

# **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

## **PALONOSETRON (ALOXI®) W PROFILAKTYCE NUDNOŚCI I WYMIOTÓW U PACJENTÓW DOROSŁYCH OTRZYMUJĄCYCH CHEMIOTERAPIĘ O ŚREDNIM LUB WYSOKIM POTENCJALE EMETOGENNYM**

Wersja 1.0

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

---

[REDACTED]

[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

<b>1. Wstęp</b>	<b>9</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	9
1.2. Uzasadnienie celu analizy	9
<b>2. Problem zdrowotny</b>	<b>10</b>
2.1. Definicja	10
2.2. Patogeneza	10
2.3. Nudności i wymioty po chemioterapii (CINV)	12
2.3.1. Typy reakcji wymiotnych	12
2.3.2. Potencjał emetogenny cytostatyków	14
2.4. Epidemiologia	15
2.5. Wpływ na jakość życia	15
2.6. Interwencje stosowane w leczeniu CINV	17
2.6.1. Antagoniści receptora serotoninowego	18
2.6.2. Antagoniści receptora NK-1	19
2.6.3. Antagoniści receptora dopaminowego	19
2.6.4. Kortykosteroidy	19
2.6.5. Inne leki	19
2.6.6. Postępowanie ratunkowe	20
<b>3. Analiza wytycznych</b>	<b>21</b>
3.1. Zalecenia ogólne	21
3.2. Zalecenia szczegółowe	23
3.2.1. Zalecenia Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2011 r.	23
3.2.2. Zalecenia American Society of Clinical Oncology (ASCO) z 2011 r.	25
3.2.3. Zalecenia Multinational Association of Supportive Care in Cancer i European Society for Medical Oncology (MASCC/ESMO) z 2011 r.	26
3.2.4. Zalecenia National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2012 r.	27
3.3. Podsumowanie wytycznych	29
<b>4. Palonosetron</b>	<b>31</b>
<b>5. Charakterystyka potencjalnych komparatorów</b>	<b>33</b>
5.1. Antagoniści receptora 5-HT <sub>3</sub> I generacji	33
5.2. Antagoniści receptora NK-1	35

5.2.1.	Aprepitant.....	35
5.2.2.	Fosaprepitant .....	37
5.3.	Kortykosteroidy .....	38
5.3.1.	Deksametazon .....	38
5.3.2.	Metylprednizolon .....	40
<b>6.</b>	<b>Wstępna analiza kliniczna .....</b>	<b>42</b>
6.1.	Chemioterapia o średnim potencjale emetogennym (MEC).....	43
6.1.1.	Faza ostra (0–24 godz. po podaniu CTH) .....	43
6.1.2.	Faza późna (24–120 godz. po podaniu CTH) .....	44
6.2.	Chemioterapia o wysokim potencjale emetogennym (HEC) .....	46
6.2.1.	Faza ostra (0–24 godz. po podaniu CTH) .....	46
6.2.2.	Faza późna (24–120 godz. po podaniu CTH) .....	47
6.3.	Porównanie różnych form farmaceutycznych palonosetronu .....	51
6.4.	Podsumowanie wyników wstępnej analizy klinicznej.....	51
<b>7.</b>	<b>Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych.....</b>	<b>53</b>
7.1.	Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce.....	53
7.2.	Rekomendacje finansowe .....	55
<b>8.</b>	<b>Analiza kosztów .....</b>	<b>57</b>
8.1.	Dawkowanie .....	57
8.2.	Ceny leków.....	58
8.3.	Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych.....	60
<b>9.</b>	<b>Aktualna praktyka kliniczna .....</b>	<b>62</b>
<b>10.</b>	<b>Uzasadnienie wyboru komparatorów.....</b>	<b>64</b>
<b>11.</b>	<b>Definiowanie problemu decyzyjnego .....</b>	<b>66</b>
11.1.	Populacja docelowa .....	66
11.2.	Interwencja .....	66
11.3.	Komparatory.....	66
11.4.	Punkty końcowe .....	66
<b>12.</b>	<b>Zakres analiz oceny technologii medycznej.....</b>	<b>68</b>
12.1.	Analiza kliniczna.....	68
12.2.	Analiza ekonomiczna .....	69
12.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	69
<b>13.</b>	<b>Bibliografia.....</b>	<b>71</b>
<b>14.</b>	<b>Spis tabel.....</b>	<b>76</b>

<b>15. Aneks</b> .....	<b>77</b>
15.1. Charakterystyka odnalezionych przeglądów systematycznych .....	77

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>5-HT3</b>	Serotonina
<b>5-HT3 RA</b>	Antagonista receptorów serotoninowych
<b>AC</b>	Schemat doksorubicyna + cyklofosfamid
<b>AE</b>	Zdarzenie lub zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse event(s)</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>APR</b>	Aprepitant
<b>ASCO</b>	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <i>American Society of Clinical Oncology</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii Medycznych ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>CINV</b>	Nudności i wymioty indukowane chemioterapią ( <i>Chemotherapy induced nausea and vomiting</i> )
<b>CTH</b>	Chemioterapia
<b>DEX</b>	Deksametazon
<b>DOL</b>	Dolasetron
<b>EC</b>	Schemat epirubicyna + cyklofosfamid
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne ( <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>FDA</b>	Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych w Stanach Zjednoczonych ( <i>United States Food and Drug Administration</i> )

<b>GRA</b>	Granisetron
<b>HEC</b>	Chemioterapia o wysokim potencjale emetogennym ( <i>High emetogenic chemotherapy</i> )
<b>IS</b>	Wynik istotny statystycznie
<b>i.v.</b>	Podanie dożylnie ( <i>Intravenous</i> )
<b>MASCC</b>	Międzynarodowe Stowarzyszenie Wspomagającego Leczenia Nowotworów ( <i>Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i> )
<b>MEC</b>	Chemioterapia o średnim potencjale emetogennym ( <i>Moderately emetogenic chemotherapy</i> )
<b>MTC</b>	Metoda porównania pośredniego MTC ( <i>Mixed Treatment Comparison</i> )
<b>NCCN</b>	Narodowa Sieć Referencyjnych Ośrodków Onkologicznych ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NHS Scotland</b>	Płatnik za świadczenia zdrowotne w Szkocji ( <i>National Health Service for Scotland</i> )
<b>NICE</b>	Agencja HTA w Anglii i Walii ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NK-1</b>	Receptor neurokininowy-1
<b>NS</b>	Wynik nieistotny statystycznie
<b>OND</b>	Ondansetron
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds ratio</i> )
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>PAL</b>	Palonosetron
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>p.o.</b>	Podanie doustne ( <i>Per os</i> )
<b>PUO</b>	Polska Unia Onkologii

<b>RAM</b>	Ramosetron
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyk ( <i>Risk Difference</i> )
<b>RINV</b>	Nudności i wymioty indukowane radioterapią ( <i>Radiotherapy induced nausea and vomiting</i> )
<b>Rp</b>	Wydawane z przepisu lekarza ( <i>Prescription medicine</i> )
<b>RTH</b>	Radioterapia ( <i>Radiotherapy</i> )
<b>TRO</b>	Tropisetron
<b>TTS</b>	System transdermalny ( <i>Transdermal therapeutic system</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WLD</b>	Wykaz Leków Dopuszczonych do obrotu na terytorium RP
<b>WLR</b>	Wykaz Leków Refundowanych



# 1. WSTĘP

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie palonosetronu (Aloxi®) stosowanego w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami w profilaktyce nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową (CINV) o silnym (HEC) i umiarkowanym (MEC) działaniu wymiotnym. W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania w profilaktyce CINV w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. wstępną ocenę kliniczną palonosetronu oraz pozostałych opcji terapeutycznych,
5. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego palonosetronu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
6. analizę rekomendacji dotyczących finansowania palonosetronu oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
7. przedstawienie kosztów terapii palonosetronem oraz pozostałymi opcjami terapeutycznymi w warunkach polskich,
8. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać palonosetron w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
9. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie palonosetronu ze środków publicznych.

## 1.2. Uzasadnienie celu analizy

Skuteczna kontrola nudności i wymiotów związanych z chemioterapią jest niezmiernie ważna w procesie terapii pacjentów z chorobą nowotworową. CINV stanowią istotny czynnik wpływający na jakość życia chorych oraz ich chęć do podejmowania i kontynuowania uciążliwej terapii cytotoksycznej (Rozdz. 2.3.2). Palonosetron jest nowoczesnym lekiem przeciwwymiotnym, klasyfikowanym jako tzw. „setron” II generacji (Rozdz. 2.6.1). Na tle pozostałych leków tej grupy wyróżnia się korzystnym profilem bezpieczeństwa kardiologicznego oraz wyższą skutecznością, w szczególności pod względem wpływu na nudności i wymioty w fazie późnej (w okresie 24–120 godz. od chemioterapii). Jest jednogłośnie rekomendowany przez najważniejsze towarzystwa naukowe i organizacje zajmujące się terapią nowotworów, takie jak: ASCO, MASCC/ESMO oraz NCCN (Rozdz. 3). W chwili obecnej z powodu braku refundacji nie jest on dostępny dla pacjentów w Polsce.

## 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. Najczęściej występującymi objawami związanymi z podawaniem chemioterapii są nudności i wymioty typu ostrego, pojawiające się od kilku minut do kilku godzin od momentu zastosowania leczenia. Występują również nudności i wymioty późne, pojawiające się po upływie 24 godz. od rozpoczęcia chemioterapii. [1]

Nasilenie nudności i wymiotów ściśle zależy od potencjału emetogennego 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. 0), 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 roztworu przełykowego, utraty masy ciała, utraty apetytu, odwodnienia, problemów z koncentracją oraz aspiracyjnego zapalenia płuc. [2–8]

### 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). [6, 7]

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*, który znajduje się w pniu mózgu, w dnie komory czwartej, gdzie zlokalizowana jest chemoreceptorowa strefa wyzwalająca (CTZ – *chemoreceptor trigger zone*). [7, 8]

*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]

Ośrodek wymiotny położony jest w pobliżu *area postrema*, ale znajduje się całkowicie wewnątrz bariery krew-mózg. Składa się z szeregu jąder ruchowych. Koordynuje proces wymiotów, otrzymuje i integruje bodźce z różnych źródeł oraz stanowi centrum indukowania wymiotów. [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. [8] Schemat połączeń pomiędzy poszczególnymi strukturami anatomicznymi oraz receptory i neuroprzeźniki odpowiedzialne za wystąpienie nudności i wymiotów przedstawiono poniżej (Rycina 1).

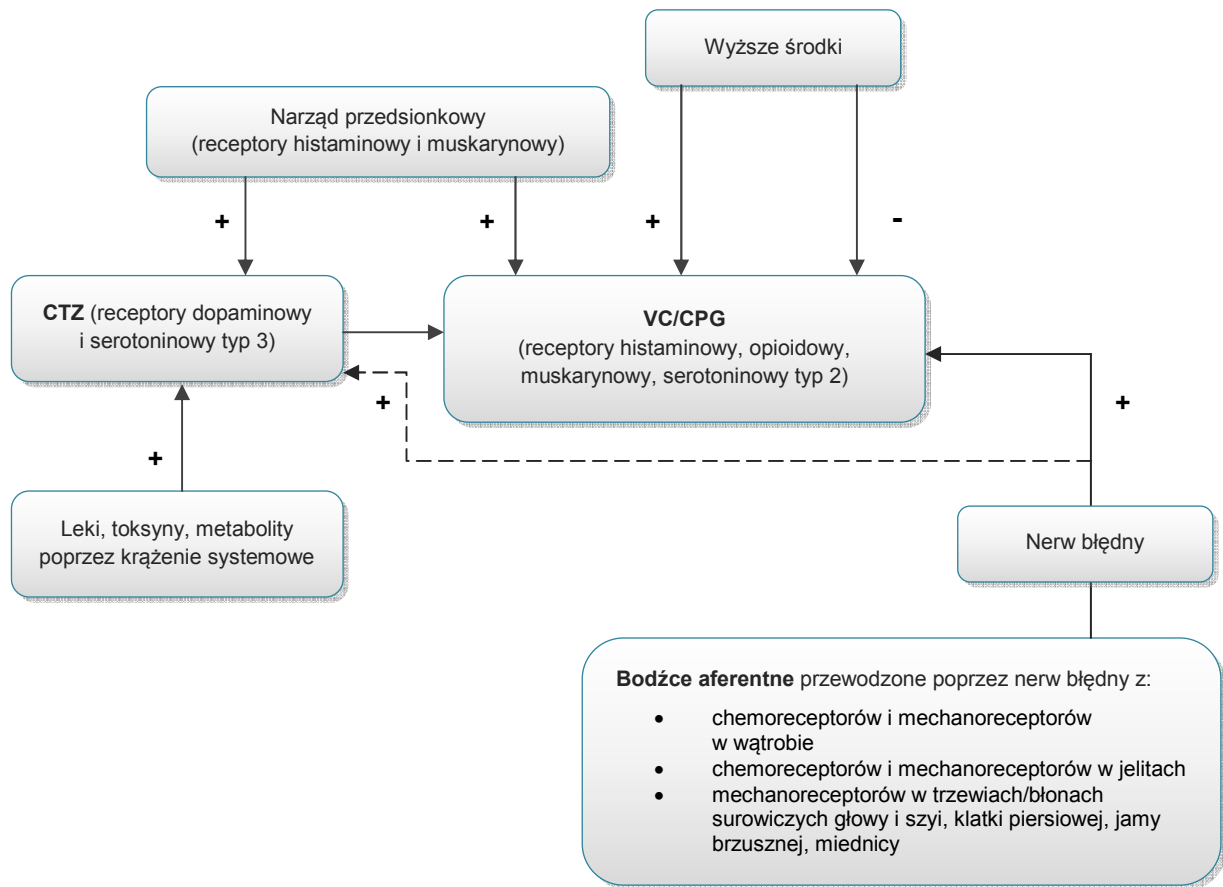
CTZ, zlokalizowany w pniu mózgu (*area postrema*), zawiera głównie receptory serotoninowe typu 3 (5-hydroksytryptamina, 5-HT<sub>3</sub>) oraz dopaminergiczne (D<sub>2</sub>). Ośrodek wymiotny zawiera natomiast receptory histaminowe, muskarynowe, opioidowe i serotoninowe typu 2. [1, 8] Receptory pełnią rolę pośredników w transmisji impulsów do ośrodka wymiotnego przez włókna aferentne. [9–11]

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). [7, 12]

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 i pnia mózgu (*area postrema*), co może prowadzić do wystąpienia nudności i wymiotów. Receptory te mogą być stymulowane przez substancje dostarczane wraz z płynem mózgowo-rdzeniowym lub krwią (mechanizm centralny), bądź w wyniku stymulacji receptorów błony śluzowej gardła i przewodu pokarmowego (mechanizm obwodowy). [1, 9, 13]

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



**Objaśnienia**

- Ustalone drogi przewodzenia bodźców
- - - - - Przypuszczalne drogi przewodzenia bodźców
- Wpływ hamujący
- + Wpływ pobudzający

CTZ – chemoreceptorowa strefa wyzwajająca  
 VC/CPG – ośrodek wymiotny / centralny ośrodek wywołujący wymioty

## 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 pacjentów (wiek i płeć chorego, wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe, spożywanie alkoholu, współistnienie choroby lokomocyjnej, ciąża, indywidualna wrażliwość, uwarunkowania psychologiczne). [1, 2, 14, 15]

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 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 godz. od rozpoczęcia podawania leku i zwykle ustępują po 24 godz. (schematy z użyciem m.in. cisplatyny, antracyklin, dakarbazyny),
- późne – występujące w okresie od 24 godz. 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 [16]; zaobserwowano korelację między CINV typu ostrego i późnego (w wypadku gorszej kontroli dolegliwości typu ostrego ryzyko nasilonych CINV typu opóźnionego jest większe),
- opóźnione – występujące bez wcześniejszych zdarzeń typu ostrego,
- przedłużone – przybierające formę przetrwałą i utrzymujące się nawet przez kilkanaście dni,
- wyprzedzające (przepowiadające) – wymioty występujące bezpośrednio przed planowanym podaniem cytostatyków, głównie u chorych, u których kontrola CINV w trakcie wcześniejszych kursów chemioterapii była nieskuteczna; ryzyko wystąpienia CINV wyprzedzających jest szczególnie wysokie u pacjentów z chorobą lokomocyjną w wywiadzie. [1, 2, 14, 15]

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

- opornego – niecałkowicie opanowane, niezależnie od zastosowania odpowiedniego postępowania profilaktycznego,
- przebijającego – sporadyczne występowanie, niezależnie od wyjściowo obserwowanej względnej skuteczności leków przeciwwymiotnych. [1, 2, 14, 15]

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

**Tabela 1.**  
**Intensywność nudności wg kryteriów WHO [1]**

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

**Tabela 2.**  
**Intensywność wymiotów wg kryteriów WHO [1]**

Stopień I	Stopień II	Stopień III	Stopień IV	Stopień V
1 epizod/24 godz.	2-5 epizodów/24 godz.	≥6 epizodów/24 godz.	>10 epizodów/24 godz.	Śmierć

### 2.3.2. Potencjał emetogeny cytotatyków

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

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

Potencjał emetogeny	Częstość występowania CINV	Leki
<b>Wysoki</b>	> 90% pacjentów	altretamina, cisplatyna > 50 mg/m <sup>2</sup> , cyklofosfamid > 1500 mg/m <sup>2</sup> , dakarbazyna, karmustyna > 250 mg/m <sup>2</sup> , chlormetyna, prokarbazyna (doustnie), streptozotocyna
<b>Średni<sup>a</sup></b>	30%–90% pacjentów	aldesleukina, amifostyna > 300 mg/m <sup>2</sup> , azacytydyna, busulfan > 4 mg/m <sup>2</sup> , cisplatyna < 50 mg/m <sup>2</sup> , cyklofosfamid ≤ 1500 mg/m <sup>2</sup> , cytarabina > 1000 mg/m <sup>2</sup> , daktynomycyna, daunorubicyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd (doustnie), heksametylmelamina, idarubicyna, imatynib, ifosfamid, interleukina-2 > 12–15 mln j./m <sup>2</sup> , irynotekan, lomustyna, melfalan > 50 mg/m <sup>2</sup> , metotreksat 250–1000 mg/m <sup>2</sup> , oksaliplatyna > 75 mg/m <sup>2</sup> , winorelbina (doustnie)
<b>Niski</b>	10%–30% pacjentów	amifostyna ≤ 300 mg/m <sup>2</sup> , cytarabina 100–200 mg/m <sup>2</sup> , doksorubicyna liposomalna, docetaksel, etopozyd, fluorouracyl, gemcitabina, kapecytabina, metotreksat < 250 mg/m <sup>2</sup> , mitoksantron, mitomycyna, pemetreksed, paklitaksel, topotekan, temozolomid
<b>Minimalny</b>	< 10% pacjentów	alemtuzumab, asparaginaza, bewacyzumab, bleomycyna, bortezomib, busulfan (dawki standardowe), cetuksymab, chlorambucil (doustnie), deksrazoksan, erlotinib, fludarabina, gefitinib, hydroksymocznik (doustnie), interferon α, kladrybina, melfalan (doustnie), metotreksat < 50 mg/m <sup>2</sup> , pentostatyna, rytuksymab, tioguanina (doustnie), trastuzumab, winblastyna, windezyna, winkrystyna, winorelbina

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

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

- wiek (leczenie CINV jest skuteczniejsze w grupie chorych w starszym wieku),
- płeć (u kobiet obserwowane jest większe nasilenie CINV niż u mężczyzn przyjmujących ten sam schemat leczenia),
- spożycie alkoholu (powyżej 80 g alkoholu dziennie spożywane przez dłuższy okres czasu zmniejsza prawdopodobieństwo CINV),
- zła odpowiedź na leczenie przeciwwymiotne w trakcie uprzednio stosowanej chemioterapii zwiększa ryzyko CINV przy kolejnych podaniach chemioterapii,
- choroba lokomocyjna w wywiadzie (wyższe ryzyko wystąpienia CINV),
- dobry stan ogólnej wydolności fizycznej i wysoki poziom motywacji do leczenia (mniejsze ryzyko wystąpienia CINV). [1, 2, 14, 15, 17]

## 2.4. Epidemiologia

W istniejącym piśmiennictwie naukowym nie zidentyfikowano polskich ani zagranicznych danych epidemiologicznych (w tym w szczególności współczynników zapadalności) dotyczących pacjentów leczonych chemioterapią o średnim lub wysokim potencjale emetogennym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

			[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

## 2.5. Wpływ na jakość życia

Nudności i wymioty związane z terapią przeciwnowotworową są jednym z głównych czynników negatywnie wpływających na jakość życia pacjentów. W badaniach dotyczących oceny działań niepożądanych chemioterapii są one wskazywane przez pacjentów jako jedne z 5 najpoważniejszych i najbardziej uciążliwych AE (Tabela 5). [20–23]

**Tabela 5.**  
Najbardziej uciążliwe działania niepożądane chemioterapii zdaniem pacjentów

Badanie	N	Uciążliwość AEs				
		1	2	3	4	5
Coates 1983 <sup>a</sup>	99	Wymioty	Nudności	Utrata włosów	Myśli o konieczności przyścia na terapię	Czas zajmowany przez terapię
Griffin 1996 <sup>b</sup>	155	Nudności	Uczucie stałego zmęczenia	Utrata włosów	Wpływ na rodzinę	Wymioty
De Boer-Dennert 1997 <sup>b</sup>	181	Nudności	Utrata włosów	Wymioty	Uczucie stałego zmęczenia	Konieczność przyjmowania zastrzyków
Lindley 1999 <sup>b</sup>	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-HT<sub>3</sub> RA.

b) Po wprowadzeniu do terapii 5-HT<sub>3</sub> RA.

