

## **Rekomendacja nr 42/2010**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
z dnia 6 grudnia 2010r.**

**w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej  
„profilaktyka nudności i wymiotów po chemioterapii nowotworów  
przy wykorzystaniu produktu leczniczego palonosetron (Aloxi®)  
w ramach wykazu substancji czynnych stosowanych w terapii  
wspomagającej objętych finansowaniem przez Narodowy Fundusz  
Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka nudności i wymiotów po chemioterapii nowotworów przy wykorzystaniu produktu leczniczego palonosetron (Aloxi®) w ramach wykazu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej objętych finansowaniem przez Narodowy Fundusz Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

W ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup> Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka nudności i wymiotów po chemioterapii nowotworów przy wykorzystaniu produktu leczniczego palonosetron (Aloxi®) w ramach wykazu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej objętych finansowaniem przez NFZ”, jako świadczenia gwarantowanego.<sup>1</sup>

Prezes przychyliła się do stanowiska Rady Konsultacyjnej nie rekomendując finansowania palonosetronu ze środków publicznych, gdyż nie wykazano istotnie lepszego profilu efektywności klinicznej i bezpieczeństwa wobec istotnie wyższego kosztu stosowania palonosetronu nad innymi antagonistami receptora serotoninowego 5-HT<sub>3</sub>.<sup>1</sup>

### **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.<sup>1</sup>

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).<sup>1</sup>

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).<sup>1</sup>

Leki cytotoksyczne lub ich metabolity pobudzają receptory w ośrodkowym układzie nerwowym bezpośrednio drogą krwi lub płynu mózgowo-rdzeniowego, a także pośrednio przez przekazanie pobudzenia receptorów błony śluzowej przewodu pokarmowego i gardła drogą nerwu błędnego. W oddziaływaniu na receptory ośrodkowego układu nerwowego uczestniczy szereg mediatorów (na przykład serotonina, dopamina).<sup>2</sup>

Nudności i wymioty pojawiające się po zastosowaniu chemioterapii lub radioterapii wpływają negatywnie na jakość życia pacjentów.<sup>3</sup>

Konsekwencją niekontrolowanych nudności i wymiotów, obok zaburzeń elektrolitowych, może być niechęć, a nawet rezygnacja pacjenta z leczenia onkologicznego.<sup>3</sup>

### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

Wytyczne obowiązujące w Polsce zalecają stosowanie skojarzenia antagonisty 5HT<sub>3</sub> i deksametazonu z lub bez aprepitantu w przypadku chemioterapii o wysokim potencjale emetogenności, natomiast w przypadku chorych poddawanych chemioterapii średnioemetogenicznej zalecane jest stosowanie antagonisty 5HT<sub>3</sub> i deksametazonu.<sup>4</sup>

Polska Unia Onkologii od roku 2009 rekomenduje<sup>5</sup> leki wykorzystywane w profilaktyce przeciwwymiotnej (kategoria antiemetyków o wysokim wskaźniku terapeutycznym): antagonistę receptora 5-HT<sub>3</sub> — ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron, palonosetron; leki z grupy antagonistów receptora NK-1 — aprepitant; kortykosteroidy.

Leki z grupy antagonistów 5-HT<sub>3</sub> (z wyjątkiem palonosetronu) mają zbliżoną skuteczność i profil bezpieczeństwa. Są najbardziej aktywne w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów ostrych, a ich działanie na dolegliwości typu późnego jest ograniczone. Skuteczność antagonistów 5-HT<sub>3</sub> nie zależy od drogi podania (doustna lub dożylna) oraz dawkowania (porównywalna skuteczność pojedynczej dawki dobowej i wielokrotnych dawek podzielonych).<sup>5</sup>

Palonosetron posiada znacząco dłuższy okres półtrwania i większe powinowactwo do receptora 5-HT<sub>3</sub>. Z tego powodu palonosetron oprócz kontroli nudności i wymiotów fazy ostrej zmniejsza istotnie częstość wymiotów typu późnego. Lek ten może być szczególnie użyteczny w przypadku stosowania chemioterapii o większym ryzyku występowania dolegliwości typu późnego (np. schematy z karboplatyną).<sup>5</sup>

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Palonosetron (Kod ATC: A04AA05) jest wybiórczym, o wysokim powinowactwie, antagonistą receptora 5-HT<sub>3</sub>.

