



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 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

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach oddzielnej grupy limitowej, leku Aloxi (palonosetron) 250 mcg, roztwór do wstrzykiwań, we wskazaniu u dorosłych:

- 1. w zapobieganiu ostrym nudnościami i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami;*
- 2. w zapobieganiu nudnościami i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami.*

Lek Aloxi powinien być dostępny w ramach oddzielnej, jednolekowej grupy limitowej, w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem. Deklarowany poziom odpłatności – bezpłatny.

Rada uważa za wskazane zaakceptowanie proponowanego przez podmiot odpowiedzialny (wnioskodawcę) instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie

Nudności i wymioty w następstwie chemioterapii występują z różnym nasileniem u 70-80% chorych. Te objawy uboczne wpływają negatywnie na jakość życia pacjentów oraz na ich motywację do dalszego leczenia, a także mogą prowadzić do odwodnienia oraz zaburzeń elektrolitowych, jak również długotrwałych zaburzeń odżywiania. Aloxi (Palonosetron) jest wybiórczym



antagonistą receptora 5-HT₃ o wysokim powinowactwie, co powoduje zahamowanie łączenia się 5-hydroksytryptaminy (serotoniny) do receptorów 5-HT₃ w jelicie, co zapobiega występowaniu nudności i wymiotów. Lek ten o sprawdzonej efektywności klinicznej, jest stosowany dożylnie jako profilaktyka przed i w czasie chemioterapii preparatami mającymi ostre oraz umiarkowane działanie wymiotne.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Aloxi (palonosetron), 250 mcg, roztwór do wstrzykiwań (i.v.), 1 fiołka, kod EAN 5909990219506 we wskazaniach:

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

Aloxi było już przedmiotem oceny AOTM w 2010 roku, wówczas zarówno w opinii RK, jak również Prezesa Agencji finansowanie palonosetronu ze środków publicznych było niezasadne (z uwagi na brak wystarczających dowodów potwierdzających istotnie lepszą efektywność kliniczną i bezpieczeństwo względem innych setronów oraz istotnie wyższy koszt stosowania).

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. 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 (ang. *Chemotherapy induced nausea and vomiting*, nudności i wymioty indukowane chemioterapią) wpływają negatywnie na jakość życia pacjentów oraz na motywację pacjenta do dalszego leczenia, a także mogą prowadzić do odwodnienia oraz zaburzeń elektrolitowych, jak również długotrwałych zaburzeń odżywiania.

Celem terapii profilaktycznej jest zapobieżenie wystąpienia nudności i wymiotów, u chorych przyjmujących chemioterapię. 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.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Aloxi 250 mcg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka, substancja czynna palonosetron.

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

Lek został zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) 22 marca 2005, przedłużenie pozwolenia nastąpiło 23 marca 2010.

Palonosetron w podaniu dożylnym w dawce 250 mcg oraz 75 mcg został również zarejestrowany przez FDA 25 lipca 2003 r., natomiast palonosetron w dawce 500 mcg w podaniu doustnym został dopuszczony do obrotu 22 sierpnia 2008.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się m.in. do profilaktyki CINV związanych z HEC oraz MEC (ang. *Moderately emetogenic chemotherapy*, chemioterapia o średnim potencjale emetogennym) wskazały 3 grupy leków stosowanych we wnioskowanych wskazaniach:

- antagoniści receptora 5-HT₃ (tzw. setrony – ondansetron, granisetron, tropisetron, ramosetron, dolasetron oraz palonosetron);
- kortykosteroidy (deksametazon i metyloprednizolon);
- antagoniści receptora NK-1 (aprepitant i fosaprepitant).

