



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 31/11/2010 dnia 10 maja 2010 r. w sprawie zasadności
zakwalifikowania leku aprepitant (Emend®)
w profilaktyce ostrych i późnych nudności i wymiotów
związanych z silnie emetogenną chemioterapią,
jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku aprepitant (Emend®) w profilaktyce ostrych i późnych nudności i wymiotów związanych z silnie emetogenną chemioterapią jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej przez obniżenie ceny leku.

Uzasadnienie stanowiska

Finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Emend® pozwoli na poprawę jakości życia pacjentów poddanych chemioterapii oraz ułatwi utrzymanie zaplanowanego rytmu i intensywności leczenia z zastosowaniem cisplatyny w dawce $>70 \text{ mg/m}^2$. Rada uważa jednak, że decyzja o zakwalifikowaniu aprepitantu jako świadczenia gwarantowanego powinna być poprzedzona istotnym obniżeniem kosztów tej terapii, uwzględniającym ogólnie przyjęty w Polsce poziom kosztowej efektywności. Rada podkreśla, że rekomendacja dotyczy wyłącznie wnioskowanego wskazania, które obejmowało zapobieganie wczesnym i opóźnionym wymiotom, związanym z przeciwnowotworową chemioterapią u osób dorosłych z zastosowaniem cisplatyny w dawce $>70 \text{ mg/m}^2$. Finansowanie leku w innych wskazaniach nie jest, zdaniem Rady, uzasadnione.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak MZ-PL-460-8152-15/JM/10) z dn. 29 marca 2010r.

Problem zdrowotny

Nudności są zespołem objawów wegetatywnych i subiektywnym odczuciem mdłości, umiejscowionym w nadbrzuszu lub w gardle, którym towarzyszą z reguły ślinotok, nadpotliwość i zblednięcie skóry. Zwykle poprzedzają one wymioty, które są aktem fizycznym, odruchem, w wyniku którego następuje wsteczne przemieszczenie treści żołądkowej do jamy ustnej i na zewnątrz.¹



Nudności i wymioty występują u około 70–80% pacjentów otrzymujących chemioterapię bez profilaktyki przeciwwymiotnej oraz rzadziej u chorych poddanych radioterapii. Pod względem chronologii, dolegliwości te dzieli się na ostre (występujące w ciągu pierwszych 24 godzin po zastosowaniu chemioterapii lub radioterapii), późne (po upływie 24 godzin) lub przepowiadające (przed podaniem kolejnego cyklu chemioterapii lub radioterapii).¹

Nudności i wymioty typu późnego mogą mieć charakter dolegliwości opóźnionych (występują bez wcześniejszej postaci typu ostrego), przetrwałych (utrzymują się przez kilkanaście dni) lub opornych (nie poddają się leczeniu mimo odpowiedniego postępowania).¹

Obecna standardowa terapia

Właściwa profilaktyka przeciwwymiotna pozwala na skuteczniejszą kontrolę wymiotów typu ostrego niż dolegliwości typu późnego (80% vs. 50%), natomiast jej wartość pod względem możliwości opanowania nudności jest mniej zróżnicowana.¹

Do podstawowych leków wykorzystywanych w profilaktyce przeciwwymiotnej (kategoria antyemetyków o wysokim wskaźniku terapeutycznym) należą leki z grupy antagonistów receptora 5-HT₃ (m.in. ondansetron) oraz kortykosteroidy (głównie deksametazon).¹

Proponowana terapia

Aprepitant jest wybiórczym antagonistą o wysokim powinowactwie, działającym na ludzkie receptory neurokininowe 1 (NK1) substancji P, działającym przeciwwymiotnie i przeciw nudnościom.²

Aprepitant jest zarejestrowany w zapobieganiu wczesnym i opóźnionym nudnościom i wymiotom, związanym z przeciwnowotworową chemioterapią u osób dorosłych, z zastosowaniem cisplatyny, leku o wysokim ryzyku wymiotów lub chemioterapią o umiarkowanym ryzyku wymiotów u osób dorosłych. W dawce 40mg, aprepitant jest również zarejestrowany w zapobieganiu nudnościom i wymiotom po zabiegach chirurgicznych u osób dorosłych. Wnioskowane wskazanie obejmowało jedynie zapobieganie wczesnym i opóźnionym wymiotom, związanym z przeciwnowotworową chemioterapią u osób dorosłych z zastosowaniem cisplatyny, leku o wysokim ryzyku występowania nudności i wymiotów.^{2,3}