Stosowanie preparatu palonosetron jest zalecane: u dorosłych w zapobieganiu ostrym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym; u dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym.<sup>6</sup>

Palonosetron należy stosować wyłącznie przed podaniem chemioterapii w dawce 250 mikrogramów podawanej w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym (tzw. bolusie) na 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii.<sup>6</sup>

## **Efektywność kliniczna**

W analizie efektywności klinicznej Wnioskodawcy<sup>3</sup>, przygotowanej w 2007 roku, wymieniono następujące technologie komparatywne: ■■■. Ostatecznie porównano palonosetron tylko z ■■■ i ■■■. Nie przedstawiano żadnych argumentów, które tłumaczyłyby rezygnację z omówienia pozostałych dwóch technologii. Podczas prac analitycznych w AOTM w 2010 roku stwierdzono, iż w przypadku ■■■ oraz ■■■ pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wygasły, produktów tych nie ma w obrocie.

Analiza efektywności klinicznej przedstawiona przez Wnioskodawcę została przygotowana tylko dla jednej spośród dwóch zarejestrowanych postaci farmaceutycznych – dla roztworu do wstrzykiwań. Podkreślenia wymaga fakt, iż wszystkie rekomendacje kliniczne wydane dla palonosetronu dotyczą formy roztworu do wstrzykiwań. Brak jest danych dotyczących stosowania drugiej postaci farmaceutycznej - kapsułek.

Celem analizy efektywności klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania palonosetronu w dawce 0,25 mg lub 0,75 mg (dawka ta nie jest w Polsce zarejestrowana<sup>3</sup>) w porównaniu z ■■■ lub ■■■ w monoterapii lub terapii skojarzonej z deksametazonem w profilaktyce i terapii nudności i wymiotów u pacjentów poddawanych chemioterapii.

Włączono do analizy trzy badania pierwotne RCT, dwa z nich porównują palonosetron z ■■■, a trzecie z ■■■.<sup>3</sup>

Palonosetron w dawce 0,25 mg jest lekiem skuteczniejszym niż ■■■ w dawce ■■■ w fazie ostrej oraz późnej u pacjentów, którym podano chemioterapię o średnim potencjale emetogennym. W analizie profilu bezpieczeństwa nie wykazano różnic pomiędzy lekami.<sup>3</sup>

Palonosetron w dawce 0,25 mg jest lekiem skuteczniejszym niż ■■■ w dawce ■■■ w fazie późnej u pacjentów, którym podano chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym. Nie wykazano różnic w skuteczności pomiędzy lekami w fazie ostrej. W analizie profilu bezpieczeństwa nie wykazano różnic pomiędzy lekami.<sup>3</sup>

Terapia skojarzona palonosetronem w dawce 0,25 mg i deksametazonem jest skuteczniejsza niż terapia skojarzona ■■■ i deksametazonem w fazie ostrej oraz późnej u pacjentów, którym podano chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym. W badaniu nie przedstawiono wyników dotyczących analizy profilu bezpieczeństwa dotyczących pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną.<sup>3</sup>

Palonosetron w dawce 0,25 mg jest lekiem skuteczniejszym niż ■■■ w fazie ostrej oraz późnej u pacjentów, którym podano chemioterapię o średnim potencjale emetogennym. W analizie profilu bezpieczeństwa nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami, za wyjątkiem uczucia niepokoju, które częściej występowało po palonosetronie.<sup>3</sup>

W opinii jednego z ekspertów<sup>4</sup> stosowanie palonosetronu w ramach przeciwdziałania nudnościom i wymiotom związanym z przeciwnowotworową chemioterapią o silnym lub średnim działaniu emetogennym powinno być finansowane z publicznych środków, ponieważ w porównaniu z innymi antagonistami receptora serotoniny palonosetron wykazuje skuteczność porównywalną pod względem kontroli nudności i wymiotów ostrych, i wyższą pod względem kontroli nudności i wymiotów późnych, ponadto wykazuje porównywalny profil działań niepożądanych. Palonosetron jest stosowany w pojedynczej dawce podczas pierwszego dnia przed rozpoczęciem stosowania chemioterapii i nie wymaga stosowania w kolejnych dniach, co jest zalecane w przypadku innych antagonistów 5HT<sub>3</sub>.

