



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Akynzeo (netupitant + palonosetron)**  
**we wskazaniu:**

do stosowania u dorosłych pacjentów wymagających profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatinę w dawce równej lub wyższej niż  $50\text{mg}/\text{m}^2$ .

Analiza weryfikacyjna

Nr OT.4350.18.2016

Data ukończenia: 13 października 2016

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Angelini Pharma Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 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 i Taryfikacji.

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

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>5-HT3</b>	receptor serotoninowy typu 3
<b>5-HT3 RA</b>	antagonista receptorów serotoninowych
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHRQ</b>	Agency for Health Research and Quality
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>APR</b>	aprepitant
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CCO</b>	Cancer Care Ontario
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CINV</b>	nudności i wymioty indukowane chemioterapią
<b>CIS</b>	cisplatyna
<b>CK</b>	całkowita kontrola
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CO</b>	całkowita odpowiedź na leczenie
<b>CP</b>	Całkowita kontrola nudności i wymiotów
<b>CR</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie
<b>CTH</b>	chemioterapia
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DEX</b>	deksametazon
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (European Article Number)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss

<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HEC</b>	chemioterapia o wysokim potencjale emetogennym
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>kaps.twarde</b>	kapsułki twarde
<b>KCE</b>	Belgian Health Care Knowledge Centre
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MASCC/ESMO</b>	Multinational Association of Supportive Care in Cancer/ European Society for Medical Oncology
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MEC</b>	chemioterapia o średnim potencjale emetogennym
<b>MHRA</b>	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NEPA</b>	kombinacja netupitantu z palonosetronem (łącznie w postaci jednej tabletki)
<b>NETU</b>	netupitant
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NGC</b>	National Guideline Clearinghouse
<b>NHMRC</b>	National Health and Medical Research Council
<b>NHS</b>	National Health Service
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NK-1</b>	receptor neurokininowy typu 1
<b>NK-1 RA</b>	antagonista receptora neurokininowego-1
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OND</b>	ondansetron
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>OSCCD</b>	The Ontario Steering Committee For Cancer Drugs
<b>PALO</b>	palonosetron
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency

<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RM</b>	Leczenie ratunkowe
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SIGN</b>	The Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>tabl.powl.</b>	tabletki powlekane
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>VAS</b>	Wizualna Skala Analogowa (Visual Analogue Scale)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	22
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	24
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>26</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	36
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	36

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	36
4.3.	Komentarz Agencji .....	37
4.3.1.	Obliczenia własne Agencji .....	38
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>39</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	39
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	40
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	40
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	40
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	41
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	42
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	43
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	43
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	43
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	43
5.4.	Komentarz Agencji .....	43
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>44</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	44
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	44
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	46
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	47
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	49
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	50
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	51
6.4.	Komentarz Agencji .....	51
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>52</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>53</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>54</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>55</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>56</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	56
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	57
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>58</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>61</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>63</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 04.08.2016  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1248.2016.2.BR  
PLR.4600.1248.2016.3.BR

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- Objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Akynzeo (netupitant + palonosetron), 300 + 0,5 mg, kapsułki, 1 sztuka, kod EAN 5909991246563
  - Wnioskowane wskazanie:

Do stosowania u dorosłych pacjentów wymagających profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatinę w dawce równej lub wyższej niż 50mg/m<sup>2</sup>.
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - Lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń / we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt, lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - bezpłatny, lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń / we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Akynzeo (netupitant + palonosetron), 300 + 0,5 mg, kapsułki, 1 sztuka, kod EAN 5909991246563: [redacted]  
PLN (lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń)
  - Akynzeo (netupitant + palonosetron), 300 + 0,5 mg, kapsułki, 1 sztuka, kod EAN 5909991246563: [redacted]  
PLN (lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń / we wskazaniu określonym stanem klinicznym)
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd., Damastown, Mulhuddart, Dublin 15, Irlandia

---

Wnioskodawca

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o., Podleśna 83, 05-552 Łazy, Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 04.08.2016, znaki pism: PLR.4600.1248.2016.2.BR, PLR.4600.1248.2016.3.BR (data wpływu do AOTMiT 08.08.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Akynzeo (netupitant + palonosetron), 300 + 0,5 mg, kapsułki, 1 sztuka, kod EAN 5909991246563

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.09.2016, znak OT.4350.18.2016.TG.3. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 06.10.2016 pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR 4600.1248.2016.3.MS z dnia 04.10.2016.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Netupitant i palonosetron w profilaktyce nudności i wymiotów u dorosłych otrzymujących chemioterapię zawierającą cisplatinę o wysokim potencjale emetogennym, Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.0, Kraków 2016;
- [REDAKTOWANE] Netupitant i palonosetron w profilaktyce nudności i wymiotów u dorosłych otrzymujących chemioterapię zawierającą cisplatinę o wysokim potencjale emetogennym, Analiza kliniczna, wersja 1.0, Kraków 2016;
- [REDAKTOWANE] Netupitant i palonosetron w profilaktyce nudności i wymiotów u dorosłych otrzymujących chemioterapię zawierającą cisplatinę o wysokim potencjale emetogennym, Analiza ekonomiczna, wersja 1.0, Kraków 2016;
- [REDAKTOWANE] Netupitant i palonosetron w profilaktyce nudności i wymiotów u dorosłych otrzymujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatinę, Analiza wpływu na budżet, wersja 1.00, Kraków 2016;
- [REDAKTOWANE] Netupitant i palonosetron w profilaktyce nudności i wymiotów u dorosłych otrzymujących chemioterapię zawierającą cisplatinę o wysokim potencjale emetogennym, Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.00, Kraków 2016;
- Analiza stanowiąca uzupełnienie do raportu HTA (odpowiedź na wymagania minimalne) dla leku Akynzeo zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR 4600.1248.2016.3.MS - Netupitant i palonosetron w profilaktyce nudności i wymiotów u dorosłych otrzymujących chemioterapię zawierającą cisplatinę o wysokim potencjale emetogennym, Analiza wpływu na budżet i analiza ekonomiczna, wersja 1.0, Kraków 2016.

Należy zaznaczyć, że wnioskodawca, po uwagach AOTMiT, w trakcie oceny zmienił wnioskowane wskazanie. Treść wskazania została dostosowana do treści złożonych analiz farmakoekonomicznych.

**Wskazanie pierwotne:** „w zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej zawierającej cisplatinę o silnym działaniu wymiotnym oraz zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym działaniu wymiotnym.”

**Wskazanie ostateczne:** „do stosowania u dorosłych pacjentów wymagających profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatinę w dawce równej lub wyższej niż 50mg/m<sup>2</sup>”.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Akynzeo (netupitant + palonosetron), 300 + 0,5 mg, kapsułki, 1 sztuka, kod EAN 5909991246563
<b>Kod ATC</b>	A04AA55
<b>Substancja czynna</b>	Netupitant + palonosetronu chlorowodorek
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Do stosowania u dorosłych pacjentów wymagających profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatynę w dawce równej lub wyższej niż 50mg/m <sup>2</sup> .
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Dorośli:</u> Jedna kapsułka twarda 300 mg + 0,5 mg podana około jedną godzinę przed rozpoczęciem każdego cyklu chemioterapii.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku:</u> Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat ze względu na długi okres półtrwania substancji czynnych oraz ograniczone doświadczenie w tej grupie pacjentów.</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Akynzeo u dzieci i młodzieży. Nie ma dostępnych danych.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek:</u> Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek. Wydalanie netupitantu przez nerki jest bez znaczenia. Łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek nie mają istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne palonosetronu. Całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa na palonosetron po podaniu dożylnym była zwiększona o około 28% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu do zdrowych ochotników. Nie badano właściwości farmakokinetycznych palonosetronu oraz netupitantu u pacjentów w krańcowym stadium niewydolności nerek wymagających hemodializy. Dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania produktu Akynzeo w tej grupie pacjentów nie są dostępne. Z tego względu należy unikać stosowania produktu leczniczego u tych pacjentów.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby:</u> Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (wynik w skali Child-Pugh 5-8). Dane dotyczące stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wynik w skali Child-Pugh ≥ 9) są ograniczone. Ponieważ stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na netupitant, u tych pacjentów produkt Akynzeo należy stosować z zachowaniem ostrożności.</p>
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Netupitant jest wybiórczym antagonistą działającym na ludzkie receptory neurokininowe 1 (NK1) substancji P. Palonosetron jest antagonistą receptora 5-HT3 o wysokim powinowactwie do tego receptora i niewielkim powinowactwie lub braku powinowactwa do innych receptorów. Produkty lecznicze stosowane w chemioterapii wywołują nudności i wymioty poprzez stymulowanie uwalniania serotoniny z komórek enterochromafinowych w jelicie cienkim. Serotonina aktywuje następnie receptory 5-HT3 znajdujące się w dośrodkowych włóknach nerwu błędnego, co powoduje odruch wymiotny. Wykazano, że opóźnione wystąpienie wymiotów jest związane z aktywacją przez substancję P receptorów neurokininy 1 (NK1) z grupy tachykinin (występujących powszechnie w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym). W badaniach in vitro oraz in vivo wykazano, że netupitant hamuje odpowiedź zależną od substancji P. Wykazano, że netupitant przenika barierę krew-mózg.

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego, Akynzeo

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	27.05.2015, Europejska Agencja Leków
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	do stosowania u dorosłych pacjentów w zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej zawierającej cisplatynę o silnym działaniu wymiotnym oraz zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym działaniu wymiotnym
<b>Status leku sierocego</b>	nie dotyczy
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	nie dotyczy

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego, Akynzeo

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 197/2013 z dnia 23 września 2013 r.</b></p>	<p>„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:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. w zapobieganiu ostrym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami;</li> <li>2. w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami.</li> </ol> <p>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.</p> <p>Rada uważa za wskazane zaakceptowanie proponowanego przez podmiot odpowiedzialny (wnioskodawcę) instrumentu dzielenia ryzyka.”</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>„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.”</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 198/2013 z dnia 23 września 2013 r.</b></p>	<p>„Rada uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach oddzielnej grupy limitowej, leku Aloxi (palonosetron) 500 mcg, kapsułki miękkie, we wskazaniu: u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami.</p> <p>Lek Aloxi powinien być dostępny w aptece na receptę w zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Deklarowany poziom odpłatności – ryczałt.</p> <p>Rada uważa za wskazane zaakceptowanie proponowanego przez podmiot odpowiedzialny (wnioskodawcę) instrumentu dzielenia ryzyka.”</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>„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 doustnie profilaktycznie przed i w czasie chemioterapii preparatami mającymi umiarkowane działanie wymiotne.”</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 127/2013 z dnia 23 września 2013 r.</b></p>	<p>„Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <p>Aloxi (palonosetronum), 250 mcg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka, kod EAN 5909990219506, we wskazaniu:</p> <p>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,</p> <p>2) u dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami,</p> <p>w ramach odrębnej grupy limitowej, z kategorią dostępności: Leki, stosowane w ramach chemioterapii (wykaz C) i poziomem odpłatności: bezpłatny;</p> <p>Aloxi (palonosetronum), 500 mcg, kapsułka miękka, 1 kapsułka, kod EAN 5909990965106, we wskazaniu: u dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami,</p> <p>w ramach odrębnej grupy limitowej, z kategorią dostępności: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę (wykaz A1) i poziomem odpłatności: ryczałt.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Dodatkowo palonosetron jest technologią efektywną kosztowo.</p> <p>Mając na uwadze powyższe oraz światowe wytyczne kliniczne, które w znakomitej większości przemawiające na korzyść palonosetronu, finansowanie wnioskowanej technologii medycznej ze środków publicznych należy uznać za zasadne.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akynzeo (netupitant + palonosetron), 300 + 0,5 mg, kapsułki, 1 sztuka, kod EAN 5909991246563: [redacted] lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń</li> <li>Akynzeo (netupitant + palonosetron), 300 + 0,5 mg, kapsułki, 1 sztuka, kod EAN 5909991246563: [redacted] lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń / we wskazaniu określonym stanem klinicznym</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akynzeo (netupitant + palonosetron), 300 + 0,5 mg, kapsułki, 1 sztuka, kod EAN 5909991246563, lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń</li> <li>Akynzeo (netupitant + palonosetron), 300 + 0,5 mg, kapsułki, 1 sztuka, kod EAN 5909991246563, lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń / we wskazaniu określonym stanem klinicznym</li> </ul>
<b>Poziom odpłatności</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akynzeo (netupitant + palonosetron), 300 + 0,5 mg, kapsułki, 1 sztuka, kod EAN 5909991246563, ryczałt lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń</li> <li>Akynzeo (netupitant + palonosetron), 300 + 0,5 mg, kapsułki, 1 sztuka, kod EAN 5909991246563, bezpłatny lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń / we wskazaniu określonym stanem klinicznym</li> </ul>
<b>Grupa limitowa</b>	nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[redacted]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Do stosowania u dorosłych pacjentów wymagających profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatinę w dawce równej lub wyższej niż 50mg/m <sup>2</sup> .
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	nie dotyczy

#### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Zgodnie z wymogami ustawy refundacyjnej wykazano dodatkowy efekt związany z ocenianą technologią szczególnie w zapobieganiu późnym wymiotom, co stanowi podstawę utworzenia osobnej grupy limitowej.

Proponowane finansowanie obejmuje części wykazu leków: stosowanych w chemioterapii (WLR, część C), wydawanych bezpłatnie dla świadczeniobiorcy, wydawanych w aptece na receptę (WLR, część A) za odpłatnością ryczałtową. Wnioskodawca uzasadnia takie podejście możliwością ordynowania leku zarówno w warunkach szpitalnych jak i w ramach otwartej refundacji aptecznej. W opinii analityka Agencji brakuje tu jednak opisu okoliczności w jakich lek miałby być ordynowany w przypadku każdej z tych opcji.

Podmiot Odpowiedzialny złożył również propozycję mechanizmu podziału ryzyka.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Nudności to nieprzyjemne, niebolesne, subiektywne uczucie potrzeby wymiotowania podczas gdy wymioty są definiowane jako gwałtowne wyrzucenie treści żołądka przez usta w wyniku silnych skurczów mięśni brzucha i klatki piersiowej. Nudności i wymioty to częste oraz istotne objawy niepożądane leczenia przeciwnowotworowego, a zwłaszcza chemioterapii i radioterapii

[Szczeplik 2014] [PTOK 2013]

Choć nudności i wymioty nie powodują bezpośredniego zagrożenia życia chorych, obniżają w znacznym stopniu jego jakość. Nasilone nudności i wymioty mogą powodować zaburzenia wodno-elektrolitowe oraz długotrwałe zaburzenia odżywiania.

[PTOK 2013]

Wymieniane są następujące przyczyny wystąpienia nudności i wymiotów: leki i toksyny (w tym cystostatyki i niektóre leki immunosupresyjne), choroby ośrodkowego układu nerwowego, choroby przewodu pokarmowego i otrzewnej, choroby gruczołów wewnątrzwydzielniczych i przemiany materii, choroby układu moczowego, ciąża i inne. Najczęstszą przyczyną nudności i wymiotów są przyjmowane leki i toksyny. Najwyższy potencjał emetogeny wśród chemioterapeutyków wykazują: cisplatyna  $\geq 50 \text{ mg/m}^2$ , cyklofosfamid  $> 1500 \text{ mg/m}^2$ , dakarbazyna i karmustyna  $> 250 \text{ mg/m}^2$ , chlormetyna (mechloretoamina) i streptozocyna. Wywołują one wymioty typu ostrego u ponad 90% chorych. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy podział leków stosowanych w onkologii pod względem stopnia emetogenności terapii.

[Szczeplik 2014]

**Tabela 6. Potencjał emetogeny leków stosowanych w onkologii wg PTOK 2013**

Stopień ryzyka	Częstość	Lek/dawka
<b>Wysoki</b>	>90%	cisplatyna $\geq 50 \text{ mg/m}^2$ , cyklofosfamid $> 1500 \text{ mg/m}^2$ , dakarbazyna, karmustyna $> 250 \text{ mg/m}^2$ , doksorubicyna $> 60 \text{ mg/m}^2$ , epirubicyna $> 90 \text{ mg/m}^2$ , ifosfamid $> 10 \text{ g/m}^2$ , karmustyna $> 250 \text{ mg/m}^2$ , chlormetyna, prokarbazyna, streptozocyna
<b>Średni</b>	30-90%	aldesleukina, altretamina, amifostyna $> 300 \text{ mg/m}^2$ , azacytydyna, bendamustyna, busulfan $> 4 \text{ mg/m}^2$ , cisplatyna $< 50 \text{ mg/m}^2$ , cyklofosfamid $\leq 1500 \text{ mg/m}^2$ , cytarabina $> 200 \text{ mg/m}^2$ , daktynomycyna, daunorubicyna, doksorubicyna $\leq 60 \text{ mg/m}^2$ , epirubicyna $\leq 90 \text{ mg/m}^2$ , estramustyna, heksametylmelamina, idarubicyna, imatynib, ifosfamid $\leq 10 \text{ g/m}^2$ , interferon alfa $\geq 10 \text{ mln j.m./m}^2$ , interleukina-2 $> 12-15 \text{ mln j./m}^2$ , irynotekan, lomustyna, karboplatyna, karmustyna $\leq 250 \text{ mg/m}^2$ , klofarabina, melfalan, metotreksat $\geq 250 \text{ mg/m}^2$ , oksaliplatyna, temozolomid
<b>Niski</b>	10-30%	amifostyna $< 300 \text{ mg/m}^2$ , cytarabina $100-200 \text{ mg/m}^2$ , doksorubicyna liposomalna, docetaksel, erybulina, etopozyd, floksurydyna, fluorouracyl, gemcytabina, ksabepilon, interferon alfa $5-10 \text{ mln j.m./m}^2$ , kabazytaksel, kapecytabina, metotreksat $> 50 \text{ mg/m}^2$ oraz $< 250 \text{ mg/m}^2$ , mitoksantron, mitomycyna, pemetreksed, paklitaksel, topotekan, pentostatyna, thiotepa
<b>Minimalny</b>	<10%	alemtuzumab, asparaginaza, bewacyzumab, bleomycyna, bortezomib, busulfan $< 4 \text{ mg/d.}$ , cetuksymab, chlorambucyl (doustnie), dasatynib, deksrazoksan, erlotynib, ewerolimus, fludarabina, gefitynib, hydroksymocznik (doustnie), interferon alfa $< 5 \text{ mln j.m./m}^2$ , kladrybina, melfalan (doustnie), lapatynib, lenalidomid, merkaptopuryna, metotreksat $< 50 \text{ mg/m}^2$ , nelarabina, nilotynib, ofatumumab, panitumumab, pazopanib, pentostatyna, rytuksymab, sorafenib, sunitynib, talidomid, temosyrolimus, tioguanina (doustnie), trastuzumab, wandetanib, winblastyna, windezyna, winkrystyna, winorelbina, worinostat

### Klasyfikacja

Ze względu na czas wystąpienia nudności i wymiotów związanych z podaniem chemioterapii, zostały one podzielone na trzy grupy:

- Ostre (wczesne) - występujące w ciągu pierwszych 24 godzin, zwykle w ciągu kilku minut do kilku godzin, po zastosowaniu chemioterapii
- Późne - występujące po upływie 24 godzin od zastosowania chemioterapii i zwykle utrzymujące się przez 3-6 dni
- Wyprzedzające - występujące przed kolejnym zastosowaniem chemioterapii

[PTOK 2013]

Intensywność nudności i wymiotów jest określana według kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization). Poniżej zamieszczono tabelę zawierającą podział nudności i wymiotów pod względem ich nasilenia.

**Tabela 7. Intensywność nudności i wymiotów wg kryteriów WHO**

Stopień	I	II	III	IV	V
<b>Nudności</b>	Brak apetytu bez innych zaburzeń	Zaburzenia odżywiania, ale bez utraty masy ciała, odwodnienia i cech niedożywienia	Zaburzone doustne przyjmowanie płynów i pokarmów stałych	Niemożliwość jedzenia, duże nasilenie nudności, objawy ciągłe	Śmierć
<b>Wymioty</b>	1 epizod w ciągu 24 godzin	2-5 epizodów w ciągu 24 godzin	> 6 epizodów w ciągu 24 godzin	> 10 epizodów w ciągu 24 godzin	Śmierć

### Etiologia i patogenez

Za odruch wymiotny odpowiadają dwa ośrodki- ośrodek wymiotny położony w rdzeniu przedłużonym oraz tzw. strefa chemoreceptorowa, umiejscowiona w dnie komory IV. Ośrodek wymiotny otrzymuje bodźce z narządów jamy brzusznej i klatki piersiowej, narządu przedsionkowego w uchu wewnętrznym, ośrodków korowych oraz strefy chemoreceptorowej.

Strefa chemoreceptorowa w polu najdalszym w dnie komory IV jest pobudzana przez wiele substancji chemicznych, a w tym przez leki i toksyny bakteryjne. Uczestniczy ona w obronie ustroju przed substancjami szkodliwymi znajdującymi się w krwioobiegu np. podczas chemioterapii.

Do najważniejszych neuroprzekazników i receptorów warunkujących indukowanie nudności i wymiotów typu ostrego zalicza się: serotoninę (5-hydroksytryptamina) i receptor typu 3 (5-HT<sub>3</sub>) oraz dopaminę i jej receptor typu 2. Mechanizm działania leków zapobiegających nudnościom i wymiotom typu ostrego polega na wprowadzeniu substancji o działaniu antagonistycznym względem serotoniny i blokujących jej wiązanie z receptorem 5-HT<sub>3</sub>. W przypadku chemioterapii o wysokim i średnim stopniu emetogenności leki blokujące receptor D<sub>2</sub> są mniej skuteczne.

Mechanizm powstawania nudności i wymiotów typu późnego wiąże się przede wszystkim z substancją P. Neuropeptyd- substancja P łączy się z receptorem neurokininowym typu 1 i za pośrednictwem neurokininy aktywuje ośrodek wyzwalający (strefę chemoreceptorową). Pewną rolę w indukowaniu nudności i wymiotów typu późnego odgrywają też takie neuroprzekazniki jak dopamina i noradrenalina oraz dodatkowe mechanizmy pobudzające bezpośrednio niektóre ośrodki układu nerwowego. Antagoniści receptora NK-1 wykazują skuteczność w zapobieganiu nudnościom i wymiotom typu późnego (wykazują również aktywność w zapobieganiu nudnościom i wymiotom typu ostrego, co wskazuje na udział substancji P i receptora NK-1 w powstawaniu tego typu reakcji organizmu).

[PTOK 2013]

### Epidemiologia

Nudności i wymioty związane ze stosowaniem chemioterapii i radioterapii występują z różnym nasileniem u 70-80% pacjentów. Leki o wysokim potencjale emetogennym jak cisplatyna  $\geq 50\text{mg/m}^2$ , cyklofosamid  $>1500\text{mg/m}^2$ , dakarbazyna i karmustyna  $>250\text{mg/m}^2$ , chlometyna (mechloretramina) i streptozocyna wywołują wymioty typu ostrego u ponad 90% chorych.

[Szczeplik 2014, PTOK 2013]

### Cel terapii i profilaktyka

Głównym celem terapii jest zapobieganie wystąpieniu nudności i wymiotów polegające na stosowaniu profilaktyki przed rozpoczęciem chemioterapii i radioterapii. Przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom typu późnego polega na dobrej kontroli nudności i wymiotów typu ostrego.

Całkowita eliminacja wymiotów typu ostrego (wczesnego) jest możliwa w około 80% przypadków, a późnego 40-50%. Szacuje się, że nudności można skutecznie kontrolować u  $>50\%$  chorych.

### Stosowane klasy leków:

- Antagoniści receptora serotoninowego



- Antagoniści receptora neurokininowego substancji P
- Glikokortykosteroidy
- Leki uzupełniające:
  - Antagoniści receptora dopaminowego
  - Pochodne fenotiazyny
  - Pochodne benzodiazepiny
  - Leki przeciwhistaminowe

[Szczeklik 2014]

Wśród leków wskazywanych przez wytyczne kliniczne do ewentualnego zastosowania w profilaktyce przeciwwymiotnej (rozdział 3.4.1.) znajduje się również olanzapina (lek refundowany w schizofrenii, chorobie dwubiegunowej i chorobie Huntingtona). Preparaty olanzapiny są dostępne dla pacjentów na ryczałt (odpłatność 3,20 zł).

### Rokowanie

Intensywne wymioty mogą prowadzić do licznych powikłań w tym do odwodnienia, zaburzeń gospodarki elektrolitowej, zasadowicy metabolicznej, zachłyśnięcia i zachłystowego zapalenia płuc, pęknięcia ściany przełyku, linijnego pęknięcia błony śluzowej w rejonie połączenia żołądkowo-przełykowego oraz niedożywienia.

[Szczeklik 2014]

Nasilone nudności i wymioty związane z przyjmowaniem chemioterapii mogą przyczynić się do rezygnacji z leczenia.

[PTOK 2013]

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Eksperti kliniczni nie udostępnili danych dotyczących populacji wnioskowanej. Agencja nie dysponuje innymi niż dane wnioskodawcy wiarygodnymi danymi populacyjnymi.

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*),
- NHMRC (*National Health and Medical Research Council*),
- KCE - *Belgian Health Care Knowledge Centre*,
- NGC - *National Guideline Clearinghouse*,
- *New Zealand Guidelines Group*,
- SIGN (*The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*),
- AHRQ (*Agency for Health Research and Quality*),
- Medline via PubMed,
- Embase via Ovid,
- strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:
  - [https://ptok.pl/strona\\_glowna](https://ptok.pl/strona_glowna)
  - <https://pto.med.pl/>
  - <http://www.lekarzonkolog.pl/>
  - <http://www.mascc.org/>
  - <http://www.asco.org/>
  - <https://www.nccn.org/>
  - <https://www.cancercares.on.ca/>
- NHS Royal Cornwall hospitals

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.08.2016r. Opisano 8 wytycznych klinicznych, różnych organizacji lub towarzystw naukowych odnoszących się do postępowania u dorosłych pacjentów w przypadku profilaktyki i leczenia nudności i wymiotów związanych z przyjmowaniem chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym: wytyczne utworzone przy współpracy dwóch organizacji międzynarodowych MASCC/ESMO z 2016 roku (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer, European Society for Medical Oncology*), wytyczne amerykańskie NCCN z 2016 roku (*National Comprehensive Cancer Network*), wytyczne amerykańskie ASCO z 2015 roku (*American Society of Clinical Oncology*), wytyczne kanadyjskie OSCCD z 2015 roku (*The Ontario Steering Committee For Cancer Drugs*), wytyczne brytyjskie NHS z 2014 roku (*National Health Service*), wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku, wytyczne kanadyjskie CCO z 2013 roku (*Cancer Care Ontario*) oraz wytyczne belgijskie KCE z 2012 roku (*The Belgian Health Care Knowledge Centre*).

### Podsumowanie wytycznych

Zalecenia zawarte w odnalezionych wytycznych w większości zostały sklasyfikowane pod względem poziomu emetogennego stosowanej chemioterapii oraz typu nudności i wymiotów. W niniejszym opracowaniu zawarto wytyczne dotyczące wysokiego potencjału emetogennego chemioterapii (HEC). Nudności i wymioty zostały podzielone ze względu na czas w którym występują na ostre, późne oraz wyprzedzające (ostre- mogą pojawić się przeciągu 24h od podania chemioterapii, późne- od 24h po podaniu chemioterapii zwykle do 6 dni, wyprzedzające- występujące bezpośrednio przed kolejnym podaniem chemioterapii).

Opisane wytyczne kliniczne rekomendują podanie w pierwszym dniu stosowania chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym terapię trójlekową złożoną z: antagonisty receptora serotoninowego (5-HT<sub>3</sub> RA), antagonisty receptora neurokininowego substancji P (NK-1 RA) oraz kortykosteroidu, co w pełni odpowiada ocenianemu wskazaniu. Dodatkowo wytyczne MASCC/ESMO 2016, NCCN 2016 i ASCO 2015 wskazują konkretnie możliwość zastosowania NEPA (netupitantu w połączeniu z palonosetronem).

Ponadto wytyczne NHS 2014 zakładają możliwość stosowania każdej z powyższych grup leków oddzielnie, a w przypadku profilaktyki wymiotów i nudności typu późnego podanie antagonisty receptora dopaminowego. Wytyczne NCCN 2016 zakładają jako dodatkową alternatywę możliwość podania olanzepiny z palonosetronem i deksametazonem.

W kolejnych dniach po otrzymaniu chemioterapii odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie kortykosteroidu (deksametazonu) i aprepitantu (jeśli w pierwszym dniu podany został aprepitant). Wytyczne MASCC/ESMO 2016 wskazują ponadto na możliwość stosowania samego deksametazonu lub skojarzenia go z metoklopramidem. Z kolei wytyczne NHS 2014 zalecają również podawanie antagonisty receptora dopaminowego.

Spośród antagonistów receptora serotoninowego wytyczne wymieniają: dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron, palonosetron oraz ramosetron; antagonistów receptora neurokininowego: aprepitant, fosaprepitant, netupitant oraz rolapitant; wymieniane kortykosteroidy to deksametazon i metyloprednizolon.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dot. chorych przyjmujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym w profilaktyce i leczeniu nudności i wymiotów ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania netupitantu, palonosetronu i ogólniej antagonistów receptora serotoninowego 5-HT<sub>3</sub>.**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Multinational Association of Supportive Care in Cancer</b>  <b>European Society for Medical Oncology</b>  <b>MASCC/ESMO, 2016 r. (Europa)</b>	<p>Wytyczne opisują zasady postępowania zapobiegającego pojawieniu się mdłości i wymiotów u chorych (dorosłych i dzieci) leczonych chemioterapią i radioterapią ze szczególnym uwzględnieniem potencjału emetogennego chemioterapii.</p> <p><b>Zasady postępowania profilaktycznego w przypadku nudności i wymiotów typu ostrego u dorosłych:</b></p> <p><u>Wysokie ryzyko nudności i wymiotów (wysoki potencjał emetogenny chemioterapii):</u>  antagonista 5-HT<sub>3</sub> + deksametazon + antagonista NK-1 (aprepitant, fosaprepitant, rolapitant lub NEPA – połączenie netupitantu z palonosetronem). Podawane w pojedynczej dawce przed chemioterapią.</p> <p>MASCC poziom zaufania: wysoki  MASCC poziom zgodności: wysoki  ESMO poziom dowodów: I  ESMO stopień rekomendacji: A</p> <p><b>Zasady postępowania profilaktycznego w przypadku nudności i wymiotów typu późnego u dorosłych:</b></p> <p><u>Wysokie ryzyko nudności i wymiotów (wysoki potencjał emetogenny chemioterapii):</u>  Deksametazon lub gdy w ramach profilaktyki ostrego typu nudności i wymiotów został podany aprepitant w dawce</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>125mg to metoklopramid i deksametazon lub aprepitant i deksametazon</p> <p>MASCC poziom zaufania: wysoki MASCC poziom zgodności: średni ESMO poziom dowodów: I ESMO stopień rekomendacji: B</p> <p>Wytyczne wskazują ponadto możliwość zastosowania olanzapiny w połączeniu z antagonistą receptora 5-HT3 i deksametazolem zwłaszcza przy zapobieganiu nudnościom.</p> <p>MASCC poziom zaufania: niski MASCC poziom zgodności: niski ESMO poziom dowodów: II ESMO stopień rekomendacji: B</p>
<p><b>National Comprehensive Cancer Network</b></p> <p><b>NCCN, 2016 r. (USA)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania zapobiegającego wystąpieniu nudności i wymiotów typu ostrego i późnego u pacjentów przyjmujących chemioterapię o wysokim stopniu emetogenności.</p> <p><b>Zasady postępowania profilaktycznego w przypadku nudności i wymiotów typu ostrego i późnego u dorosłych:</b></p> <p><u>Zastosowanie w 1 dniu (opcje A lub B lub C do wyboru, kolejność nie odzwierciedla preferencji):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagonista receptora neurokininy 1 (aprepitant lub fosaprepitant lub rolapitant) + antagonist receptor 5-HT3 (dolasetron lub granisetron lub ondasetron lub palonosetron) + kortykosteroid (deksametazon)</li> <li>• Kombinacja netupitantu i palonesteronu (NEPA) + deksametazon</li> <li>• Olanzapina + palonosetron + deksametazon</li> </ul> <p><u>Zastosowanie w kolejnych dniach (opcje A lub B lub C):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gdy pierwszego dnia podawany był aprepitant, zaleca się stosowanie: aprepitant (2-3.dzień) + deksametazon (2-4.dzień); gdy pierwszego dnia podawany był fosaprepitant lub rolapitant stosowanie antagonisty receptora neurokininy 1 w kolejnych dniach nie jest konieczne.</li> <li>• Deksametazon (2-4.dzień)</li> <li>• Olanzapina (2-4.dzień)</li> </ul>
<p><b>American Society of Clinical Oncology</b></p> <p><b>ASCO, 2015 r. (USA)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania u pacjentów otrzymujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym. Wytyczne zostały uaktualnione o dane dotyczące zastosowania połączenia netupitantu z palonosetronem w zapobieganiu wystąpienia u chorych leczonych chemioterapią nudności i wymiotów ostrego oraz opóźnionego typu.</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymujący chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym zaleca się połączenie trzech leków: antagonisty receptora neurokininy 1, antagonisty receptora 5-HT3 oraz deksametazonu. Doustne połączenie netupitantu i palonosetronu (NEPA) z deksametazonem stanowi dodatkową opcję leczenia w tym wskazaniu.</p> <p>Pacjentom otrzymującym jednocześnie chemioterapię i radioterapię w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom zaleca się stosowanie terapii odpowiadającej potencjałowi emetogennemu chemioterapii pomimo, że ryzyko wystąpienia tych dolegliwości jest wyższe w przypadku radioterapii.</p> <p><b>Zasady postępowania profilaktycznego w przypadku nudności i wymiotów u dorosłych:</b></p> <p><u>Wysokie ryzyko nudności i wymiotów (wysoki potencjał emetogenny chemioterapii):</u></p> <p>Zastosowanie w 1 dniu połączenia: antagonist receptor neurokininy 1 (aprepitant lub fosaprepitant) + antagonist receptor 5-HT3 (granisetron, ondansetron, palonosetron, dolasetron, tropisetron, ramosetron) + kortykosteroid (deksametazon). Opcjonalnie zastosowanie połączenie antagonisty receptora neurokininy 1 i antagonisty receptora 5-HT3 w postaci preparatu NEPA.</p> <p>Pacjentom stosującym w 1. dniu aprepitant zaleca się przyjmowanie w kolejnych dniach (2-3.dzień) aprepitantu i deksametazonu (2-3.dzień lub 2-4.dzień).</p> <p>Pacjentom stosującym w 1. dniu fosaprepitant zaleca się przyjmowanie w kolejnych dniach (2-4.dzień) deksametazonu.</p> <p>Pacjentom, stosującym w 1. dniu NEPA zaleca się przyjmowanie w kolejnych dniach (2-4.dzień) deksametazonu.</p>
<p><b>The Ontario Steering Committee For Cancer Drugs</b></p> <p><b>OSCCD, 2015 r. (Kanada)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią o różnym stopniu emetogenności.</p> <p><b>Zasady postępowania profilaktycznego w przypadku nudności i wymiotów typu ostrego i późnego u dorosłych w trakcie chemioterapii o wysokim i średnim stopniu emetogenności:</b></p> <p>Rekomendowane jest stosowanie trójlekowej terapii: aprepitant + antagonist 5-HT3 + deksametazon</p> <p>Dwa badania kliniczne wykazały, że połączenie aprepitantu antagonisty 5-HT3 i deksametazonu jest skuteczne zarówno w przypadku pacjentów otrzymujących chemioterapię o wysokim i średnim stopniu emetogenności bez cisplatin jak i u pacjentów przyjmujących kilkudniową wysokoemetogenną terapię cisplatiną.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>National Health Service</b></p> <p><b>NHS, 2014 r. (Wielka Brytania)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania zapobiegającego wystąpieniu nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią o wysokim potencjale emetogennym. Koncentrują się na zasadach skutecznej profilaktyki.</p> <p><b>Zasady postępowania profilaktycznego w przypadku nudności i wymiotów typu ostrego u dorosłych:</b></p> <p><u>Wysokie ryzyko nudności i wymiotów (wysoki potencjał emetogenny chemioterapii):</u></p> <p><u>I linia:</u> antagonista 5-HT3 (przed każdym podaniem chemioterapii) i/lub deksametazon (w czasie stosowania chemioterapii) i/lub aprepitant (stosowany w dniach 1.-3.)</p> <p><u>II linia:</u> aprepitant (w dniach 1.-3.), lorazepam lub cyklizyna lub deksametazon, haloperydol lub lewopromazyne, granisetron w postaci transdermalnych plastrów</p> <p><b>Zasady postępowania profilaktycznego w przypadku nudności i wymiotów typu późnego u dorosłych:</b></p> <p><u>Wysokie ryzyko nudności i wymiotów (wysoki potencjał emetogenny chemioterapii):</u></p> <p><u>I linia:</u> antagonista receptora dopaminowego (metoklopramid, domperidon, przyjmowany 5 dni po chemioterapii) i/lub deksametazon (2-5 dni) i/lub antagonista 5-HT3 (przyjmowany 3 dni po chemioterapii, później w razie konieczności)</p> <p><u>II linia:</u> aprepitant (w dniach 1.-3.), lorazepam lub cyklizyna lub deksametazon, haloperydol lub lewopromazyne, granisetron w postaci transdermalnych plastrów</p>
<p><b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</b></p> <p><b>PTOK, 2013 r. (Polska)</b></p>	<p>Wytyczne odnoszą się do zasad postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych w leczeniu wspomagającym dorosłych. Uwzględniają postępowanie zapobiegawcze oraz ratunkowe w przypadku wystąpienia zaburzeń ze strony układu pokarmowego w tym nudności i wymiotów związanych z chemioterapią i radioterapią.</p> <p><u>Jako podstawowe leki o działaniu antyemetogennym wytyczne wymieniają:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora 5-HT3 (dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron, palonosetron)</li> <li>• inhibitory receptora NK-1 (aprepitant)</li> <li>• kortykosteroidy (deksametazon, metyloprednizolon)</li> </ul> <p>Dodatkowo jako leki uzupełniające terapię (mające niższą aktywność) wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora D2 (metoklopramid)</li> <li>• pochodne fenotiazyny (obecnie stosowane w ograniczonym zakresie z powodu niewielkiej aktywności przeciwwymiotnej)</li> <li>• pochodne butyrofenonu (wykazują niższą skuteczność przy hamowaniu receptora D2 niż metoklopramid)</li> <li>• leki przeciwhistaminowe (taksoidy, oksaliplatyna)</li> <li>• Benzodiazepiny (olanzapina)</li> </ul> <p><u>Zapobieganie występowaniu nudności i wymiotów typu ostrego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wykazano większą skuteczność antagonistów receptora 5-HT3 w stosunku do innych leków (np. antagonistów D2) w zapobieganiu nudnościom i wymiotom typu ostrego występujących po chemioterapii o wysokim lub średnim potencjale emetogennym przy czym aktywność nie zależy od stosowanych leków cytotoksycznych ani od drogi i sposobu podania leku przeciwwymiotnego czy schematu dawkowania.</li> <li>• W badaniach klinicznych wykazano skuteczność skojarzenia aprepitantu z antagonistami 5-HT3 i kortykosteroidami w zapobieganiu nudnościom i wymiotom typu ostrego i późnego.</li> <li>• W badaniach klinicznych wykazano, że dołączenie kortykosteroidu do innych leków przeciwwymiotnych zwiększa ich skuteczność (mechanizm działania pozostaje nieznan). Wykazują aktywność w przypadku występowania nudności i wymiotów typu ostrego.</li> <li>• W porównaniu do antagonistów receptora 5-HT3 skuteczność metoklopramidu w zapobieganiu nudności i wymiotów typu ostrego w trakcie chemioterapii o wysokim i średnim potencjale emetogennym jest znacznie niższa.</li> </ul> <p><u>Zapobieganie występowaniu nudności i wymiotów typu późnego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie ma dowodów na przewagę antagonistów 5-HT3 nad innymi lekami w zapobieganiu nudności i wymiotów typu późnego (wyjątkiem jest palonosetron charakteryzujący się dłuższym okresem półtrwania i większym powinowactwem do receptora 5-HT3 w stosunku do innych antagonistów 5-HT3. W badaniach klinicznych wykazano, że oprócz zapobiegania nudnościom i wymiotom typu ostrego, zmniejsza on częstotliwość dolegliwości typu późnego.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W badaniach klinicznych wykazano skuteczność skojarzenia aprepitantu z antagonistami 5-HT3 i kortykosteroidami w zapobieganiu nudnościom i wymiotom typu ostrego i późnego.</li> <li>• W badaniach klinicznych wykazano, że dołączenie kortykosteroidu do innych leków przeciwwymiotnych zwiększa ich skuteczność (mechanizm działania pozostaje nieznan). Kortykosteroidy wykazują również aktywność w przypadku występowania nudności i wymiotów typu późnego.</li> <li>• W przypadku nudności i wymiotów typu późnego oraz dolegliwości po chemioterapii o niskim potencjale emetogennym metoklopramid i antagoniści receptora 5-HT3 mają podobną skuteczność.</li> </ul> <p><u>Zapobieganie występowaniu nudności i wymiotów typu wyprzedzającego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki przeciwhistaminowe (taksoidy, oksalipatyna) mają zastosowanie w premedykacji w przypadku nudności i wymiotów wyprzedzających. Są dodatkowo wskazane do leczenia mogącego się wiązać z reakcjami uczuleniowymi.</li> <li>• Antagoniści receptora 5-HT3 nie wykazują aktywności w przypadku nudności i wymiotów typu wyprzedzającego oraz związanych z innymi przyczynami niż chemioterapia.</li> </ul> <p>W badaniach klinicznych III fazy olanzapina okazała się równie skuteczna jak aprepitant w zapobieganiu występowaniu nudnościom i wymiotom po chemioterapii o dużym potencjale emetogennym oraz skuteczniejsza od metyloklopramidu w leczeniu nudności i wymiotów pojawiających się pomimo optymalnej profilaktyki. Najistotniejsze jest działanie uspokajające benzodiazepin, które można wykorzystać w profilaktyce nudności i wymiotów wyprzedzających i przedłużonych oraz występujących z chemioterapią o niskim potencjale emetogennym.</p> <p><b>Zasady postępowania profilaktycznego przeciwwymiotnego:</b></p> <p><u>Wysokie ryzyko nudności i wymiotów (wysoki potencjał emetogenny chemioterapii):</u>  Antagonista 5-HT3 (dzień 1.)  Deksametazon 12mg (dzień 1.) i 8mg (dni 2.-4.)  Antagonista NK-1 (aprepitant)* 125mg-80mg-80mg (dni 1.-3.)</p> <p><u>Średnie ryzyko nudności i wymiotów (średni potencjał emetogenny chemioterapii):</u>  Antagonista 5-HT3 (dzień 1.)  Deksametazon 12mg (dni 1.-4.)</p> <p><u>Niskie ryzyko nudności i wymiotów (niski potencjał emetogenny chemioterapii):</u>  Deksametazon (dzień 1.)</p> <p><b>Zasady postępowania ratunkowego (po niepowodzeniu postępowania zapobiegającego) u chorych z utrzymującymi się nudnościami i wymiotami w trakcie chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak określonego standardu postępowania</li> <li>• Eskalacja dawek antagonistów 5-HT3 lub aprepitantu oraz przedłużanie czasu stosowania leków nie poprawiają kontroli nudności i wymiotów.</li> <li>• Można rozważyć zastosowanie antagonisty 5-HT3 o innych właściwościach farmakokinetycznych (np. palonosetron) lub dołączenie leków uzupełniających.</li> </ul> <p>W przypadku minimalnego ryzyka wystąpienia nudności i wymiotów leczenie wprowadzamy jedynie w przypadku wystąpienia dolegliwości.  Eskalacja dawki oraz przedłużanie czasu stosowania leków przeciwwymiotnych ponad wartości zalecane nie zwiększają skuteczności. Powtarzane stosowanie antagonisty 5-HT3 w kolejnych dniach jest zasadne wyłącznie w przypadku funkcjonowania leku o wysokim potencjale emetogennym (leki przeciwwymiotne powinny być stosowane odpowiednio do potencjału emetogennego każdego dnia chemioterapii oraz o ile jest to konieczne, przez 2 dni po jej zakończeniu.  Istotne jest leczenie wspomagające, przy występowaniu nasilonych nudności i wymiotów należy dbać o właściwe nawodnienie chorego i wyrównywanie ubytków elektrolitowych.  Wytyczne podkreślają konieczność indywidualnego podejścia do chorego podczas doboru leków przeciwwymiotnych. Należy uwzględnić przede wszystkim potencjał emetogenny schematu chemioterapii, charakterystykę chorego oraz możliwe działania niepożądane leków przeciwwymiotnych.</p> <p>*zasadność stosowania aprepitantu jest oparta na dowodach o najwyższym stopniu wiarygodności w przypadku chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny w dawce powyżej 50 mg/m<sup>2</sup> oraz schematów z użyciem antracyklin i cyklofosfamidu.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Cancer Care Ontario</b> <b>CCO, 2013 r. (Kanada)</b>	<p>Wytyczne dotyczą zapobiegania i terapii nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią w zależności od stopnia emetogenności chemioterapii.</p> <p><b>Zasady postępowania profilaktycznego w przypadku nudności i wymiotów typu ostrego i późnego u dorosłych w trakcie chemioterapii o wysokim stopniu emetogenności.</b></p> <p><u>1 dzień:</u> Antagonista receptora neurokininy 1 (aprepitant lub fosaprepitant) + antagonistę receptora 5-HT<sub>3</sub> (granisetron lub ondansetron lub dolasetron lub palonosetron) + deksametazon.</p> <p><u>Kolejne dni:</u> Aprepitant (2-3.dzień- u pacjentów stosujących aprepitant pierwszego dnia) + deksametazon (2-3. dzień lub 2-4. dzień)</p>
<b>The Belgian Health Care Knowledge Centre</b> <b>KCE, 2012 r. (Belgia)</b>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia wspomagającego w nowotworach w tym profilaktyki i terapii zdarzeń niepożądanych związanych z chemioterapią i/lub radioterapią.</p> <p><b>Zasady postępowania profilaktycznego w przypadku nudności i wymiotów typu ostrego i późnego u dorosłych w trakcie chemioterapii o wysokim stopniu emetogenności:</b></p> <p>Terapia trójlekowa: antagonistę NK1- aprepitant (dni 1-3.) lub fosaprepitant (1 dzień) + antagonistę 5-HT<sub>3</sub> (1 dzień) + deksametazon (dni 1-3. lub 1-4.)</p> <p><b>Zasady postępowania profilaktycznego w przypadku nudności i wymiotów typu ostrego i późnego u dorosłych w trakcie chemioterapii o umiarkowanym stopniu emetogenności:</b></p> <p>Terapia dwulekowa: 5-HT<sub>3</sub> antagonistę (1 dzień) + deksametazon (dni 1-3.)</p> <p>Lorazepam i difenhydramina są użyteczne jako leki przeciwwymiotne ale nie są rekomendowane w monoterapii.</p>

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do siedmiu ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy - onkologia kliniczna	[REDACTED]
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym	<p>„W zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z przeciwnowotworową chemioterapią o wysokiej lub średniej emetogenności stosowane są w Polsce:</p> <p>a/ aprepitant i ondansetron oraz deksametazon; lub b/ ondansetron i deksametazon.</p> <p>Należy zwrócić uwagę na – nadal występujące – zjawisko nieprawidłowego wykorzystywania ondansetronu, który jest stosowany przez okres przekraczający 24 godziny od rozpoczęcia chemioterapii.”</p>	<p>„W profilaktyce nudności i wymiotów o wysokim i średnim potencjale emetogennym obecnie stosuje się najczęściej ondansetron w dawce 8-16 mg dożylnie lub w dawce 8-24 mg doustnie w skojarzeniu z deksametazonem w dawce 8 -20 mg dożylnie lub doustnie w dniu 1-ym i ewentualnie deksametazon w dniach następnym. Dodatkowo w profilaktyce nudności i wymiotów spowodowanych cisplatyną w dawce <math>\geq 50</math> mg/m<sup>2</sup> oraz w chemioterapii zawierającej antracykliny i cyklofosfamid jest refundowany i stosowany aprepitant w dawce 125 mg w dniu 1-ym i w dawce 80 mg w dniu 2-im i 3-im, ondansetron w dawce 8mg w 1-ym dniu i deksametazon w dawce 12mg dzień 1 i 8 mg w dniach 2-4.”</p>
Technologie medyczne, które mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją	<p>„Stosowanie netupitantu łącznie z palonosetronem zastąpi – u części chorych poddawanych chemioterapii wysokoemetogenicnej oraz średnioemetogenicnej – wykorzystywanie aprepitantu i ondansetronu.”</p>	<p>„Terapia aprepitantem z ondansetronem i deksametazonem.”</p>
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym	<p>„Najtańszą metodą zapobiegania nudnościom i wymiotom związanym z przeciwnowotworową chemioterapią wysokoemetogeniczną i średnioemetogeniczną jest stosowanie ondansetronu i deksametazonu.”</p>	<p>„Ondansetron z deksametazonem.”</p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy - onkologia kliniczna	[REDAKTOWANE]
<b>Najsukuteczniejsza technologia stosowana w Polsce we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym</b>	„Najsukuteczniejsze metody zapobiegania nudnościom i wymiotom związanym z przeciwnowotworową chemioterapią wysokoemetogenną (schematy z cisplatyną lub antracykliną i cyklofosfamidem) oraz średnioemetogenną (schematy z karboplatiną) obejmują stosowanie leków z grupy antagonistów receptora NK-1 (aprepitant lub netupitant) w skojarzeniu z lekiem z grupy antagonistów 5-HT3 (ondansetron lub palonosetron) i deksametazonem”	„W profilaktyce nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią średnio i wysokoemetogenną najczęściej stosuje się ondansetron z deksametazonem z wyjątkiem dwóch rodzajów chemioterapii – cisplatyny w dawce $\geq 50$ mg/m <sup>2</sup> i antracyklin w skojarzeniu z cyklofosfamidem kiedy można (jest refundowany i jest najsukuteczniejszy z dostępnych) stosować aprepitant + ondansetron i deksametazon.”
<b>Technologie rekomendowane w Polsce w wytycznych postępowania klinicznego</b>	Patrz – wytyczne MASCC i ESMO	„W profilaktyce nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią wysokoemetogenną Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z roku 2013 (nowe wytyczne są w przygotowywaniu i będzie uaktualnienie w ślad za rekomendacjami innych Towarzystw takich jak ASCO, MASCC, ESMO NCCN itd.) zalecają stosować antagonistę 5HT3 dzień 1 + deksametazon 12mg dzień 1 i 8 mg dzień 2-4 oraz antagonistę NK1 w dawkach 125mg- 80mg - 80 mg w dniach 1-3, a w chemioterapii średnioemetogennej antagonistę 5HT3 dzień 1 oraz Deksametazon 12 mg dzień 1-4.”

Źródło: korespondencja z ekspertami

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19.08.2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz.79), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu: „wczesne albo opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny w dawce  $>70$  mg/m<sup>2</sup> – profilaktyka” lub „nowotwory złośliwe” lub „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji” są:

- aprepitantum
- ondansetronum
- dexamethasonum

Porównanie Obwieszczeń MZ z 25.04.2016 r. i 19.08.2016 r. nie wykazało różnic w zakresie substancji czynnych objętych refundacją w wyżej wymienionych wskazaniach oraz w warunkach finansowania. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu: wczesne albo opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny w dawce  $>70$  mg/m<sup>2</sup> – profilaktyka”, lub „nowotwory złośliwe” lub „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>A 1. Leki refundowane dost. w aptece na recepte w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klin.</b>								
Ondansetronum	Atossa, tabl. powł., 8 mg	10 szt.	5909990744510	34,56	36,29	44,23	ryczałt	3,2
Ondansetronum	Ondansetron Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4 mg	10 szt.	5909990777044	12,96	13,61	18,74	ryczałt	3,2
Ondansetronum	Ondansetron Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 8 mg	10 szt.	5909990777150	16,2	17,01	24,95	ryczałt	3,2
Ondansetronum	Setronon, tabl. powł., 8 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990994717	34,56	36,29	44,23	ryczałt	3,2
Ondansetronum	Zofran, tabl. powł., 4 mg	10 szt. (2 blist.po 5 szt.)	5909990001811	31,86	33,45	22,12	ryczałt	19,66

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Ondansetronum	Zofran, tabl. powł., 8 mg	10 szt. (2 blist.po 5 szt.)	5909990001910	49,84	52,33	44,23	ryczałt	19,24
Ondansetronum	Zofran, czopki, 16 mg	2 szt.	5909990810529	52,33	54,95	64,95	ryczałt	3,2
Ondansetronum	Zofran, syrop, 4 mg/5 ml	50 ml	5909990810611	37,8	39,69	22,12	ryczałt	25,9
Ondansetronum	Zofran Zydis, liofilizat doustny, 4 mg	10 szt.	5909990887910	31,86	33,45	22,12	ryczałt	19,66
Ondansetronum	Zofran Zydis, liofilizat doustny, 8 mg	10 szt.	5909990888016	49,84	52,33	44,23	ryczałt	19,24
Aprepitantum	Emend, kaps. twarde, 125 mg, 80 mg	3 kaps. (1 kaps. 125 mg + 2 kaps. 80 mg)	5909990007387	199,8	209,79	227,53	ryczałt	3,2
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	5909990170418	8,53	8,96	11,5	ryczałt	3,85
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170517	17,06	17,91	22,99	ryczałt	3,2
<b>C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>								
Aprepitantum	Emend, kaps. twarde, 125 mg; 80 mg	3 kaps. (1 kaps. 125 mg + 2 kaps. 80 mg)	5909990007387	199,8	209,79	209,79	bezpłatny	0
Ondansetronum	Atossa, tabl. powł., 8 mg	10 tabl.	5909990744510	35,64	37,42	36,29	bezpłatny	0
Ondansetronum	Ondansetron Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	5 amp. po 2 ml	5909990822225	6,7	7,04	7,04	bezpłatny	0
Ondansetronum	Ondansetron Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	5 amp. po 4 ml	5909990822249	13,39	14,06	14,06	bezpłatny	0
Ondansetronum	Ondansetron Kabi, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	5 amp. po 2 ml	5909990055197	6,48	6,8	6,8	bezpłatny	0
Ondansetronum	Ondansetron Kabi, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	5 amp. po 4 ml	5909990055234	12,96	13,61	13,61	bezpłatny	0
Ondansetronum	Setronon, tabl. powł., 8 mg	10 tabl.	5909990994717	34,56	36,29	36,29	bezpłatny	0
Ondansetronum	Zofran, tabl. powł., 4 mg	10 szt. (2 blist.po 5 szt.)	5909990001811	31,86	33,45	18,15	bezpłatny	0
Ondansetronum	Zofran, tabl. powł., 8 mg	10 szt. (2 blist.po 5 szt.)	5909990001910	49,84	52,33	36,29	bezpłatny	0
Ondansetronum	Zofran, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	5 amp. po 2 ml	5909990002016	6,71	7,05	7,04	bezpłatny	0
Ondansetronum	Zofran, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	5 amp. po 4 ml	5909990002023	13,41	14,08	14,08	bezpłatny	0
Ondansetronum	Zofran, syrop, 4 mg/5ml	50 ml	5909990810611	37,8	39,69	18,15	bezpłatny	0

