



Rekomendacja nr 127/2013

z dnia 23 września 2013 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Aloxi (palonosetronum), 250 mcg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka,
kod EAN 5909990219506; Aloxi (palonosetronum), 500 mcg,
kapsułka miękka, 1 kapsułka, kod EAN 5909990965106**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Aloxi (palonosetronum), 250 mcg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka, kod EAN 5909990219506, we wskazaniu:
 - 1) u dorosłych w zapobieganiu ostrym nudnościami i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami,
 - 2) u dorosłych w zapobieganiu nudnościami i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami,w ramach odrębnej grupy limitowej, z kategorią dostępności: Leki, stosowane w ramach chemioterapii (wykaz C) i poziomem odpłatności: bezpłatny;
- Aloxi (palonosetronum), 500 mcg, kapsułka miękka, 1 kapsułka, kod EAN 5909990965106, we wskazaniu: u dorosłych w zapobieganiu nudnościami i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami, w ramach odrębnej grupy limitowej, z kategorią dostępności: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę (wykaz A1) i poziomem odpłatności: ryczałt

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że nudności i wymioty w następstwie chemioterapii to poważny problem towarzyszący terapii onkologicznej, który negatywnie wpływa na jakość życia pacjentów oraz na ich motywację do dalszego leczenia. Mogą one także prowadzić do odwodnienia, zaburzeń elektrolitowych, jak również długotrwałych zaburzeń odżywiania. Jednocześnie nudności i wymioty związane z chemioterapią jest to problem dość powszechny, gdyż z różnym nasileniem występuje u 70-80% chorych poddanych leczeniu tego rodzaju.



Dostępne badania dowodzą skuteczności klinicznej palonosetronu stosowanego dożylnie jako profilaktyka nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o średnim oraz wysokim potencjale emetogennym. Palonosetron wykazuje istotną statystycznie przewagę nad ondansetronem między innymi dla całkowitej odpowiedzi na leczenie, całkowitej kontroli nudności i wymiotów oraz odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów, zaś jego profil bezpieczeństwa akceptowalny. W badaniach wykazano, że palonosetron podawany doustnie jest nie mniej skuteczny w porównaniu z podaniem dożylnym w pierwszej dobie w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako brak wymiotów i brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego.

Dodatkowo palonosetron jest technologią efektywną kosztowo.

Mając na uwadze powyższe oraz światowe wytyczne kliniczne, które w znakomitej większości przemawiają na korzyść palonosetronu, finansowanie wnioskowanej technologii medycznej ze środków publicznych należy uznać za zasadne.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, zaproponował dla produktu leczniczego Aloxi w zależności od jego postaci następujące ceny zbytu oraz kategorie dostępności:

Aloxi 250 mcg i.v. – cena zbytu netto:

Aloxi 500 mcg p.o. - cena zbytu netto:

Problem zdrowotny

Nudności to nieprzyjemne, niebolesne, subiektywne uczucie potrzeby zwymiotowania. Natomiast wymioty to gwałtowne wyrzucenie treści żołądka przez usta w wyniku silnych skurczów mięśni brzucha i klatki piersiowej. Najczęściej pojawiają się one na skutek przyjmowania leków m.in. z grupy cytostatyków, jako ich działania niepożądane tj. nudności i wymioty indukowane chemioterapią (CINV) lub na skutek radioterapii u pacjentów z chorobami nowotworowymi. Stwierdzono, iż nudności i wymioty w następstwie chemioterapii i radioterapii występują z różnym nasileniem u 70-80% chorych. Ich nasilenie jest ściśle związane z potencjałem emetogennym zastosowanych leków.

Nie leczone CINV wpływają negatywnie na jakość życia pacjentów oraz na motywację pacjenta do dalszego leczenia, a także mogą prowadzić do odwodnienia oraz zaburzeń elektrolitowych, jak również długotrwałe zaburzenia odżywiania.