## **Bezpieczeństwo stosowania**

W Charakterystyce Produktu Leczniczego<sup>6</sup>, jako częste zdarzenia niepożądane wymienione są zaburzenia układu nerwowego, bóle głowy i zawroty głowy, oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe: zaparcia i biegunki.

Wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa Wnioskodawca przedstawił w oparciu o dane randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, używając nieprawidłowego nazewnictwa. Podane wartości dotyczyły zdarzeń, a nie działań niepożądanych. Większość zdarzeń niepożądanych miała łagodny charakter i została oceniona, jako związana z chorobą pacjenta lub podaniem chemioterapii, a nie z terapią przeciwwymiotną. U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane, wszystkie określono, jako niezwiązane z podawanym leczeniem przeciwwymiotnym.<sup>3</sup>

W badaniach klinicznych z udziałem 633 pacjentów otrzymujących leczenie w dawce 250 mikrogramów, najczęściej obserwowanymi działaniami niepożdanymi, które uznano za być może związane ze stosowaniem preparatu palonosetron, były bóle głowy (9 %) i zaparcia (5 %).<sup>6</sup>

W odniesieniu do wszystkich analizowanych dawek nie stwierdzono istotnej klinicznie indukcji wydłużenia odstępu QTc.<sup>6</sup>

### **Efektywność kosztowa**

Celem analizy Wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania profilaktyki przeciwwymiotnej palonosetronem w porównaniu z [ ] u pacjentów poddawanych chemioterapii o średnim lub wysokim poziomie emetogennym. W analizie założono 5 dniowy horyzont czasowy, co odpowiadało horyzontowi badań klinicznych i pozwala opisać zarówno fazę ostrą (24 godziny po podaniu leku), jak i późną (2-5 dzień). Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego.<sup>3</sup>

Dla chemioterapii o średnim potencjale emetogennym wartości QALY w 5-dniowym horyzoncie oszacowana w analizie kosztów-użyteczności dla profilaktyki z użyciem palonosetronu wynosi 0,0112, natomiast dla profilaktyki z użyciem [ ] 0,0107. Stosowanie palonosetronu zamiast [ ] pozwala uzyskać dodatkowo 0,0005 QALY. Oszacowany w analizie koszt profilaktyki z użyciem palonosetronu wynosi ok. [ ], natomiast dla schematu z [ ] ok. [ ]. Schemat z użyciem palonosetronu jest o ok. [ ].<sup>3</sup>

Dla prewencji nudności i wymiotów towarzyszących chemioterapii o średnim nasileniu, według oszacowań analizy Wnioskodawcy, zastosowanie palonosetronu zamiast [ ] jest bardziej użyteczne, ale jednocześnie droższe. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego jakością wynosi 214,8 tys. zł.<sup>3</sup>

W profilaktyce nudności i wymiotów indukowanych chemioterapią o wysokim potencjale emetogennym wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania palonosetronu z [ ] (w monoterapii) wykazały całkowity koszt w 5-dniowym horyzoncie czasowym użycia palonosetronu w wysokości ok. [ ], natomiast [ ] ok. [ ]. Różnica w kosztach wynosi ok. [ ]. Dla dodatkowej analizy wrażliwości wnioski z oszacowań zostały zachowane (zastosowanie palonosetronu jest [ ]).<sup>3</sup>

Dla chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym wyniki analizy kosztów-użyteczności analizowane w podgrupie pacjentów stosujących dodatkowo kortykosteroidy wykazały, że koszty profilaktyki z użyciem palonosetronu i kortykosteroidów wynoszą ok. [ ], natomiast dla schematu z [ ] i kortykosteroidami ok. [ ]. Schemat z użyciem palonosetronu jest o ok. [ ].<sup>3</sup>