Wszystkie wytyczne u chorych z populacji HEC (ang. *Highly emetogenic chemotherapy*, chemioterapia o silnym potencjale emetogennym) zalecają stosowanie trójlekowej terapii złożonej z 5-HT₃ (m.in. **ondansetron** (OND)), kortykosteroidu (preferowany jest **deksametazon** (DEX)) oraz antagonisty receptora NK-1 (**aprepitant** (APR) lub fosaprepitant) – leki pogrubione są obecnie w Polsce finansowane ze środków publicznych. Natomiast w populacji MEC wytyczne rekomendują stosowanie terapii dwulekowej składającej się z: antagonisty receptora 5-HT₃ oraz kortykosteroidu, gdzie wg wszystkich zagranicznych wytycznych spośród setronów zaleca się stosowanie palonosetronu (PAL). Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w Polsce zarówno w populacji MEC jak i HEC stosuje się powszechnie antagonistę 5-HT₃ (najczęściej OND) w skojarzeniu z DEX. Natomiast schemat trójlekowy (APR+OND+DEX) stosuje się u chorych otrzymujących cisplatinę w dawce ≥ 50 mg/m², bądź doksorubicynę z cyklofosfamidem. Wnioskodawca wybrał jako komparator dla palonosetronu: ondansetron (który podobnie jak PAL może być stosowany w monoterapii, jak i w skojarzeniu z DEX) – dla populacji MEC oraz HEC. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił porównanie PAL względem APR+OND+DEX – jako komparator dodatkowy w populacji HEC. Zgodnie z powyższym w ocenia Agencji wybór komparatorów uznano za zasadny.

Skuteczność kliniczna

Porównanie PAL p.o. z PAL i.v.

Pojedyncza doustna dawka PAL była nie mniej skuteczna (ang. *non-inferior*) 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.

Skuteczność w populacji MEC

Porównanie PAL i.v. z OND i.v.

Wykazano istotną statystycznie przewagę pojedynczej dawki PAL i.v. nad OND i.v. w odniesieniu do:

- 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);
- 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),
- 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),
- odsetka pacjentów niewymagających zastosowania leczenia ratunkowego:

- w fazie późnej: 84% vs 76%; OR = 1,70 (95%CI: 1,02; 2,85),
- 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 w populacji HEC

Wykazano istotną statystycznie przewagę pojedynczej dawki PAL i.v. nad OND i.v. w odniesieniu do:

- 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),

Z kolei 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:

- 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),
- całkowitej kontroli nudności i wymiotów:
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 37% vs 22%; OR = 2,06 (95%CI: 1,24; 3,43),
- 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 odnalezionych przez wnioskodawcę dwóch badań dotyczących skuteczności praktycznej PAL 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 cyklofosamid w ramach terapii adjuwantowej z powodu raka piersi oraz chorzy leczeni karboplatyną lub chorzy leczeni cisplatyną z powodu raka płuca).

Ponadto w kolejnym badaniu wykazano, 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 chemioterapii zarówno w populacji ogólnej (1,03 vs 1,16; $p < 0,001$), jak i podgrupie 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 ChPL dla PAL i.v. wymienia je jako częste działania niepożądane, które uznano za być może lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem palonosetronu.

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił badania, których autorzy wyrażają opinię, że PAL w dawce terapeutycznej nie powoduje zaburzeń elektrokardiograficznych. Również ChPL dla PAL w postaci doustnej oraz dożylniej porusza problem dotyczący wydłużenia odstępu QTc. 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. 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted content]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy przedłożonej przez wnioskodawcę jest „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).

Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy kosztów-użyteczności, dla 5-dniowego horyzontu czasowego.

Populacja MEC

Według modelu wnioskodawcy, w przyjętym horyzoncie czasowym, z perspektywy wspólnej [Redacted], palonosetron i.v. w porównaniu z [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 palonosetronem a ondansetronem wynosi z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [Redacted], natomiast z perspektywy wspólnej [Redacted]. Natomiast ICUR oszacowano odpowiednio na:

[Redacted content]

Populacja HEC

Porównanie bezpośrednie

Według modelu wnioskodawcy, 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]. 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 palonosetronem a ondansetronem wynosi z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [redacted], a z perspektywy wspólnej wynosi ona [redacted]. Natomiast ICUR oszacowano odpowiednio na:

[redacted]

- [redacted].

Porównanie pośrednie

Według modelu wnioskodawcy, 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 [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].

[redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono siedem publikacji w języku angielskim, które dotyczyły następujących państw: Kanady, Francji, Finlandii, Szkocji i Australii. 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). Pozytywne rekomendacje zostały wydane we Francji, Szkocji i Australii.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości

prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych 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., wrzesień 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 23 września 2013r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: **Angelini Pharma Polska Sp. z o. o.**

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Angelini Pharma Polska Sp. z o. o.