Przed wprowadzeniem do terapii leków przeciwwymiotnych w postaci antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> za najbardziej niepożądany efekt chemioterapii uznawane były wymioty. [20] Wprowadzenie setronów pozwoliło na lepszą kontrolę wymiotów, niemniej jednak, pomimo pewnej poprawy, są one nadal uznawane za jedno z najbardziej dokuczliwych dolegliwości zgłaszanych przez chorych po zastosowaniu chemioterapii. [21–23] Nudności postrzegane są przez pacjentów jako najbardziej dokuczliwe działanie niepożądane chemioterapii, pomimo stosowania leków przeciwwymiotnych. [21–23] W chwili obecnej, podczas powszechnego stosowania setronów, negatywny wpływ nudności na jakość życia oceniany jest przez chorych jako bardziej uciążliwy niż w przypadku wymiotów. [24, 25]

W badaniu przeprowadzonym przez Sun i wsp. w 2005 r wśród wszystkich efektów ubocznych zastosowania chemioterapii pacjenci wskazywali na niekontrolowane objawy CINV jako najmniej preferowany stan zdrowia. Stopień preferencji w tego typu badaniach jest określany przez pacjentów według wizualnej skali analogowej (VAS). Ocena niekontrolowanych objawów CINV była jedną z najniższych, wyższa jedynie od śmierci (gdzie 0 to najmniej preferowany stan zdrowia), niezależnie od faktu czy choroba została pierwszy raz zdiagnozowana, czy też nastąpił jej nawrót. Różne typy CINV (z wyjątkiem umiarkowanych nudności typu późnego bez wymiotów) były w ocenie pacjentów mniej preferowanym stanem niż m.in. dysuria, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, trombocytopenia czy też gorączka neutropeniczna. [26]



Lekarze i pielęgniarki są w stanie trafnie przewidzieć występowanie CINV u swoich pacjentów w przypadku wymiotów i nudności typu ostrego związanych z HEC oraz MEC. Natomiast w przypadku wymiotów i nudności typu późnego związanych z HEC oraz MEC CINV doświadcza znacznie większa liczba pacjentów, niż przewidują to lekarze i pielęgniarki. [27, 28]

**Tabela 6.**  
Częstość występowania CINV związanych z HEC i MEC według pacjentów oraz lekarzy i pielęgniarek [28]

AE	FAZA OSTRA		FAZA PÓŻNA	
	Rzeczywista częstość występowania	Przewidywania lekarzy i pielęgniarek	Rzeczywista częstość występowania	Przewidywania lekarzy i pielęgniarek
<b>HEC</b>				
<b>Nudności</b>	33%	34%	60%	39%
<b>Wymioty</b>	12%	17%	50%	22%
<b>MEC</b>				
<b>Nudności</b>	37%	24%	52%	24%
<b>Wymioty</b>	13%	13%	28%	15%

Pacjent doświadczył nudności, jeżeli w kontekście danego epizodu na 100mm skali VAS zaznaczył  $\geq 5$ 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 kontynuacji chemioterapii. Efektem niekontrolowanych CINV może być niechęć, a nawet całkowita rezygnacja pacjenta z leczenia. [3–5]

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 r. [33] 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. Spośród nich 63,2% skutkowało hospitalizacją. Nudności i wymioty znalazły się na czwartym miejscu wśród najczęstszych przyczyn zgłaszania się do oddziałów ratunkowych pacjentów z dolegliwościami spowodowanymi przez chorobę nowotworową i były odpowiedzialne za 2 543 wizyty (6,7%). Częściej obserwowano jedynie duszność lub niewydolność oddechową (12,5%), ból w okolicy brzucha (8,1%) oraz ogólne złe samopoczucie (6,8%).

## 2.6. Interwencje stosowane w leczeniu CINV

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

- antagonisty receptora serotoniny 5-HT<sub>3</sub>,
- antagonisty receptora dopaminowego,

- leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora NK1,
- kortykosteroidy,
- inne (pochodne benzodiazepiny, haloperidol, droperidol, pochodne fenotiazyny).

### 2.6.1. Antagoniści receptora serotoninowego

Przedstawicielami antagonistów receptora serotoninowego 5-HT<sub>3</sub> (5-HT<sub>3</sub> RA) są: ondansetron, tropisetron, dolasetron oraz granisetron, zaliczane do tzw. setronów I generacji oraz palonosetron określany jako preparat II generacji. Leki z grupy 5-HT<sub>3</sub> RA hamują nudności i wymioty związane z działaniem serotonininy uwalnianej w jelicie cienkim przez leki cytostatyczne i radioterapię poprzez blokowanie receptorów 5-HT<sub>3</sub> zlokalizowanych centralnie, w obszarze strefy wyzwalającej (*trigger zone*) na dnie komory IV, oraz obwodowo w zakończeniach nerwu błędnego i w splocie śródcieniowym przewodu pokarmowego. Podawane są w postaci dożylniej, doustnej lub doodbytniczej. [1, 8]

Setrony I generacji nie różnią się znacząco pomiędzy sobą w zakresie budowy chemicznej i parametrów farmakokinetycznych. Strukturalnie przypominają one serotoninę, ponieważ głównym elementem ich budowy jest pierścień indolowy podstawiony w pozycji 3. Struktura palonosetronu bazuje natomiast na skondensowanym układzie trójpierścieniowym przyłączonym do chinuklidyny. Sprawia to, że palonosetron w porównaniu z pozostałymi 5-HT<sub>3</sub> RA posiada odmienne właściwości fizykochemiczne, czego rezultatem jest odmienny profil kliniczny (Tabela 7; [16, 29–31]).

Na tle pozostałych 5-HT<sub>3</sub> RA palonosetron wyróżnia się dłuższym czasem półtrwania oraz większym powinowactwem receptorowym. [31] Od setronów I generacji odróżnia go ponadto sposób interakcji z receptorem 5-HT<sub>3</sub>. W tym kontekście najbardziej istotny jest brak aktywacji dodatkowych szlaków sygnałowych, przede wszystkim szlaku sygnałowego receptora NK1, który odgrywa główną rolę w mechanizmie powstawania nudności typu późnego. [1, 16] Ponadto palonosetron jako jedyny lek z grupy 5-HT<sub>3</sub> RA powoduje internalizację receptora, dzięki czemu stopniowo zmniejsza się liczba cząsteczek receptora serotonininy na powierzchni komórki. [16, 30, 31]

Obecność palonosetronu blokuje wapniowe kanały jonowe, dzięki czemu może osłabiać przekazywanie sygnału przez komórki nerwowe. W związku z takim mechanizmem działania palonosetron może być rozważany jako odwrotny agonista serotonininy, tj. związek, który poprzez związanie z receptorem powoduje działanie odwrotne do właściwego neuroprzekaźnika. Powyższego efektu nie obserwowano podczas stosowania setronów I generacji, które są określane jako antagoniści serotonininy, tj. związki, które po związaniu z receptorem nie wyzwalają jego aktywności wewnętrznej, w związku z czym ich działanie polega wyłącznie na blokowaniu aktywności naturalnych neuroprzekaźników. [29, 32]

Leki z grupy 5-HT<sub>3</sub> RA uznawane są przez liczne zalecenia standaryzacyjne (m.in. ASCO, NCCN) za leki pierwszego rzutu w leczeniu nudności i wymiotów indukowanych chemioterapią o umiarkowanym i wysokim potencjale emetogennym. [1, 2, 14, 15].

**Tabela 7.**  
**Porównanie właściwości antagonistów receptora serotoniny 5-HT<sub>3</sub> [16, 29–31]**

Lek	Czas półtrwania [godz.]	Powinowactwo [-log(Ki)]	Antagonizm allosteryczny	Wzrost powinowactwa po związaniu liganda	Internalizacja receptora	Aktywacja dodatkowych szlaków sygnałowych
Palonosetron	40,0	10,45	Tak	Tak	Tak	Nie
Ondansetron	4,0	8,39	Nie	Nie	Nie	Tak
Granisetron	9,0	8,91	Nie	Nie	Nie	Tak
Dolasetron	7,3	7,60	bd	bd	bd	bd
Tropisetron	8,0	8,81	bd	bd	bd	bd

Ki – stała wiązania

### 2.6.2. Antagoniści receptora NK-1

Do tej grupy terapeutycznej należy aprepitant, będący lekiem hamującym wiązanie substancji P z receptorem NK1. Pobudzenie receptora NK1 najprawdopodobniej odpowiada za pojawianie się nudności późnych. Lek ten stanowi uzupełnienie w stosunku do innych leków przeciwwymiotnych, szczególnie w przypadku leczenia nudności późnych. W chwili obecnej dopuszczony do obrotu jest także fosaprepitant, będący prolekiem aprepitantu podawanym w formie dożylniej. [1, 33, 34]

### 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 D<sub>2</sub> oraz obwodowego receptora 5-HT<sub>4</sub>, a w mniejszym stopniu 5-HT<sub>3</sub>. Prawdopodobnie zmniejsza również napięcie błony mięśniowej odźwiernika i dwunastnicy. Metoklopramid nie wpływa na wydzielanie żołądkowe, wątrobowe, trzustkowe ani na motorykę pęcherzyka żółciowego. [32, 33]

### 2.6.4. Kortykosteroidy

Doświadczenie kliniczne wskazuje, że terapia skojarzona deksametazonem oraz innymi lekami przeciwwymiotnymi zwiększa ich skuteczność, szczególnie w przypadku wymiotów późnych, a zatem kiedy skuteczność leków pierwszego rzutu jest mocno ograniczona. Ze względu na krótki okres podawania kortykosteroidów w ramach leczenia przeciwwymiotnego, typowe dla nich działania niepożądane nie mają istotnego znaczenia klinicznego. [9]

### 2.6.5. Inne leki

- Pochodne benzodiazepiny – wykazują niewielką skuteczność w leczeniu CINV, ale ze względu na działanie uspokajające mogą mieć zastosowanie w przypadku wymiotów typu wyprzedzającego

oraz przedłużonego. W terapii skojarzonej z metoklopramidem zmniejszają ryzyko i nasilenie objawów niepożądanych tego leku. [1, 9]

- Haloperidol i droperidol – leki te są mniej aktywne w leczeniu nudności i wymiotów niż metoklopramid, a ich właściwości przeciwwymiotne wiążą się z blokowaniem receptora D2. [9]
- Pochodne fenotiazyny – rola leków z tej grupy jest ograniczona ze względu na ich niewielkie działanie przeciwwymiotne. [1]

## 2.6.6. Postępowanie ratunkowe

Wszystkie opisane w powyższych rozdziałach leki (Rozdz. 2.6.1–2.6.5) można stosować w ramach postępowania ratunkowego w przypadku niepowodzenia terapii zapobiegawczej. Podstawową zasadą leczenia ratunkowego jest podanie leku o odmiennym mechanizmie działania niż ten, który zastosowano w ramach profilaktyki CINV. [1] Najważniejsze zasady leczenia ratunkowego przedstawiono w Tabeli 8.

W przypadku wystąpienia niekontrolowanych CINV istotnie obniżających jakość życia, które mogą pojawić się w przebiegu terapii CTH o charakterze paliatywnym rozwiązaniem może być zastosowanie CTH o niższym potencjale emetogennym. [1]

**Tabela 8.**  
**Zasady dotyczące postępowania ratunkowego po niepowodzeniu terapii profilaktycznej [1]**

Potencjał emetogenny CTH	Zalecenia
Niski	Antagoniści receptora serotoninowego 5-HT <sub>3</sub>
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. ANALIZA WYTYCZNYCH

W drodze niesystematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano i uznano za aktualne 4 opracowania zawierające zalecenia dotyczące profilaktyki oraz terapii nudności i wymiotów w trakcie chemioterapii (CINV). Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w profilaktyce i terapii CINV

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Polska Unia Onkologii (PUO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych	2011	[1]
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Profilaktyka i terapia CINV oraz RINV	2011	[2]
Multinational Association of Supportive Care in Cancer i European Society for Medical Oncology (MASCC/ESMO)	Profilaktyka i terapia CINV	2011	[15]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Profilaktyka i terapia CINV, RINV oraz wymiotów wyprzedzających	2012	[14]

We wszystkich opracowaniach zasady postępowania zostały przedstawione z uwzględnieniem potencjału emetogennego stosowanej chemioterapii. Wyróżnia się 4 stopnie ryzyka nudności i wymiotów, w zależności od odsetka pacjentów, u których mogą wystąpić objawy:

- wysokie (>90% pacjentów),
- średnie (30%–90% pacjentów),
- niskie (10%–30% pacjentów),
- minimalne (<10% pacjentów).

#### 3.1. Zalecenia ogólne

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują trzy podstawowe grupy leków stosowane w CINV, do których należą:

- antagoniści receptora 5-HT<sub>3</sub> (tzw. setrony),
- antagoniści receptora NK-1,
- kortykosteroidy.

Do grupy **antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub>** należą: palonosetron, ondansetron, granisetron, tropisetron, ramisetron i dolasetron. Leki te charakteryzują się skutecznością w zakresie zapobiegania nudnościom i wymiotom typu ostrego występującym po CTH o wysokim (HEC) oraz średnim potencjale emetogennym (MEC). Ich aktywność nie jest uzależniona od rodzaju leku cytotoksycznego.

Nie różni się także w zależności od drogi podania leku oraz schematu jego dawkowania. Poszczególni przedstawiciele grupy setronów mają zbliżony profil skuteczności i bezpieczeństwa. Wyjątek stanowi palonosetron, który charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania oraz większym powinowactwem do receptora 5-HT<sub>3</sub>, w związku z czym wykazuje również skuteczność w zapobieganiu objawom typu późnego. Dzięki temu zaliczany jest do antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> II generacji. [1, 14]

Do grupy **antagonistów receptora NK-1** należą aprepitant i fosaprepitant. Fosaprepitant jest prolekiem aprepitantu. Preparaty te charakteryzują się skutecznością przede wszystkim w odniesieniu do nudności i wymiotów typu późnego. [1, 14]

**Kortykosteroidami** najczęściej stosowanymi w praktyce klinicznej są deksametazon i metyloprednizolon. Dodanie kortykosteroidu do innego leku przeciwwymiotnego zwiększa skuteczność terapii, ponadto wykazano skuteczność tej grupy leków w przypadku nudności i wymiotów typu późnego. Siła działania kortykosteroidów jest zależna od dawki i osiąga efekt maksymalny na poziomie 20 mg deksametazonu. [1]

Innymi lekami o działaniu uzupełniającym w terapii CINV są:

- antagoniści receptora D<sub>2</sub> (metoklopramid),
- pochodne fenotiazyny (prochlorperazyna, chlorpromazyna),
- pochodne butyrofenonu (droperidol),
- leki przeciwhistaminowe,
- benzodiazepiny (klonazepam).

W wytycznych PUO 2011 oraz NCCN 2012 przedstawione zostały ogólne zasady postępowania w prewencji CINV, do których należą:

- ocena stopnia emetogennego planowanej CTH zgodnie z zasadą, według której stopień ryzyka wyznacza lek o najwyższym potencjale emetogennym. Niektóre leki w przypadku ich skojarzenia mogą mieć działanie supradektywne;
- stosowanie leczenia profilaktycznego przynajmniej przez okres trwania ryzyka CINV, które utrzymuje się po podaniu ostatniej dawki przez 3 dni w przypadku zastosowania CTH o wysokim potencjale emetogennym oraz przez 2 dni w przypadku CTH o średniej emetogenności;
- dobór odpowiedniej terapii przeciwwymiotnej powinien być dokonany na podstawie potencjału emetogennego CTH, indywidualnej charakterystyki chorego oraz działań niepożądanych leków przeciwwymiotnych;
- uwzględnienie najniższych skutecznych dawek w przypadku skojarzonej terapii przeciwwymiotnej;
- preferowane są leki podawane drogą doustną;
- odstępianie lub zmniejszenie dawki kortykosteroidów, w przypadku gdy są stosowane w ramach CTH lub gdy w leczeniu przeciwwymiotnym jest stosowany aprepitant;

- ocena skuteczności leczenia przeciwwymiotnego po każdym cyklu CTH z uwzględnieniem możliwości wystąpienia nudności i wymiotów z innej przyczyny (np.: niedrożność przewodu pokarmowego, uszkodzenie wątroby, przerzut w OUN lub wątrobie, itp.);
- zastosowanie leczenia ratunkowego w sytuacji, gdy leczenie zapobiegawcze I linii jest nieskuteczne.

## 3.2. Zalecenia szczegółowe

### 3.2.1. Zalecenia Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2011 r.

W przypadku chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym PUO zaleca stosowanie terapii skojarzonej z uwzględnieniem:

- 5-HT<sub>3</sub> RA (dolasetronu, granisetronu, ondansetronu, tropisetronu lub palonosetronu) w 1. dniu terapii,
- kortykosteroidu (deksametazonu lub metyloprednizolonu) od 1. do 4. dnia terapii,
- antagonisty receptora NK-1 (aprepitantu) od 1. do 3. dnia terapii.

Nie jest wskazana eskalacja dawki oraz przedłużanie czasu stosowania leków przeciwwymiotnych ponad wartości zalecane. Powtarzane stosowanie antagonisty 5-HT<sub>3</sub> w kolejnych dniach terapii jest uzasadnione wyłącznie w przypadku podawania CTH frakcjonowanej. Wytyczne podkreślają, że pełna kontrola dolegliwości jest najbardziej prawdopodobna w odniesieniu do wymiotów typu ostrego. Trudniej jest osiągnąć kontrolę nudności typu ostrego oraz nudności i wymiotów typu późnego. Właściwa kontrola dolegliwości typu ostrego jest niezmiernie ważna, ponieważ jej osiągnięcie warunkuje brak epizodów typu późnego u 75% chorych.

W ramach profilaktyki CINV w przypadku chemioterapii o średnim potencjale emetogennym rekomendowane jest stosowanie terapii złożonej z:

- 5-HT<sub>3</sub> RA (dolasetronu, granisetronu, ondansetronu, tropisetronu lub palonosetronu) w 1. dniu terapii,
- kortykosteroidu (deksametazonu lub metyloprednizolonu) od 1. do 4. dnia terapii.

Dodatkowo opcjonalne jest dodanie leku z grupy benzodiazepin, metoklopramidu lub chlorpemazyny. Terapię złożoną z antracyklin (doksorubicyny lub epirubicyny) i cyklofosfamidu należy traktować jak terapię o wysokim potencjale emetogennym. Większość schematów CTH o średnim potencjale emetogennym charakteryzuje się względnie wysokim ryzykiem nudności i wymiotów typu ostrego, natomiast prawdopodobieństwo wystąpienia dolegliwości późnych jest wyraźnie niższe.

W przypadku CTH o niskim potencjale emetogennym rekomendowane jest stosowanie kortykosteroidu i/lub metoklopramidu w dniu podania CTH. Podczas stosowania CTH o minimalnym

potencjale emetogennym wytyczne PUO 2011 nie zalecają stosowania profilaktyki za pomocą leków przeciwwymiotnych. Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania leków przedstawia Tabela 10.

W przypadku wystąpienia nudności i wymiotów wyprzedzających (występujących przed kolejnym zastosowaniem CTH) klasyczne leki przeciwwymiotne są nieskuteczne. U pacjentów, u których występują tego typu nudności i wymioty wytyczne rekomendują zastosowanie leków uspokajających lub psychoterapii. W wytycznych PUO 2011 zawarto również zalecenia dotyczące postępowania w sytuacji, gdy terapia zapobiegająca nudnościom i wymiotom okazała się nieskuteczna. Podstawową zasadą jest zastosowanie leków o odmiennym mechanizmie działania (np.: inhibitorów 5-HT<sub>3</sub> w przypadku CTH o niskim potencjale emetogennym, aprepitantu w przypadku CTH o średnim potencjale emetogennym). Alternatywne postępowanie w przypadku CTH o wysokim potencjale emetogennym jest trudne ze względu na zastosowanie najbardziej aktywnych leków przeciwwymiotnych w pierwszej kolejności. Wytyczne nie zalecają zmiany dawkowania ani wydłużenia czasu trwania terapii, która okazała się nieskuteczna. Natomiast rekomendowana jest zmiana setronu na inny, o odmiennych właściwościach farmakokinetycznych (np. palonosetron zamiast ondansetronu), dodanie uzupełniających leków przeciwwymiotnych, frakcjonowanie CTH (w przypadku cisplatyny) lub zastosowanie CTH o niższym potencjale emetogennym (w przypadku leczenia paliatywnego).

**Tabela 10.**  
Dawkowanie i schemat stosowania podstawowych leków przeciwwymiotnych wg wytycznych PUO 2011

Lek	Najczęstsze dawkowanie	Schemat podawania
<b>Antagoniści receptora 5-HT<sub>3</sub></b>		
<b>Dolasetron</b>	100 mg lub 1,8 mg/kg i.v.	1 godz. przed CTH
	100 mg p.o.	1 godz. przed CTH
<b>Granisetron</b>	1 mg lub 0,01 mg/kg i.v.	1 godz. przed CTH
	2 mg p.o.	1 godz. przed CTH
<b>Ondansetron</b>	8 mg lub 0,15 mg/kg i.v.	1 godz. przed CTH
	8 mg p.o.	co 8–12 godz.
<b>Tropisetron</b>	5 mg i.v.	1 godz. przed CTH
	5 mg p.o.	1 godz. przed CTH
<b>Palonosetron</b>	0,25 mg i.v.	1 godz. przed CTH
<b>Antagoniści receptora NK-1</b>		
<b>Aprepitant</b>	125 mg p.o.	1 godz. przed CTH
	80 mg p.o.	w dniach 2. i 3.
<b>Kortykosteroidy</b>		
<b>Deksametazon</b>	8–12 mg i.v.	0,5–1 godz. przed CTH
	8 mg p.o.	w dniach 2.–4.
<b>Metylprednizolon</b>	40–125 mg i.v.	1 godz. przed CTH



### 3.2.2. Zalecenia American Society of Clinical Oncology (ASCO) z 2011 r.

W przypadku CTH o wysokim potencjale emetogennym wytyczne ASCO 2011 zalecają stosowanie terapii złożonej z trzech leków przeciwwymiotnych o odmiennych mechanizmach działania, do których należą:

- 5-HT<sub>3</sub> RA (dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron, palonosetron lub ramosetron) w 1. dniu terapii,
- kortykosteroid (deksametazon) od 1. do 3. lub 4. dnia terapii,
- antagonistę receptora NK-1: aprepitant od 1. do 3. dnia terapii lub fosaprepitant w 1. dniu terapii.

Należy zaznaczyć, że wg wytycznych ASCO 2011 do wysokoemetogenicznej CTH zaliczane są także schematy złożone z antracykliny i cyklofosfamidu.

Postępowanie w przypadku CTH o średnim potencjale emetogennym polega na stosowaniu terapii złożonej z palonosetronu i deksametazonu. W sytuacji, gdy palonosetron nie jest dostępny, innymi zalecanymi setronami są granisetron lub ondansetron. Dodatkowo wytyczne wskazują na opcjonalne dodanie aprepitantu do wyżej wymienionego schematu – w takiej sytuacji każdy z 5-HT<sub>3</sub> RA jest odpowiedni.

W przypadku CTH o niskim potencjale emetogennym wytyczne ASCO 2011 zalecają zastosowanie pojedynczej dawki deksametazonu w dniu CTH. Nie jest rekomendowane stosowanie profilaktyki przeciwwymiotnej w przypadku CTH o minimalnym potencjale emetogennym.

Wytyczne ASCO 2011 wskazują również na możliwość dodania do wyżej wymienionych schematów terapeutycznych uzupełniających leków przeciwwymiotnych, takich jak lorazepam czy difenhydramina. Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania leków przedstawia Tabela 11.

**Tabela 11.**  
**Dawkowanie i schemat stosowania podstawowych leków przeciwwymiotnych wg wytycznych ASCO 2011**

Lek	Dawkowanie	Schemat podawania	
<b>Wysoki potencjał emetogenny</b>			
<b>Antagoniści receptora 5-HT<sub>3</sub></b>	Dolasetron	100 mg p.o.	w dniu CTH
	Granisetron	p.o.: 2 mg; i.v.: 1 mg lub 0,01 mg/kg m.c..	w dniu CTH
	Ondansetron	p.o.: 8 mg 2x/dobę; i.v.: 8 mg lub 0,15 mg/kg m.c.	w dniu CTH
	Tropisetron	p.o.: 5 mg; i.v.: 5 mg i.v.	w dniu CTH
	Palonosetron	p.o.: 0,5 mg; i.v.: 0,25 mg i.v.	w dniu CTH
	Ramosetron	0,3 mg i.v.	w dniu CTH
<b>Antagoniści receptora NK-1</b>	Aprepitant	125 mg p.o.	w dniu CTH
		80 mg p.o.	w dniu 2. i 3.
	Fosaprepitant	150 mg i.v.	w dniu CTH

Lek		Dawkowanie	Schemat podawania
Kortykosteroidy	Deksametazon	12 mg p.o lub i.v.	w dniu CTH
		8 mg p.o. lub i.v.	w dniu 2. i 3. lub 2.–4.
<b>Średni potencjał emetogenny</b>			
Antagoniści receptora 5-HT3	Palonosetron	p.o.: 0,5 mg; i.v.: 0,25 mg	w dniu CTH
Kortykosteroidy	Deksametazon	8 mg p.o. lub i.v.	w dniach 1.–3.
<b>Niski potencjał emetogenny</b>			
Kortykosteroidy	Deksametazon	8 mg p.o. lub i.v.	w dniu CTH

### 3.2.3. Zalecenia Multinational Association of Supportive Care in Cancer i European Society for Medical Oncology (MASCC/ESMO) z 2011 r.

Podobnie jak w przypadku wytycznych PUO 2011 oraz ASCO 2011, wytyczne MASCC/ESMO 2011 w CTH o wysokim potencjale emetogennym zalecają stosowanie terapii złożonej z:

- 5-HT3 RA (dolasetronu, granisetronu, ondansetronu, tropisetronu lub palonosetronu) w 1. dniu terapii,
- kortykosteroidu (deksametazonu) od 1. do 3. lub 4. dnia terapii,
- antagonisty receptora NK-1: aprepitant od 1. do 3. dnia terapii lub fosaprepitantu w 1. dzień terapii.

W przypadku stosowania CTH o średnim ryzyku wystąpienia CINV wytyczne rekomendują stosowanie palonosetronu w skojarzeniu z deksametazonem. Zalecenia te nie dotyczą sytuacji, w której pacjenci stosują CTH złożoną z antracyklin i cyklofosfamidu (terapię tę należy traktować jako CTH o wysokim potencjale emetogennym).

W prewencji CINV u pacjentów, u których planowane jest zastosowanie CTH o niskim potencjale emetogennym, zalecanymi lekami przeciwwymiotnymi są deksametazon, 5-HT3 RA lub antagonisty receptorów dopaminowych (metoklopramid). Profilaktyka przeciwwymiotna w przypadku CTH o minimalnym potencjale emetogennym nie jest rekomendowana przez wytyczne MASCC/ESMO 2011.

W przypadku stosowania wielodniowej CTH za pomocą cisplastyny zaleca się stosowanie antagonistów receptora 5-HT3 w terapii skojarzonej z deksametazonem. Rekomendowany czas trwania terapii setronami wynosi 5 dni, z wyjątkiem palonosetronu, który należy stosować w 1., 3. oraz 5. dniu.

W wytycznych MASCC/ESMO 2011 zawarto również zalecenia dotyczące postępowania w sytuacji wystąpienia CINV wyprzedzających. W takim przypadku zalecana jest terapia behawioralna, m.in.: trening relaksacji, systematyczna desensytyzacja i hipnoza. Spośród leków, jedyne zalecane

przez wytyczne są preparaty z grupy benzodiazepin. Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania leków przedstawia Tabela 12.

**Tabela 12.**  
**Dawkowanie i schemat stosowania podstawowych leków przeciwwymiotnych wg wytycznych MASCC/ESMO 2011**

Lek	Dawkowanie	Schemat podawania	
<b>Wysoki potencjał emetogenny</b>			
<b>Antagoniści receptora 5-HT3</b>	Dolasetron	100 mg p.o.	w dniu CTH
	Granisetron	p.o.: 2 mg (lub 1 mg); i.v.: 1 mg lub 0,01 mg/kg	w dniu CTH
	Ondansetron	p.o.: 8 mg 2x/dobę; i.v.: 8 mg lub 0,15 mg/kg	w dniu CTH
	Tropisetron	p.o.: 5 mg; i.v.: 5 mg	w dniu CTH
	Palonosetron	p.o.: 0,5 mg i.v.: 0,25 mg	w dniu CTH
<b>Antagoniści receptora NK-1</b>	Aprepitant	125 mg p.o.	w dniu CTH
		80 mg p.o.	w dniu 2. i 3.
	Fosaprepitant	115 mg i.v.	w dniu CTH
<b>Kortykosteroidy</b>	Deksametazon	12 mg p.o. lub i.v.	w dniu CTH
		8 mg p.o. lub i.v.	w dniu 2. i 3. lub 2.–4.
<b>Średni potencjał emetogenny</b>			
<b>Antagoniści receptora 5-HT3</b>	Palonosetron	p.o.: 0,5 mg; i.v.: 0,25 mg	w dniu CTH
<b>Kortykosteroidy</b>	Deksametazon	8 mg p.o. lub i.v.	w dniach 1.–3.
<b>Niski potencjał emetogenny</b>			
<b>Kortykosteroidy</b>	Deksametazon	4–8 mg p.o. lub i.v.	w dniu CTH

### 3.2.4. Zalecenia National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2012 r.

W wytycznych NCCN 2012 zalecenia dotyczące prewencji CINV zostały przedstawione z podziałem na drogę podania CTH (dożylną lub doustną).

Wytyczne NCCN 2012 w przypadku stosowania CTH w podaniu dożylnym o wysokim potencjale emetogennym zalecają terapię złożoną z:

- 5-HT3 RA (dolasetronu, granisetronu, ondansetronu lub palonosetronu) w 1. dniu terapii,
- kortykosteroidu (deksametazonu) od 1. do 4. dnia terapii,
- antagonisty receptora NK-1: aprepitantu od 1. do 3. dnia terapii lub fosaprepitantu w 1. dniu terapii.

Spośród wymienionych antagonistów receptora 5-HT3 wytyczne preferują stosowanie palonosetronu. Należy zaznaczyć, że do wysokoemetogenicnej CTH wg wytycznych NCCN 2012 zaliczane są także schematy AC/EC.

W przypadku CTH i.v. o średnim potencjale emetogennym rekomendowanym schematem postępowania w pierwszym dniu leczenia jest zastosowanie terapii złożonej z:

- 5-HT3 RA: dolasetronu, granisetronu, ondansetronu lub palonosetronu (opcja preferowana),
- kortykosteroidu (deksametazonu).

W przypadku wybranej grupy pacjentów, którzy stosują CTH o średnim ryzyku wystąpienia nudności i wymiotów, a których potencjał emetogeny jest większy niż pozostałych chemioterapeutyków z tej grupy (np.: cisplastyne doksorubicyna, karboplatyna, epirubicyna), do terapii dwuskładnikowej zalecane jest dodanie aprepitantu lub fosaprepitantu. W 2. i 3. dniu po chemioterapii wytyczne zalecają zastosowanie jednej z trzech opcji terapeutycznych: monoterapii 5-HT3 RA I generacji (ondansetron, granisetron lub dolasetron), o ile nie zastosowano palonosetronu w dniu 1., monoterapii deksametazonem lub aprepitantu (z lub bez deksametazonu).

W celu zapobiegnięcia CINV u pacjentów, u których planowane jest zastosowanie CTH i.v. o niskim potencjale emetogennym, zalecane jest stosowanie deksametazonu, metoklopramidu lub prochlorperazyny. Dodatkowo wytyczne wskazują na możliwość dodania do wyżej wymienionych schematów terapeutycznych uzupełniających leków przeciwwymiotnych, takich jak lorazepam, inhibitor pompy protonowej lub bloker receptora H2.

W przypadku CTH w podaniu doustnym o wysokim i średnim potencjale emetogennym wytyczne rekomendują zastosowanie antagonistów receptora 5-HT3 (dolasetronu, granisetronu lub ondansetronu) w monoterapii lub terapii złożonej z lorazepamem, inhibitorem pompy protonowej lub blokerem receptora H2. Natomiast w przypadku CTH p.o. o niskim lub minimalnym potencjale emetogennym zalecane jest stosowanie metoklopramidu, prochlorperazyny lub haloperidonu w monoterapii lub terapii złożonej z lorazepamem, inhibitorem pompy protonowej lub blokerem receptora H2. Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania leków przedstawia Tabela 13.

**Tabela 13.**  
**Dawkowanie i schemat stosowania podstawowych leków przeciwwymiotnych wg wytycznych NCCN 2012**

Lek	Dawkowanie	Schemat podawania	
<b>Wysoki potencjał emetogeny</b>			
<b>Antagoniści receptora 5-HT3</b>	Dolasetron	100 mg p.o. w dniu CTH	
	Granisetron	p.o.: 2 mg o.d. (lub 1 mg b.i.d.) i.v.: 1 mg lub 0,01 mg/kg	w dniu CTH
		3,1 mg/24 godz. w postaci plastrów przezskórnych	24–48 godz. przed CTH max. czas terapii – 7 dni
	Ondansetron	p.o.: 16–24 mg; i.v.: 8–16 mg (max. 32 mg/d)	w dniu CTH
	Palonosetron	0,25 mg i.v.	w dniu CTH
<b>Antagoniści receptora NK-1</b>	Aprepitant	125 mg p.o. w dniu CTH	
	Fosaprepitant	80 mg p.o.	w dniu 2. i 3.
		150 mg i.v.	w dniu CTH
<b>Kortykosteroidy</b>	Deksametazon	12 mg p.o lub i.v. w dniu CTH	

Lek	Dawkowanie	Schemat podawania	
	8–16 mg p.o. lub i.v.	w dniu 2. i 3. lub 2.–4.	
<b>Średni potencjał emetogenny<sup>a</sup></b>			
<b>Antagoniści receptora 5-HT3</b>	Dolasetron Granisetron Ondansetron Palonosetron	Dawkowanie jak w przypadku HEC	w dniu CTH
	Dolasetron	100 mg p.o.	w dniu 2. i 3.
	Granisetron	p.o.: 1–2 mg; i.v.: 0,01 mg/kg	w dniu 2. i 3.
	Ondansetron	p.o.: 16 mg; i.v.: 8-16 mg (max 32 mg/d)	w dniu 2. i 3.
<b>Kortykosteroidy</b>	Deksametazon	12 mg p.o. lub i.v.	w dniu CTH
		8 mg p.o. lub i.v.	w dniu 2. i 3.
<b>Niski potencjał emetogenny</b>			
<b>Kortykosteroidy</b>	Deksametazon	12 mg p.o. lub i.v.	w dniu CTH
<b>Leki uzupełniające</b>	Metoklopramid	10–40 mg p.o. lub i.v.	co 4–6 godz.
	Prochlorperazyna	10 mg p.o. lub i.v.	co 4–6 godz.

a) W niektórych grupach pacjentów można do schematu dodać aprepitant w dawce 125 mg p.o. (1. dzień), 80 mg p.o. w dniach 2. i 3. lub fosaprepitant w dawce 150 mg i.v. (w 1. dniu).

### 3.3. Podsumowanie wytycznych

We wszystkich uwzględnionych wytycznych w przypadku stosowania CTH o wysokim potencjale wymiotnym rekomendowana jest terapia trójlekowa, składająca się z:

- 5-HT3 RA,
- kortykosteroidu,
- antagonisty receptora NK-1.

W wytycznych PUO 2011, ASCO 2011 i MASCC/ESMO 2011 rekomendowane jest stosowanie jednego z wymienionych antagonistów receptora 5-HT3, tj.: palonosetronu, dolasetronu, granisetronu, ondansetronu, tropisetronu (również ramisetronu w wytycznych ASCO 2011). Spośród dostępnych setronów, jedynie wytyczne NCCN 2012 jako preferowaną opcję wskazują palonosetron. Wszystkie z opracowań jako zalecany lek z grupy kortykosteroidów wskazują deksametazon. Z grupy antagonistów receptora NK-1 wskazane jest stosowanie zarówno aprepitantu, jak i fosaprepitantu – jedynie w polskich wytycznych nie zawarto informacji na temat terapii fosaprepitantem.

W przypadku stosowania CTH o średnim potencjale emetogennym wszystkie wytyczne rekomendują terapię dwulekową składającą się z: antagonisty receptora 5-HT3 oraz kortykosteroidu. Większość wytycznych (ASCO 2011, MASCC/ESMO 2011, NCCN 2012) spośród dostępnych setronów zaleca stosowanie palonosetronu, jedynie polskie wytyczne nie wskazują na konkretny lek z tej grupy, co prawdopodobnie wynika z uwarunkowań lokalnych (brak refundacji palonosetronu).

Podczas stosowania CTH o niskim potencjale emetogennym wszystkie wytyczne zalecają stosowanie terapii jednolekowej, zwykle jest to lek z grupy kortykosteroidów (deksametazon) lub inny (m.in.: metoklopramid, prochlorperazyna, klonazepam). Wytyczne MASCC/ESMO 2011 jako jedną z opcji wymieniają również stosowanie inhibitorów receptorów 5-HT3. W żadnym z odnalezionych opracowań nie jest zalecane stosowanie profilaktyki nudności i wymiotów w przypadku CTH o minimalnym potencjale wymiotnym. Podsumowanie najważniejszych zaleceń zawartych w wytycznych przedstawia Tabela 14.

**Tabela 14.**  
Zalecane postępowanie przeciwwymiotne w zależności od potencjału emetogenego CTH

Potencjał emetogeny	Zalecany schemat terapii			
	PUO 2011	ASCO 2011	MASCC/ESMO 2011	NCCN 2012 <sup>a</sup>
<b>Wysoki</b>	5-HT3 RA + DEX + APR	5-HT3 RA + DEX + APR	5-HT3 RA + DEX + APR	5-HT3 RA <sup>c</sup> + DEX + APR
<b>Średni<sup>b</sup></b>	5-HT3 RA + DEX	PAL + DEX	PAL + DEX	5-HT3 RA <sup>c</sup> + DEX
<b>Niski</b>	DEX lub MET lub KLN	DEX	DEX lub 5-HT3 RA lub MET	DEX lub MET lub PRC
<b>Minimalny</b>	BRAK	BRAK	BRAK	BRAK

**5-HT3 RA** – antagonist receptor 5-HT3; **DEX** – deksametazon; **APR** – aprepitant (lub fosaprepitant); **PAL** – palonosetron; **MET** – metoklopramid; **KLN** – klonazepam; **DRA** – antagonist receptor dopaminowego; **PRC** – prochlorperazyna

a) Schemat postępowania w przypadku CTH i.v.

b) Terapię złożoną z antracyklin i cyklofosfamid należy traktować jak terapię o wysokim potencjale emetogennym.

c) Spośród antagonistów receptor 5-HT3 palonosetron jest preferowaną opcją terapeutyczną.

## 4. PALONOSETRON

### Grupa farmakoterapeutyczna [37]

Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom (kod ATC: A 04 AA 05)

### Mechanizm działania [1, 38]

Palonosetron jest wybiórczym antagonistą receptora 5-HT<sub>3</sub>, charakteryzującym się wysokim powinowactwem receptorowym. Ze względu na odmienną strukturę i właściwości fizykochemiczne w porównaniu z pozostałymi setronami został określony jako antagonist receptoru 5-HT<sub>3</sub> II generacji. Szczegółową charakterystykę i porównanie właściwości leków z grupy 5-HT<sub>3</sub> RA przedstawiono w Rozdz. 2.6.1.

### Postać farmaceutyczna [38]

Roztwór do wstrzykiwań (0,25 mg/5 ml) oraz kapsułki miękkie (0,50 mg).

### Wskazania do stosowania [38]

- Zapobieganie ostrym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym u osób dorosłych (roztwór do wstrzykiwań).
- Zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym u osób dorosłych (roztwór do wstrzykiwań, kapsułki).

### Dawkowanie w profilaktyce CINV [38]

- Roztwór do wstrzykiwań: 0,25 mg w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym (tzw. bolusie) na 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii.
- Kapsułki: 0,50 mg w pojedynczym podaniu doustnym na około godzinę przed rozpoczęciem chemioterapii.

### Działania niepożądane [38]

- Działaniami niepożądanymi obserwowanymi często, które uznano za być może lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem palonosetronu, były: bóle głowy, zawroty głowy, biegunka oraz zaparcia.
- W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu do obrotu palonosetronu w postaci roztworu do iniekcji opisywano bardzo rzadkie przypadki reakcji nadwrażliwości i odczynów w miejscu wstrzyknięcia (uczucie pieczenia, twardy naciek, dyskomfort oraz ból).

### **Status rejestracyjny [38–40]**

Palonosetron (produkt leczniczy Aloxi®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd. przez Komisję Europejską dnia 22 marca 2005 r. Pierwsze pozwolenie dotyczyło roztworu do wstrzykiwań. Następnie, 21 stycznia 2010 r. poszerzono pozwolenie o nową postać farmaceutyczną (kapsułki miękkie). Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 23 marca 2010 r. Palonosetron wydawany jest z przepisu lekarza (Rp.).

### **Status refundacyjny w Polsce [41, 42]**

Palonosetron nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych.



## 5. CHARAKTERYSTYKA POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW

### 5.1. Antagoniści receptora 5-HT3 I generacji

Aktualnie polskie zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych (PUO 2011) w profilaktyce CINV rekomendują, oprócz palonosetronu, stosowanie jednego z czterech leków z grupy 5-HT3 RA I generacji: ondansetronu, granisetronu, tropisetronu lub dolasetronu. [1]

#### **Grupa farmakoterapeutyczna [37]**

Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom: ondansetron (A 04 AA 01), granisetron (A 04 AA 02), tropisetron (A 04 AA 03), dolasetron (A 04 AA 04).

#### **Mechanizm działania [32]**

Przedstawione substancje czynne są silnymi, wybiórczymi antagonistami receptora 5-HT3. Preparaty te charakteryzują się podobną skutecznością i są określane jako antagoniści receptora 5-HT3 I generacji.

#### **Wskazania do stosowania [32]**

Zapobieganie i hamowanie nudności i wymiotów pojawiających się w przebiegu chemioterapii lub radioterapii przeciwnowotworowej oraz zapobieganie i hamowanie nudności i wymiotów pooperacyjnych.

**Postać i dawkowanie w profilaktyce CINV** zostały przedstawione w osobnej tabeli (Tabela 15).

#### **Działania niepożądane [32]**

Najczęstszymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi są bóle głowy, zawroty głowy oraz zaparcia. Szczegółowe dane zamieszczono w zestawieniu tabelarycznym (Tabela 15).

#### **Status rejestracyjny [40, 43–45]**

W chwili obecnej dopuszczone do obrotu na terenie RP są ondansetron i granisetron. Oba leki wydawane są z przepisu lekarza (Rp.). Szczegółowe dane zamieszczono w zestawieniu tabelarycznym (Tabela 15).

**Status refundacyjny** został przedstawiony w osobnej tabeli (Tabela 15)

**Tabela 15.**  
**Zestawienie podstawowych informacji na temat antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub>**

Opis	Ondansetron [46–52]	Granisetron [44, 45]	Tropisetron	Dolasetron	
<b>Status rejestracyjny w RP</b>	Dopuszczony do obrotu <sup>a</sup>	Dopuszczony do obrotu <sup>c</sup>	Brak pozwolenia na obrót	Brak pozwolenia na obrót	
<b>Wskazanie rejestracyjne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zapobieganie i hamowanie nudności i wymiotów wywołanych CTH i RTH nowotworów (Zofran).</li> <li>Zapobieganie i leczenie nudności i wymiotów okresu pooperacyjnego (Zofran).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zapobieganie i leczenie ostrych oraz opóźnionych nudności i wymiotów związanych z CTH i RTH u dorosłych (Granergis).</li> <li>Zapobieganie nudnościom i wymiotom wywołanym przez MEC lub HEC stosowaną przez planowany okres 3 do 5 kolejnych dni u pacjentów, u których doustne podawanie leków przeciwwymiotnych jest utrudnione w związku z występowaniem trudności z polykaniem (Sancuso).</li> </ul>	nd	nd	
<b>Postać</b>	Tabletki powlekane (4 mg, 8 mg), syrop (4 mg/5 ml), liofilizat doustny (4 mg, 8 mg), tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej (4 mg, 8 mg), czopki (16 mg), roztwór do wstrzykiwań (4 mg/2 ml, 8 mg/4 ml).	Tabletki powlekane (1 mg, 2 mg), TTS (3,1 mg/24 godz.).	nd	nd	
<b>Dawkowanie w profilaktyce CINV</b>	<b>MEC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>8 mg w powolnym wstrzyknięciu <b>i.v.</b> lub <b>i.m.</b> bezpośrednio przed CTH, a następnie powtórzone <b>p.o.</b> po 12 godz.<sup>b</sup>,</li> <li>8 mg <b>p.o.</b> podane 1 do 2 godz. przed CTH, następnie powtórzone <b>p.o.</b> po 12 godz.,</li> <li>16 mg <b>doodbytniczo</b> podane 1 do 2 godz. przed CTH.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 mg 2 x dziennie lub 2 mg raz dziennie <b>p.o.</b> przez okres 1 tyg. po CTH, pierwsza dawka powinna być przyjęta przed CTH,</li> <li>3,1 mg/24 godz. w postaci <b>TTS</b> rozpoczęte 24–48 godz. przed CTH i zakończone nie wcześniej niż 24 godz. po zakończeniu CTH (max. 7 dni).</li> </ul>	nd	nd
	<b>HEC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>8 mg bezpośrednio przed CTH w powolnym wstrzyknięciu <b>i.v.</b> lub <b>i.m.</b>, opcjonalnie 2-krotnie powtórzone <b>i.v.</b> lub <b>i.m.</b> w odstępach 2 do 4 godz. lub jako następujący po pierwszej dawce stały wlew <b>i.v.</b> z szybkością 1 mg/godz. przez 24 godz.<sup>b</sup>,</li> <li>16 mg bezpośrednio przed CTH we wlewie <b>i.v.</b> trwającym nie krócej niż 15 min.<sup>b</sup>,</li> <li>16 mg <b>doodbytniczo</b> podane 1 do 2 godz. przed CTH.</li> </ul>		nd	nd
	<b>uwagi</b>	W celu zapobiegania nudnościom i wymiotom opóźnionym lub przedłużonym zaleca się zastosowanie OND doustnie lub doodbytniczo po 24 h od rozpoczęcia CTH, a następnie kontynuowanie leczenia przez 5 dni.	x	nd	nd
<b>Najczęstsze działania niepożądane</b>	Ból głowy, uczucie gorąca lub zaczerwienienie, zaparcia, miejscowe uczucie pieczenia po podaniu czopka, odczyny w miejscu wkłucia dożylnego.	Bezsensowność, ból głowy, zaparcia, biegunka.	nd	nd	
<b>Status refundacyjny</b>	Znajduje się w wykazie leków refundowanych [41, 42]	Brak w wykazie leków refundowanych [41, 42]	nd	nd	

a) OND po raz pierwszy dopuszczono do obrotu na terenie RP 7 lipca 1991 r. (produkt leczniczy Zofran; podmiot odpowiedzialny GlaxoSmithKline Export Ltd). [43]

b) W 2012 r. ze względów bezpieczeństwa wprowadzono ograniczenie dawkowania OND, wskazujące na dawkę 16 mg jako najwyższą dopuszczoną do stosowania dożylnego. [52, 55]

c) Nie odnaleziono danych na temat wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu na terenie RP dla GRA; dostępne w chwili obecnej preparaty zostały zarejestrowane: 16 października 2009 r. (produkt leczniczy Granegis; podmiot odpowiedzialny EGIS Pharmaceuticals PLC) oraz 20 kwietnia 2012 r. (produkt leczniczy Sancuso; podmiot odpowiedzialny ProStrakan Ltd).

## 5.2. Antagoniści receptora NK-1

### 5.2.1. Aprepitant

#### Grupa farmakoterapeutyczna [37]

Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom (kod ATC: A 04 AD 12).

#### Mechanizm działania [33]

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

#### Wskazania do stosowania [33]

- Zapobieganie ostrym i późnym nudnościom i wymiotom u osób dorosłych na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej z zastosowaniem cisplatyny, leku o wysokim ryzyku wymiotów (dawki 80 mg, 125 mg i 165 mg).
- Zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym u osób dorosłych (dawki 80 mg, 125 mg i 165 mg).
- Zapobieganie nudnościom i wymiotom po zabiegach chirurgicznych u osób dorosłych (dawka 40 mg).

#### Postać [33]

Kapsułki twarde (40 mg, 80 mg, 125 mg, 165 mg)<sup>1</sup>.

#### Dawkowanie w profilaktyce CINV [33]

Aprepitant należy przyjmować przez 3 dni w skojarzeniu z kortykosteroidem i 5-HT<sub>3</sub> 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 (żadne z wytycznych nie rekomendują takiego schematu).

---

<sup>1</sup> Aktualnie w obrocie znajdują się wyłącznie kapsułki 125 mg i 80 mg.

## Działania niepożądane [33]

Do często zgłaszanych działań niepożądanych należą: zmniejszenie łaknienia, ból głowy, czkawka, zaparcia, niestrawność, uczucie zmęczenia oraz zwiększenie aktywności ALT.

## Status rejestracyjny [33, 40, 56]

Aprepitant (produkt leczniczy Emend®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Ltd przez Komisję Europejską dnia 11 listopada 2003 roku. Aprepitant wydawany jest z przepisu lekarza (Rp.).

## Status refundacyjny w Polsce [41, 42]

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  $>70 \text{ mg/m}^2$ ; 2) profilaktyka wczesnych lub opóźnionych wymiotów (u osób dorosłych) związanych z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu (Tabela 16). Od dnia 1 maja 2013 r. aprepitant będzie również refundowany w ramach Wykazu leków, stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C Wykazu Leków Refundowanych).

Tabela 16.  
Wskazania rejestracyjne oraz wskazania objęte refundacją w Polsce dla produktu leczniczego Emend (125/80 mg).

Typ wskazania	Opis wskazania
<b>Wskazania rejestracyjne [33]</b>	Zapobieganie wczesnym i opóźnionym nudnościom i wymiotom, związanym z przeciwnowotworową chemioterapią u osób dorosłych, z zastosowaniem cisplatyny, leku o wysokim ryzyku wymiotów. Zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z przeciwnowotworową chemioterapią o umiarkowanym ryzyku wymiotów u osób dorosłych.
<b>Wskazania objęte refundacją [41]</b>	Wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny w dawce $>70 \text{ mg/m}^2$ – profilaktyka
<b>Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją [41]</b>	Wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu – profilaktyka

## 5.2.2. Fosaprepitant

### Grupa farmakoterapeutyczna [37]

Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom (kod ATC: A 04 AD 12).

### Mechanizm działania [34]

Fosaprepitant jest prekursorem leku aprepitant i po podaniu dożylnym ulega szybkiemu przekształceniu w aprepitant. Efekt działania farmakologicznego fosaprepitantu przypisuje się aprepitantowi (Rozdz. 5.2.1).

### Wskazania do stosowania [34]

- Zapobieganie wystąpieniu ostrych i późnych nudności oraz wymiotów związanych z chemioterapią nowotworów z zastosowaniem cisplatyny o wysoce emetogennym potencjale u osób dorosłych.
- Zapobieganie wystąpieniu nudności i wymiotów związanych z chemioterapią nowotworów o umiarkowanie emetogennym potencjale u osób dorosłych.

### Postać [34]

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji (150 mg co odpowiada 130,5 mg aprepitantu)<sup>2</sup>.

### Dawkowanie w profilaktyce CINV [34]

Fosaprepitant należy przyjmować w skojarzeniu z kortykosteroidem i 5-HT<sub>3</sub> RA. Zalecana dawka wynosi 150 mg we wlewie dożylnym podawanym w ciągu 20–30 minut w 1. dniu na około 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii.

### Działania niepożądane [34]

Ponieważ fosaprepitant przekształcany jest w aprepitant, należy się spodziewać, że podczas przyjmowania fosaprepitantu mogą wystąpić działania niepożądane związane ze stosowaniem aprepitantu. Działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów przyjmujących fosaprepitant, których nie odnotowano u pacjentów stosujących aprepitant, były:

- zaburzenia naczyniowe (zaczerwienienie twarzy, zakrzepowe zapalenie żył – przeważająco, zakrzepowe zapalenie żył w miejscu wlewu),
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (rumień),
- zaburzenia ogólne i w miejscu podania (rumień, ból, świąd, stwardnienie), natychmiastowe reakcje nadwrażliwości z zaczerwienieniem twarzy, rumieniem i dusznością,

---

<sup>2</sup> Lek niedostępny w obrocie.

- zwiększone ciśnienie krwi.

### **Status rejestracyjny [34, 40]**

Fosaprepitant (produkt leczniczy Ivemend®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Ltd przez Komisję Europejską dnia 11 stycznia 2008 roku na terenie Unii Europejskiej. Fosaprepitant wydawany jest z przepisu lekarza (Rp.).

### **Status refundacyjny w Polsce [41, 42]**

Fosaprepitant nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych.

## **5.3. Kortykosteroidy**

Aktualnie polskie zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych (PUO 2011) w profilaktyce CINV rekomendują doustne lub dożylnie podanie deksametazonu lub dożylnie podanie metyloprednizolonu. Poniższe charakterystyki dotyczą ww. postaci farmaceutycznych kortykosteroidów. [1]

### **5.3.1. Deksametazon**

#### **Grupa farmakoterapeutyczna [37]**

Leki hormonalne do stosowania wewnętrznego (bez hormonów płciowych); kortykosteroidy, leki do stosowania wewnętrznego (kod ATC: H 02 AB 02).

#### **Mechanizm działania [1, 57]**

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.

#### **Wskazania do stosowania [1, 2, 14, 15, 58]**

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.

### **Postać farmaceutyczna [58, 59]**

Roztwór do wstrzykiwań (4 mg/ml) oraz tabletki (0,5 mg, 1 mg).

### **Dawkowanie w profilaktyce CINV**

- 8–12 mg we wstrzyknięciu dożylnym 0,5–1 godz. przed CTH i 8 mg doustnie w dniach 2.–4 [1],
- w przypadku skojarzenia z aprepitantem w HEC: doustnie 12 mg w dniu CTH i 8 mg doustnie w dniach 2.–4. [33]

### **Działania niepożądane [1]**

Typowe działania niepożądane kortykosteroidów mają ograniczone znaczenie w profilaktyce CINV ze względu na krótki okres stosowania.

### **Status rejestracyjny [58, 59]**

Dostępne w chwili obecnej preparaty deksametazonu zostały dopuszczone do obrotu na terenie RP 20 grudnia 1972 r. (produkt leczniczy Pabi-Dexamethason; podmiot odpowiedzialny Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.) oraz 28 sierpnia 1990 r. (produkt leczniczy Dexaven; podmiot odpowiedzialny Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa S.A.). Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano odpowiednio dnia 15 grudnia 2004 r. (Pabi-Dexamethason) oraz 12 maja 2005 r. (Dexaven). Deksametazon wydawany jest z przepisu lekarza (Rp.).

### **Status refundacyjny w Polsce [41, 42]**

- 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, takich jak: 1) premedykacja przed stosowaniem taksanów (docetaksel i paklitaksel) oraz pemetreksedu w ramach chemioterapii nowotworów złośliwych; 2) przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w zawiązku z CTH lub RTH w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi); 3) postępowanie wspomagające u chorych z objawowymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym; 4) wspomaganie leczenia bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory.
- Deksametazon w postaci roztworu do wstrzykiwań (produkt leczniczy Dexaven) nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych, może być stosowany w ramach leczenia szpitalnego.

### **5.3.2. Metylprednizolon**

#### **Grupa farmakoterapeutyczna [37]**

Leki hormonalne do stosowania wewnętrznego (bez hormonów płciowych); kortykosteroidy, leki do stosowania wewnętrznego (kod ATC: H 02 AB 04).

#### **Mechanizm działania [1, 57]**

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.

#### **Wskazania do stosowania [1, 60, 61]**

Aktualne wskazania rejestracyjne metyloprednizolonu dotyczą chorób reagujących na leczenie glikokortykosteroidami. Tylko jeden produkt leczniczy (Solu-Medrol) wśród wskazań rejestracyjnych posiada profilaktykę CINV. Dożylnie podanie metyloprednizolonu zalecane jest przez polskie wytyczne PUO.

#### **Postać [60, 61]**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji (40 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg).

#### **Dawkowanie w profilaktyce CINV**

- 40–125 mg i.v. na 1 godz. przed CTH (wg PUO [1]),
- 250 mg i.v. przez min. 5 min na 1 godz. przed CTH w momencie rozpoczęcia CTH oraz po zakończeniu CTH; w przypadku HEC metyloprednizolon należy podawać przed CTH w połączeniu z odpowiednimi dawkami metoklopramidu lub butyrofenonu (wg ChPL Solu-Medrol [60]).

#### **Działania niepożądane [1]**

Typowe działania niepożądane kortykosteroidów mają ograniczone znaczenie w profilaktyce CINV ze względu na krótki okres stosowania.

#### **Status rejestracyjny [60, 61]**

Produkt leczniczy Solu-Medrol (podmiot odpowiedzialny Pfizer Europe MA EEIG) dopuszczono do obrotu na terytorium Polski 3 stycznia 2008 r. Nie odnaleziono daty dopuszczenia do obrotu produktu



leczniczego Meprelon (podmiot odpowiedzialny Sun-Farm Sp. z o.o). Oba preparaty metyloprednizolonu wydawane są z przepisu lekarza (Rp.).

**Status refundacyjny w Polsce [41, 42]**

Żaden z zarejestrowanych produktów leczniczych metyloprednizolonu do podawania dożylnego nie jest aktualnie refundowany w profilaktyce CINV.

## 6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

Celem wstępnej analizy klinicznej było zidentyfikowanie badań klinicznych oraz wstępna ocena skuteczności palonosetronu (w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem) względem potencjalnych komparatorów, do których należą inne leki z grupy antagonistów receptorów serotoninowych oraz terapia trójlekowa, składająca się z setronu, deksametazonu oraz aprepitantu. Oceniano również skuteczność poszczególnych setronów pomiędzy sobą.

W pierwszej kolejności przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznej w celu zidentyfikowania przeglądów systematycznych dotyczących ocenianych interwencji w prewencji nudności i wymiotów związanych z chemioterapią o średnim (MEC) lub wysokim potencjale emetogennym (HEC). Odnaleziono 5 opracowań, które uznano za najbardziej aktualne:

- Jin 2013 [62], Botrel 2011 [63] oraz Likun 2011 [64] – dotyczące porównania palonosetronu względem 5-HT<sub>3</sub> RA I generacji w prewencji nudności i wymiotów związanych z HEC oraz MEC,
- Billio 2010 [65] – dotyczące porównania poszczególnych 5-HT<sub>3</sub> RA względem siebie w prewencji nudności i wymiotów związanych z HEC,
- Jin 2012 [66] – dotyczące porównania schematu złożonego z aprepitantu, setronu i deksametazonu ze standardową terapią przeciwwymiotną (5-HT<sub>3</sub> RA + DEX) w prewencji nudności i wymiotów związanych z HEC oraz MEC.

Na podstawie ww. przeglądów systematycznych zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne, które następnie uwzględniono we wstępnej analizie klinicznej. Dodatkowo w sposób niesystematyczny doszukano publikacje dotyczące stosowania 5-HT<sub>3</sub> RA w prewencji nudności i wymiotów indukowanych umiarkowanie emetogenną CTH.

Jako niespełniające kryteriów włączenia do wstępnej analizy klinicznej uznano badania przeprowadzone w populacji azjatyckiej (11 RCT), badania, w których stosowano aprepitant w dawkach znacznie wyższych niż zalecane przez wytyczne – 400 mg 1. dnia oraz 300 mg w dniach 2. i 3. (2 RCT) oraz próby kliniczne przeprowadzone w populacji dzieci i młodzieży (1 RCT). W przypadku palonosetronu uwzględniano dane dla dawki zalecanej przez wytyczne, tj. 0,25 mg.

Łącznie do wstępnej analizy klinicznej włączono 22 badania. Szczegółowe dane dotyczące uwzględnionych badań przedstawia Tabela 17.

**Tabela 17.**  
**Badania włączone do wstępnej analizy klinicznej (wyłącznie ramiona uwzględnione w analizie)**

Badanie	Interwencja badana	Komparator I	Komparator II	N	Potencjał emetogenny CTH
Aapro 2006 [67]	PAL(+DEX) <sup>a</sup>	OND(+DEX) <sup>a</sup>	x	445	HEC
Eisenberg 2003 [68]	PAL	DOL	x	380	HEC <sup>b</sup>
Gralla 2003 [69]	PAL	OND	x	374	MEC
Del Favero 1995 [70]	OND	GRA	x	966	HEC
Gebbia 1994 [71]	OND	GRA	x	166	HEC oraz MEC <sup>c</sup>
Gralla 1998 [72]	OND	GRA	x	1054	HEC
Martoni 1996 [73]	OND	GRA	x	124	HEC
Mantovani 1996 [74]	OND	GRA	TRO	117	HEC
Navari 1995 [75]	OND	GRA 10 µg/kg	GRA 40 µg/kg	987	HEC
Spector 1998 [76]	OND	GRA	x	371	HEC
Ruff 1994 [77]	OND 8mg	OND 32mg	GRA	493	HEC
Hesketh 1996 [78]	OND	DOL 1,8 mg/kg	DOL 2,4 mg/kg	609	HEC
Marty 1995 [79]	OND	TRO	x	231	HEC
Audhuy 1996 [80]	GRA	DOL 1,8 mg/kg	DOL 2,4 mg/kg	609	HEC
Chawla 2003 [81]	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	257	HEC
De Witt 2003 [82]	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	164	HEC
Hesketh 2003 [83]	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	519	HEC
Poli-Bigelli 2003 [84]	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	524	HEC
Rapoport 2010 [85]	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	402	HEC oraz MEC <sup>d</sup>
Roila 2009 [86]	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	166	HEC
Schmoll 2006 [87]	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	484	HEC
Warr 2005 [88]	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	857	HEC

a) 67% pacjentów stosowało dodatkowo deksametazon.

b) W badaniu 66% pacjentów stosowało antracykliny w terapii złożonej z cyklofosfamidem, uznane przez wytyczne jako HEC.

c) W publikacji przedstawiono wyniki dla dwóch prób klinicznych MEC oraz HEC.

d) W badaniu wyniki zostały przedstawione w podziale na podgrupę otrzymującą schemat AC, którą zakwalifikowano jako HEC, oraz podgrupę otrzymującą CTH o niższym potencjale emetogennym, którą zakwalifikowano jako MEC.

## 6.1. Chemioterapia o średnim potencjale emetogennym (MEC)

### 6.1.1. Faza ostra (0–24 godz. po podaniu CTH)

#### 6.1.1.1. Całkowita odpowiedź na leczenie

Całkowitą odpowiedź na leczenie w fazie ostrej, zdefiniowaną jako brak wymiotów oraz brak konieczności stosowania leku ratunkowego, raportowano w 2 badaniach RCT, w których stosowano CTH o średnim potencjale emetogennym. Analiza wyników badań dotyczących odpowiedzi na leczenie w fazie ostrej wykazała:

- istotną statystycznie przewagę palonosetronu nad ondansetronem (1 RCT),
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy APR+OND+DEX a OND+DEX (1 RCT).

Szczegółowe wyniki badań przedstawia Tabela 18.

#### **6.1.1.2. Brak wymiotów typu ostrego**

Odsetek pacjentów wolnych od wymiotów w pierwszych 24 godzinach od podania średnioemetogennej CTH raportowano w 4 badaniach RCT. Analiza wyników badań wykazała:

- istotną statystycznie przewagę palonosetronu nad ondansetronem (1 RCT),
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ondansetronem a granisetronem (1 RCT),
- istotną statystycznie przewagę APR+OND+DEX nad OND+DEX (1 RCT).

Szczegółowe wyniki badań przedstawia Tabela 18.

### **6.1.2. Faza późna (24–120 godz. po podaniu CTH)**

#### **6.1.2.1. Całkowita odpowiedź na leczenie**

Całkowitą odpowiedź na leczenie w fazie późnej, zdefiniowaną jako brak wymiotów oraz brak konieczności stosowania leku ratunkowego, raportowano w 2 badaniach RCT. Analiza wyników badań dotyczących odpowiedzi na leczenie w fazie późnej wykazała:

- istotną statystycznie przewagę palonosetronu nad ondansetronem (1 RCT),
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy APR+OND+DEX a OND+DEX (1 RCT).

Szczegółowe wyniki badań przedstawia Tabela 18.

#### **6.1.2.2. Brak wymiotów typu późnego**

Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły wymioty w dniach 2–5 od rozpoczęcia średnioemetogennej CTH, raportowano w 3 badaniach RCT. Analiza wyników badań wykazała:

- istotną statystycznie przewagę palonosetronu nad ondansetronem (1 RCT),
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ondansetronem a granisetronem (1 RCT),
- istotną statystycznie przewagę APR+OND+DEX nad OND+DEX (1 RCT).

Szczegółowe wyniki badań przedstawia Tabela 18.

**Tabela 18.**  
**Wyniki badań klinicznych dla populacji MEC**

Badanie	Interwencja		Wyniki uzyskane w poszczególnych ramionach [n/N (%)]					Istotność statystyczna A vs B
	Ramię A	Ramię B	PAL (+DEX)	OND (+DEX)	GRA (+DEX)	DOL (+DEX)	APR+5-HT3 RA+DEX	
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie (brak wymiotów i brak konieczności stosowania leku ratunkowego) w fazie ostrej</b>								
<b>Gralla 2003</b>	PAL	OND	153/189 (81%)	127/185 (68,6%)	x	x	x	IS
<b>Rapoport 2010 [MEC]</b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	178/202 (88,1%)	x	x	211/226 (93,4%)	NS
<b>Brak wymiotów typu ostrego</b>								
<b>Gralla 2003</b>	PAL	OND	161/189 (85,2%)	132/185 (71,5%)	x	x	x	IS
<b>Gebbia 1994 [MEC]<sup>a</sup></b>	OND	GRA	x	54/78 (69,0%)	54/80 (67,0%)	x	x	NS
<b>Rapoport 2010 [MEC]</b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	185/202 (91,6%)	x	x	218/226 (96,5%)	IS
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie (brak wymiotów i brak konieczności stosowania leku ratunkowego) w fazie późnej</b>								
<b>Gralla 2003</b>	PAL	OND	140/189 (74,1%)	102/185 (55,1%)	x	x	x	IS
<b>Rapoport 2010 [MEC]</b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	140/203 (69,0%)	x	x	172/226 (76,1%)	NS
<b>Brak wymiotów typu późnego</b>								
<b>Gralla 2003</b>	PAL	OND	152/189 (80,4%)	114/185 (61,5%)	x	x	x	IS
<b>Gebbia 1994 [MEC]<sup>a</sup></b>	OND	GRA	x	35/78 (45,0%)	42/80 (52,0%)	x	x	NS
<b>Rapoport 2010 [MEC]</b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	150/203 (73,9%)	x	x	191/226 (84,5%)	IS

a) W badaniu brak wymiotów był raportowany jako odpowiedź na leczenie.

## 6.2. Chemioterapia o wysokim potencjale emetogennym (HEC)

### 6.2.1. Faza ostra (0–24 godz. po podaniu CTH)

#### 6.2.1.1. Całkowita odpowiedź na leczenie

Całkowitą odpowiedź na leczenie w fazie ostrej, zdefiniowaną jako brak wymiotów oraz brak konieczności stosowania leku ratunkowego, raportowano w 12 badaniach RCT. Do analizy włączono również 2 prace, w których odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako brak wymiotów, brak konieczności stosowania leku ratunkowego oraz brak przedwczesnego wycofania się z badania, a także 1 badanie RCT, w którym całkowitą odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako brak nudności lub wymiotów lub występowanie jedynie łagodnych nudności. Analiza wyników badań w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie wykazała:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy palonosetronem i ondansetronem (1 RCT),
- istotną statystycznie przewagę palonosetronu nad dolasetronem (1 RCT),
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ondansetronem i granisetronem (3 RCT),
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ondansetronem i tropisetronem (1 RCT),
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ondansetronem i dolasetronem (1 RCT),
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy granisetronem i dolasetronem (1 RCT),
- istotną statystycznie przewagę APR+OND+DEX nad OND+DEX (7 RCT).

Szczegółowe wyniki badań przedstawia Tabela 19.

#### 6.2.1.2. Brak wymiotów typu ostrego

Odsetek pacjentów, u których nie obserwowano wymiotów w pierwszych 24 godzinach od rozpoczęcia wysokoemetogennej chemioterapii, raportowano w 15 badaniach.

Analiza wyników badań wykazała:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy palonosetronem a ondansetronem (1 RCT),
- istotną statystycznie przewagę palonosetronu nad dolasetronem (1 RCT),
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ondansetronem a granisetronem (6 RCT),
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ondansetronem a tropisetronem (1 RCT),
- istotną statystycznie przewagę APR+OND+DEX nad OND+DEX (6 RCT).

Szczegółowe wyniki badań przedstawia Tabela 19.

## **6.2.2. Faza późna (24–120 godz. po podaniu CTH)**

### **6.2.2.1. Całkowita odpowiedź na leczenie**

Całkowitą odpowiedź na leczenie w fazie późnej, zdefiniowaną jako brak wymiotów oraz brak konieczności stosowania leku ratunkowego, raportowano w 6 badaniach RCT. Do analizy włączono również 1 pracę, w której całkowitą odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako brak wymiotów, brak konieczności stosowania leku ratunkowego oraz brak przedwczesnego wycofania się z badania.

Uzyskane rezultaty wskazują na:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy palonosetronem a ondansetronem (1 RCT),
- istotną statystycznie przewagę palonosetronu nad dolasetronem (1 RCT),
- istotną statystycznie przewagę APR+OND+DEX nad OND+DEX (4 z 5 RCT).

Szczegółowe wyniki badań przedstawia Tabela 19.

### **6.2.2.2. Brak wymiotów typu późnego**

Odsetek pacjentów, u których nie obserwowano wymiotów typu późnego raportowano w 7 badaniach.

Analiza wyników tych badań wykazała:

- istotną statystycznie przewagę palonosetronu nad ondansetronem (1 RCT),
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ondansetronem a granisetronem (2 RCT),
- istotną statystycznie przewagę APR+OND+DEX nad OND+DEX (4 RCT).

Szczegółowe wyniki badań przedstawia Tabela 19.

Tabela 19.  
Wyniki badań klinicznych dla populacji HEC

Badanie	Interwencja		Wyniki uzyskane w poszczególnych ramionach [n/N (%)]						Istotność statystyczna A vs B	
	Ramię A	Ramię B	PAL (+DEX)	OND (+DEX)	GRA (+DEX)	TRO (+DEX)	DOL (+DEX)	APR+ 5-HT3 RA+DEX		
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie (brak wymiotów i brak konieczności stosowania leku ratunkowego) w fazie ostrej</b>										
<b>Aapro 2006</b>	PAL	OND	132/223 (59,2%)	126/221 (57,0%)	x	x	x	x	NS	
<b>Eisenberg 2003<sup>a</sup></b>	PAL	DOL	119/189 (63%)	x	x	x	101/191 (52,9%)	x	IS	
<b>Navari 1995</b>	OND	GRA (10µg/kg)	x	169/331 (51,1%)	154/328 (47,0%)		x	x	x	NS
		GRA (40µg/kg)	x		157/328 (48,0%)		x	x	x	NS
<b>Spector 1998<sup>b</sup></b>	OND	GRA	x	106/184 (57,6%)	95/187 (50,8%)	x	x	x	NS	
<b>Mantovani 1996<sup>c</sup></b>	OND	GRA	x	32/39 (82,1%)	32/38 (84,2%)		x	x	NS <sup>d</sup>	
		TRO	x		x	29/40 (72,5%)	x	x	NS <sup>d</sup>	
<b>Hesketh 1996</b>	OND	DOL (1,8 mg/kg)	x	88/206 (42,7%)	x	x	88/198 (44,4%)	x	NS	
		DOL (2,4 mg/kg)	x		x	x	82/205 (40,0%)	x	NS	
<b>Audhuy 1996</b>	GRA	DOL (1,8 mg/kg)	x	x	72/150 (48,0%)	x	88/163 (54,0%)	x	NS	
		DOL (2,4 mg/kg)	x	x		x	75/161 (47,0%)	x	NS	
<b>Roila 2009<sup>b</sup></b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	72/84 (85,7%)	x	x	x	74/82 (90,2%)	NS <sup>d</sup>	
<b>Chawla 2003</b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	90/126 (71,4%)	x	x	x	109/131 (83,2%)	IS	
<b>Poli-Bigelli 2003</b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	180/263 (68,4%)	x	x	x	216/261 (82,8%)	IS	
<b>Schmoll 2006</b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	191 /241 (79,3%)	x	x	x	213/243 (87,7%)	IS	
<b>de Wit 2003</b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	41/84 (48,8%)	x	x	x	51/80 (63,75%)	IS	
<b>Hesketh 2003</b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	203/260 (78,1%)	x	x	x	231/259 (89,2%)	IS	
<b>Rapoport 2010 [HEC]</b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	148/204 (72,5%)	x	x	x	167/198 (84,3%)	IS	
<b>Warr 2005</b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	293/424 (69,0%)	x	x	x	329/433 (76%)	IS	



Badanie	Interwencja		Wyniki uzyskane w poszczególnych ramionach [n/N (%)]						Istotność statystyczna A vs B
	Ramię A	Ramię B	PAL (+DEX)	OND (+DEX)	GRA (+DEX)	TRO (+DEX)	DOL (+DEX)	APR+ 5-HT3 RA+DEX	
<b>Brak wymiotów typu ostrego</b>									
<b>Aapro 2006</b>	PAL	OND	152/223 (68,2%)	133/221 (60,2%)	x	x	x	x	NS
<b>Eisenberg 2003<sup>a</sup></b>	PAL	DOL	136/189 (72,1%)	x	x	x	112/191 (58,5%)	x	IS
<b>Del Favero 1995<sup>e</sup></b>	OND	GRA	x	383/483 (79,3%)	386/483 (79,9%)	x	x	x	NS
<b>Gebbia 1994<sup>e</sup> [HEC]</b>	OND	GRA	x	44/84(52%)	40/82 (49%)	x	x	x	NS
<b>Gralla 1998</b>	OND	GRA	x	349/520 (67,13%)	327/534 (61,2%)	x	x	x	NS <sup>f</sup>
<b>Martoni 1996</b>	OND	GRA	x	43/58 (74%)	50/66 (76%)	x	x	x	NS
<b>Navari 1995</b>	OND	GRA (10 µg/kg)	x	169/331 (51%)	154/328 (47%)	x	x	x	NS
		GRA (40µg/kg)	x		157/328 (48%)	x	x	x	NS
<b>Ruff 1994<sup>e</sup></b>	GRA	OND (32 mg)	x	82/160 (51%)	95/169 (56%)	x	x	x	NS
		OND (8 Mg)	x	97/164 (59%)		x	x	x	NS
<b>Marty 1995</b>	OND	TRO	x	74/114 (65%)	x	63/117 (54%)	x	x	NS <sup>g</sup>
<b>Chawla 2003</b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	92/126 (73%)	x	x	x	114/131 (87%)	IS
<b>Poli-Bigelli 2003</b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	181/263 (69%)	x	x	x	219/261 (84%)	IS
<b>Schmoll 2006</b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	194/241 (80,5%)	x	x	x	216/243 (88,9%)	IS
<b>Hesketh 2003</b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	206/260 (79,3%)	x	x	x	234/260 (90%)	IS
<b>Rapoport 2010 [HEC]</b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	155/204 (76,0%)	x	x	x	172/198 (86,9 %)	IS
<b>Warr 2005</b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	326/424 (77%)	x	x		381/433 (88%)	IS

Badanie	Interwencja		Wyniki uzyskane w poszczególnych ramionach [n/N (%)]						Istotność statystyczna A vs B
	Ramię A	Ramię B	PAL (+DEX)	OND (+DEX)	GRA (+DEX)	TRO (+DEX)	DOL (+DEX)	APR+ 5-HT3 RA+DEX	
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie (brak wymiotów i brak konieczności stosowania leku ratunkowego) w fazie późnej</b>									
<b>Aapro 2006</b>	PAL	OND	101/223 (45,3%)	86/221 (38,9%)	x	x	x	x	NS
<b>Eisenberg 2003<sup>a</sup></b>	PAL	DOL	102/189 (54,0%)	x	x	x	74/191 (38,7%)	x	IS
<b>Roila 2009<sup>b</sup></b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	50/84 (59,5%)	x	x	x	59/82 (72,0%)	NS <sup>d</sup>
<b>Chawla 2003</b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	57/126 (45,2%)	x	x	x	96/132 (72,7%)	IS
<b>Poli-Bigelli 2003</b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	123/263 (46,8%)	x	x	x	176/260 (67,7%)	IS
<b>Hesketh 2003</b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	145/260 (55,8%)	x	x	x	196/260 (75,4%)	IS
<b>Rapoport 2010 [HEC]</b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	108/204 (52,9%)	x	x	x	129/199 (64,8%)	IS
<b>Brak wymiotów typu późnego</b>									
<b>Aapro 2006</b>	PAL	OND	126/223 (56,5%)	103/221 (46,6%)	x	x	x	x	IS
<b>Del Favero 1995<sup>e</sup></b>	OND	GRA	x	332 /476 (69,7%)	332/474 (70%)	x	x	x	NS
<b>Gebbia 1994<sup>e</sup> [HEC]</b>	OND	GRA	x	15/38 (39%)	13/36 (36%)	x	x	x	NS
<b>Chawla 2003</b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	63/126 (50%)	x	x	x	102/132 (77,3%)	IS
<b>Poli-Bigelli 2003</b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	126/263 (48%)	x	x	x	187/260 (72%)	IS
<b>Hesketh 2003</b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	153/260 (58,8%)	x	x	x	210/260 (80,8%)	IS
<b>Rapoport 2010 [HEC]</b>	OND+DEX	APR+OND+DEX	x	122/204 (59,8%)	x	x	x	140/199 (70,4%)	IS

a) Około 66% pacjentów stosowało antracykliny w połączeniu z cyklofosfamidem uznawane przez wytyczne jako wysokoemetogenną CTH.

b) Całkowitą odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako brak wymiotów, brak konieczności stosowania leku ratunkowego oraz brak przedwczesnego wycofania się z badania.

c) Całkowitą odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako brak nudności lub wymiotów lub występowanie jedynie łagodnych nudności.

d) Obliczenia własne dla ryzyka względnego metodą Mantel-Haenszel.

e) W badaniu brak wymiotów był raportowany jako całkowita odpowiedź na leczenie.

f) Wynik na granicy istotności statystycznej.

g) p = 0,052.

### 6.3. Porównanie różnych form farmaceutycznych palonosetronu

Żadne z badań zidentyfikowanych na potrzeby wstępnej analizy klinicznej nie dotyczyło porównania palonosetronu podawanego w formie doustnej z potencjalnymi komparatorami. W związku z tym przeprowadzono dodatkowe przeszukanie, którego celem była identyfikacja badań ukierunkowanych na ocenę różnych form farmaceutycznych palonosetronu pomiędzy sobą. Odnaleziono badanie Boccia 2013 [89], którego celem była ocena skuteczności 3 różnych doustnych dawek palonosetronu (0,25 mg, 0,50 mg i 0,75 mg) względem dożyłnej dawki 0,25 mg u chorych otrzymujących CTH o średnim potencjale emetogennym.

W pracy Boccia 2013 wykazano, że doustne podanie palonosetronu w dawce 0,50 mg jest nie mniej skuteczne niż podanie dożyłnej dawki 0,25 mg i wiąże się z mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Zestawienie najważniejszych wyników przedstawiono w Tabeli 20.

Tabela 20.  
Wyniki badania Boccia 2013 dla porównania PAL 0,50 mg p.o. vs PAL 0,25 mg i.v. w populacji MEC

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI] <sup>a</sup>	RD/NNT [95% CI] <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
Całkowita odpowiedź na leczenie w fazie ostrej	122/160 (76%)	114/162 (70%)	1,35 [0,82; 2,22]	RD = 0,06 [-0,04; 0,16]	<i>non-inferior</i>
Całkowita odpowiedź na leczenie w fazie późnej	100/160 (63%)	106/162 (65%)	0,88 [0,56; 1,39]	RD = -0,03 [-0,13; 0,08]	NS
Całkowita odpowiedź na leczenie dla obu faz	94/160 (59%)	96/162 (59%)	0,98 [0,63; 1,53]	RD = -0,01 [-0,11; 0,10]	<i>non-inferior</i>
Brak wymiotów typu ostrego	132/160 (83%)	125/162 (77%)	1,40 [0,81; 2,42]	RD = 0,05 [-0,03; 0,14]	x
Brak wymiotów typu późnego	118/160 (74%)	121/162 (75%)	0,95 [0,58; 1,57]	RD = -0,01 [-0,10; 0,09]	x
Brak wymiotów dla obu faz	113/160 (71%)	109/162 (67%)	1,17 [0,73; 1,88]	RD = 0,03 [-0,07; 0,13]	x
AE ogółem uznane za związane z leczeniem CINV	13/161 (8%)	26/163 (16%)	0,46 [0,23; 0,94]	NNT = 13 [7; 118]	x

b) Obliczenia własne metodą Mantel-Haenszel.

b) Wynik analizy statystycznej z badania.

### 6.4. Podsumowanie wyników wstępnej analizy klinicznej

Wyniki wstępnej analizy klinicznej wskazują, że:

1. U pacjentów, u których zastosowano CTH o średnim potencjale emetogennym, stosowanie terapii palonosetronem w porównaniu z terapią ondansetronem wiąże się z istotnym statystycznie wzrostem odsetka pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie zarówno w fazie ostrej, jak i późnej. Ponadto terapia palonosetronem w porównaniu z ondansetronem przyczynia się do istotnego statystycznie spadku ryzyka wymiotów typu ostrego oraz późnego.

2. W populacji stosującej CTH o wysokim potencjale emetogennym stosowanie palonosetronu wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wymiotów typu późnego w porównaniu z terapią ondansetronem, przy zbliżonej szansie uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie zarówno w fazie ostrej, jak i późnej. Palonosetron w porównaniu z dolasetronem przyczynia się do istotnego statystycznie wzrostu odsetka pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie w fazie ostrej oraz późnej, a także zmniejsza odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły wymioty typu ostrego.
3. Porównanie poszczególnych setronów pomiędzy sobą nie wykazało istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych dla porównań:
  - a. ondansetron vs granisetron,
  - b. ondansetron vs dolasetron,
  - c. ondansetron vs tropisetron,
  - d. granisetron vs dolasetron.
4. Dodanie aprepitantu do terapii dwulekowej składającej się z setronu oraz deksametazonu przyczynia się do uzyskania istotnych statystycznie korzyści w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie w fazie ostrej oraz późnej, a także zmniejsza odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły wymioty typu ostrego oraz późnego.
5. Doustna dawka palonosetronu 0,50 mg jest nie mniej skuteczna niż dawka dożylna 0,25 mg w profilaktyce nudności i wymiotów związanych z CTH o średnim potencjale emetogennym.

## **7. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH**

### **7.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce**

Palonosetron jest dopuszczony do obrotu na terenie RP, jednak nie znajduje się w wykazie leków refundowanych (WLR). Firma Angelini Pharma wnioskuje obecnie o objęcie palonosetronu refundacją w ramach koszyka świadczeń gwarantowanych w profilaktyce nudności i wymiotów u pacjentów dorosłych otrzymujących chemioterapię o średnim lub wysokim potencjale emetogennym.

Z grupy antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> I generacji aktualnie dopuszczone do obrotu na terenie RP są ondansetron i granisetron, z których finansowany jest tylko ondansetron. Znajduje się w WLR w części A1 oraz C.

Aprepitant znajduje się w WLR (część A1), jednak jego finansowanie zawężone jest do profilaktyki wczesnych lub opóźnionych wymiotów u osób dorosłych związanych z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny w dawce >70mg/m<sup>2</sup> lub doksorubicyny i cyklofosfamidu.

Deksametazon w postaci doustnej znajduje się w WLR (część A1a) we wskazaniach pozarejestracyjnych, obejmujących przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w zawiązku z CTH lub RTH.

Pozostałe substancje, granisetron, fosaprepitant oraz metyloprednizolon nie są finansowane ze środków publicznych, lecz są dopuszczone do obrotu na terytorium Polski (Rp). Dokładne zestawienie dla statusu rejestracyjnego i refundacyjnego przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 21 oraz Tabela 22).

**Tabela 21.**  
**Status rejestracyjny i refundacyjny w RP leków stosowanych w profilaktyce CINV [90]**

Substancja czynna	Status w RP		Kat. dost.	Przykładowe produkty lecznicze
	Rejestracyjny	Refundacyjny		
<b>Palonosetron</b>	WLD	Brak w WLR	Rp.	Aloxi (Helsinn Birex)
<b>Ondansetron</b>	WLD	WLR	Rp.	Atossa (ANPHARM), Zofran (GSK), Ondansetron Bluefish (Bluefish Pharm.)
<b>Granisetron</b>	WLD	Brak w WLR	Rp.	Granergis (Egis), Sancuso (ProStrakan)
<b>Tropisetron</b>	Brak w WLD	nd	Rp.	nd
<b>Dolasetron</b>	Brak w WLD	nd	Rp.	nd
<b>Aprepitant</b>	WLD	WLR	Rp.	Emend (Merck)
<b>Fosaprepitant</b>	WLD	Brak w WLR	Rp.	Ivemend (Merck)
<b>Deksametazon</b>	WLD	WLR	Rp.	Dexaven (Jelfa), Pabi-Dexamethason (Polfa)
<b>Metylprednizolon</b>	WLD	Brak w WLR <sup>a</sup>	Rp.	Meprelon (Sun-Farm), Solu-Medrol (Pfizer)

WLD – Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium RP; WLR – Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

a) Produkty lecznicze zawierające metyloprednizolon znajdują się w WLR, niemniej jednak są one refundowane wyłącznie we wskazaniach rejestracyjnych, które w żadnym przypadku nie obejmują profilaktyki CINV.

**Tabela 22.**  
**Produkty lecznicze refundowane w RP w profilaktyce CINV**

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Postać farm.	Dawka	Opakowanie	WLR	
					A1	C
<b>Ondansetron</b>	Atossa (ANPHARM)	tabl.	8 mg	10 tabl.	TAK	TAK
	OndaLEK 8 (Sandoz)	tabl.	8 mg	10 tabl.	TAK	NIE
	Ondansetron Bluefish (Bluefish Pharm.)	tabl. rozp. w jamie ustnej	4 mg, 8 mg	10 tabl.	TAK	NIE
	Setronon (Teva Pharm.)	tabl.	8 mg	10 tabl.	TAK	TAK
	Zofran (GSK)	tabl.	4 mg, 8 mg	10 tabl.	TAK	TAK
	Zofran (GSK)	czopki	16 mg	2 szt.	TAK	NIE
	Zofran (GSK)	syrop	4 mg/5ml	50 ml	TAK	TAK
	Zofran Zydis (GSK)	liofilizat doustny	4 mg, 8 mg	10 szt.	TAK	NIE
	Ondansetron Accord (Accord Healthcare)	inj. lub inf.	2 mg/ml	5 amp. a 2 ml lub 4 ml	NIE	TAK
	Ondansetron Kabi (Fresenius Kabi)	inj.	2 mg/ml	1, 5, 10 amp. a 2 ml lub 4 ml	NIE	TAK
Zofran (GSK)	inj.	2 mg/ml	5 amp. a 2 ml lub 4 ml	NIE	TAK	
<b>Aprepitant</b>	Emend (Merck)	kaps.	125-80-80 mg	3 kaps.	TAK	NIE

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Postać farm.	Dawka	Opakowanie	WLR	
					A1	C
Deksametazon	Pabi-Dexamethason (Polfa)	tabl.	0,5 mg, 1 mg	20 tabl.	TAK	NIE

WLR – Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Część A1 – Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Część C – leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

## 7.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym ze stosowaniem chemioterapii przeciwnowotworowej. Analizę rekomendacji przeprowadzono tylko w odniesieniu do preparatów dopuszczonych do obrotu na terytorium RP. Nie uwzględniono w niej także deksametazonu oraz metyloprednizolonu ze względu na fakt, że są to leki dostępne w praktyce terapeutycznej od długiego czasu, a ich koszt jednostkowy jest niewielki.

W 2010 roku Prezes AOTM wydał negatywną rekomendację w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka nudności i wymiotów po chemioterapii nowotworów przy wykorzystaniu produktu leczniczego palonosetron w ramach wykazu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej objętych finansowaniem przez Narodowy Fundusz Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego. [91] Decyzję tę uzasadniono wówczas brakiem istotnie lepszego profilu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz istotnie wyższym kosztem stosowania palonosetronu nad innymi antagonistami receptora 5-HT<sub>3</sub>. Kanadyjska agencja CADTH przeprowadza aktualnie ocenę palonosetronu. [92, 93] Natomiast szkocka agencja NHS Scotland oraz australijska PBAC wydały pozytywne opinie w sprawie finansowania palonosetronu we wskazaniach:

- NHS Scotland: profilaktyka ostrych nudności i wymiotów związanych z chemioterapią o wysokim potencjale emetogennym (iniekcje) oraz profilaktyka nudności i wymiotów związanych z chemioterapią średnioemetogenną (iniekcje i kapsułki) [94, 95],
- PBAC: zapobieganie nudnościom i wymiotom, które pojawiają się do 48 h od rozpoczęcia chemioterapii (iniekcje). [96]

Większość agencji HTA nie wydała rekomendacji w sprawie finansowania antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> I generacji (ondansetronu i granisetronu), jedynie PBAC pozytywnie ustosunkował się do kwestii ich finansowania, przy czym dla granisetronu podano wielkości dawek odpowiadających dawkom ondansetronu. Brak rekomendacji pozostałych agencji wynika najpewniej z faktu, że są to leki od długiego czasu dostępne w praktyce klinicznej, a ich rola terapeutyczna jest dobrze ugruntowana.

W 2010 roku Rada Konsultacyjna AOTM wydała pozytywne stanowisko odnośnie finansowania ze środków publicznych aprepitantu w profilaktyce ostrych i późnych nudności i wymiotów związanych

z silnie emetogenną chemioterapią przeciwnowotworową pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej przez obniżenie ceny leku. [97] Podobne stanowiska dla aprepitantu i fosaprepitantu zostały wydane przez zagraniczne agencja HTA.

NHS Scotland pozytywnie ocenił finansowanie aprepitantu i fosaprepitantu w profilaktyce ostrych i późnych nudności i wymiotów związanych ze stosowaniem wysokoemetogennej chemioterapii, opartej na cisplatinie [98, 99], wydając jednocześnie negatywną rekomendację odnośnie finansowania aprepitantu w chemioterapii o średnim potencjale emetogennym [100].

CADTH rekomendował finansowanie aprepitantu w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom związanym z wysokoemetogenną chemioterapią u pacjentów, u których w trakcie podawania wcześniejszego cyklu chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym, stosowana terapia przeciwwymiotna złożona z deksametazonu i antagonisty receptora 5-HT3 nie była skuteczna. [101]

PBAC wydał pozytywną rekomendację odnośnie finansowania w profilaktyce nudności i wymiotów związanych ze stosowaniem określonych leków cytotoksycznych o silnym (aprepitant, fosaprepitant) oraz średnim potencjale emetogennym (aprepitant). [102–104]

Zestawienie rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23).

**Tabela 23.**  
**Rekomendacje Agencji HTA w sprawie finansowania leków przeciwwymiotnych stosowanych w profilaktyce CINV**

Substancja czynna	AOTM	NICE	NHS Scotland	CADTH	PBAC
Palonosetron	NR [91]	BR	R [94, 95]	BR <sup>a</sup> [92, 93]	R [96]
Ondansetron	BR	BR	BR	BR	R [105]
Granisetron	BR	BR	BR	BR	R [106]
Aprepitant	R [97]	BR	R [98] NR [100]	R [101]	R [102, 103]
Fosaprepitant	BR	BR	R [99]	BR	R [104]

R – pozytywna rekomendacja, BR – brak rekomendacji, NR – negatywna rekomendacja  
a) Rekomendacja w trakcie opracowywania.



## 8. ANALIZA KOSZTÓW

### 8.1. Dawkowanie

Dawkowanie leków przeciwwymiotnych określono na podstawie obowiązujących charakterystyk produktów leczniczych (ChPL). W przypadku, kiedy dane takie nie były dostępne, korzystano z aktualnych wytycznych PUO [1]. Szczegółowe zestawienie możliwych schematów dawkowania poszczególnych opcji terapeutycznych zawiera Tabela 24.

**Tabela 24.**  
Dawkowanie leków przeciwwymiotnych

Lek	Dawka na cykl CTH	Uwagi	Czas stosowania	Źródło
Palonosetron	p.o: 0,50 mg	x	1 dzień	ChPL Aloxi
	inj: 0,25 mg	x		
Ondansetron	p.o: 16 mg	Dodatkowo zaleca się zastosowanie 16 mg/dobę p.o. lub doodbytniczo po 24 h od rozpoczęcia CTH i kontynuowane przez 5 dni.	1 (+5) dni <sup>a</sup>	ChPL Zofran
	inj: 8-24 mg			
	wlew: 16 mg			
	inj: 8 mg, a następnie p.o: 8 mg			
	inj: 8 mg, a następnie wlew: 24 mg			
	doodbytniczo: 16 mg			
Granisetron	p.o: 14 mg	x	7 dni	ChPL
	1 TTS uwalniający 3,1 mg/24 godz. pozostawiony na skórze do 7 dni	x	≤7 dni	ChPL Sancuso
Aprepitant	p.o: 285 mg (125-80-80 mg)	x	3 dni	ChPL Emend
Fosaprepitant	inj: 150 mg	x	1 dni	ChPL Ivemend
	inj: 8-12 mg, a następnie p.o: 24 mg (8-8-8 mg)	x	4 dni	Wytyczne PUO
Deksametazon	p.o: 36 mg (12-8-8-8 mg)	x	4 dni	ChPL Emend
	p.o: 36 mg (12-8-8-8 mg) lub 12 mg <sup>b</sup>	x	4 lub 1 dzień <sup>b</sup>	ChPL Ivemend
Metylprednizolon	inj: 750 mg	x	1 dzień	Wytyczne PUO

a) Terapia podstawowa obejmuje podanie ondansetronu w dniu CTH; dodatkowo zalecana jest kontynuacja terapii przez kolejnych 5 dni.

b) Schemat 4-dniowy stosowany jest w HEC, a jednodniowy w MEC.

## 8.2. Ceny leków

Ceny leków refundowanych ustalono w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia obowiązujące od dnia 1 maja 2013 r. (Tabela 25, Tabela 26). [42] Ceny leków nieobjętych finansowaniem ze środków publicznych określono w oparciu o dane opublikowane na stronie internetowej hurtowni farmaceutycznej Prosper (Tabela 27) [107]. Nie odnaleziono cen dla produktów leczniczych zawierających granisetron i fosaprepitant.

**Tabela 25.**  
Ceny leków – leki refundowane dostępne w aptece na receptę

Produkt leczniczy	Opakowanie	Odpłatność	Cena detaliczna za op. [zł]	Koszt pacj. za op. [zł]	Kwota refundacji [zł]	Źródło danych
<b>Ondansetron</b>						
Ondansetron Bluefish	4 mg (10 tabl. <sup>a</sup> )	ryczałt	21,33	3,20	18,13	WLR A1
Zofran	4 mg (10 tabl.)	ryczałt	39,07	19,16	19,91	WLR A1
Zofran Zydis	4 mg (10 szt. <sup>b</sup> )	ryczałt	39,07	19,16	19,91	WLR A1
Atossa	8 mg (10 tabl.)	ryczałt	47,70	4,69	43,01	WLR A1
OndaLEK	8 mg (10 tabl.)	ryczałt	71,16	28,15	43,01	WLR A1
Ondansetron Bluefish	8 mg (10 tabl. <sup>a</sup> )	ryczałt	29,95	3,20	26,75	WLR A1
Setronon	8 mg (10 tabl.)	ryczałt	46,21	3,20	43,01	WLR A1
Zofran	8 mg (10 tabl.)	ryczałt	76,89	33,88	43,01	WLR A1
Zofran Zydis	8 mg (10 szt. <sup>b</sup> )	ryczałt	76,89	33,88	43,01	WLR A1
Zofran	40 mg/50 ml (syrop)	ryczałt	82,31	62,40	19,91	WLR A1
Zofran	16 mg (2 czop.)	ryczałt	68,72	3,20	65,52	WLR A1
<b>Aprepitant</b>						
Emend	125-80-80 mg (3 kaps.)	ryczałt	229,58	3,20	226,38	WLR A1
<b>Deksametazon</b>						
Pabi-dexamethason	0,5 mg (20 tabl.)	ryczałt	4,99	4,59	0,40	WLR A1
Pabi-dexamethason	1 mg (20 tabl.)	ryczałt	7,20	3,20	4,00	WLR A1

WLR – Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Część A1 – Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

a) Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej.

b) Liofilizat doustny.