We wnioskowanym wskazaniu, aprepitant stosuje się w dawkach 80 lub 125mg, w skojarzeniu z glikokortykosteroidem oraz antagonistą receptora 5-HT₃.²

Efektywność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej, w postaci przeglądu systematycznego i metaanalizy badań RCT, przeprowadzona została dla porównania skuteczności aprepitantu dołączonego do podstawowego schematu antyemetogennego w postaci deksametazonu i ondansetronu, stosowanego w zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom związanych z silnie emetogenną chemioterapią opartą na cisplatynie w dawce >70mg/m².

Włączenie aprepitantu do standardowego leczenia istotnie poprawiało skuteczność leczenia antyemetogennego, wyrażaną w postaci pełnej odpowiedzi klinicznej – brakiem epizodów wymiotów i konieczności zastosowania leczenia doraźnego: dla fazy ostrej RR 1,15 (95% CI 1,10-1,21) NNT 10, dla fazy opóźnionej RR 1,31 (95% CI 1,16-1,48) NNT 6. Wyniki dotyczące wpływu aprepitantu na odczuwanie przez pacjentów nudności, były na granicy istotności statystycznej. Badania wykazały również pozytywny wpływ stosowania aprepitantu na jakość życia pacjentów.³

Bezpieczeństwo stosowania

Charakterystyka Produktu Leczniczego podaje, że stosowanie aprepitantu związane jest z częstymi działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego (zaparcie, biegunka, niestrawność, odbicia, czkawka, jadłowstręt, wskaźniki laboratoryjne uszkodzenia wątroby), nerwowego (ból i zawroty głowy) oraz objawami ogólnymi.²

Aprepitant zwiększał ryzyko wystąpienia osłabienia, zapalenia jamy ustnej oraz wystąpienia nieprawidłowych poziomów wskaźników laboratoryjnych ale zmniejszał ryzyko wystąpienia obrzęków obwodowych. Aprepitant może też wpływać na przemiany leków metabolizowanych przez enzymy cytochromu P450. Powoduje to konieczność zmniejszenia dawki deksametazonu stosowanego z aprepitantem oraz częstego monitorowania wskaźników układu krzepnięcia.³

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna, oparta na analizie efektywności klinicznej, została przeprowadzona dla scenariuszy zakładających stosowanie aprepitantu przez jeden lub cztery dni. W pierwszym przypadku, ICUR wyniósł ok. 162 tys. złotych/QALY, w drugim ok. 240 tys. złotych/QALY, a wyniki obu scenariuszy były wrażliwe przede wszystkim na wykorzystane wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia.³

Analiza wpływu na budżet wykazała, że finansowanie aprepitantu na zasadach zaproponowanych przez producenta, wiązałoby się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o ok. 1,71 mln złotych w pierwszym i 3,48 mln złotych w kolejnych latach refundacji. Stosowanie aprepitantu również we wskazaniach poza wnioskowanym, zwiększyłoby te koszty odpowiednio do ok. 2,3 mln i 4,6 mln złotych.³

SMC i CEDAC rekomendują finansowanie aprepitantu jedynie dla pacjentów poddawanych chemioterapii o wysokim ryzyku wymiotów.^{4,5}

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Piśmiennictwo:

1. Kiełbiński M., Kawecki A., Krzakowski M. Nudności i wymioty związane z chemioterapią i radioterapią. W Krzakowski M. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, (str. 451). Warszawa: Via Medica. 2009
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Emend®
3. Materiały dostarczone przez Producenta
4. Scottish Medicines Consortium aprepitant (Emend®) Summary of Advice (No. 132/04)
5. CEDAC Final Recommendation and Reasons for Recommendation. Aprepitant (Emend – Merck Frosst Canada Ltd.). 2008