natomiast druga z odnalezionych rekomendacji była pozytywna – australijska z 2006 roku (PBAC 2006).

#### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**Tryb wydania stanowiska**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-20/2013, 1. Aprepitant we wskazaniu: wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu - profilaktyka; 2. Deksametazon we wskazaniach: przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w zawiązku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi) oraz premedykacja przed stosowaniem taksoidów (docetaksel i paklitaksel) oraz pemetreksedu w ramach chemioterapii nowotworów złośliwych., 12 grudnia 2013r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy