



**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**

Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie 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.

**Uzasadnienie stanowiska**

Rada nie rekomenduje 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>.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak: MZ-PL-460-8365-141/GB/09) z dnia 9 grudnia 2009r.

**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>

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

Do podstawowych leków wykorzystywanych w profilaktyce przeciwwymiotnej (kategoria antyemetyków o wysokim wskaźniku terapeutycznym) należą leki z grupy antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> (m.in. ondansetron) oraz glikokortykosteroidy (głównie deksametazon).<sup>1</sup>

W przypadku chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym można rozważyć podanie aprepitantu.<sup>2</sup>

### **Proponowana terapia**

Palonosetron jest wybiórczym antagonistą receptora serotoninowego 5-HT<sub>3</sub>, o wysokim powinowactwie, o działaniu przeciwwymiotnym i przeciw nudnościom.<sup>3</sup>

Palonosetron jest zarejestrowany do stosowania u dorosłych w zapobieganiu ostrym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym oraz u dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym. Oceniany wniosek dotyczył profilaktyki nudności i wymiotów po chemioterapii nowotworów.<sup>3,4</sup>

Palonosetron stosuje się w dawce 250 mikrogramów podawanej w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym (tzw. bolusie) na 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii. Preparat powinien być wstrzykiwany przez 30 sekund.<sup>3</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Analiza efektywności klinicznej obejmowała przegląd systematyczny badań RCT, porównujących palonosetron w dawkach 250µg lub 750µg do ondansetronu, dolasetronu oraz granisetronu. Włączone badania charakteryzowały się krótkim okresem obserwacji (120h efektywność, 15-30dni bezpieczeństwo), adekwatnym do badanego problemu klinicznego.

Badania pierwotne, o kluczowym znaczeniu dla oceny efektywności klinicznej palonosetronu, nie zostały jednak opracowane z myślą o ocenie skuteczności palonosetronu w leczeniu nudności i wymiotów o opóźnionym początku, wnioski wyciągane z tych badań są wynikiem analiz post-hoc.

Badacze oceniali efektywność kliniczną terapii na podstawie kontroli nudności i wymiotów oraz pomiaru jakości życia pacjentów poddawanych silnie lub umiarkowanie emetogenicnej chemioterapii. Istotność kliniczna większości istotnych statystycznie różnic pomiędzy komparatorami pozostaje nieznana.

W porównaniu do ondansetronu, w przypadku silnie lub umiarkowanie emetogenicnej chemioterapii, wyniki badań były niejednoznaczne. Wydaje się jednak, że pod względem kontroli nudności i wymiotów, palonosetron wykazał się niewielką przewagą, zarówno w fazie ostrej jak i późnej, ale nie wpływał istotnie na potrzebę zastosowania doraźnego leczenia przeciwwymiotnego.<sup>4</sup>

Podobnie, w porównaniu do ondansetronu, w przypadku silnie lub umiarkowanie emetogenicnej chemioterapii, przy zastosowaniu dodatkowo deksametazonu w obu grupach, palonosetron wykazał się niewielką przewagą pod względem kontroli nudności i wymiotów, zarówno w fazie ostrej jak i późnej, ale nie wpływał istotnie na potrzebę zastosowania doraźnego leczenia przeciwwymiotnego oraz na jakość życia pacjentów.<sup>4</sup>

W porównaniu do dolasetronu, w przypadku umiarkowanie emetogenicnej chemioterapii, palonosetron wykazał się istotną statystycznie przewagą dla większości ocenianych punktów końcowych, zarówno w fazie ostrej jak i późnej.<sup>4</sup>

W porównaniu do granisetronu, wykazano istotną statystycznie przewagę palonosetronu w zakresie kontroli wymiotów i potrzeby stosowania leczenia ratunkowego.<sup>4</sup>

Powyższe wyniki były zbieżne z wynikami dostępnymi w literaturze.<sup>4</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

ChPL podaje, że stosowanie palonosetronu wiąże się z częstym występowaniem następujących działań niepożądanych: bóle i zawroty głowy, zaparcia i biegunki.<sup>3</sup>

Podobne działania niepożądane obserwowano w badaniach RCT. Profil bezpieczeństwa komparatorów był zbliżony.<sup>4</sup>

### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

Analiza ekonomiczna przeprowadzona została dla dwóch scenariuszy: w przypadku umiarkowanie emetogenicnej chemioterapii zaproponowano analizę kosztów-użyteczności, natomiast w przypadku silnie emetogenicnej chemioterapii analizę minimalizacji kosztów, obie przeprowadzone w horyzoncie 5 dni z perspektywy płatnika publicznego oraz oparte na kontrowersyjnych założeniach dotyczących wyliczeń kosztów terapii. Stosowanie palonosetronu, zamiast ondansetronu, u pacjentów poddawanych umiarkowanie emetogenicnej chemioterapii wiązało się z ICUR ok. 214,8 tys złotych/QALY, natomiast w przypadku silnie emetogenicnej chemioterapii, terapia palonosetronem była droższa o █████ złotych. Wyniki analiz podstawowych były zachowane w analizach wrażliwości. Dodatkowa analiza w podgrupie pacjentów poddawanych silnie emetogenicnej chemioterapii, przy dodatkowym podawaniu deksametazonu, wykazała ICUR ok. 108,5 tys złotych/QALY.<sup>4</sup>

Analiza wpływu na budżet wykazała, że finansowanie leku Aloxi® na zasadach zaproponowanych przez Producenta, zwiększyłoby wydatki płatnika publicznego odpowiednio o ok. 0,46 mln złotych w pierwszym roku, ok. 0,75 mln w drugim i ok. 0,95 mln złotych w trzecim roku finansowania.

SMC rekomenduje finansowanie palonosetronu w profilaktyce ostrych i umiarkowanych wymiotów związanych z emetogeniczną chemioterapią, natomiast PBAC wydał rekomendację warunkową,

wskazującą finansowanie 250 mikrogramów palonosetronu do limitu równoważnego kwocie refundacji 12 mg ondansetronu.<sup>5,6</sup>

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

#### **Piśmiennictwo:**

1. Kielbiński 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. Stanowisko eksperckie [REDACTED]
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Aloxi®
4. Materiały dostarczone przez Producenta
5. SMC No. (208/05). Palonosetron 250 micrograms solution for injection (Aloxi®) Cambridge Laboratories. 4 October 2005
6. PBAC, 2010. Public Summary Document for Palonosetron Hydrochloride, solution for injection vial, 250 micrograms in 5 ml, Onicit®