Dla prewencji nudności i wymiotów towarzyszących chemioterapii o wysokim nasileniu zastosowanie palonosetronu wraz z kortykosteroidami zamiast [ ] wraz z kortykosteroidami jest bardziej użyteczne, ale jednocześnie droższe. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego jakością wynosi ok. 108,5 tys. zł.<sup>3</sup>

Nudności i wymioty w następstwie chemioterapii i radioterapii wstępują z różnym nasileniem u 70-80% chorych.<sup>7</sup> Całkowite wyeliminowanie wymiotów typu wczesnego jest możliwe u ok. 80%, a wymiotów typu późnego u 40-50% chorych. Nudności można skutecznie kontrolować u ok. 50% chorych.<sup>7</sup>

Odnosnie oszacowania wielkości populacji dane zastosowane przez Wnioskodawcę wydają się być niedoszacowane.

Według Wnioskodawcy, ilości rozliczonych produktów w roku 2008 obliczone zostały na podstawie ekstrapolacji na 1 421 474, natomiast z danych otrzymanych przez AOTM od Narodowego Funduszu Zdrowia wynika, że w roku 2008 rozliczono [ ] jednostek [ ] w leczeniu szpitalnym (kwota refundacji dzielona przez przyjętą w analizie wnioskodawcy cenę [ ]).<sup>3</sup>

W analizie Wnioskodawcy przyjęto, że wzrost populacji (liczba chemioterapii – w domyśle takich, którym towarzyszy profilaktyka przeciwwymiotna) będzie w stałej relacji do liczby zachorowań na nowotwory i przyjęto, że będzie on wynosił w zaokrągleniu 2% rocznie. Tymczasem z danych NFZ wynika, że liczba pacjentów u których stosowano dożylnie [ ] w ramach leczenia szpitalnego między rokiem 2008 a 2009 wzrosła o 175 % - jednocześnie kwota refundacji o 224 %.<sup>3</sup>

W wyniku przeprowadzonej analizy wpływu na budżet<sup>3</sup> oszacowano, że w przypadku pozytywnej refundacji dotyczącej palonosetronu nastąpi wzrost wydatków dla płatnika publicznego w wysokości ok. [ ] zł w pierwszym roku, o ok. [ ] zł w drugim i w kolejnych latach o ok. [ ] i ok. [ ] zł.<sup>3</sup>

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 9 grudnia 2009 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-141/GB/09), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji dla świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka nudności i wymiotów po chemioterapii nowotworów przy wykorzystaniu produktu leczniczego palonosetron (Aloxi®) w ramach wykazu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej objętych finansowaniem przez Narodowy Fundusz Zdrowia” w sprawie jego zakwalifikowania, jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji, na podstawie art. 31 a-c ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

<sup>1</sup> Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 82/26/2010 z dnia 6 grudnia 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „profilaktyka nudności i wymiotów po chemioterapii nowotworów przy wykorzystaniu produktu leczniczego palonosetron (Aloxi®) w ramach wykazu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej objętych finansowaniem przez Narodowy Fundusz Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.

<sup>2</sup> Materiały otrzymane od Wnioskodawcy.

<sup>3</sup> Profilaktyka nudności i wymiotów po chemioterapii nowotworów przy wykorzystaniu produktu leczniczego palonosetron (Aloxi®). Raport nr: AOTM-OT-0273.

<sup>4</sup> Stanowisko Ekspertki prof. dr hab. med. ■■■.

<sup>5</sup> Kiełbiński M, Kawecki A, Krzakowski M. (2009) Nudności i wymioty związane z chemioterapią i radioterapią [w] Krzakowski M [red.] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych Warszawa: Via Medica, aktualizacja 22.04.2010

<sup>6</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego.

<sup>7</sup> Krzakowski M, Krzemieniecki K, Sacha T. Leczenie nowotworów [w] red. A. Szczeklik. Choroby wewnętrzne stan wiedzy na rok 2010. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM. Kraków 2010, str. 2031-2033.