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
ondansetron ondansetron + deksametazon	„(...) Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez interwencję ocenianą, czyli w tym przypadku NEPA + DEX. (...) W profilaktyce HEC	bez uwag



Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
aprepitant + ondansetron + deksametazon	<p>CIS wytyczne rekomendują zastosowanie schematu trójlekowego obejmującego aprepitant, 5-HT3 RA i kortykosteroid. Spośród setronów, w ramach schematu trójlekowego, w Polsce refundowany jest ondansetron. Z kolei kortykosteroidem objętym w Polsce refundacją jest deksametazon (...). Aprepitant jest zarejestrowany na terytorium RP i znajduje się w wykazie leków refundowanych, a jego finansowanie obejmuje profilaktykę nudności i wymiotów związanych z podaniem cisplatyny w dawce &gt;70mg/m<sup>2</sup>(...). W związku z powyższym należy uznać, że w warunkach polskich komparatorami dla NEPA w skojarzeniu z kortykosteroidem w populacji HEC CIS są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów stosujących cisplatynę ≥50mg/m<sup>2</sup>- schemat obejmujący ondansetron w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem</li> <li>• U pacjentów stosujących cisplatynę &gt;70mg/m<sup>2</sup>- schemat trójlekowy obejmujący aprepitant, ondansetron i deksametazon."</li> </ul>	

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem przeglądu systematycznego wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa Akynzeo (netupitant + palonosetron) we wskazaniu do stosowania u dorosłych pacjentów w zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej zawierającej cisplatynę o silnym działaniu wymiotnym oraz zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym działaniu wymiotnym. Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych dla NEPA + DEX do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci dorośli wymagający profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatynę w dawce równej lub wyższej 50mg/m<sup>2</sup></li> <li>W przypadku badań obejmujących populację mieszaną pod względem rodzaju chemioterapii (MEC/HEC AC/HEC CIS) dopuszczono włączenie badań, w których powyżej 90% pacjentów stosowało HEC CIS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania przeprowadzone u dzieci</li> <li>Niezgodna z kryteriami włączenia</li> </ul>	Właściwa, zgodna z wnioskiem refundacyjnym.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>NEPA (netupitant + palonosetron) podawany jednorazowo na cykl chemioterapii w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (300mg + 0,5mg) w skojarzeniu z deksametazonem</li> </ul>	Niezgodna z kryteriami włączenia	Właściwa. Co prawda we wniosku refundacyjnym nie ma informacji o skojarzeniu terapii NEPA z deksametazonem, jednakże jednoczesne stosowanie deksametazonu z NEPA wynika z wytycznych klinicznych oraz informacji zawartych w ChPL.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ondansetron w skojarzeniu z deksametazonem stosowane w dawce zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi</li> <li>Schemat trójlekowy obejmujący aprepitant, ondansetron i deksametazon stosowane w dawce zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi</li> </ul> <p>Początkowo dawka rejestracyjna OND wynosiła 8-32mg. Jednakże organy nadzorujące (URPL, FDA, MHRA) ze względów bezpieczeństwa terapii wydały zalecenie, aby dawka OND podawanego dożylnie nie przekraczała 16mg, a u pacjentów ≥75 roku życia nie przekraczała 8mg. Ostatecznie do analizy włączono jednak wszystkie badania kliniczne, także te, w których stosowano dawki większe niż zalecane. Wykluczenie z analizy klinicznej danych dla OND 32mg uniemożliwiłoby jej przeprowadzenie.</p> <p>Do analizy klinicznej włączono badania, w których APR stosowano w dawkach zgodnych z wytycznymi (125mg w dniu rozpoczęcia CTH i 80mg w dniach kolejnych), przy czym dopuszczono możliwość uwzględnienia zarówno badań, w których oceniano trzydniowy (125-80-80mg), jak i pięciodniowy (125-80-80-80-80mg) schemat podawania.</p>	Niezgodne z kryteriami włączenia	Właściwie dobrane, poprawne uzasadnienie. Wybrane komparatory odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)</li> <li>Całkowita kontrola nudności i wymiotów (CP)</li> <li>Kontrola wymiotów</li> <li>Kontrola nudności</li> <li>Stosowanie leczenia ratunkowego (RM)</li> <li>Jakość życia</li> <li>Bezpieczeństwo terapii</li> </ul>	Niezgodne z kryteriami włączenia	Właściwie dobrane, odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów. Uwzględniono także klinicznie istotne punkty końcowe.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia</li> <li>Badania w schemacie grup równoległych lub w grupach naprzemiennych, pod warunkiem, że dostępne były dane z fazy przed pierwszą zmianą krzyżową</li> <li>Badania dotyczące podania jednego cyklu CTH</li> <li>Badania dotyczące podania wielu cykli CTH, pod warunkiem, że w badaniu przedstawiono dane po pierwszym cyklu CTH</li> </ul>	Niezgodne z kryteriami włączenia	Poprawnie dobrane, umożliwiające ocenę zarówno skuteczności klinicznej jak i skuteczności praktycznej. Kryteria włączenia nie wykluczały badań o najwyższej jakości.
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim</li> <li>Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opracowania wtórne</li> <li>Badania opublikowane w postaci abstraktów lub posterów konferencyjnych</li> </ul>	Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych dla OND + DEX do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci dorośli wymagający profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatynę w dawce równej lub wyższej 50mg/m<sup>2</sup></li> <li>W przypadku badań obejmujących populację mieszaną pod względem rodzaju chemioterapii (MEC/HEC AC/HEC CIS) dopuszczono włączenie badań, w których powyżej 90% pacjentów stosowało HEC CIS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania przeprowadzone u dzieci,</li> <li>Niezgodna z kryteriami włączenia.</li> </ul>	Właściwa, zgodna z wnioskiem refundacyjnym.
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aprepitant, ondansetron i deksametazon w skojarzeniu ze sobą (APR + OND + DEX) stosowane w dawce zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi</li> </ul>	Niezgodna z kryteriami włączenia	Właściwa, terapia APR + OND + DEX stanowi wspólną grupę referencyjną dla porównania pośredniego terapii NEPA + DEX vs OND + DEX.
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ondansetron w skojarzeniu z deksametazonem stosowane w dawce zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi</li> </ul> <p>Początkowo dawka rejestracyjna OND wynosiła 8-32mg. Jednakże organy nadzorujące (URPL, FDA, MHRA) ze względów bezpieczeństwa terapii wydały zalecenie, aby dawka OND podawanego dożylnie nie przekraczała 16mg, a u pacjentów ≥75 roku życia nie przekraczała 8mg. Ostatecznie do analizy włączono jednak wszystkie badania kliniczne, także te, w których stosowano dawki większe niż zalecane. Wykluczenie z analizy klinicznej danych dla OIND 32mg uniemożliwiłoby jej przeprowadzenie.</p>	Niezgodne z kryteriami włączenia	Właściwie dobrane, poprawne uzasadnienie. Wybrane komparatory odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)</li> <li>Całkowita kontrola nudności i wymiotów (CP)</li> <li>Kontrola wymiotów</li> <li>Kontrola nudności</li> <li>Stosowanie leczenia ratunkowego (RM)</li> <li>Jakość życia</li> <li>Bezpieczeństwo terapii</li> </ul>	Niezgodne z kryteriami włączenia	Właściwie dobrane, odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia</li> <li>Badania w schemacie grup równoległych lub w grupach naprzemiennych, pod warunkiem, że dostępne były dane z fazy przed pierwszą zmianą krzyżową</li> <li>Badania dotyczące podania jednego cyklu CTH</li> <li>Badania dotyczące podania wielu cykli CTH, pod warunkiem, że w badaniu przedstawiono dane po pierwszym cyklu CTH</li> </ul>	Niezgodne z kryteriami włączenia	Poprawnie dobrane, umożliwiające ocenę zarówno skuteczności klinicznej jak i skuteczności praktycznej. Kryteria włączenia nie wykluczały badań o najwyższej jakości.
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim</li> <li>Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opracowania wtórne</li> <li>Badania opublikowane w postaci abstraktów lub posterów konferencyjnych</li> </ul>	Właściwa, zgodna z wnioskiem refundacyjnym

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. MEDLINE (via PubMed), EMBASE i CENTRAL. Przeszukano również strony internetowe towarzystw naukowych (m.in. ASCO, ESMO, PTOK), rejestry badań klinicznych oraz strony internetowe wybranych agencji rządowych. Jako datę wyszukiwania podano 03.03.2016 r. Metodyka wyszukiwania była zgodna z wytycznymi HTA AOTMiT. Nie wykryto błędów obniżających czułość zastosowanej strategii. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i CENTRAL w dniu 16.08.2016 r. Strategie wyszukiwania zamieszczono w zał.1. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa:

- Terapii netupitant + palonosetron i deksametazon (porównanie bezpośrednie) włączono:
  - Jedno badanie z randomizacją (*Hesketh 2014*), w którym porównano terapię netupitantem, palonosetronem i deksametazonem (NETU + PALO + DEX) z terapią palonosetronem, deksametazonem i placebo (PALO + DEX + PLB) przeprowadzone w Rosji i na Ukrainie.
- W celu porównania terapii aprepitant + ondansetron + deksametazon z terapią ondansetron + deksametazon (porównanie pośrednie) włączono:
  - Sześć badań z randomizacją (*Chawla 2003, De Wit 2003, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Roila 2009 i Schmoll 2006*).

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono charakterystykę badania *Hesketh 2014*. Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się na str. 46-47 i 95-96 AKL wnioskodawcy.

Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane na str.47 i 97-107 (badania dla porównania pośredniego: *Chawla 2003, De Wit 2003, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Roila 2009* i

Schmoll 2006) AKL wnioskodawcy sąd, że względu na obszerność zagadnień, nie opisywano ich w ramach niniejszej AWA. W ramach weryfikacji analitycy Agencji potwierdzili poprawność ekstrakcji danych z publikacji do analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka RCT Hesketh 2014

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Hesketh 2014  <u>Źródło</u>            finansowania:            Helsinn            Healthcare, SA</p>	<p>- badanie wieloośrodkowe            - liczby ramion: 5,            - randomizowane,            - podwójnie zaślepienie z podwójną imitacją,            - typu hipotezy: <i>superiority</i>,            - okresu obserwacji: 5 dni (120h)            - interwencje:</p> <p><b>Grupa A (PALO):</b>            Palonosetron            1 dzień: 60 min przed HEC: 0,5mg p.o.            Deksametazon            1 dzień: 30 min przed HEC: 20mg p.o.            2-4 dzień: 8mg p.o.            Placebo            1 dzień: 60 min przed HEC: p.o.</p> <p><b>Grupa B (NEPA<sub>100</sub>):</b>            Palonosetron            1 dzień: 60 min przed HEC: 0,5mg p.o.            Netupitant            1 dzień: 60 min przed HEC: 100mg p.o.            Deksametazon            1 dzień: 30 min przed HEC: 12mg p.o.            2-4 dzień: 4mg p.o.</p> <p><b>Grupa C (NEPA<sub>200</sub>):</b>            Palonosetron            1 dzień: 60 min przed HEC: 0,5mg p.o.            Netupitant            1 dzień: 60 min przed HEC: 200mg p.o.            Deksametazon            1 dzień: 30 min przed HEC: 12mg p.o.            2-4 dzień: 4mg p.o.</p> <p><b>Grupa D (NEPA<sub>300</sub>):</b>            Palonosetron            1 dzień: 60 min przed HEC: 0,5mg p.o.            Netupitant            1 dzień: 60 min przed HEC: 300mg p.o.            Deksametazon            1 dzień: 30 min przed HEC: 12mg p.o.            2-4 dzień: 4mg p.o.</p> <p><b>Grupa E (APR+OND):</b>            Aprepitant:            1 dzień: 60 min przed HEC: 125mg p.o.            2-3 dzień: 80mg p.o.            Ondansetron:            1 dzień: 15 min przed HEC: 32mg i.v.            Deksametazon            1 dzień: 30 min przed HEC: 12mg p.o.            2-3 dzień: 4mg p.o.            4 dzień: 4mg p.o.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> r.ż.</li> <li>• Histopatologicznie lub cytologicznie potwierdzony nowotwór złośliwy</li> <li>• Niestosowanie wcześniej CTH</li> <li>• Planowane otrzymanie pierwszego cyklu CTH w terapii nowotworu złośliwego, obejmujące zastosowanie cisplatyny samej lub w połączeniu z innym środkiem chemioterapeutycznym w dawce <math>\geq 50\text{mg/m}^2</math></li> <li>• <math>\geq 70\%</math> w skali sprawności Karnofsky'ego</li> <li>• Możliwość postępowania zgodnie z procedurami badania oraz możliwość wypełniania dzienniczka pacjenta</li> </ul> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Planowane otrzymanie HEC lub MEC w 2-5. dniu leczenia</li> <li>• Radioterapia o średnim lub wysokim potencjale emetogennym w okresie 1 tyg. przed rozpoczęciem badania lub w 2-5. dniu leczenia</li> <li>• Transplantacja szpiku kostnego lub komórek macierzystych</li> <li>• Otrzymanie dowolnego leku przeciwwymiotnego w ciągu 24 h lub ogólnie działających kortykosteroidów w ciągu 72h przed rozpoczęciem badania</li> <li>• Wymioty, odruchy wymiotne lub bardziej niż łagodne nudności odczuwane w ciągu 24h przed rozpoczęciem badania</li> <li>• Poważne choroby układu krążenia lub skłonność do zaburzeń kardiologicznych, z wyjątkiem niepełnego bloku prawej odnogi pęczka Hisa</li> <li>• Chroniczne stosowanie dowolnego substratu, inhibitora, induktora CYP3A4 lub substratu, inh bitora CYP3A4 w okresie 1 tyg. lub induktora CYP3A4 w okresie 4tyg. przed rozpoczęciem badania.</li> </ul> <p>Liczba pacjentów            Grupa A (PALO): 136            Grupa B (NEPA<sub>100</sub>): 135            Grupa C (NEPA<sub>200</sub>): 142            Grupa D (NEPA<sub>300</sub>): 143            Grupa E (APR+OND): 138</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowita odpowiedź na leczenie (brak wymiotów i konieczności zastosowania leczenia ratunkowego) w czasie 0-120h</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowita odpowiedź na leczenie w fazie ostrej (0-24h) i opóźnionej (25-120h)</li> <li>• Brak wymiotów i znaczących nudności (skala VAS <math>&lt; 25\text{mm}</math>)</li> <li>• Całkowita ochrona (całkowita odpowiedź + brak znaczących nudności) w fazie ostrej, opóźnionej i w całym czasie obserwacji</li> <li>• Ocena bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane, wyniki badań laboratoryjnych, parametry życiowe, badania lekarskie, EKG</li> </ul>

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił ocenę jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego w skali JADAD.

Badanie *Hesketh 2014* zostało ocenione na 4/5 pkt. w skali JADAD (1 pkt odjęto za brak opisu metody randomizacji). Analitycy Agencji zgadzają się z oceną Wnioskodawcy.

Badania *Chawla 2003*, *De Wit 2003* i *Poli-Bigelli 2003* zostały ocenione na 4/5 pkt. w skali JADAD (1 pkt odjęto za brak opisu metody zaślepienia), a badania *Hesketh 2003*, *Roila 2009* i *Schmoll 2006* na 5/5 punktów. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną Wnioskodawcy.

Dodatkowo wnioskodawca oceniał dla każdego analizowanego punktu końcowego siłę dowodów naukowych w skali GRADE. Korzystano z algorytmu zaimplementowanego w programie GradePro.