Celem terapii profilaktycznej jest zapobieżenie wystąpienia nudności i wymiotów, u chorych przyjmujących chemioterapię (CTH). Całkowite wyeliminowanie wymiotów typu wczesnego jest możliwe u ok. 80%, a wymiotów typu późnego u 40-50% chorych. Nudności można skutecznie kontrolować u ponad 50% chorych. W tym celu stosuje się leki z następujących grup:

- antagoniści receptora serotoniny 5-HT₃ (dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron, palonosetron);
- kortykosteroidy (deksametazon, metyloprednizolon);
- antagoniści receptora dopaminowego;
- leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora NK1 (aprepitant);

- inne (tj. antagoniści D2 – metoklopramid, pochodne benzodiazepiny, droperidol, pochodne fenotiazyny, leki przeciwhistaminowe).

Opis wnioskowanego świadczenia

Palonosetron jest wybiórczym, o wysokim powinowactwie antagonistą receptora 5-HT₃, co powoduje zahamowanie łączenia się 5-hydroksytryptaminy (serotoniny) do receptorów 5-HT₃ w jelicie, co zapobiega występowaniu nudności i wymiotów.

Wnioskowane wskazanie dla produktu leczniczego Aloxi różni się w zależności od jego postaci:

- Aloxi 250 mcg i.v. - u dorosłych w zapobieganiu ostrym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym - w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami; oraz u dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym - w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami.
- Aloxi 500 mcg p.o. - u dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami.

Alternatywna technologia medyczna

Wszystkie wytyczne u chorych z populacji o wysokim potencjale emetogennym (HEC) zalecają stosowanie trójlekowej terapii złożonej z 5-HT₃ (m.in. ondansetron), kortykosteroidu (preferowany jest deksametazon) oraz antagonisty receptora NK-1 (aprepitant lub fosaprepitant). Ondansetron (OND), deksametazon (DEX) i aprepitant (APR) są obecnie w Polsce finansowane ze środków publicznych.

Natomiast w populacji o średnim potencjale emetogennym (MEC) wytyczne rekomendują stosowanie terapii dwulekowej składającej się z: antagonisty receptora 5-HT₃ oraz kortykosteroidu, gdzie według wszystkich zagranicznych wytycznych spośród setronów zaleca się stosowanie palonosetronu.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w Polsce zarówno w populacji MEC jak i HEC stosuje się powszechnie antagonistę 5-HT₃ (najczęściej ondansetron) w skojarzeniu z deksametazonem. Natomiast schemat trójlekowy (APR+OND+DEX) stosuje się u chorych otrzymujących cisplatynę w dawce $\geq 50 \text{ mg/m}^2$, bądź doksorubicynę z cyklofosfamidem.

Skuteczność kliniczna

Analiza kliniczna miała na celu zbadanie skuteczności palonosetronu w populacji pacjentów dorosłych, wymagających profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o średnim (MEC) oraz wysokim (HEC) potencjale emetogennym. Jako komparatory dla palonosetronu wybrano: ondansetron (OND) stosowany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidem CS w populacji MEC oraz ondansetron (OND) stosowany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi w monoterapii lub w skojarzeniu z CS (dawka i droga podania zgodne ze wskazaniami) w populacji HEC. Do analizy włączono włączono 16 badań RCT (18 pozycji bibliograficznych), spośród których 2 dotyczyły populacji MEC i 14 populacji HEC.

Skuteczność palonosetronu w populacji MEC

Porównanie PAL p.o. z PAL i.v. wykazało, że pojedyncza doustna dawka PAL była nie mniej skuteczna (non-inferiority) w porównaniu z podaniem dożylnym PAL w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako brak wymiotów i brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego w okresie od 0 do 24 godz. (faza ostra) i od 0 do 120 godz. (faza ostra oraz późna analizowane łącznie), jednakże w okresie 24 do 120 godz. (faza późna) nie wykazano non-inferiority doustnej dawki PAL względem dożylnej.

W porównaniu PAL i.v. z OND i.v. wykazano istotną statystycznie przewagę pojedynczej dawki PAL i.v. nad OND i.v. w odniesieniu do:

- a) całkowitej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako brak wymiotów i brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego:
 - w fazie ostrej: 81% vs 69%; OR = 1,94 (95%CI: 1,20; 3,13),
 - w fazie późnej: 74% vs 55%; OR = 2,32 (95%CI: 1,50; 3,59),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 69% vs 50%; OR = 2,23 (95%CI: 1,46; 3,41);
- b) całkowitej kontroli nudności i wymiotów, zdefiniowanej jako brak wymiotów, konieczności zastosowania leczenia ratunkowego oraz wystąpienie co najwyżej łagodnych nudności:
 - w fazie ostrej: 76% vs 65%; OR = 1,69 (95%CI: 1,08; 2,66),
 - w fazie późnej: 67% vs 50%; OR = 1,98 (95%CI: 1,30; 3,00),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 63% vs 45%; OR = 2,09 (95%CI: 1,38; 3,16),
- c) odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów:
 - w fazie ostrej: 85% vs 71%; OR = 2,31 (95%CI: 1,38; 3,85),
 - w fazie późnej: 80% vs 62%; OR = 2,56 (95%CI: 1,61; 4,08),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 76% vs 55%; OR = 2,53 (95%CI: 1,63; 3,93),
- d) odsetka pacjentów niewymagających zastosowania leczenia ratunkowego:
 - w fazie późnej: 84% vs 76%; OR = 1,70 (95%CI: 1,02; 2,85),
- e) obserwowanej liczby epizodów wymiotnych. Liczba pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów wyniosła:
 - w fazie ostrej: 85% vs 71%, OR = 2,31 (95%CI: 1,38; 3,85),
 - w fazie późnej: 80% vs 62%, OR = 2,56 (95%CI: 1,61; 4,08),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 76% vs 55%, OR = 2,53 (95%CI: 1,63; 3,93).

Skuteczność palonosetronu w populacji HEC

W porównaniu PAL i.v. z OND i.v. wykazano istotną statystycznie przewagę pojedynczej dawki PAL i.v. nad OND i.v. w odniesieniu do:

- a) odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów:
 - w fazie późnej: 57% vs 47%; OR = 1,49 (95%CI: 1,02; 2,16),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 51% vs 39%; OR = 1,61 (95%CI: 1,11; 2,35),

Natomiast w podgrupie pacjentów otrzymujących terapię dwuskładnikową (5-HT3 RA w połączeniu z deksametazonem), wykazano istotną statystycznie przewagę pojedynczej dawki PAL i.v. nad OND i.v. w odniesieniu do:

- a) całkowitej odpowiedzi na leczenie:
 - w fazie późnej: 42% vs 29%; OR = 1,81 (95%CI: 1,12; 2,93),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 41% vs 25%; OR = 2,09 (95%CI: 1,28; 3,43),
- b) całkowitej kontroli nudności i wymiotów:
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 37% vs 22%; OR = 2,06 (95%CI:1,24; 3,43),
- c) odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów:
 - w fazie ostrej: 75% vs 59%; OR = 2,11 (95%CI: 1,28; 3,46),
 - w fazie późnej: 55% vs 39%; OR = 1,90 (95%CI: 1,20; 3,02),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 53% vs 33%; OR = 2,29 (95%CI: 1,43; 3,66).

Skuteczność praktyczna

Wyniki dwóch badań dotyczących skuteczności praktycznej palonosetronu sugerują, iż jego stosowanie wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia CINV powiązanych z koniecznością hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym w każdej z analizowanych subpopulacji (chorzy otrzymujących cyklofosfamid w ramach terapii adjuwantowej z powodu raka piersi, oraz chorzy leczeni karboplatiną lub chorzy leczeni cisplatiną z powodu raka płuc).

Inne badanie wykazało, iż stosowanie PAL w porównaniu z grupą kontrolną (5-HT3 RA I generacji) wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia niekontrolowanych epizodów CINV w przeliczeniu na 1 cykl CTH zarówno w populacji ogólnej (1,03 vs 1,16; $p < 0,001$), jak i podgrupie pacjentów leczonych z zastosowaniem chemioterapii MEC/HEC (1,05 vs 1,17; $p = 0,022$). Podobne wyniki uzyskano w innym badaniu odnoszącym się do skuteczności praktycznej PAL, gdzie wykazano, iż stosowanie schematu z PAL (APR+PAL+DEX) w porównaniu z grupą kontrolną (5-HT3 RA I generacji) wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia niekontrolowanych epizodów CINV (17,5% vs 20,7% cykli, $p=0,0010$).

Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki porównania bezpośredniego PAL i.v. oraz OND i.v. wskazują, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem jest podobna dla obu tych terapii. Za zdarzenia niepożądane związane z leczeniem PAL w postaci dożylniej uznano ból głowy, zawroty głowy, zaparcia oraz biegunkę. Również Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla PAL i.v. wymienia je jako częste działania niepożądane, które uznano za być może lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem palonosetronu.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla PAL w postaci doustnej wskazują, iż jego stosowanie może powodować ból głowy oraz zaparcia. Według ChPL dla PAL p.o., bóle głowy są częstym, a zaparcia są niezbyt częstym działaniem niepożądanim, które uznano za być może lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem palonosetronu.

Charakterystyka Produktu Leczniczego dla PAL w postaci doustnej oraz dożylniej porusza problem dotyczący wydłużenia odstępu QTc. W ChPL dla obu postaci PAL zawarto także informację, iż podobnie jak w przypadku innych antagonistów 5-HT3, należy zachować ostrożność, stosując leczenie skojarzone palonosetronem i produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT lub z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia tego zaburzenia. W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił badania dowodzące, że PAL w dawce terapeutycznej nie powoduje zaburzeń elektrokardiograficznych.

W dokumencie tym powołano się na wyniki badania, wskazującego na brak wpływu na wydłużenie odstępu QT/QTc, jak również innych odstępów EKG, dla dawek PAL m.in. 0,25 oraz 0,75 mg. A także brak zmian o znaczeniu klinicznym w częstości akcji serca, przewodnictwie przedsionkowo-komorowym i repolaryzacji serca.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy była „ocena opłacalności stosowania palonosetronu (Aloxi®) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami w profilaktyce nudności i wymiotów u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię o średnim (MEC) lub wysokim potencjale emetogennym (HEC).” Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej w horyzoncie czasowym ograniczonym do 5 dni od podania chemioterapii. Ze względu na krótki horyzont czasowy dyskontowanie kosztów i korzyści zdrowotnych nie zostało zastosowane. Uwzględniono koszty związane ze stosowaniem ocenianej interwencji i komparatorów oraz w przypadku niepowodzenia terapii - koszty leczenia ratunkowego. Oceniana interwencja polegająca na monoterapii palonosetronem lub terapii palonosetronem skojarzonej z kortykosteroidami została porównana z monoterapią ondansetronem lub terapią ondansetronem skojarzoną z kortykosteroidami. Zastosowana techniką analityczną była analiza kosztów-użyteczności.

Populacja MEC

Według modelu wnioskodawcy dla palonosetronu w podaniu doustnym [REDACTED] w przyjętym horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PAL p.o. [REDACTED] koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem [REDACTED] Natomiast ICUR oszacowano odpowiednio na [REDACTED]

Również z perspektywy wspólnej, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu p.o. [REDACTED] koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem [REDACTED] Natomiast ICUR oszacowano odpowiednio na [REDACTED]

Według modelu wnioskodawcy dla palonosetronu w podaniu dożylnym [REDACTED] w przyjętym horyzoncie czasowym, z perspektywy wspólnej [REDACTED], PAL i.v. w porównaniu z ondansetronem [REDACTED]

W pozostałych scenariuszach analizy podstawowej, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu i.v. [REDACTED] koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PAL a OND wynosi z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [REDACTED] natomiast z perspektywy wspólnej [REDACTED] Natomiast ICUR oszacowano odpowiednio [REDACTED]

Populacja HEC

Według modelu wnioskodawcy dla palonosetronu w podaniu dożylnym [redacted] w przyjętym horyzoncie czasowym, [redacted] zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych jak i perspektywy wspólnej, PAL i.v. w porównaniu z ondansetronem [redacted]

Natomiast [redacted] dla obydwu analizowanych perspektyw, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu i.v. [redacted] koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PAL a OND wynosi z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [redacted] a z perspektywy wspólnej wynosi ona [redacted] Natomiast ICUR oszacowano odpowiednio [redacted]

Według modelu wnioskodawcy dla palonosetron w podaniu dożylnym [redacted] [redacted], w przyjętym horyzoncie czasowym, [redacted] zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych jak i perspektywy wspólnej, palonosetron i.v. w porównaniu z ondansetronem [redacted]

Z kolei [redacted] dla obydwu analizowanych perspektyw, terapia palonosetronem w porównaniu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem [redacted]