**Tabela 26.**  
**Ceny leków – leki refundowane stosowane w ramach chemioterapii**

Produkt leczniczy	Opakowanie	Odpłatność	Cena hurtowa brutto [zł]		Wysokość limitu finansowania [zł]		Źródło danych
			op.	szt.	op.	szt.	
<b>Ondansetron</b>							
Zofran	4 mg (10 tabl.)	bezpłatnie	33,77	3,38	19,75	1,98	WLR C
Atossa	8 mg (10 tabl.)	bezpłatnie	39,50	3,95	39,50	3,95	WLR C
Setronon	8 mg (10 tabl.)	bezpłatnie	38,01	3,80	38,01	3,80	WLR C
Zofran	8 mg (10 tabl.)	bezpłatnie	68,69	6,87	39,50	3,95	WLR C
Zofran	40 mg/50 ml (syrop)	bezpłatnie	77,01	15,40 <sup>a</sup>	19,75	3,95 <sup>a</sup>	WLR C
Ondansetron Accord	4 mg (5 amp.)	bezpłatnie	7,11	1,42	7,11	1,42	WLR C
Ondansetron Kabi	4 mg (1 amp.)	bezpłatnie	1,46	1,46	1,46	1,46	WLR C
Ondansetron Kabi	4 mg (5 amp.)	bezpłatnie	7,32	1,46	7,32	1,46	WLR C
Ondansetron Kabi	4 mg (10 amp.)	bezpłatnie	14,65	1,47	14,65	1,47	WLR C
Zofran	4 mg (5 amp.)	bezpłatnie	7,32	1,46	7,32	1,46	WLR C
Ondansetron Accord	8 mg (5 amp.)	bezpłatnie	14,23	2,85	14,23	2,85	WLR C
Ondansetron Kabi	8 mg (1 amp.)	bezpłatnie	2,93	2,93	2,93	2,93	WLR C
Ondansetron Kabi	8 mg (5 amp.)	bezpłatnie	14,65	2,93	14,65	2,93	WLR C
Ondansetron Kabi	8 mg (10 amp.)	bezpłatnie	29,31	2,93	29,30	2,93	WLR C
Zofran	8 mg (5 amp.)	bezpłatnie	14,65	2,93	14,65	2,93	WLR C
<b>Aprepitant</b>							
Emend	125-80-80 mg (3 kaps.)	bezpłatnie	211,79	70,60	211,79	70,60	WLR C

WLR – Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Część C – leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

a) W odniesieniu do jednej dawki 10 ml zawierającej 8 mg ondansetronu.

**Tabela 27.**  
**Ceny leków – leki nierefundowane**

Lek	Produkt leczniczy	Opakowanie	Cena detaliczna [zł]	Źródło danych
Palonosetron	Aloxi	0,25 mg (1 fiol)	██████████	██████████
		0,50 mg (1 kaps.)	██████████	██████████
Granisetron	Granergis	x	bd	x
	Sancuso	x	bd	x
Fosaprepitant	Ivemend	x	bd	x
Deksametazon	Dexaven	4 mg (10 fiol.)	55,30	Prosper
	Dexaven	8 mg (10 fiol.)	59,53	Prosper
Metyloprednizolon	Solu-Medrol	1000 mg (1 fiol.)	102,40	Prosper <sup>a</sup>
	Solu-Medrol	500 mg (1 fiol.)	45,62	Prosper <sup>a</sup>
	Solu-Medrol	250 mg (1 fiol.)	37,02	Prosper
	Solu-Medrol	125 mg (1 fiol.)	19,40	Prosper
	Solu-Medrol	40 mg/1 ml	11,83	Prosper
	Meprelon	bd	bd	bd

WLR – Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Część A1 – Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

a) Lek znajduje się w wykazie leków refundowanych, niemniej jednak refundacja obejmuje wyłącznie terapię zaostrzeń w przebiegu stwardnienia rozsianego.

### 8.3. Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych

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

- w pierwszej kolejności rozważano koszty produktów leczniczych refundowanych; tylko w przypadku ich braku brano pod uwagę koszty produktów leczniczych pełnopłatnych,
- ze względu na to, że finansowanie ondansetronu odbywa się zarówno w ramach WLR części A1, jak i części C, przyjęto, że w przypadku produktów leczniczych znajdujących się w obu wykazach finansowanie dawki leku podawanej w szpitalu/ambulatorium w dniu chemioterapii odbywa się w ramach WLR części C, natomiast finansowanie opcjonalnej 5-dniowej terapii po opuszczeniu szpitala/ambulatorium następuje w ramach WLR części A1;
- ze względu na to, że finansowanie aprepitantu odbywa się wyłącznie w ramach WLR części A1, przyjęto, że pomimo tego, iż pierwsza dawka leku podawana jest w szpitalu/ambulatorium, finansowanie terapii odbywa się w ramach WLR części A1,
- koszty terapii podawanej w szpitalu/ambulatorium w dniu chemioterapii szacowano w przeliczeniu na jednostkową, faktycznie przyjmowaną przez pacjenta dawkę leku,
- koszty kontynuacji leczenia obliczano w odniesieniu do ilości opakowań, jakie pacjent będzie musiał zakupić celem pokrycia pełnego kursu terapii,
- w sytuacji wielu dostępnych preparatów opierano się na cenie najtańszego z nich.

Koszty terapii ondansetronem w dniu chemioterapii oszacowano na kwotę od 2,84 zł do 34,36 zł. Najtańsze jest doustne (7,60 zł) lub dożylnie podanie leku (od 2,84 zł do 8,53 zł w zależności od dawki), natomiast najbardziej kosztowne jest podanie doodbytnicze (34,36 zł). O ile koszty podania doustnego czy też w postaci iniekcji mogą zostać całkowicie pokryte z budżetu płatnika, o tyle w przypadku zastosowania czopków koszty w całości obciążają szpital. Koszt kontynuacji terapii po wyjściu ze szpitala wynosi minimum 29,95 zł (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) i może wzrosnąć do 206,16 zł w przypadku stosowania czopków. Obie postaci farmaceutyczne ondansetronu są refundowane, a pacjent obciążany jest wyłącznie opłatą w wysokości 3,20 zł w przypadku tabletek (jedno opakowanie ryczałtowe pokrywa 5-dniową terapię) lub 9,60 zł w przypadku czopków (3 opakowania ryczałtowe pokrywają 5-dniową terapię).

Koszt 3-dniowej terapii aprepitantem od 1 maja będzie wynosił 229,58 zł w przypadku leczenia otwartego i będzie w zdecydowanej większości pokrywany ze środków publicznych (pacjent wnosi wyłącznie opłatę ryczałtową 3,20 zł) oraz 211,79 zł w przypadku leczenia zamkniętego.

Terapia deksametazonem w dniu chemioterapii wiąże się z kosztem od 5,95 zł do 8,93 zł w przypadku podania dożylnego i 4,32 zł w sytuacji zastosowania tabletek, natomiast podanie metyloprednizolonu oznacza koszt w wysokości 68,43 zł. Wydatki te prawdopodobnie bezpośrednio obciążają szpital. Kontynuacja terapii deksametazonem w kolejnych dniach chemioterapii wymaga wykupienia przez

pacjenta dwóch opakowań leku doustnego, co oznacza całkowity koszt 14,20 zł, z czego pacjent pokrywa kwotę 6,40 zł, a pozostała część refundowana jest ze środków publicznych. Zestawienie orientacyjnych kosztów całkowitych poszczególnych terapii zawiera Tabela 28.

**Tabela 28.**  
Szacunkowe koszty terapii poszczególnymi opcjami terapeutycznymi

Lek	Droga podania	Całkowite koszty terapii	
		Dzień CTH	Kontynuacja terapii
Palonosetron	inj.	██████████	██
	p.o.	██████████	██
Ondansetron	p.o.	7,60 zł	29,95 zł
	inj. lub wlew	od 2,84 zł do 8,53 zł	0 zł
	doodbytniczo	34,36 zł	34,36 zł
Granisetron	p.o., TTS	bd	bd
Aprepitant	p.o.	229,58 zł w przypadku leczenia otwartego i 211,79 zł w przypadku leczenia zamkniętego	
Fosaprepitant	i.v.	bd	0 zł
Deksametazon	p.o.	4,32 zł	14,40 zł <sup>a</sup>
	i.v.	od 5,95 zł do 8,93 zł	0 zł
Metylprednizolon	i.v.	68,43 zł	0 zł

a) Przyjęto, że konieczne jest wykupienie 2 opakowań leku.

## 9. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 10. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

## 11. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

### 11.1. Populacja docelowa

Pacjenci dorośli wymagający profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o średnim (MEC) oraz wysokim potencjale emetogennym (HEC).

### 11.2. Interwencja

Palonosetron podawany jednorazowo na cykl chemioterapii w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym:

- w populacji otrzymującej MEC:
  - 0,25 mg w podaniu dożylnym w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidem,
  - 0,50 mg w podaniu doustnym w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidem,
- w populacji otrzymującej HEC:
  - 0,25 mg w podaniu dożylnym w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidem.

### 11.3. Komparatory

W populacji otrzymującej chemioterapię o średnim potencjale emetogennym:

- ondansetron stosowany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidem.

W populacji otrzymującej chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym:

- ondansetron stosowany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidem,
- schemat trójlekowy: aprepitant, ondansetron i deksametazon stosowany zgodnie z zaleceniami wytycznych.

### 11.4. Punkty końcowe

Wstępna analiza kliniczna wykazała, że możliwe będzie przeprowadzenie analizy w oparciu o klinicznie istotne punkty końcowe, takie jak:

- całkowita odpowiedź na leczenie,
- całkowita kontrola nudności i wymiotów,
- wymioty (odsetek pacjentów, liczba epizodów na pacjenta, czas do wystąpienia pierwszego epizodu),

- nudności (odsetek pacjentów, stopień nasilenia, czas do wystąpienia pierwszego epizodu),
- konieczność zastosowania leczenia ratunkowego,
- jakość życia oceniana jako NIDL (*no impact of CINV on daily life*),
- zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie oraz przyczyniające się do wyłączenia z badania).

## 12. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

### 12.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), strony internetowe towarzystw naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. [109]

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa palonosetronu w populacji MEC oraz w populacji HEC oraz porównanie go ze wskazanymi komparatorami. Przedmiotem zainteresowania jest zarówno dożylna (MEC i HEC) jak i doustna (MEC) postać palonosetronu. Ponadto dopuszcza się włączanie badań, w których palonosetron stosowany jest w monoterapii, jak i takich, w których podawana jest terapia skojarzona z kortykosteroidem.

Wstępna analiza kliniczna wykazała, że możliwe będzie bezpośrednie porównanie palonosetronu z ondansetronem w populacji MEC w oparciu o badania RCT. Odnaleziona próba kliniczna (Gralla 2003) dotyczy postaci dożylnej palonosetronu. Na obecnym etapie nie odnaleziono natomiast badań dla formy doustnej. Zakładając, że w toku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej (na etapie analizy klinicznej) również nie uda się zidentyfikować badań oceniających formę doustną palonosetronu względem ondansetronu, konieczne będzie wnioskowanie o skuteczności doustnego podania palonosetronu względem ondansetronu w oparciu o rezultaty uzyskane dla formy dożylnej. Będzie to możliwe, z uwagi na fakt, że w pracy Boccia 2013 udowodniono nie mniejszą skuteczność palonosetronu w postaci kapsułek względem roztworu do wstrzykiwań (Rozdz. 6.3).

Bezpośrednie porównanie palonosetronu z ondansetronem w oparciu o badania RCT możliwe będzie także w populacji HEC (Aapro 2006). Wstępne przeszukanie baz danych wskazuje natomiast na brak prac porównujących bezpośrednio palonosetron ze schematem APR+OND+DEX. Zidentyfikowane w toku wstępnej analizy klinicznej badania wskazują na możliwość porównania tych schematów metodą MTC. Zasadność przeprowadzenia analizy MTC w ramach analizy klinicznej zostanie poprzedzona oceną homogeniczności odnalezionych prac. Poszukiwane będą także dane dotyczące efektywności rzeczywistej palonosetronu, pochodzące z badań nieinterwencyjnych.

Analiza bezpieczeństwa palonosetronu zostanie poszerzona o szczególne aspekty związane z terapią tym lekiem, takie jak wpływ na pracę serca oraz tolerancje w przypadku podania wielokrotnego. Celem przeprowadzenia pełnej oceny bezpieczeństwa zakłada się możliwość włączenia dodatkowych badań nierandomizowanych.

## 12.2. Analiza ekonomiczna

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

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

Przebieg choroby w badanej populacji będzie modelowany na podstawie skonstruowanego modelu. Koszty stosowania poszczególnych technologii medycznych zostaną wyznaczone w oparciu o katalog NFZ i wykaz leków refundowanych. [REDACTED]

[REDACTED] W celu określenia wartości użyteczności stanów zdrowia zostanie przeprowadzony przegląd systematyczny opublikowanych badań. Efekty zdrowotne porównywanych technologii będą wyrażone w latach życia skorygowanych jakością (QALY).

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

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analizy oceny technologii medycznych AOTM. [109]

## 12.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

[REDACTED]

Analiza zostanie przeprowadzona w dwóch wariantach:

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza zostanie przeprowadzona w dwóch scenariuszach: aktualnym, który zakłada, że palonosetron nie będzie finansowany ze środków publicznych, oraz prognozowanym – w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu palonosetronu ze środków publicznych. Proponowane finansowanie obejmie:

[REDACTED]

[REDACTED]

W obu scenariuszach wyznaczone zostaną koszty związane z profilaktyką nudności i wymiotów w populacji docelowej, a ponadto wyznaczone zostaną wydatki inkrementalne (różnica między scenariuszem prognozowanym i aktualnym).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analiz oceny technologii medycznych AOTM. [109]

## 13. BIBLIOGRAFIA

1. Krzakowski M, Dziadziuszko R, Fijuth J, et al. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2011 r.* Tom I. Gdańsk 2011.
2. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011; 29(31):4189–4198.
3. Laszlo J. Nausea and vomiting as major complications of cancer chemotherapy. *Drugs*. 1983; 25 Suppl 1:1–7.
4. Laszlo J. Treatment of nausea and vomiting caused by cancer chemotherapy. *Cancer treatment reviews*. 1982; 9 Suppl B:3–9.
5. Wilcox PM, Fetting JH, Nettesheim KM, et al. Anticipatory vomiting in women receiving cyclophosphamide, methotrexate, and 5-FU (CMF) adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer treatment reports*. 1982; 66(8):1601–1604.
6. Borison HL, McCarthy LE. Neuropharmacology of chemotherapy-induced emesis. *Drugs*. 1983; 25 Suppl 1:8–17.
7. Grunberg SM, Hesketh PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. *The New England Journal of Medicine*. 1993; 329(24):1790–1796.
8. Łuczak J, Leppert W. Leczenie nudności i wymiotów w zaawansowanej chorobie nowotworowej. *Współczesna Onkologia*. 2003; 7(7):504–527.
9. Krzakowski M. *Onkologia kliniczna*. Warszawa 2006.
10. Palacios JM, Wamsley JK, Kuhar MJ. The distribution of histamine H1-receptors in the rat brain: an autoradiographic study. *Neuroscience*. 1981; 6(1):15–37.
11. Wamsley JK, Lewis MS, Young WS 3rd, et al. Autoradiographic localization of muscarinic cholinergic receptors in rat brainstem. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. 1981; 1(2):176–191.
12. Andrews PL, Davis CJ, Bingham S, et al. The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, pharmacology, and plasticity. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 1990; 68(2):325–345.
13. Krzakowski M. *Onkologia kliniczna. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz stany zapalne błon śluzowych*. Warszawa 2001.
14. Wytyczne NCCN 2012. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf) (14.2.2013).
15. Wytyczne MASCC/ESMO 2011. [http://data.memberclicks.com/site/mascc/MASCC\\_Guidelines\\_English\\_2011.pdf](http://data.memberclicks.com/site/mascc/MASCC_Guidelines_English_2011.pdf) (26.4.2012).
16. Rojas C, Li Y, Zhang J, et al. The antiemetic 5-HT3 receptor antagonist Palonosetron inhibits substance P-mediated responses in vitro and in vivo. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2010; 335(2):362–368.
17. Sullivan JR, Leyden MJ, Bell R. Decreased cisplatin-induced nausea and vomiting with chronic alcohol ingestion. *The New England journal of medicine*. 1983; 309(13):796.
18. Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://85.128.14.124/krm/> (7.3.2013).
19. GUS. Prognoza ludności na lata 2008-2035. [http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/L\\_prognoza\\_ludnosci\\_na\\_lata2008\\_2035.pdf](http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/L_prognoza_ludnosci_na_lata2008_2035.pdf) (8.3.2013).
20. Coates A, Abraham S, Kaye SB, et al. On the receiving end—patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *European Journal of Cancer & Clinical Oncology*. 1983; 19(2):203–208.
21. Griffin AM, Butow PN, Coates AS, et al. On the receiving end. V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1996; 7(2):189–195.
22. De Boer-Dennert M, De Wit R, Schmitz PI, et al. Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT3 antagonists. *British journal of cancer*. 1997; 76(8):1055–1061.
23. Lindley C, McCune JS, Thomason TE, et al. Perception of chemotherapy side effects cancer versus noncancer patients. *Cancer practice*. 1999; 7(2):59–65.
24. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, et al. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006; 24(27):4472–4478.

25. Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, et al. Nausea and vomiting remain a significant clinical problem: trends over time in controlling chemotherapy-induced nausea and vomiting in 1413 patients treated in community clinical practices. *Journal of pain and symptom management*. 2000; 20(2):113–121.
26. Sun CC, Bodurka DC, Weaver CB, et al. Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: insights from experienced patients with ovarian cancer. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2005; 13(4):219–227.
27. Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting. *The New England journal of medicine*. 2010; 362(10):865–869.
28. Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer*. 2004; 100(10):2261–2268.
29. Rojas C, Stathis M, Thomas AG, et al. Palonosetron exhibits unique molecular interactions with the 5-HT3 receptor. *Anesthesia and analgesia*. 2008; 107(2):469–478.
30. Rojas C, Thomas AG, Alt J, et al. Palonosetron triggers 5-HT(3) receptor internalization and causes prolonged inhibition of receptor function. *European journal of pharmacology*. 2010; 626(2-3):193–199.
31. Navari RM. Palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with cancer. *Future oncology (London, England)*. 2010; 6(7):1073–1084.
32. Kostowski W. *FARMAKOLOGIA - podstawy farmakoterapii*. Tom I. Warszawa 2004.
33. ChPL Emend (aprepitant). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000527/WC500026537.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000527/WC500026537.pdf) (19.4.2012).
34. ChPL Ivemend (fosaprepitant). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000743/WC500037153.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000743/WC500037153.pdf) (20.4.2012).
35. DrugBank: Metoclopramide (DB01233). <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01233> (30.4.2012).
36. Indeks leków MP - Metoklopramid (metoclopramide) opis substancji. <http://indeks.mp.pl/desc.php?id=541> (30.4.2012).
37. WHOCC - ATC/DDD Index. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (20.4.2012).
38. ChPL Aloxi (palonosetron). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000563/WC500024259.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000563/WC500024259.pdf) (19.4.2012).
39. Aloxi. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation (EMA). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000563/WC500024258.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000563/WC500024258.pdf) (27.4.2012).
40. DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.15 (ogłoszony 12 kwietnia 2013 r.). Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf) (25.4.2013).
41. Obwieszczenie 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. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=31579> (15.3.2013).
42. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=31839> (30.4.2013).
43. ChPL Zofran (ondansetron). [http://leki.urpl.gov.pl/files/Zofran\\_tabletki.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Zofran_tabletki.pdf) (20.4.2012).
44. ChPL Sancuso (granisetron TTS). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002296/WC500127128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002296/WC500127128.pdf) (25.2.2013).
45. ChPL Granegis (granisetron). [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/IB/charakterystyka/2012-01-23\\_Granisetron\\_SmPC\\_%20referral%202022.12.2011.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/IB/charakterystyka/2012-01-23_Granisetron_SmPC_%20referral%202022.12.2011.pdf) (27.2.2013).
46. ChPL Zofran (ondansetron) czopki. [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-03-14\\_Zofran\\_czopki\\_ChPL\\_03.03.2012.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-03-14_Zofran_czopki_ChPL_03.03.2012.pdf) (26.2.2013).
47. ChPL Zofran (ondansetron) syrop. [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-03-14\\_Zofran\\_syrop\\_ChPL\\_03.03.2012.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-03-14_Zofran_syrop_ChPL_03.03.2012.pdf) (26.2.2013).
48. ChPL Zofran (ondansetron) tabletki. [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2011-10-04\\_Zofran\\_tabletki%20\\_4mg\\_ChPL\\_28.09.2011.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2011-10-04_Zofran_tabletki%20_4mg_ChPL_28.09.2011.pdf) (26.2.2013).
49. ChPL Zofran Zydis (ondansetron) liofilizat doustny. [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-03-14\\_Zofran\\_Zydis\\_ChPL\\_03.03.2012.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-03-14_Zofran_Zydis_ChPL_03.03.2012.pdf) (26.2.2013).
50. ChPL Ondansetron Bluefish 4 mg. <http://www.urpl.gov.pl/drugs/3009132> (26.2.2013).
51. ChPL Ondansetron Bluefish 8 mg. <http://www.urpl.gov.pl/drugs/3009133> (26.2.2013).