W analizie wnioskodawcy przeanalizowano homogeniczność metodologiczną i kliniczną badań włączonych do przeglądu pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera. W wyniku tej oceny stwierdzono, że analizowane badania są w dużym stopniu spójne pod względem metodyki oraz definicji punktów końcowych. Zidentyfikowaną różnicą okazała się charakterystyka populacji obejmująca dawkę stosowanej w ramach chemioterapii cisplatyny (kryteria włączenia dla pacjentów z badaniami włączonych do porównania pośredniego obejmowały stosowanie cisplatyny w dawce  $\geq 70 \text{ mg/m}^2$ , w porównaniu z pacjentami włączonymi do badania dla ocenianej interwencji  $\geq 50 \text{ mg/m}^2$ ). Wnioskodawca przeprowadził dodatkową analizę w warstwach, wykazała ona, że efekt terapeutyczny NEPA jest spójny niezależnie od stosowanej dawki cisplatyny. Wnioskodawca uznał, że przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem jest w zaistniałej sytuacji zasadne, podkreśla jednak, iż uzyskane w wyniku tego porównania wyniki należy traktować z ostrożnością.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Interwencja oceniana w badaniu Hesketh 2014 obejmowała oddzielne podanie netupitantu oraz palonosetronu, podczas gdy wnioskowana technologia obejmuje podanie ww. substancji w postaci tabletek i kapsułki zawartych w jednej twardej kapsułce. Wydaje się jednak, że różnica ta ma niewielki wpływ na wnioskowanie dotyczące efektywności klinicznej terapii. EMA w trakcie oceny leku Akynzeo® nie wskazała tego jako ograniczenia.”
- „Brak formalnego bezpośredniego porównania przeprowadzonego w ramach badania Hesketh 2014 dla NEPA + DEX vs APR + OND + DEX. Badanie Hesketh 2014 było nastawione na porównanie NEPA + DEX vs PALO + DEX. Ramię APR + OND + DEX było ujęte w badaniu Hesketh 2014 jako eksploratory arm, niemniej pacjenci włączeni do tego ramienia przeszli pełny proces kwalifikacji do badania oraz zostali poddani randomizacji. W tej sytuacji przeprowadzenie własnej analizy statystycznej uznano za zasadne.”
- „Dawka jednorazowa ondansetronu ujęta we wszystkich ramionach badań włączonych do analizy obejmowała 32 mg i.v. Obecnie ta dawka jest wycofana, a zalecenia obejmują stosowanie dawek 8 mg–16 mg i.v. Niemniej we wszystkich badaniach włączonych do analizy dawka ondansetronu wyniosła 32 mg i.v. Jednakże dostępne doniesienia naukowe wskazują, że skuteczność ondansetronu jest porównywalna w zakresie dawek od 8 mg do 32 mg.”
- „Brak badań bezpośrednio porównujących NEPA + DEX ze schematem OND + DEX i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem.”
- „Populacja pacjentów włączonych do badania Hesketh 2014 obejmowała chorych leczonych schematem zawierającym cisplatynę w dawce  $\geq 50 \text{ mg/m}^2$ . Mediana dawki cisplatyny wyniosła  $75 \text{ mg/m}^2$ , co oznacza, że połowa pacjentów stosowała wysokie dawki cisplatyny ( $>75 \text{ mg/m}^2$ ), natomiast druga połowa niższe dawki cisplatyny ( $50\text{--}75 \text{ mg/m}^2$ ). Z kolei pacjenci włączeni do badań ujętych w porównaniu pośrednim NEPA vs OND + DEX (badania z porównaniem APR + OND + DEX vs OND + DEX) stosowali cisplatynę w dawce  $\geq 70 \text{ mg/m}^2$  (średnia wyniosła  $80 \text{ mg/m}^2$ ).  
”

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Populacja pacjentów włączonych do badań *Hesketh 2003* oraz *Poli-Bigelli 2003* obejmowała chorych leczonych przed włączeniem do badania CTH (dla ramion APR+OND+DEX i OND+DEX w badaniu *Hesketh 2003* odpowiednio 15% i 14%, a dla badania *Poli-Bigelli 2003* 7% i 10%). Według wnioskodawcy odsetek pacjentów eksponowanych na CTH był stosunkowo niewielki i nie powinien w sposób istotny wpływać na wyniki porównania pośredniego.
- W AKL wnioskodawcy wykazano również inne od wskazanych przez wnioskodawcę jako ograniczenia, odstępstwa w schematach badania dla komparatorów:
  - Ondansetron we wszystkich analizowanych badaniach za wyjątkiem jednego, stosowany był w pojedynczej, dożylniej dawce podawanej przed CTH. W badaniu *Schmoll 2006* kontynuowano podawanie ondansetronu przez kolejne 3 dni w dawce doustnej. Wnioskodawca w AKL nie odniósł się do wpływu takiego odstępstwa na ocenę skuteczności bądź bezpieczeństwa terapii.
  - Aprepitant stosowany był w dwóch schematach: 3-dniowym (*Hesketh 2014*, *Poli-Bigelli 2003*, *Roila 2009*, *Schmoll 2006*) lub 5-dniowym (*Chawla 2003*, *De Wit 2003*). Wnioskodawca powołując się na dane literaturowe (przeglądy systematyczne: *Jin 2012* i *Dos Santos 2012*) założył, że stosowanie 3-dniowego i 5-dniowego schematu dawkowania aprepitantu charakteryzuje się podobną skutecznością w prewencji CINV.
  - Dawka deksametazonu u pacjentów przyjmujących aprepitant w badaniach *Chawla 2003* i *De Wit 2003* nie została zmniejszona (stosowana dawka deksametazonu pierwszego dnia 20mg, kolejne dni 8mg). W innych analizowanych badaniach dawka deksametazonu była zmniejszana w ramionach z NEPA lub APR o około 50% ze względu na interakcje lekowe (przyjmowanie NETU lub APR zwiększa stężenie kortykosteroidów w osoczu krwi). Wnioskodawca uznał, że powyższy przypadek może mieć ewentualne znaczenie dla analizy bezpieczeństwa, natomiast nie wpływa na ocenę skuteczności terapii.
- Wykazano drobne różnice w zakresie definicji punktów końcowych stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej. Definicja „całkowitej kontroli nudności i wymiotów”, różni się w poszczególnych badaniach określeniem nasilenia „nudności”. W badaniu *Hesketh 2014* dopuszczalne są „łagodne nudności”, w badaniach *Chawla 2003*, *Hesketh 2003* i *Poli-Bigelli 2003* „nasilenie nudności <5mm w skali VAS”, w badaniu *Roila 2009* „nasilenie nudności <25mm w skali VAS”, w badaniach *De Wit 2003* i *Schmoll 2006* brak danych odnośnie powyższej definicji.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził porównanie bezpośrednie terapii NEPA+DEX z APR+OND+DEX (badanie *Hesketh 2014*) na podstawie jednego badania randomizowanego oraz porównanie pośrednie terapii NEPA+DEX z OND+DEX przez wspólną grupę referencyjną APR+OND+DEX na podstawie 6 badań randomizowanych (*Hesketh 2003*, *Chawla 2003*, *De Wit 2003*, *Poli-Bigelli 2003*, *Roila 2009*, *Schmoll 2006*).

Przy opracowywaniu wyników wnioskodawca korzystał z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007 oraz 2010,
- Sophie v. 1.5 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).
- CurveSnap 1.1. (program do odczytywania danych z wykresów).

Przeprowadzono porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera. Interwencję ocenianą (NEPA+DEX) i komparator (OND+DEX) porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (APR+OND+DEX) wyznaczając iloraz szans, wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartość OR wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności dla porównania odpowiedniej pary leków (NEPA+DEX vs OND+DEX).

Wnioskodawca przedstawił ocenę heterogeniczności metodologicznej badań włączonych do przeglądu. Zaobserwowane rozbieżności pomiędzy badaniami odnośnie metodyki, charakterystyki próby czy w schematach dawkowania nie tłumaczą wg wnioskodawcy różnic pomiędzy heterogenicznością w zakresie odpowiedzi na leczenie w ramieniu APR+OND+DEX.

#### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Brak formalnego bezpośredniego porównania przeprowadzonego w ramach badania *Hesketh 2014* dla NEPA + DEX vs APR + OND + DEX. Badanie *Hesketh 2014* było nastawione na porównanie NEPA + DEX

vs PALO + DEX. Ramię APR + OND + DEX było ujęte w badaniu *Hesketh 2014* jako exploratory arm, niemniej pacjenci włączeni do tego ramienia przeszli pełny proces kwalifikacji do badania oraz zostali poddani randomizacji. W tej sytuacji przeprowadzenie własnej analizy statystycznej uznano za zasadne.”

- „Brak badań bezpośrednio porównujących NEPA + DEX ze schematem OND + DEX i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem.”
- „Populacja pacjentów włączonych do badania *Hesketh 2014* obejmowała chorych leczonych schematem zawierającym cisplatynę w dawce  $\geq 50$  mg/m<sup>2</sup>. Mediana dawki cisplatyny wyniosła 75 mg/m<sup>2</sup>, co oznacza, że połowa pacjentów stosowała wysokie dawki cisplatyny ( $>75$  mg/m<sup>2</sup>), natomiast druga połowa niższe dawki cisplatyny (50–75 mg/m<sup>2</sup>). Z kolei pacjenci włączeni do badań ujętych w porównaniu pośrednim NEPA vs OND + DEX (badania z porównaniem APR + OND + DEX vs OND + DEX) stosowali cisplatynę w dawce  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup> (średnia wyniosła 80 mg/m<sup>2</sup>).

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Przedstawione w analizie klinicznej przez wnioskodawcę porównania mają charakter bezpośredni oraz pośredni. Porównanie bezpośrednio terapii NEPA+DEX z APR+OND+DEX zostało wykonane na podstawie badania *Hesketh 2014*. Terapia NEPA+DEX z terapią OND+DEX jako komparatorem, została przez wnioskodawcę porównana w sposób pośredni, przez wspólną grupę referencyjną. Porównanie pośrednie wnioskodawca przeprowadził z dostosowaniem metodą Büchera. Interwencję ocenianą: NEPA+DEX i komparator: OND+DEX, porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną APR+OND+DEX wyznaczając iloraz szans (OR) wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości OR wraz z 95% przedziałami ufności dla porównania NEPA+DEX vs OND+DEX.

Poniżej przedstawiono wyniki oceny skuteczności (porównanie bezpośrednio: badanie *Hesketh 2014*, porównanie pośrednie: badanie *Hesketh 2014 vs Chawla 2003, De Wit 2003, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Roila 2009, Schmoll 2006*) dla cech dychotomicznych przy wykorzystaniu parametrów względnych (OR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Wnioskodawca prezentował parametr NNT zamiast RD w sytuacji, gdy różnica między grupą badaną, a kontrolną była istotna statystycznie. Wyniki istotne statystycznie wyboldowano.

#### Porównanie bezpośrednio NEPA + DEX vs APR + OND + DEX

##### I rzędowy punkt końcowy – całkowita odpowiedź na leczenie

Całkowitą odpowiedź na leczenie, w badaniu RCT *Hesketh 2014*, definiowano jako brak wymiotów i brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego (RM).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu *Hesketh 2014* była całkowita odpowiedź na leczenie liczona od podania chemioterapii do 120h po.

Zarówno w fazie ostrej (0-24h po podaniu chemioterapii), później (25-120h po podaniu chemioterapii) jak i w obu fazach łącznie (0-120h po podaniu chemioterapii) stwierdzono nieistotną statystycznie, podobną skuteczność terapii NEPA+DEX i APR+OND+DEX w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie (w fazie ostrej 99% vs 95%, fazie późnej 90% vs 89% oraz w obu fazach łącznie 90% vs 87%).

**Tabela 15. Całkowita odpowiedź na leczenie**

Okres obserwacji [h]	NEPA+DEX n/N (%)	APR+OND+DEX n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
0-24	133/135 (99%)	127/134 (95%)	3,67 (0,75; 17,98)	0,04 (-0,01; 0,08)
25-120	122/135 (90%)	119/134 (89%)	1,18 (0,54; 2,59)	0,02 (-0,06; 0,09)
0-120	121/135 (90%)	116/134 (87%)	1,34 (0,64; 2,82)	0,03 (-0,05; 0,11)

Analiza przeprowadzona w podgrupach pacjentów przyjmujących dawki cisplatyny  $\geq 70$ mg/m<sup>2</sup> lub  $<70$ mg/m<sup>2</sup> również wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi terapiami w zakresie uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie. W podgrupie pacjentów przyjmujących cisplatynę w dawce  $\geq 70$ mg/m<sup>2</sup>,



zarówno w fazie ostrej (0-24h) jak i późnej (25-120h) oraz dla obu faz łącznie (0-120h) zaobserwowano podobną skuteczność terapii NEPA+DEX i APR+OND+DEX, jednak nie była ona istotna statystycznie. Dodatkowo w fazie ostrej zaobserwowano przewagę terapii NEPA+DEX nad APR+OND+DEX niezależnie od przyjmowanej dawki cisplatyny.

**Tabela 16. Całkowita odpowiedź na leczenie w populacji CIS, analiza w podgrupach (dawka CIS  $\geq 70\text{mg/m}^2$  lub  $< 70\text{mg/m}^2$ ) (dane poufne- wnioskodawca)**

Okres obserwacji [h]	Dawka Cisplatyny	NEPA+DEX n/N (%)	APR+OND+DEX n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
0-24	Ogółem	133/135 (99%)	127/134 (95%)	3,67 (0,75; 17,98)	0,04 (-0,01; 0,08)
25-120	Ogółem	122/135 (90%)	119/134 (89%)	1,18 (0,54; 2,59)	0,02 (-0,06; 0,09)
0-120	Ogółem	121/135 (90%)	116/134 (87%)	1,34 (0,64; 2,82)	0,03 (-0,05; 0,11)

## II rzędowe punkty końcowe

### Całkowita kontrola nudności i wymiotów

Całkowitą kontrolę nudności i wymiotów, w badaniu RCT Hesketh 2014, definiowano jako brak wymiotów, brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego (RM) oraz brak znaczących nudności.

Zarówno w fazie późnej (25-120h) jak i w obu fazach łącznie (0-120h) stwierdzono nieistotną statystycznie, podobną skuteczność terapii NEPA+DEX i APR+OND+DEX w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących całkowitą kontrolę nudności i wymiotów (w fazie późnej 84% vs 82% oraz dla obu faz łącznie 83% vs 78%).

W fazie ostrej zaobserwowana różnica w analizie wskazuje na istotną statystycznie, ponad 3-krotną przewagę NEPA+DEX nad APR+OND+DEX (OR=3,82 [95%CI:1,22;11,93]; NNT=14 [8;64]). Istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy stosowali terapię NEPA+DEX uzyskał całkowitą kontrolę nudności i wymiotów niż w grupie, która stosowała terapię APR+OND+DEX (97% vs 90%).

**Tabela 17. Całkowita kontrola nudności i wymiotów**

Okres obserwacji [h]	NEPA+DEX n/N (%)	APR+OND+DEX n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
0-24	131/135 (97%)	120/134 (90%)	<b>3,82 (1,22; 11,93)</b>	<b>NNT=14 (8; 64)</b>
25-120	114/135 (84%)	110/134 (82%)	1,18 (0,62; 2,25)	0,02 (-0,07; 0,11)
0-120	112/135 (83%)	105/134 (78%)	1,34 (0,73; 2,47)	0,05 (-0,05; 0,14)

### Brak wymiotów

Zarówno w fazie ostrej (0-24h), późnej (25-120h) jak i w obu fazach łącznie (0-120h) stwierdzono nieistotną statystycznie, podobną skuteczność terapii NEPA+DEX i APR+OND+DEX w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących brak wymiotów (w fazie ostrej 99% vs 95%, fazie późnej 92% vs 90% oraz w obu fazach łącznie 91% vs 87%).

**Tabela 18. Brak wymiotów**

Okres obserwacji [h]	NEPA+DEX n/N (%)	APR+OND+DEX n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
0-24	133/135 (99%)	127/134 (95%)	3,67 (0,75; 17,98)	0,04 (-0,01; 0,08)
25-120	124/135 (92%)	120/134 (90%)	1,32 (0,57; 3,01)	0,02 (-0,05; 0,09)
0-120	123/135 (91%)	117/134 (87%)	1,49 (0,68; 3,25)	0,04 (-0,04; 0,11)

### Kontrola nudności

Zarówno w fazie ostrej (0-24h), późnej (25-120h) jak i w obu fazach łącznie (0-120h) stwierdzono nieistotną statystycznie, podobną skuteczność terapii NEPA+DEX i APR+OND+DEX w odniesieniu do odsetka pacjentów

uzyskujących kontrolę nudności (w fazie ostrej 99% vs 94%, fazie późnej 90% vs 88% oraz w obu fazach łącznie 90% vs 86%).

**Tabela 19. Kontrola nudności**

Okres obserwacji [h]	NEPA+DEX n/N (%)	APR+OND+DEX n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
0-24	133/135 (99%)	126/134 (94%)	4,22 (0,88; 20,26)	0,04 (-0,0001; 0,09)
25-120	122/135 (90%)	118/134 (88%)	1,27 (0,59; 2,76)	0,02 (-0,05; 0,10)
0-120	121/135 (90%)	115/134 (86%)	1,43 (0,68; 2,98)	0,04 (-0,04; 0,12)

### Brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego

Nieistotnie statystycznie, podobny odsetek pacjentów uzyskał brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego w grupach NEPA+DEX i APR+OND+DEX (dla obu faz łącznie 99% vs 98%).

**Tabela 20. Brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego**

Okres obserwacji [h]	NEPA+DEX n/N (%)	APR+OND+DEX n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
0-24	Brak danych			
25-120				
0-120	133/135 (99%)	131/134 (98%)	1,52 (0,25; 9,26)	0,01 (-0,02; 0,04)

### Porównanie pośrednie NEPA + DEX vs OND + DEX

#### I rzędowy punkt końcowy – całkowita odpowiedź na leczenie

Całkowitą odpowiedź na leczenie, zdefiniowano jako brak wymiotów i brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego (RM).

Zarówno w fazie ostrej (0-24h), późnej (25-120h) jak i w obu fazach łącznie (0-120h) stwierdzono istotną statystycznie przewagę terapii NEPA+DEX nad terapią OND+DEX w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie.

W fazie ostrej zaobserwowano ponad 7-krotnie większą szansę uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (99% vs 76%) w grupie otrzymującej NEPA+DEX niż w grupie kontrolnej OND+DEX (OR=7,65 [95%CI: 1,53;38,10]). W fazie późnej zaobserwowano ponad 2-krotnie większą szansę uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (90% vs 54%) w grupie otrzymującej NEPA+DEX niż w grupie kontrolnej OND+DEX (OR=2,62 [95%CI: 1,17;5,87]). Dla obu faz łącznie zaobserwowano ponad 2-krotnie większą szansę uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (90% vs 51%) w grupie otrzymującej NEPA+DEX niż w grupie kontrolnej OND+DEX (OR=2,85 [95%CI: 1,33;6,12]).

**Tabela 21. Całkowita odpowiedź na leczenie**

Badanie	Okres obserwacji [h]	NEPA+DEX n/N (%)	OND+DEX n/N (%)	OR (95% CI), p
Hesketh 2014	0-24	133/135 (99%)	736/974 (76%)	<b>7,65 (1,53; 38,10)</b>
	25-120	122/135 (90%)	527/974 (54%)	<b>2,62 (1,17; 5,87)</b>
	0-120	121/135 (90%)	542/1058 (51%)	<b>2,85 (1,33; 6,12)</b>

#### II rzędowe punkty końcowe

##### Całkowita kontrola nudności i wymiotów

Całkowitą kontrolę nudności i wymiotów, zdefiniowano jako brak wymiotów, brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego (RM) oraz brak znaczących nudności.