Natomiast [redacted] dla obydwu analizowanych perspektyw średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu i.v. [redacted] koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem [redacted]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Analiza kliniczna zawiera badania randomizowane dowodzące wyższości leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Aloxi (palonosetron) we wnioskowanych wskazaniach.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją palonosetronu łącznie (p.o. oraz i.v.).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Cztery z wyszukanych rekomendacji (CDEC 2013, HAS 2007, SMC 2005, PBAC 2010) dotyczyły palonosetronu w podaniu dożylnym i obejmowały obydwie populacje osób dorosłych tj. pacjentów przyjmujących chemioterapię o średnim potencjale emetogennym (MEC) i pacjentów przyjmujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym (HEC). Dwie rekomendacje (CDEC 2013, SMC 2013) obejmowały stosowanie palonosetronu w formie doustnej u dorosłych pacjentów przyjmujących chemioterapię MEC. Pozytywne rekomendacje dla palonosetronu w postaci roztworu do wstrzykiwań zostały wydane we Francji, Szkocji i Australii. Natomiast refundacja palonosetronu w postaci kapsułek miękkich została rekomendowana w Szkocji.

Rekomendacje dotyczące palonosetronu w postaci roztworu do iniekcji:

Canadian Drug Expert Committee (CDEC 2013) wydał rekomendację negatywną dla finansowania palonosetronu (ALOXI) i.v. 0,25 mg w leczeniu CINV dla populacji pacjentów dorosłych przyjmujących MEC i HEC. Palonosetron (ALOXI) w iniekcji 0,25 mg nie jest rekomendowany do umieszczenia na liście we wskazaniu przeciwdziałanie epizodom emetycznym wśród pacjentów przyjmujących chemioterapię o średnim (MEC) i wysokim potencjale emetogennym (HEC). Rekomendacja była uzasadniona znaczącą niepewnością co do efektywności kosztowej palonosetronu w obydwu populacjach pacjentów zarówno MEC jak i HEC.

Australijski Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2010) w zaleceniach dotyczących finansowania palonosetronu (Onicit) i.v. 0,25 mg w leczeniu CINV pozytywnie rekomenduje palonosetron do umieszczenia na liście leków refundowanych. W rekomendacji zawarto ograniczenie do zapobiegania nudnościom i wymiotom wynikającym z podania cytotoksycznej chemioterapii stosowanej w leczeniu choroby nowotworowej, w czasie 48 godzin od podania chemioterapii. Rekomendacja została wydana po przeprowadzeniu analizy minimalizacji kosztów. Autorzy analizy założyli taką samą efektywność dawki 0,25 mg palonosetronu jak dawki 12 mg ondansetronu.

Rekomendacja **Finnish Office for Health Technology Assessment (FinOHTA 2008)** miała na celu porównanie palonosetronu z ondansetronem w zakresie efektywności i efektywności kosztowej. Autorzy analizy stwierdzili iż stosowanie palonosetronu u pacjentów otrzymujących MEC prawdopodobnie skutkuje większą liczbą pacjentów bez nudności i wymiotów w fazie ostrej niż przy terapii ondansetronem. U podobnej liczby pacjentów otrzymującej HEC leczonej palonosetronem nie odnotowano nudności i wymiotów w porównaniu z terapią ondansetronem. Autorzy wnioskowali także, iż efektywność kosztowa leczenia palonosetronem w porównaniu z terapią ondansetronem jest mało prawdopodobna biorąc pod uwagę założenie, że próg opłacalności wynosi NOK 500 000.

Francuski **Haute Autorité de Santé (HAS 2007)** pozytywnie rekomenduje finansowanie palonosetronu (ALOXI) i.v. 0,25 mg w leczeniu CINV dla populacji pacjentów dorosłych przyjmujących MEC i HEC. Palonosetron (ALOXI) w iniekcji 0,25 mg jest rekomendowany do umieszczenia na liście refundacyjnej we wskazaniu przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom u dorosłych pacjentów przyjmujących chemioterapię o średnim i wysokim potencjale emetogennym. Refundacja na poziomie 65%. Ponadto HAS zdecydował także o dalszym monitorowaniu skuteczności ALOXI w profilaktyce CINV dla populacji MEC w celu ustalenia skuteczności w warunkach praktyki klinicznej.