52. ChPL Zofran (ondansetron) roztwór do wstrzykiwań (tymczasowa ChPL wydana w związku z zakończeniem procedury Urgent Safety Restriction z 31.072012 - 01.08.2012).
53. ChPL Granisteron Teva 1mg/1ml. [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-02-08\\_Granisteron%20Teva%201%20ch..pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-02-08_Granisteron%20Teva%201%20ch..pdf) (27.2.2013).
54. ChPL Granisteron Teva 3mg/3ml. [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-02-08\\_Granisteron%20Teva%203%20ch.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-02-08_Granisteron%20Teva%203%20ch.pdf) (27.2.2013).
55. URPL. 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. Sierpień 2012 r. [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/3478/original/Zofran-Komunikat\\_do\\_fachowych\\_pracownik\\_w\\_ochrony\\_zdrowia.pdf?1344949637](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3478/original/Zofran-Komunikat_do_fachowych_pracownik_w_ochrony_zdrowia.pdf?1344949637) (15.11.2012).
56. Emend. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation (EMA). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000527/WC500026536.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000527/WC500026536.pdf) (27.4.2012).
57. Roscoe JA, Heckler CE, Morrow GR, et al. Prevention of delayed nausea: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study of patients receiving chemotherapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30(27):3389–3395.
58. ChPL PabiDexamethason (deksametazon) tabletki. <http://leki.urpl.gov.pl/files/PabiDexamethason.pdf> (20.2.2013).
59. ChPL Dexaven (deksametazon) roztwór do wstrzykiwań. [http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/dexaven\\_spc.pdf](http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/dexaven_spc.pdf) (20.2.2013).
60. ChPL Solu-Medrol (metyloprednizolon) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. [http://urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-12-06\\_SOLU-MEDROL\\_LPD\\_all%20dosages\\_clean.pdf](http://urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-12-06_SOLU-MEDROL_LPD_all%20dosages_clean.pdf) (20.2.2013).
61. ChPL Meprelon (metyloprednizolon) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji. [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-01-11\\_SmPC\\_PL\\_Meprelon\\_250&1000mg\\_final\\_01.2012.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-01-11_SmPC_PL_Meprelon_250&1000mg_final_01.2012.pdf) (20.3.2013).
62. Jin Y, Sun W, Gu D, et al. Comparative efficacy and safety of palonosetron with the first 5-HT3 receptor antagonists for the chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis. *European journal of cancer care*. 2013; 22(1):41–50.
63. Botrel TE, Clark OA, Clark L, et al. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT3R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2011; 19(6):823–832.
64. Likun Z, Xiang J, Yi B, et al. A systematic review and meta-analysis of intravenous palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults. *The Oncologist*. 2011; 16(2):207–216.
65. Billio A, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2010; (1):CD006272.
66. Jin Y, Wu X, Guan Y, et al. Efficacy and safety of aprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pooled analysis. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012; 20(8):1815–1822.
67. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2006; 17(9):1441–1449.
68. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT3 receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer*. 2003; 98(11):2473–2482.
69. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003; 14(10):1570–1577.
70. Ondansetron versus granisetron, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced emesis. Italian Group of Antiemetic Research. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1995; 6(8):805–810.
71. Gebbia V, Cannata G, Testa A, et al. Ondansetron versus granisetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results of a prospective randomized trial. *Cancer*. 1994; 74(7):1945–1952.
72. Gralla RJ, Navari RM, Hesketh PJ, et al. Single-dose oral granisetron has equivalent antiemetic efficacy to intravenous ondansetron for highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998; 16(4):1568–1573.

73. Martoni A, Angelelli B, Guaraldi M, et al. An open randomised cross-over study on granisetron versus ondansetron in the prevention of acute emesis induced by moderate dose cisplatin-containing regimens. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 1996; 32A(1):82–85.
74. Mantovani G, Macciò A, Bianchi A, et al. Comparison of granisetron, ondansetron, and tropisetron in the prophylaxis of acute nausea and vomiting induced by cisplatin for the treatment of head and neck cancer: a randomized controlled trial. *Cancer*. 1996; 77(5):941–948.
75. Navari R, Gandara D, Hesketh P, et al. Comparative clinical trial of granisetron and ondansetron in the prophylaxis of cisplatin-induced emesis. The Granisetron Study Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995; 13(5):1242–1248.
76. Spector J, Lester E, Chevlen E, et al. A Comparison of Oral Ondansetron and Intravenous Granisetron for the Prevention of Nausea and Emesis Associated with Cisplatin-Based Chemotherapy. *The Oncologist*. 1998; 3(6):432–438.
77. Ruff P, Paska W, Goedhals L, et al. 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*. 1994; 51(1):113–118.
78. Hesketh P, Navari R, Grote T, et al. Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. Dolasetron Comparative Chemotherapy-induced Emesis Prevention Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996; 14(8):2242–2249.
79. Marty M, Kleisbauer JP, Fournel P, et al. Is Navoban (tropisetron) as effective as Zofran (ondansetron) in cisplatin-induced emesis? The French Navoban Study Group. *Anti-Cancer Drugs*. 1995; 6 Suppl 1:15–21.
80. Audhuy B, Cappelaere P, Martin M, et al. A double-blind, randomised comparison of the anti-emetic efficacy of two intravenous doses of dolasetron mesilate and granisetron in patients receiving high dose cisplatin chemotherapy. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 1996; 32A(5):807–813.
81. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer*. 2003; 97(9):2290–2300.
82. De Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, et al. Addition of the oral NK1 antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003; 21(22):4105–4111.
83. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. 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. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003; 21(22):4112–4119.
84. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer*. 2003; 97(12):3090–3098.
85. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. 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. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2010; 18(4):423–431.
86. Roila F, Rolski J, Ramlau R, et al. Randomized, double-blind, dose-ranging trial of the oral neurokinin-1 receptor antagonist casopitant mesylate for the prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009; 20(11):1867–1873.
87. Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2006; 17(6):1000–1006.
88. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005; 23(12):2822–2830.
89. Boccia R, Grunberg S, Franco-Gonzales E, et al. Efficacy of oral palonosetron compared to intravenous palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: a phase 3 trial. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2013;
90. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 8 marca 2012 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. <http://www.urpl.gov.pl/komunikaty->

prezesa/urzedowy-wykaz-produktow-leczniczych-dopuszczonych-do-obrotu-na-terytorium-rzeczypospolitej-polskiej-stan-na-dzien-31-stycznia-2012-r (23.4.2012).

91. Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu Aloxi. 2010. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R66-2010-palonosetron/R\\_42\\_2010\\_Aloxi\\_NiW.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R66-2010-palonosetron/R_42_2010_Aloxi_NiW.pdf) (19.4.2012).
92. Rekomendacja w toku CADTH w sprawie finansowania preparatu Aloxi iv. [http://www.cadth.ca/media/cdr/tracking/cdr\\_tracking\\_Aloxi-IV.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/tracking/cdr_tracking_Aloxi-IV.pdf) (20.3.2013).
93. Rekomendacja w toku CADTH w sprawie finansowania preparatu Aloxi w postaci kapsulek. [http://www.cadth.ca/media/cdr/tracking/cdr\\_tracking\\_Aloxi-capsules.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/tracking/cdr_tracking_Aloxi-capsules.pdf) (20.3.2013).
94. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Aloxi (208/05). 2005. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/palonosetron\\_Aloxi\\_\\_\\_\\_205-05\\_.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/palonosetron_Aloxi____205-05_.pdf) (20.3.2013).
95. Skrócona rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Aloxi w postaci kapsulek (838/13). 2013. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/palonosetron\\_Aloxi\\_Abbreviated\\_FINAL\\_January\\_2013\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/palonosetron_Aloxi_Abbreviated_FINAL_January_2013_for_website.pdf) (20.3.2013).
96. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Aloxi. 2010. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/9C0B9C1A2080A8BACA25774D0007528B/\\$File/Palonosetron%20Mar%202010.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/9C0B9C1A2080A8BACA25774D0007528B/$File/Palonosetron%20Mar%202010.pdf) (23.4.2012).
97. Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM w sprawie finansowania preparatu Emend. 2010. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R22-2010-aprepitant%20\(Emend\)/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_31\\_11\\_2010\\_aprepitant\\_Emend.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R22-2010-aprepitant%20(Emend)/Stanowisko_RK_AOTM_31_11_2010_aprepitant_Emend.pdf) (19.4.2012).
98. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Emend (132/04). 2004. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/aprepitant\\_Emend\\_.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/aprepitant_Emend_.pdf) (23.4.2012).
99. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Ivemend (678/11). 2011. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fosaprepitant\\_dimethylamine\\_IVEmend\\_150mg\\_ABBREVIATED\\_FINAL\\_JANUARY\\_2011.doc\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fosaprepitant_dimethylamine_IVEmend_150mg_ABBREVIATED_FINAL_JANUARY_2011.doc_for_website.pdf) (23.4.2012).
100. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Emend (242/06). 2011. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/aprepitant\\_EMEND\\_RESUBMISISON\\_FINAL\\_October\\_2011\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/aprepitant_EMEND_RESUBMISISON_FINAL_October_2011_for_website.pdf) (20.3.2013).
101. Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Emend. 2008. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Emend\\_February-20-2008.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Emend_February-20-2008.pdf) (23.4.2012).
102. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatów aprepitantu (HEC). 2006. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/78E5882BD407928ACA25719400193EBE/\\$File/aprepitant.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/78E5882BD407928ACA25719400193EBE/$File/aprepitant.pdf) (20.3.2013).
103. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatów aprepitantu (MEC). 2010. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/4C405C498B09300CCA25774C00156F42/\\$File/Aprepitant%20EMEND%20mar10.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/4C405C498B09300CCA25774C00156F42/$File/Aprepitant%20EMEND%20mar10.pdf) (20.3.2013).
104. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Ivemend. 2011. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FC9563ADFD83025BCA2578770012FF01/\\$File/PBAC%20Outcomes%20March%202011%20Web%20Posting%20-%20Positive%20recommendations.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FC9563ADFD83025BCA2578770012FF01/$File/PBAC%20Outcomes%20March%202011%20Web%20Posting%20-%20Positive%20recommendations.pdf) (23.4.2012).
105. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatów ondansetronu. 2008. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacrec-jul08-positive> (23.4.2012).
106. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowanie preparatu Kytril. 2003. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-pbs-general-listing-pbacrec-sep03-positive-grani1.htm> (23.4.2012).
107. Strona internetowa hurtowni farmaceutycznej PROSPER. <http://www.prosper.pl/> (8.4.2013).
108. [REDACTED]
109. Wytuczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). AOTM, kwiecień 2009 r. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytuczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytuczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytuczne_hta/2009/09.05.29_wytuczne_HTA_pl_MS.pdf) (27.10.2011).

## 14. SPIS TABEL

Tabela 1.	Intensywność nudności wg kryteriów WHO [1].....	13
Tabela 2.	Intensywność wymiotów wg kryteriów WHO [1] .....	14
Tabela 3.	Podział CTH ze względu na stopień ryzyka CINV [1] .....	14
<b>[REDACTED]</b>		
Tabela 5.	Najbardziej uciążliwe działania niepożądane chemioterapii zdaniem pacjentów.....	16
Tabela 6.	Częstość występowania CINV związanych z HEC i MEC według pacjentów oraz lekarzy i pielęgniarek [28].....	17
Tabela 7.	Porównanie właściwości antagonistów receptora serotoniny 5-HT3 [16, 29–31] .....	19
Tabela 8.	Zasady dotyczące postępowania ratunkowego po niepowodzeniu terapii profilaktycznej [1].....	20
Tabela 9.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w profilaktyce i terapii CINV .....	21
Tabela 10.	Dawkowanie i schemat stosowania podstawowych leków przeciwwymiotnych wg wytycznych PUO 2011 .....	24
Tabela 11.	Dawkowanie i schemat stosowania podstawowych leków przeciwwymiotnych wg wytycznych ASCO 2011.....	25
Tabela 12.	Dawkowanie i schemat stosowania podstawowych leków przeciwwymiotnych wg wytycznych MASCC/ESMO 2011 .....	27
Tabela 13.	Dawkowanie i schemat stosowania podstawowych leków przeciwwymiotnych wg wytycznych NCCN 2012 .....	28
Tabela 14.	Zalecane postępowanie przeciwwymiotne w zależności od potencjału emetogennego CTH.....	30
Tabela 15.	Zestawienie podstawowych informacji na temat antagonistów receptora 5-HT3.....	34
Tabela 16.	Wskazania rejestracyjne oraz wskazania objęte refundacją w Polsce dla produktu leczniczego Emend (125/80 mg).....	36
Tabela 17.	Badania włączone do wstępnej analizy klinicznej (wyłącznie ramiona uwzględnione w analizie).....	43
Tabela 18.	Wyniki badań klinicznych dla populacji MEC.....	45
Tabela 19.	Wyniki badań klinicznych dla populacji HEC .....	48
Tabela 20.	Wyniki badania Boccia 2013 dla porównania PAL 0,50 mg p.o. vs PAL 0,25 mg i.v. w populacji MEC .....	51
Tabela 21.	Status rejestracyjny i refundacyjny w RP leków stosowanych w profilaktyce CINV [90].....	54
Tabela 22.	Produkty lecznicze refundowane w RP w profilaktyce CINV .....	54
Tabela 23.	Rekomendacje Agencji HTA w sprawie finansowania leków przeciwwymiotnych stosowanych w profilaktyce CINV .....	56
Tabela 24.	Dawkowanie leków przeciwwymiotnych .....	57
Tabela 25.	Ceny leków – leki refundowane dostępne w aptece na receptę .....	58
Tabela 26.	Ceny leków – leki refundowane stosowane w ramach chemioterapii .....	59
Tabela 27.	Ceny leków – leki nierefundowane .....	59
Tabela 28.	Szacunkowe koszty terapii poszczególnymi opcjami terapeutycznymi .....	61
<b>[REDACTED]</b>		
Tabela 30.	Charakterystyka odnalezionych przeglądów systematycznych .....	77

## 15. ANEKS

### 15.1. Charakterystyka odnalezionych przeglądów systematycznych

Tabela 30.  
Charakterystyka odnalezionych przeglądów systematycznych

Opracowanie	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Rodzaj porównań (N badań)	OB	N chorych	Główne wnioski
<b>Botrel 2011 [63]</b>	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa PAL w dawce 0,25 mg z innymi antagonistami receptora 5-HT <sub>3</sub> w prewencji nudności i wymiotów indukowanych HEC lub MEC	CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, LILACS, SCI, The National Cancer Institute Clinical Trials service, The Clinical Trials Register of Trials Central, ASCO, American Society of Hematology, ESMO (bd)	PAL vs OND (3 RCT) PAL vs DOL (1 RCT) PAL vs GRA (1 RCT)	0–120 godz. po CTH, w przypadku braku takich danych w badaniu: wyniki z drugiego dnia po CTH	2057	PAL jest skuteczniejszy przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa w stosunku do pozostałych ocenianych setronów w prewencji nudności i wymiotów indukowanych HEC lub MEC
<b>Billio 2010 [65] (Cochrane)</b>	Porównanie skuteczności poszczególnych antagonistów receptora 5-HT <sub>3</sub> w leczeniu ostrych i późnych nudności i wymiotów indukowanych HEC	CENTRAL, PubMed, EMBASE, LILACS, the Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Review Group Specialised Register <sup>a</sup> (marzec 2009)	PAL vs OND (1 RCT) PAL+DEX vs GRA+DEX (1 RCT) OND vs GRA (8 RCT) DOL vs GRA (1 RCT) OND vs DOL (1 RCT) RAM vs GRA (1 RCT) OND vs GRA vs TRO (1 RCT) OND vs TRO (1 RCT) RAM vs OND (1 RCT)	od CTH do ≥72 godz.	7808	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy OND i GRA w prewencji ostrych i późnych wymiotów. Metaanaliza nie wykazała przewagi któregośkolwiek z ocenianych setronów nad pozostałymi lekami z tej grupy w odniesieniu do ostrych nudności i wymiotów. W pojedynczym badaniu porównującym schemat PAL+DEX vs GRA+DEX wykazano przewagę PAL w kontrolowaniu późnych CINV

Opracowanie	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Rodzaj porównań (N badań)	OB	N chorych	Główne wnioski
Jin 2012 [66]	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii składającej się z APR, antagonisty receptora 5-HT3 i DEX z terapią dwulekową (5-HT3 RA+DEX)	MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, ASCO, NCI, referencje odnalezionych artykułów (marzec 2011)	APR+OND+DEX vs OND+DEX (11 RCT) APR+GRA+DEX vs GRA+DEX (3 RCT) APR+PAL+DEX vs PAL+DEX (1 RCT)	od CTH do >120 godz.	4798	Dodanie APR do schematu leczenia składającego się z setronu i DEX w porównaniu ze schematem dwulekowym pozwala na uzyskanie istotnych statystycznie korzyści w aspekcie prewencji CINV zarówno w fazie ostrej, jak i późnej.
Jin 2013 [62]	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa PAL z innymi antagonistami receptora 5-HT3 w prewencji nudności i wymiotów indukowanych HEC lub MEC	MEDLINE, EMBASE, ASCO, NCI (czerwiec 2011)	PAL vs OND (5 RCT) PAL vs GRA (3 RCT) PAL vs DOL (1 RCT)	od CTH do >120 godz.	3463	Wykazano istotną statystycznie przewagę PAL nad pozostałymi ocenianymi setronami w prewencji CINV przy braku istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa leków. Istotnie statystyczna przewaga w prewencji ostrych CINV nie została wykazana jedynie przy zastosowaniu pojedynczej dawki PAL (0,75 mg).
Likun 2011 [64]	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa PAL z innymi antagonistami receptora 5-HT3 w prewencji nudności i wymiotów indukowanych HEC lub MEC	CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, Chinese VIP database, Evidence-based Medicine Review, Current Controlled Trials, The National Research Register, Clinicaltrials (clinicaltrials.gov) (marzec 2010)	PAL vs GRA (4 RCT) PAL vs OND (3 RCT) PAL vs DOL (1 RCT)	Skuteczność: 0–120 godz. po CTH, bezpieczeństwo: bd	3592	W większości badań wykazano istotną statystycznie przewagę PAL nad pozostałymi ocenianymi setronami w prewencji CINV (ostrzych, późnych i ogółem). PAL w dawce 0,75 mg w porównaniu z 0,25 mg nie różnił się istotnie statystycznie w odniesieniu do skuteczności, natomiast przyczyniał się do istotnego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia zaparć.