Zarówno w fazie ostrej (0-24h), późnej (25-120h) jak i w obu fazach łącznie (0-120h) stwierdzono istotną statystycznie przewagę terapii NEPA+DEX nad terapią OND+DEX w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących całkowitą kontrolę nudności i wymiotów.

W fazie ostrej zaobserwowano ponad 7-krotnie większą szansę uzyskania całkowitej kontroli nudności i wymiotów (84% vs 69%) w grupie otrzymującej NEPA+DEX niż w grupie kontrolnej OND+DEX (OR=7,64 [95%CI: 2,37;24,65]). W fazie późnej zaobserwowano ponad 2-krotnie większą szansę uzyskania całkowitej kontroli nudności i wymiotów (83% vs 47%) w grupie otrzymującej NEPA+DEX niż w grupie kontrolnej OND+DEX (OR=2,46 [95%CI: 1,24;4,87]). Dla obu faz łącznie zaobserwowano ponad 2-krotnie większą szansę uzyskania całkowitej kontroli nudności i wymiotów (99% vs 44%) w grupie otrzymującej NEPA+DEX niż w grupie kontrolnej OND+DEX (OR=2,53 [95%CI: 1,33;4,81]).

**Tabela 22. Całkowita kontrola nudności i wymiotów**

Badanie	Okres obserwacji [h]	NEPA+DEX n/N (%)	OND+DEX n/N (%)	OR (95% CI), p
Hesketh 2014	0-24	131/135 (84%)	449/649 (69%)	<b>7,64 (2,37; 24,65)</b>
	25-120	114/135 (83%)	302/649 (47%)	<b>2,46 (1,24; 4,87)</b>
	0-120	112/135 (99%)	321/733 (44%)	<b>2,53 (1,33; 4,81)</b>

**Brak wymiotów**

Zarówno w fazie ostrej (0-24h), późnej (25-120h) jak i w obu fazach łącznie (0-120h) stwierdzono istotną statystycznie przewagę terapii NEPA+DEX nad terapią OND+DEX w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących brak wymiotów.

W fazie ostrej zaobserwowano ponad 8-krotnie większą szansę uzyskania braku wymiotów (99% vs 76%) w grupie otrzymującej NEPA+DEX niż w grupie kontrolnej OND+DEX (OR=8,34 [95%CI: 1,67;41,70]). W fazie późnej zaobserwowano ponad 3-krotnie większą szansę uzyskania braku wymiotów (92% vs 56%) w grupie otrzymującej NEPA+DEX niż w grupie kontrolnej OND+DEX (OR=3,57 [95%CI: 1,52;8,40]). Dla obu faz łącznie zaobserwowano ponad 3-krotnie większą szansę uzyskania braku wymiotów (91% vs 54%) w grupie otrzymującej NEPA+DEX niż w grupie kontrolnej OND+DEX (OR=3,73 [95%CI: 1,66;8,35]).

**Tabela 23. Brak wymiotów**

Badanie	Okres obserwacji [h]	NEPA+DEX n/N (%)	OND+DEX n/N (%)	OR (95% CI), p
Hesketh 2014	0-24	133/135 (99%)	673/890 (76%)	<b>8,34 (1,67; 41,70)</b>
	25-120	124/135 (92%)	497/890 (56%)	<b>3,57 (1,52; 8,40)</b>
	0-120	123/135 (91%)	524/974 (54%)	<b>3,73 (1,66; 8,35)</b>

**Kontrola nudności (brak znaczących nudności)**

Zarówno w fazie ostrej (0-24h), późnej (25-120h) jak i w obu fazach łącznie (0-120h) stwierdzono przewagę terapii NEPA+DEX nad terapią OND+DEX w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących kontrolę nudności (brak znaczących nudności).

W fazie ostrej zaobserwowano istotną statystycznie, ponad 6-krotnie większą szansę uzyskania kontroli nudności (99% vs 88%) w grupie otrzymującej NEPA+DEX niż w grupie kontrolnej OND+DEX (OR=6,12 [95%CI:1,22;30,58]). Nieistotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy stosowali terapię NEPA+DEX uzyskał całkowitą odpowiedź na leczenie niż w grupie, która stosowała terapię OND+DEX w fazie późnej 90% vs 68% oraz dla obu faz łącznie 90% vs 64%.

**Tabela 24. Kontrola nudności (brak znaczących nudności)**

Badanie	Okres obserwacji [h]	NEPA+DEX n/N (%)	OND+DEX n/N (%)	OR (95% CI), p
Hesketh 2014	0-24	133/135 (99%)	551/627 (88%)	<b>6,12 (1,22; 30,58)</b>
	25-120	122/135 (90%)	602/890 (68%)	1,92 (0,87; 4,27)
	0-120	121/135 (90%)	627/974 (64%)	2,04 (0,95; 4,38)

**Brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego**

Nieistotnie statystycznie nieznacznie większy odsetek pacjentów, którzy stosowali terapię NEPA+DEX uzyskał brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego niż w grupie, która stosowała terapię OND+DEX dla obu faz łącznie 99% vs 73%.

**Tabela 25. Brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego**

Badanie	Okres obserwacji [h]	NEPA+DEX n/N (%)	OND+DEX n/N (%)	OR (95% CI), p
Hesketh 2014	0-24	133/135 (99%)	648/890 (73%)	2,58 (0,42; 15,90)
	25-120			
	0-120			

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania terapii NEPA+DEX w porównaniu do APR+OND+DEX oraz OND+DEX. Dane dla porównania bezpośredniego NEPA+DEX vs APR+OND+DEX pochodzą z badania RCT Hesketh 2014, a dla porównania pośredniego NEPA+DEX vs OND+DEX z badania Hesketh 2014 oraz 6 badań RCT: Chawla 2003, de Wit 2003, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Roila 2009 oraz Schmoll 2006. Porównanie pośrednie wykonano z dostosowaniem metodą Büchera.

##### **Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego NEPA+DEX vs APR+OND+DEX**

Dla analizowanych punktów końcowych, takich jak: zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii, ciężkie zdarzenia niepożądane, utrata z badania oraz zgony, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. W przypadku terapii NEPA+DEX zaobserwowano rzadsze występowanie następujących parametrów: zdarzenia niepożądane ogółem (50% vs 53%) oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (15% vs 19%), w porównaniu do terapii APR+OND+DEX. Dodatkowo nie wykazano żadnego przypadku wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie NEPA+DEX w porównaniu do terapii APR+OND+DEX (0% vs 3%). W żadnej z analizowanych grup nie zanotowano przypadków zgonu, SAE oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii.

Raportowane w badaniu Hesketh 2014 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, dotyczyły niewielkiej liczby pacjentów. Najwięcej spośród nich stanowiły przypadki wystąpienia czkawki (NEPA+DEX vs APR+OND+DEX: 5% vs 0%) i bloku odnogi pęczka Hisa (NEPA+DEX vs APR+OND+DEX: 2% vs 0%).

##### **Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania pośredniego NEPA+DEX vs OND+DEX**

Dla analizowanych punktów końcowych, takich jak: zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem i utrata z badania, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Ponadto zaobserwowano rzadsze występowanie powyższych punktów końcowych dla pacjentów z grupy przyjmującej NEPA+DEX niż u pacjentów z grupy OND+DEX- odpowiednio dla zdarzeń niepożądanych ogółem 50% vs 71%, a zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 15% vs 18%. W grupie pacjentów przyjmujących terapię NEPA+DEX nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem (0% vs 13%) oraz utraty z badania (0% vs 15%) w porównaniu do grupy kontrolnej OND+DEX.

Wnioskodawca przedstawił w AKL dodatkowe dane dotyczące porównania bezpieczeństwa terapii APR+OND+DEX vs OND+DEX, jednakże nie stanowi ono przedmiotu niniejszej analizy.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W toku wyszukiwania, nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia.

##### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Do działań niepożądanych występujących często (tj.  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) zamieszczonych w *ChPL Akynzeo* należały: ból głowy, zaparcia oraz zmęczenie.

##### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg *ChPL Akynzeo*:

W *ChPL Akynzeo* wymienione zostały ostrzeżenia dotyczące następujących zagrożeń:

- Zaparcia
- Zespół serotoninowy
- Wydłużenie odstępu QT

- Produkty lecznicze stosowane w chemioterapii będące substratami CYP3A4
- Substancje pomocnicze

Zgodnie z *ChPL Akynzeo* należy monitorować stan pacjentów, u których w przeszłości występowały zaparcia lub objawy podostrej niedrożności jelit. Wynika to z faktu, że palonosetron może wydłużać czas pasażu jelitowego i opisywano przypadki hospitalizacji z powodu zaparć wywołanych zaleganiem mas kałowych, związane ze stosowaniem palonosetronu w dawce 0,75mg.

Ponadto zaleca się obserwację pacjentów w kierunku wystąpienia objawów zespołu serotoninowego. Opisywano przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego podczas stosowania antagonistów receptorów 5-HT<sub>3</sub>, zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi serotoninergicznymi oraz inhibitorami wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenaliny.

Dodatkowo, zaleca się obserwację i zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania produktu Akynzeo (ze względu na zawartość antagonisty receptora 5-HT<sub>3</sub>) z produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT oraz u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT lub z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia tego zaburzenia (pacjenci, u których w wywiadzie (dodatkowo w wywiadzie rodzinnym) stwierdzono wydłużenie odstępu QT, zaburzenia równowagi elektrolitowej, zastoinową niewydolność serca, bradyarytmię, zaburzenia przewodzenia oraz pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu przeciwarytmicznym lub inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia równowagi elektrolitowej). Przed podaniem produktu leczniczego Akynzeo należy wyrównać u pacjentów niedobory związane z hipokaliemią i hipomagnezją.

W *ChPL Akynzeo* zwrócono również uwagę na konieczność monitorowania stanu pacjentów w kierunku zwiększonej toksyczności produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii, będących substratami CYP3A4. Ze względu na to, że netupitant jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A4, może on zwiększać ekspozycję na produkty lecznicze będące substratami CYP3A4 i może on wpływać na skuteczność chemioterapeutyków, które wymagają aktywacji poprzez metabolizm za pośrednictwem CYP3A4.

Ze względu na zawartość w produkcie Akynzeo sorbitolu i sacharozy, produkt nie powinien być przyjmowany przez pacjentów z dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy. Dodatkowo należy monitorować w kierunku objawów reakcji alergicznej pacjentów z nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję, ze względu na to, iż produkt Akynzeo może zawierać śladowe ilości lecytyny pochodzącej z soi.

Wnioskodawca przedstawił informacje dotyczące bezpieczeństwa produktu Akynzeo oraz substancji czynnych zawartych w produkcie (netupitant i palonosetron) uzyskane z przeszukania stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA), do marca 2016 roku.

W dniu 16.08.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie komunikatów bezpieczeństwa na powyższych stronach internetowych. Nie znaleziono żadnych dodatkowych informacji, prócz uaktualnień raportów opisanych przez wnioskodawcę.

### 4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca odnalazł następujące przeglądy systematyczne odnoszące się do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji w zapobieganiu CINV: *Van der Vorst 2015*, *Zhou 2015*, *Shi 2016*. Ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia do analizy pracy *Van der Vorst 2015* (publikacja dotyczyła populacji pacjentów przyjmujących MEC) wnioskodawca nie przedstawił jej opisu. Dodatkowo dołączono raport *EMA 2015* dotyczący oceny leku Akynzeo oraz raport *NICE 2016* podsumowujący dowody naukowe oceniające analizowaną interwencję.

Przegląd systematyczny *Zhou 2015* ocenia NEPA w populacji pacjentów stosujących CTH o różnym potencjale emetogennym. Włączono do niego dwie publikacje oceniające bezpieczeństwo i skuteczność stosowania NEPA: *Hesketh 2014* (populacja HEC) oraz *Aapro 2014* (populacja MEC).

W przeglądzie systematycznym *Shi 2016* oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo schematów trójlekowych (w tym NETU + PALO + DEX) stosowanych w prewencji opóźnionych wymiotów i nudności indukowanych CTH o wysokim potencjale emetogennym opartych na cisplatynie. Włączono do niego jedną publikację oceniającą bezpieczeństwo i skuteczność stosowania NEPA : *Hesketh 2014*.

Skuteczność stosowania NEPA została przedstawiona w przeglądzie *Zhou 2015* w postaci dwóch parametrów – odpowiedzi całkowitej na leczenie w fazie ostrej oraz odpowiedzi całkowitej na leczenie w fazie późnej. Ze względu na wykluczenie badania *Aapro 2014* z analizy (populacja MEC) analizowano wyniki dla badania *Hesketh 2014* (szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy str. 95-96). Schemat NEPA wykazał istotną statystycznie przewagę nad PALO w zapobieganiu CINV w fazie ostrej i późnej. W zakresie oceny bezpieczeństwa, schemat NEPA był bardzo dobrze tolerowany. Uwagę zwróciły zdarzenia niepożądane takie jak: czkawka (0%-5,1%) oraz ból głowy (0,7%-2,2%).

Skuteczność stosowania NEPA została przedstawiona w przeglądzie *Shi 2016* w postaci trzech parametrów: całkowita odpowiedź na leczenie, brak wymiotów oraz brak nudności. W zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie schemat NEPA uzyskał przewagę w porównaniach dla: NEPA vs APR+OND+DEX (OR=1,93 [95%CI: 0,75;5,67]) oraz NEPA vs OND+DEX (OR=5,57 [95%CI: 1,91;18,16]). W zakresie braku wymiotów podobnie, schemat NEPA uzyskał przewagę w porównaniach: NEPA vs APR+OND+DEX (OR=1,75 [95%CI: 0,71;bd]) oraz NEPA vs OND+DEX (OR=5,23 [95%CI: 2,01;bd]). W zakresie braku nudności schemat NEPA również uzyskał przewagę w następujących porównaniach: NEPA vs APR+OND+DEX (OR=2,22 [95%CI: 0,63;13,42]) oraz NEPA vs OND+DEX (OR=4,17 [95%CI: 0,998;13,93]).

W przeglądzie *Shi 2016* wykazano najwyższą skuteczność schematu NETU+PALO+DEX w prewencji opóźnionych wymiotów oraz nudności indukowanych chemioterapią wysokim potencjale emetogennym opartą na cisplatynie, kolejne miejsce pod kątem skuteczności zajęła terapia APR+OND+DEX.

Raporty *NICE 2016* i *EMA 2015* wykazały istotną statystycznie, wyższą skuteczność schematu NEPA nad PALO (głównie w fazie późnej) oraz dobrą tolerancję terapii NEPA przez pacjentów.

Wyniki analizy statystycznej przedstawione w przeglądach systematycznych nie odbiegały od AKL wnioskodawcy.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych w dniu 17.08.2016 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych przeglądów, które kwalifikowałyby się do włączenia do niniejszej AWA.

#### 4.3.1. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

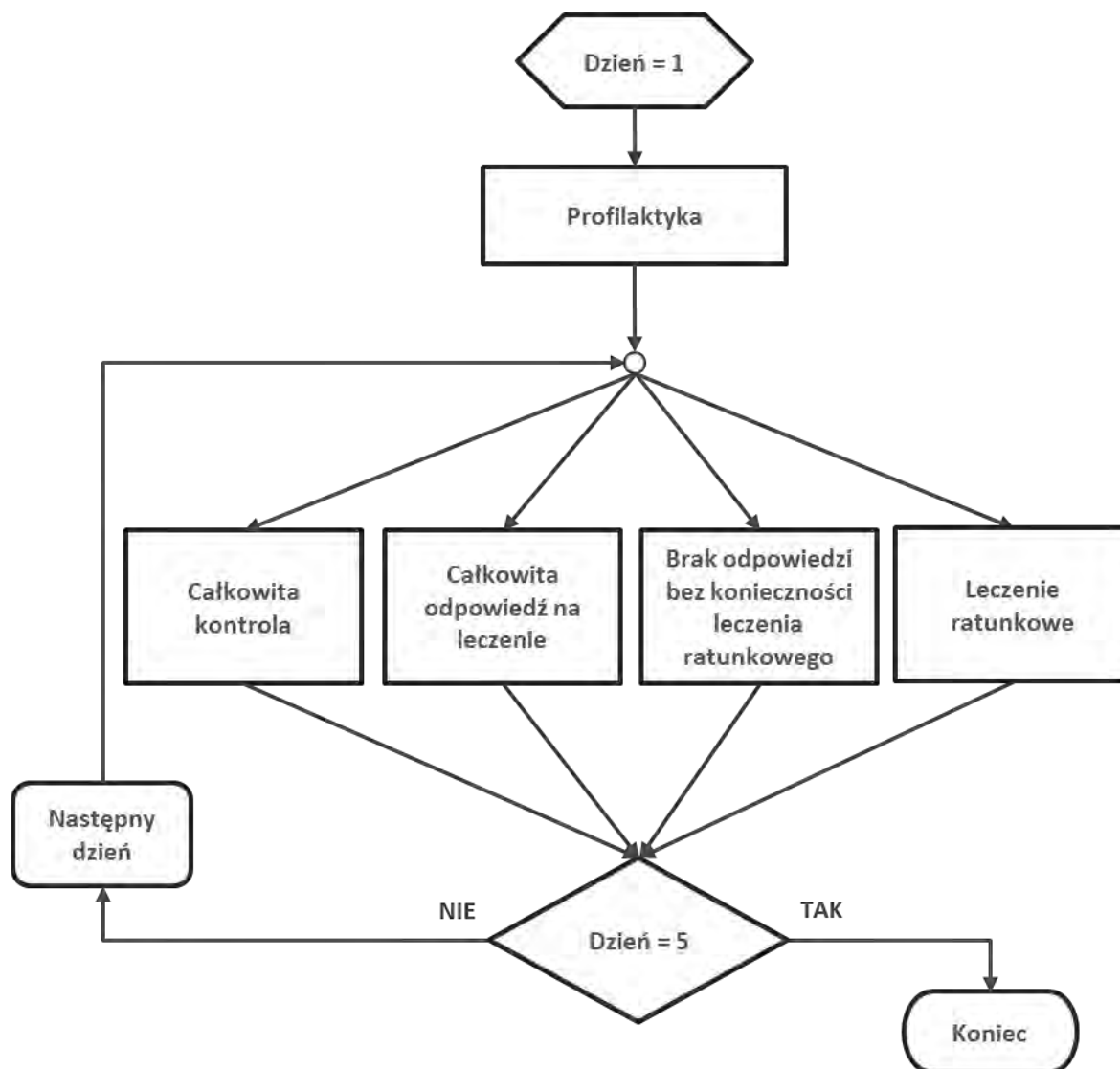
## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy wg wnioskodawcy była ocena opłacalności netupitantu/palonosetronu (NEPA, Akynzeo) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w profilaktyce nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową (CINV) o wysokim działaniu emetogennym (HEC) zawierającą cisplatinę (CIS). W ramach analizy użyteczności kosztów porównano stosowanie wnioskowanej interwencji z ondansetronem w skojarzeniu z deksametazonem (OND) oraz ze schematem trójlekowym obejmującym aprepitant, ondansetron i deksametazon (APR+OND; dot. populacji stosującej cisplatinę w dawce  $> 70 \text{ mg/m}^2$ ). Wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta), w 5-dniowym horyzoncie czasowym. Schemat modelu zaprezentowano poniżej.



Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Skuteczność kliniczna

Porównanie bezpośrednie NEPA vs. APR+OND na podstawie Hesketh 2014. Porównanie pośrednie NEPA vs. OND na podstawie Hesketh 2014 oraz Chawla 2003, De Wit 2003, Hesketh 2003, Poli-Bigelli 2003, Roila 2009 i Schmoll 2006.

### Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty leków stosowanych w profilaktyce przeciwwymiotnej fazy ostrej i późnej oraz koszty związane z niepowodzeniem leczenia (leków, porad ambulatoryjnych, hospitalizacji).

### Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej użyteczności za Sun 2005, w analizie wrażliwości za Grunberg 1996.

### Dyskontowanie

Z uwagi na 5-dniowy horyzont analizy nie dyskontowano kosztów i efektów zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej – NEPA i APR refundowane w ramach listy C (chemioterapia)

Parametr	NEPA	APR+OND	OND
<b>Perspektywa NFZ</b>			
Koszt leczenia [zł]	bez RSS: 388,75 z RSS: █████	336,96	231,26
Koszt inkrementalny [zł]	-	bez RSS: 51,79 z RSS: █████	bez RSS: 157,49 z RSS: █████
Efekt [QALY]	0,0114	0,0111	0,0099
Efekt inkrementalny [QALY]	-	0,0003	0,0015
ICUR [zł/QALY]	-	bez RSS: 170 211 z RSS: █████	bez RSS: 105 185 z RSS: █████
<b>Perspektywa wspólna</b>			
Koszt leczenia [zł]	bez RSS: 392,95 z RSS: █████	342,13	237,39
Koszt inkrementalny [zł]	-	bez RSS: 50,82 z RSS: █████	bez RSS: 155,56 z RSS: █████
Efekt [QALY]	0,0114	0,0111	0,0099
Efekt inkrementalny [QALY]	-	0,0003	0,0015
ICUR [zł/QALY]	-	bez RSS: 167 025 z RSS: █████	bez RSS: 103 897 z RSS: █████

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NEPA, refundowanego wraz z APR w ramach chemioterapii, w miejsce APR+OND jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania NEPA vs. APR+OND, bez uwzględnienia RSS, wyniósł 170 tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i 167 tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej. Dla tego samego porównania, z uwzględnieniem RSS, ICUR wyniósł █████ tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i █████ tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Podobnie zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NEPA, refundowanego wraz z APR w ramach chemioterapii, w miejsce OND jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania NEPA vs. OND, bez uwzględnienia RSS, wyniósł 105 tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i 104 tys. zł/QALY z perspektywy



wspólnej. Dla tego samego porównania, z uwzględnieniem RSS, ICUR wyniósł [ ] tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i [ ] tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Oszacowane wartości ICUR należy porównać z progiem opłacalności w wysokości 125 955 zł/QALY, o którym mowa w ustawie o refundacji.

**Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej – NEPA i APR refundowane w ramach listy A (refundacja apteczna)**

Parametr	NEPA	APR+OND	OND
<b>Perspektywa NFZ</b>			
Koszt leczenia [zł]	bez RSS: 405,46 z RSS: [ ]	351,50	231,26
Koszt inkrementalny [zł]	-	bez RSS: 53,96 z RSS: [ ]	bez RSS: 174,20 z RSS: [ ]
Efekt [QALY]	0,0114	0,0111	0,0099
Efekt inkrementalny [QALY]	-	0,0003	0,0015
ICUR [zł/QALY]	-	bez RSS: 177 342 z RSS: [ ]	bez RSS: 116 345 z RSS: [ ]
<b>Perspektywa wspólna</b>			
Koszt leczenia [zł]	bez RSS: 412,86 z RSS: [ ]	359,87	237,39
Koszt inkrementalny [zł]	-	bez RSS: 52,99 z RSS: [ ]	bez RSS: 175,47 z RSS: [ ]
Efekt [QALY]	0,0114	0,0111	0,0099
Efekt inkrementalny [QALY]	-	0,0003	0,0015
ICUR [zł/QALY]	-	bez RSS: 174 156 z RSS: [ ]	bez RSS: 117 195 z RSS: [ ]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NEPA, refundowanego wraz z APR w ramach refundacji aptecznej, w miejsce APR+OND jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania NEPA vs. APR+OND, bez uwzględnienia RSS, wyniósł 177 tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i 174 tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej. Dla tego samego porównania, z uwzględnieniem RSS, ICUR wyniósł [ ] tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i [ ] tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Podobnie zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NEPA, refundowanego wraz z APR w ramach refundacji aptecznej, w miejsce OND jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania NEPA vs. OND, bez uwzględnienia RSS, wyniósł 116 tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i 117 tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej. Dla tego samego porównania, z uwzględnieniem RSS, ICUR wyniósł [ ] tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i [ ] tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Oszacowane wartości ICUR należy porównać z progiem opłacalności w wysokości 125 955 zł/QALY, o którym mowa w ustawie o refundacji.

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

**Tabela 28. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy – progowe ceny zbytu netto [zł]**

NEPA vs.		APR+OND	OND
<b>Perspektywa NFZ</b>			
NEPA i APR refundowane w ramach listy C (chemioterapia)	bez RSS	249,33	288,63
	z RSS	[ ]	[ ]
NEPA i APR refundowane w ramach listy A (refundacja apteczna)	bez RSS	247,75	273,59
	z RSS	[ ]	[ ]
<b>Perspektywa wspólna</b>			
NEPA i APR refundowane w ramach listy C (chemioterapia)	bez RSS	250,18	290,33
	z RSS	[ ]	[ ]

NEPA vs.		APR+OND	OND
NEPA i APR refundowane w ramach listy A (refundacja apteczna)	bez RSS	248,59	272,49
	z RSS		

Wnioskodawca oszacował wartość progową ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Oszacowane wartości, w zależności od komparatora i przyjętej perspektywy, wynoszą od 247,75 do 290,33 zł bez RSS i od [ ] do [ ] zł z RSS. Oszacowane wartości progowe należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości [ ] zł.

W badaniu Hesketh 2014 wykazano przewagę NEPA nad APR+OND. W związku z powyższym **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną (9 scenariuszy dla każdego porównania) i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analizy wrażliwości poprawne, wskazujące na stabilność wyników analizy. Dla porównania NEPA vs. APR+OND analiza probabilistyczną wskazująca na możliwą dominację NEPA (15-25% wyników symulacji). W analizie deterministycznej znaczące zwiększenie ICUR po przyjęciu alternatywnego zestawu użyteczności z badania Grunberg 1996. Zmiana wyniku z przyjęcia założenia, że użyteczności stanów całkowita kontrola (CK) oraz całkowita odpowiedź na leczenie (CO) są takie same. Wnioskodawca wskazuje, że bardziej wiarygodne są oszacowania oparte na publikacji Sun 2005 ze względu na większą liczebność badanej grupy oraz większą szczegółowość analizowanych stanów.

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Z uwagi na 5-dniowy horyzont analizy nie dyskontowano kosztów i efektów zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-

<sup>1</sup> 125 955 zł/QALY

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wybór techniki analitycznej, komparatorów, horyzontu czasowego, typu i struktury modelu, rodzaju oraz zakresu uwzględnionych w modelu danych oraz konstrukcję modelu oceniono jako prawidłowe.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wszystkie dane wejściowe oceniono jako prawidłowe, nie zidentyfikowano też błędów ekstrakcji danych. Największy wpływ na wyniki miało przyjęcie alternatywnego zestawu użyteczności z badania Grunberg 1996. Wnioskodawca wskazuje, że bardziej wiarygodne są oszacowania oparte na publikacji Sun 2005 ze względu na większą liczebność badanej grupy oraz większą szczegółowość analizowanych stanów.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wnioskodawcy prawidłowa, wyczerpująca opisana. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 5.4. Komentarz Agencji

Nie odnaleziono innych modeli ekonomicznych dotyczących tego samego problemu zdrowotnego. Wnioskodawca przedstawił natomiast analizy ekonomiczne, w których oceniane interwencje pokrywały się ze schematami uwzględnionymi w analizie wnioskodawcy, co umożliwiło częściową walidację wyników modelu. Wyczerpujące wyniki porównania wnioskodawcy zamieścił w rozdziale 8.2. analizy ekonomicznej.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych połączenia palonosetronu i netupitantu (Akynzeo) w dawce 0,5 mg + 300 mg w profilaktyce nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową (CINV, *Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting*) o wysokim (HEC – *Highly Emetogenic Chemotherapy*) działaniu wymiotnym, zawierająca cisplatynę w dawce równej lub wyższej niż 50 mg/m<sup>2</sup>.

#### Technika analityczna

Analizę opracowano w **2-letnim horyzoncie czasowym** przy założeniu, że preparat Akynzeo® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach listy leków refundowanych stosowanych w chemioterapii począwszy od 1 stycznia 2017 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

#### Założenia analizy:

- Analiza BIA została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym, przy czym założono ustalenie równowagi na rynku w drugim roku finansowania (w pierwszym przyjmując połowę docelowego udziału Akynzeo® w rynku – rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).
- Liczebność populacji osób stosujących HEC i MEC została oszacowana w oparciu o dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczące liczby zgonów spowodowanych dowolną chorobą nowotworową w Polsce.
- W celu oszacowania populacji docelowej wykorzystano podział chemioterapii na HEC i MEC oraz udział chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny wśród osób leczonych HEC. Obliczeń dokonano w oparciu o dane na temat rozkładu chemioterapii pochodzącemu z publikacji Schmidt 2014.
- W celu oszacowania liczebności populacji stosującej HEC z zastosowaniem cisplatyny w dawkach 50–70 mg/m<sup>2</sup> oraz powyżej 70 mg/m<sup>2</sup> skorzystano z wyników ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy onkologów (szczegóły w rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** BIA wnioskodawcy).
- Na podstawie danych sprzedażowych oszacowano odsetek pacjentów stosujących profilaktykę ondansetronem w połączeniu z aprepitantem, wśród pacjentów przyjmujących cisplatynę w dawce powyżej 70 mg/m<sup>2</sup>. Pozostali pacjenci populacji docelowej (przyjmujący schematy zawierające cisplatynę w dawkach 50–70 mg/m<sup>2</sup>) stosują profilaktykę ondansetronem.
- Założono, że wśród populacji docelowej Akynzeo przejmie połowę udziałów profilaktyki ondansetronem w połączeniu z aprepitantem (jako połączenie antagonisty 5-HT<sub>3</sub> w połączeniu z antagonistą NK-1, o lepszych wynikach odnośnie uzyskania całkowitej kontroli nad wymiotami i nudnościami), ponadto przejmie około 35% terapii wśród pacjentów przyjmujących cisplatynę w dawce 50–70 mg/m<sup>2</sup> (udział na podstawie udziału stosowania aprepitantu w populacji pacjentów przyjmujących cisplatynę w dawce powyżej 70 mg/m<sup>2</sup>). Dodatkowo założono, że preparat przejmie 10% udziałów terapii HEC z zastosowaniem cisplatynę w dawce powyżej 70 mg/m<sup>2</sup>, gdzie nie jest stosowany aprepitant.
- Założono, że w przypadku braku refundacji preparatu Akynzeo, sprzedaż leku będzie utrzymywać się na poziomie zerowym.

- Dawkowanie leków w analizie przyjęto na podstawie zaleceń, ChPL oraz na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy onkologów (szczegóły rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła dwołania.**).
- Przyjęto założenie, że pacjent otrzymuje chemioterapię w ramach hospitalizacji jednodniowej (szczegóły rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**), a co za tym idzie rozliczenie leku odbywa się w ramach listy C WLR (w ramach analizy wrażliwości testowano sytuację, gdy część zużytych opakowań będzie rozliczana w ramach listy A WLR).
- W analizie założono utworzenie odrębnych grupy limitowej w ramach części A WLR oraz części C WLR dla opakowania preparatu Akynzeo (uzasadnienie przedstawiono w rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła dwołania.**).
- Przyjęto, że marża hurtowa w latach 2017 i 2018 wyniesie 5%.
- Uwzględniono koszty związane z zastosowaniem analizowanych preparatów oraz koszty braku odpowiedzi na leczenie. W analizie nie uwzględniono kosztów podania leków przeciwwymiotnych w profilaktyce, ponieważ koszty rozliczane są w ramach podania chemioterapii.
- Koszty aktualnie ponoszone na profilaktykę CINV oszacowano dla 2016 roku, przyjmując założenia analizy BIA.
- Na podstawie publikacji Gralla 2014 przyjęto, iż pacjenci przyjmują chemioterapię średnio przez 4,75 cykli w roku. Założono przy tym, że liczba cykli chemioterapii przyjmowanych przez pacjenta jest niezależna od rodzaju terapii oraz, że jest ona stała w czasie.
- Proponowane finansowanie obejmuje części wykazu leków: stosowanych w chemioterapii (WLR, część C), wydawanych bezpłatnie dla świadczeniobiorcy, wydawanych w aptece na receptę (WLR, część A) za odpłatnością ryczałtową
- W analizie założono utworzenie odrębnych grupy limitowej w ramach części A WLR oraz części C WLR dla opakowania preparatu Akynzeo
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki

Profilaktyki CINV są terapiami krótkimi – trwającymi do kilku dni, dlatego też przepływ pacjentów w populacji docelowej jest duży - pacjent w ciągu roku może przyjąć kilka krótkich profilaktyk i przy każdej z nich może zmienić schemat. Decyzja o wyborze profilaktyki jest praktycznie niezależna od czasu, jaki minął od wprowadzenia danej interwencji na rynek (od objęcia leku refundacją). W przypadku aprepitantu można zaobserwować, iż wzrost zużycia leku był znaczny w pierwszym roku, natomiast od drugiego roku refundacji uległ zmniejszeniu. Dodatkowo, palonosetron wykazuje znaczną przewagę nad rutynowo stosowanym obecnie w tym wskazaniu ondansetronem, przewaga obserwowana jest zarówno w fazie ostrej późnej, jak również w obu fazach analizowanych łącznie, przy czym różnica w skuteczności obu leków jest silniej zarysowana w odniesieniu do fazy późnej. Ponad to w porównaniu z profilaktyką ondansetron + aprepitant Akynzeo® uzyskuje lepsze wyniki odnośnie uzyskania całkowitej kontroli nad wymiotami i nudnościami. Z powyższych powodów zasadnym wydaje się stwierdzenie, że stan równowagi po wprowadzeniu palonosetronu w połączeniu z netupitantem na listę leków refundowanych ustali się bardzo szybko. Nawet gdyby stabilizacja rynku została osiągnięta w czasie dłuższym niż dwa lata, to i tak poziom docelowego udziału w rynku będzie taki sam, jak przyjęty w drugim roku horyzontu czasowego analizy.

### **Analiza wrażliwości**

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:

- wariant A: Odsetek osób stosujących cisplatynę w dawce 50-70mg/m<sup>2</sup> oraz powyżej 70 mg/m<sup>2</sup> w populacji osób stosujących,
- wariant B: Odsetek terapii zastąpionych przez Akynzeo,
- parametry związane z dawkowaniem
  - wariant C: Wielkość dawki inicjującej ondansetronu w schemacie z aprepitantem,
  - wariant D: Droga podania ondansetronu w leczeniu przedłużonych nudności i wymiotów,
  - wariant E: Uwzględnienie doodbytniczej drogi podania w leczeniu braku odpowiedzi,
  - wariant F: Podanie preparatów Akynzeo i Emend wyłącznie w szpitalu,
  - wariant G: Liczba cykli chemioterapii HEC z cisplatyną powyżej 50 mg/m<sup>2</sup> na jednego pacjenta.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Analiza uwzględnia oszacowanie populacji stosującej aprepitant przy użyciu danych sprzedażowych. Prognozowaną sprzedaż leków w lecznictwie otwartym oszacowano w oparciu o historyczne dane sprzedażowe z okresu od lipca 2012 w przypadku lecznictwa zamkniętego i od kwietnia 2007 roku dla lecznictwa otwartego do stycznia 2016 roku w obu przypadkach. Założono, przy tym podobne zachowanie się rynku leków stosowanych w CINV na przestrzeni kolejnych lat. Na rzeczywistą sprzedaż leków mogą mieć jednak wpływ czynniki kształtujące rynek leków stosowanych w CINV w sposób odmienny od historycznego, których nie sposób na chwilę obecną przewidzieć.