Scottish Medicines Consortium (SMC 2005) pozytywnie rekomenduje finansowanie palonosetronu (ALOXI) i.v. 0,25 mg w leczeniu CINV dla populacji pacjentów dorosłych przyjmujących MEC i HEC. Palonosetron (ALOXI) w iniekcji 0,25 mg jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS Scotland u pacjentów otrzymujących MEC i HEC. Stwierdzono taką samą efektywność palonosetronu jak innych antagonistów receptorów 5-HT₃ w fazie ostrej u pacjentów przyjmujących HEC oraz w fazie ostrej i późnej u pacjentów przyjmujących MEC. Zalecane dawkowanie do jednorazowe podanie dożylnie 30 minut przed przyjęciem chemioterapii. Palonosetron został porównany z dolasetronem, granisetronem, ondansetronem i tropisetronem.

Rekomendacje dotyczące palonosetronu w postaci kapsułek miękkich (podanie doustne)

Scottish Medicines Consortium (SMC 2013) pozytywnie rekomenduje finansowanie palonosetronu (ALOXI) p.o. 0,5 mg w leczeniu CINV dla populacji pacjentów dorosłych przyjmujących MEC. Palonosetron (ALOXI) w postaci doustnej, kapsułki 0,5 mg jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS Scotland u pacjentów otrzymujących MEC. Lek w formie doustnej został uznany za nie gorszy (non-inferiority) niż w postaci dożylnej oraz zdaniem SMC nie generuje dodatkowych kosztów związanych ze stosowaniem go w terapii pacjentów otrzymujących MEC.

Canadian Drug Expert Committee (CDEC 2013) wydał rekomendację negatywną dla finansowania palonosetronu (ALOXI) p.o. 0,5 mg w leczeniu CINV dla populacji pacjentów dorosłych przyjmujących MEC i HEC. Palonosetron (ALOXI) w postaci doustnej, kapsułki 0,5 mg nie jest rekomendowany do umieszczenia na liście leków refundowanych we wskazaniu przeciwdziałanie epizodom emetycznym wśród pacjentów przyjmujących chemioterapię. Decyzja została poparta brakiem pośrednich i bezpośrednich porównań palonosetronu w postaci doustnej (p.o.) z innymi antagonistami 5-HT₃ podawanymi także doustnie w profilaktyce CINV. Przedstawiony model zakładał jednakową skuteczność palonosetronu podanego dożylnie i doustnie. Jednakże w badaniu tym nie wykazano non-inferiority doustnej dawki PAL względem dożylnej, w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie w fazie późnej.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 9.05.2013 r. (znak: MZ-PLR-460-18656-1/KB/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Aloxi (palonosetronum), 250 mcg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka, kod EAN 5909990219506; Aloxi (palonosetronum), 500 mcg, kapsułka miękka, 1 kapsułka, kod EAN 5909990965106, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 197/2013 z dnia 23 września 2013 w sprawie oceny leku Aloxi (palonosetron) 250 mcg, roztwór do wstrzykiwań, EAN 5909990219506, we wskazaniach: 1) u dorosłych w zapobieganiu ostrym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami; 2) u dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami oraz stanowiska Rady Przejrzystości nr 198/2013 z dnia 23 września 2013 w sprawie oceny leku Aloxi (palonosetron) 500 mcg, kapsułki miękkie, EAN 5909990965106, we wskazaniu: stosowanie produktu

Aloxi u dorosłych jest zalecane w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 197/2013 z dnia 23 września 2013 w sprawie oceny leku Aloxi (palonosetron) 250 mcg, roztwór do wstrzykiwań, EAN 5909990219506, we wskazaniach: 1) u dorosłych w zapobieganiu ostrym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami; 2) u dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 198/2013 z dnia 23 września 2013 w sprawie oceny leku Aloxi (palonosetron) 500 mcg, kapsułki miękkie, EAN 5909990965106, we wskazaniu: stosowanie produktu Aloxi u dorosłych jest zalecane w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami.
3. Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-OT-4350-9/2013. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej leku Aloxi (palonosetron): 250 mcg, roztwór do wstrzykiwań, EAN 5909990219506, we wskazaniu: 1) u dorosłych w zapobieganiu ostrym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami; 2) u dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami; 500 mcg, kapsułki miękkie, EAN 5909990965106, we wskazaniu: stosowanie produktu Aloxi u dorosłych jest zalecane w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami..
4. Charakterystyki Produktów Leczniczych.