**Tabela 30. Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie**

	Parametr	Źródło
<b>Dane populacyjne</b>	Liczba osób stosujących MEC i HEC	KRN
	Odsetek osób stosujących HEC	Schmidt 2014
	Odsetek HEC z dawką cisplatyny 50–70 mg/m <sup>2</sup> i z dawką cisplatyny powyżej 70 mg/m <sup>2</sup>	Ankieta przeprowadzona wśród lekarzy onkologów
	Liczba cykli chemioterapii przypadających na jednego pacjenta	Gralla 2014
<b>Rozpowszechnienie</b>	Udziały aktualnie refundowanych leków włączonych do analizy	IKAR pro
<b>Koszty</b>	Ceny leków refundowanych	IKAR pro
	Ceny leków nierefundowanych	Medycyna Praktyczna
	Koszty związane z hospitalizacją i wizytami ambulatoryjnymi	Zarządzenie nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. (z późn. zm.)

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- leki (koszty substancji czynnej i podania leków),
- leczenie ratunkowe (koszty hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych w przypadku braku odpowiedzi na leczenie).

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	96 041	96 815
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	22 850	23 034

### Perspektywa płatnika publicznego

#### Wydatki NFZ przy uwzględnieniu RSS

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem preparatu Akynzeo w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka, wyniesie około [ ] mln zł w roku 2017 oraz około [ ] mln zł w roku 2018.

Tabela 32. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS [mln zł]

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2017	2018
<b>Akynzeo</b>	<b>5 222 211</b>	<b>10 749 168</b>
RSS	[ ]	[ ]
Leczenie profilaktyczne	4 431 989	9 122 584
Akynzeo	4 366 549	8 987 873
Brak odpowiedzi na leczenie	514 390	1 058 827
Leczenie ratunkowe	500 785	1 030 791
<b>Ondansetron</b>	<b>-1 659 040</b>	<b>-3 311 647</b>
Leczenie profilaktyczne	-160 860	-320 876
Brak odpowiedzi na leczenie	-791 441	-1 579 955
Leczenie ratunkowe	-706 740	-1 410 816
<b>Ondansetron + aprepitant</b>	<b>-2 425 487</b>	<b>-5 162 984</b>
Leczenie profilaktyczne	-1 632 568	-3 475 042
Brak odpowiedzi na leczenie	-438 737	-933 983
Leczenie ratunkowe	-354 183	-753 959
<b>Wydatki całkowite</b>	[ ]	[ ]

#### Wydatki NFZ bez uwzględnienia RSS

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem preparatu Akynzeo w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka, wyniesie około 1,36 mln zł w roku 2017 oraz około 2,74 mln zł w roku 2018.

Tabela 33. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS [mln zł]

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2017	2018
<b>Akynzeo</b>	<b>5 447 165</b>	<b>11 212 201</b>

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2017	2018
<b>RSS</b>		
Leczenie profilaktyczne	4 431 989	9 122 584
<b>Akynzeo</b>	4 366 549	8 987 873
Brak odpowiedzi na leczenie	514 390	1 058 827
Leczenie ratunkowe	500 785	1 030 791
<b>Ondansetron</b>	<b>-1 659 040</b>	<b>-3 311 647</b>
Leczenie profilaktyczne	-160 860	-320 876
Brak odpowiedzi na leczenie	-791 441	-1 579 955
Leczenie ratunkowe	-706 740	-1 410 816
<b>Ondansetron + aprepitant</b>	<b>-2 425 487</b>	<b>-5 162 984</b>
Leczenie profilaktyczne	-1 632 568	-3 475 042
Brak odpowiedzi na leczenie	-438 737	-933 983
Leczenie ratunkowe	-354 183	-753 959
<b>Wydatki całkowite</b>	<b>1 362 637</b>	<b>2 737 570</b>

### Perspektywa wspólna

#### Wydatki NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu RSS

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów związany z finansowaniem preparatu Akynzeo w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia RSS, wyniesie około [redacted] zł w roku 2017 oraz około [redacted] mln zł w roku 2018.

**Tabela 34. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS [mln zł]**

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2017	2018
<b>Akynzeo</b>	<b>5 236 592</b>	<b>10 778 632</b>
<b>RSS</b>		
Leczenie profilaktyczne	4 442 884	9 144 992
<b>Akynzeo®</b>	4 366 549	8 987 873
Brak odpowiedzi na leczenie	517 877	1 065 882
Leczenie ratunkowe	500 785	1 030 791
<b>Ondansetron</b>	<b>-1 678 646</b>	<b>-3 350 022</b>
Leczenie profilaktyczne	-175 221	-348 911
Brak odpowiedzi na leczenie	-796 686	-1 590 295
Leczenie ratunkowe	-706 740	-1 410 816
<b>Ondansetron + aprepitant</b>	<b>-2 452 128</b>	<b>-5 219 120</b>
Leczenie profilaktyczne	-1 656 235	-3 524 955
Brak odpowiedzi na leczenie	-441 710	-940 206



Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2017	2018
Leczenie ratunkowe	-354 183	-753 959
Wydatki całkowite		

#### Wydatki NFZ i pacjentów bez uwzględnienia RSS

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów związany z finansowaniem preparatu Akynzeo w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka, wyniesie około 1,33 mln zł w roku 2017 oraz około 2,67 mln zł w roku 2018.

**Tabela 35. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS [mln zł]**

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2017	2018
<b>Akynzeo</b>	<b>5 461 546</b>	<b>11 241 665</b>
RSS		
Leczenie profilaktyczne	4 442 884	9 144 992
Akynzeo	4 366 549	8 987 873
Brak odpowiedzi na leczenie	517 877	1 065 882
Leczenie ratunkowe	500 785	1 030 791
<b>Ondansetron</b>	<b>-1 678 646</b>	<b>-3 350 022</b>
Leczenie profilaktyczne	-175 221	-348 911
Brak odpowiedzi na leczenie	-796 686	-1 590 295
Leczenie ratunkowe	-706 740	-1 410 816
<b>Ondansetron + aprepitant</b>	<b>-2 452 128</b>	<b>-5 219 120</b>
Leczenie profilaktyczne	-1 656 235	-3 524 955
Brak odpowiedzi na leczenie	-441 710	-940 206
Leczenie ratunkowe	-354 183	-753 959
<b>Wydatki całkowite</b>	<b>1 330 772</b>	<b>2 672 523</b>

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet**

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Nie porównywano danych wnioskodawcy z danymi NFZ
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3. AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3. AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	przeprowadzono analizy wrażliwości (szczegóły w rozdziale 6.3.1. AWA)

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Zgodnie z wymogami ustawy refundacyjnej wykazano dodatkowy efekt związany z ocenianą technologią szczególnie w zapobieganiu późnym wymiotom, co stanowi podstawę utworzenia osobnej grupy limitowej.

Proponowane finansowanie obejmuje części wykazu leków: stosowanych w chemioterapii (WLR, część C), wydawanych bezpłatnie dla świadczeniobiorcy, wydawanych w aptece na receptę (WLR, część A) za odpłatnością ryczałtową. Wnioskodawca uzasadnia takie podejście możliwością ordynowania leku zarówno w warunkach szpitalnych jak i w ramach otwartej refundacji aptecznej. W opinii analityka Agencji brakuje tu jednak opisu okoliczności w jakich lek miałby być ordynowany w przypadku każdej z tych opcji.

#### OGRANICZENIA

- Liczebność populacji docelowej oszacowano przyjmując założenie, iż liczba pacjentów przyjmujących chemioterapię o średnim i wysokim potencjale emetogennym jest równa liczbie zgonów spowodowanych dowolną chorobą nowotworową w Polsce. W rzeczywistości, nie każdy pacjent umierający z powodu nowotworu przyjmuje chemioterapię. Z drugiej strony pacjenci przyjmujący chemioterapię o średnim lub wysokim potencjale emetogennym nie muszą być w ostatnim stadium nowotworu. Oszacowanie liczebności populacji docelowej ma więc charakter przybliżony i może być obarczone błędem. Wielkość wydatków zależy również od liczby cykli przyjętych przez jednego pacjenta, a w analizie parametr ten jest poddawany testowaniu w ramach analizy wrażliwości w szerokim zakresie wartości.
- W analizie przyjęto założenie, iż pacjent w każdym cyklu HEC zawierającym cisplatynę przyjmuje taki sam schemat leczenia. Wg wnioskodawcy nie istnieją raporty, które pozwalałyby oszacować jak wygląda leczenie w każdym cyklu. Należy podkreślić, iż analiza uwzględniła oszacowanie populacji stosującej aprepitant przy użyciu danych sprzedażowych, więc nawet jeśli pacjenci mogą w jednym schemacie przyjąć sam ondansetron a w innym aprepitant, to nie wpływa to na wyniki analizy, bo liczba schematów z zastosowaniem ondansetronu z aprepitantem oszacowana jest zgodnie ze sprzedażą aprepitantu.
- Prognozowaną sprzedaż leków w lecznictwie otwartym oszacowano w oparciu o historyczne dane sprzedażowe z okresu od lipca 2012 w przypadku lecznictwa zamkniętego i od kwietnia 2007 roku dla lecznictwa otwartego do stycznia 2016 roku w obu przypadkach. Założono, przy tym podobne zachowanie się rynku leków stosowanych w CINV na przestrzeni kolejnych lat. Na rzeczywistą sprzedaż leków mogą mieć jednak wpływ czynniki kształtujące rynek leków stosowanych w CINV w sposób odmienny od historycznego, których nie sposób na chwilę obecną przewidzieć.
- Przyjęto, iż w przypadku niepowodzenia leczenia pacjenci otrzymujący aprepitant zażywają tabletkę w dawce 80 mg. W rzeczywistości prawdopodobnie pacjent otrzymuje opakowanie leku zawierające 3 tabletki: 125 mg i 2x80 mg. Jednak dane, jakimi dysponowano dotyczyły prawdopodobieństwa niepowodzenia leczenia w danym dniu, bez zależności czy wcześniej pacjent miał już niepowodzenie leczenia i otrzymał opakowanie aprepitantu, stąd naliczenie 3 dawek (całego opakowania) lub dawki 125 mg, może wiązać się z przeszacowaniem zużycia leku. Przyjęcie założenia, iż pacjent przyjmuje zawsze 80 mg może w nieznaczny

sposób zmniejszyć wydatki ponoszone na leczenie pacjentów stosujących ondansetron, jednakże jest to założenie konserwatywne.

- Schematy postępowania w Polsce w celu profilaktyki CINV oraz leczenia ratunkowego nie są jednoznacznie określone. Przyjęta w niniejszej analizie ścieżka leczenia została opracowana w oparciu o zalecenia PUO oraz wyniki ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy onkologów. W ramach analizy wrażliwości testowano różne warianty postępowania z pacjentem. Należy zatem przypuszczać, iż wpływ finansowania preparatu Akynzeo® na budżet płatnika publicznego nie powinien znacznie odbiegać od oszacowań i będzie mieścił się pomiędzy minimalnym a maksymalnym wariantem oszacowania niniejszej analizy.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

We wszystkich powyższych analizach wrażliwości największy wpływ na wyniki inkrementalne ma parametr „odsetek terapii zastąpionych przez Akynzeo (wariant B1 i B2 analizy wrażliwości).

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania Akynzeo ze środków publicznych spowoduje spadek wydatków pacjentów o około 10% w pierwszym i 21% w drugim roku prognozy na leczenie w populacji docelowej.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Proponowanym rozwiązaniem racjonalizacyjnym jest obniżenie urzędowej ceny zbytu leków w grupie limitowej 1035.0 - Rytuksymab spowodowane wprowadzeniem do refundacji odpowiedników generycznych, ze względu na wygaśnięcie ochrony patentowej leku oryginalnego.

Roczna kwota refundacji w grupie limitowej 1035.0 przy uwzględnieniu najbardziej aktualnych danych NFZ za okres 02.2015–01.2016 wynosi 253,7 mln zł (przy uwzględnieniu sprzedaży leków aktualnie finansowanych ze środków publicznych). Obniżenie urzędowej ceny zbytu o 25% spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego do rocznej kwoty w wysokości 190,3 mln zł. Oznacza to uwolnienie 63,4 mln zł rocznie.

Łączne dodatkowe wydatki (wydatki inkrementalne) płatnika publicznego związane z finansowaniem Akynzeo wyniosą [redacted] mln zł w pierwszym i [redacted] mln zł w drugim roku finansowania. Mogą one zostać pokryte z oszczędności płatnika związanych z wprowadzeniem do refundacji odpowiedników rytuksymabu wynoszących około 63,4 mln zł rocznie.

Tabela 37. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej

Kategoria	2017	2018
Koszty inkrementalne związane z refundacją Akynzeo	[redacted]	[redacted]
Oszczędności płatnika związane z obniżeniem ceny leków w grupie limitowej 1035.0 w wyniku refundacji pierwszych odpowiedników	63,4 mln zł	63,4 mln zł
Łączne oszczędności NFZ po objęciu refundacją leku Akynzeo oraz pierwszych odpowiedników rytuksymabu	[redacted]	[redacted]

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Akynzeo/ netupitant + palonosetron we wskazaniu: „do stosowania u dorosłych pacjentów wymagających profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatinę w dawce równej lub wyższej niż 50mg/m<sup>2</sup>”, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.09.2016r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Akynzeo, netupitant, palonosetron. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje, w tym 3 rekomendacje pozytywne i 0 rekomendacji negatywnych. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność stosowania netupitantu/palonosetronu z deksametazonem w profilaktyce silnie emetogennej chemioterapii z cisplatiną. W rekomendacjach SMC 2015 oraz AWMSG 2016 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla Akynzeo/ netupitant + palonosetron**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>AWMSG 2016 Walia</b>	Zapobieganie ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom związanym z wysoce emetogenną chemioterapią opartą na cisplatinie.	<b>Rekomendacja pozytywna</b>  Jest rekomendowany w zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom związanym z wysoce emetogenną chemioterapią opartą na cisplatinie.  Nie jest rekomendowany w zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią o umiarkowanym stopniu emetogenności.
<b>SMC 2015 Szkocja</b>	Zapobieganie ostrym i późnym nudnościom i wymiotom w populacji dorosłych pacjentów otrzymujących wysoce emetogenną chemioterapię zawierającą cisplatinę oraz średnioemetogenną cisplatinę	<b>Rekomendacja pozytywna</b>  Ograniczenia: Dotyczy zapobiegania ostrym i późnym nudnościom i wymiotom związanym z wysokoemetogenną chemioterapią zawierającą cisplatinę.  Uzasadnienie: Znacznie wyższy odsetek pacjentów otrzymujących pierwszy kurs silnie emetogennej chemioterapii z cisplatiną, leczonych profilaktycznie netupitantem/palonosetronem z deksametazonem, pozostaje wolnych od wymiotów i konieczności przerwania leczenia w porównaniu z grupą otrzymującą palonosetron z deksametazonem.
<b>PBAC 2015 Australia</b>	Zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z wysokoemetogenną chemioterapią z antracykliną i cyklofosfamidem podawaną w I linii leczenia lub w powtarzających się kursach w populacji pacjentek z rakiem piersi.	<b>Rekomendacja pozytywna</b>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	z budżetu szpitala	nie
Belgia	nie dotyczy	n/d	n/d
Bułgaria	nie dotyczy	n/d	n/d
Chorwacja	-	-	-
Cypr	nie dotyczy	n/d	n/d
Czechy	nie dotyczy	n/d	n/d
Dania	100%	z budżetu szpitala	nie
Estonia	nie dotyczy	n/d	n/d
Finlandia	100%	nie	nie
Francja	nie dotyczy	n/d	n/d
Grecja	nie dotyczy	n/d	n/d
Hiszpania	100%	nie	nie
Holandia	nie dotyczy	n/d	n/d
Irlandia	100%	nie	nie
Islandia	nie dotyczy	n/d	n/d
Liechtenstein	nie dotyczy	n/d	n/d
Litwa	nie dotyczy	n/d	n/d
Luksemburg	nie dotyczy	n/d	n/d
Łotwa	nie dotyczy	n/d	n/d
Malta	nie dotyczy	n/d	n/d
Niemcy	n/d	w trakcie procesu refundacyjnego	n/d
Norwegia	100%	nie	nie
Portugalia	nie dotyczy	n/d	n/d
Rumunia	nie dotyczy	n/d	n/d
Słowacja	nie dotyczy	n/d	n/d
Słowenia	n/d	w trakcie procesu refundacyjnego	n/d
Szwajcaria	100%	nie	nie
Szwecja	100%	nie	nie
Węgry	nie dotyczy	n/d	n/d
Wielka Brytania	100%	HEC chemioterapia z cisplatiną	nie
Włochy	100%	nie	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Akynzeo jest finansowany w 10 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W każdym przypadku poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym z krajów nie są stosowane są instrumenty podziału ryzyka. W Wielkiej Brytanii finansowanie Akynzeo jest ograniczone do chemioterapii z cisplatiną. W Austrii i Danii Akynzeo jest finansowany w ramach budżetu szpitala. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

# 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

## 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 40. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy - onkologia kliniczna	
<p><b>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych</b></p>	<p>„Finansowanie z publicznych środków netupitantu stosowanego łącznie z palonosetronem (Akynzeo®) w zapobieganiu wczesnym oraz późnym nudnościom i wymiotom związanym z przeciwnowotworową chemioterapią o wysokim i średnim potencjale emetogennym (odpowiednio – nudności i wymioty u ponad 90% oraz 30-90% chorych) jest uzasadnione na podstawie pozytywnych wyników prospektywnych badań z losowym doborem (1. Aapro i wsp. Ann Oncol 2014; 25: 1328-1333 // 2. Gralla i wsp. Ann Oncol 2014; 25: 1333-1339 // 3. Hesketh i wsp. Ann Oncol 2014; 25: 1340-1346).</p> <p>Wymienione wyżej badania porównywały netupitant i palonosetron (oba leki stosowane w skojarzeniu) z:</p> <p>a/ aprepitantem i ondansetronem (Hesketh i wsp. Ann Oncol 2014; 25: 1340-1346) u chorych poddawanych chemioterapii wysokoemetogennej;</p> <p>b/ aprepitantem i palonosetronem (Gralla i wsp. Ann Oncol 2014; 25: 1333-1340) u chorych poddawanych chemioterapii wysokoemetogennej (25% chorych w badaniu) lub średnioemetogennej (75% chorych w badaniu);</p> <p>c/ palonosetronem (Aapro i wsp. Ann Oncol 2014; 25: 1328-1333) u chorych poddawanych chemioterapii średnioemetogennej.</p> <p>W wyżej wymienionych badaniach chorzy otrzymywali – dodatkowo – deksametazon w dawkach typowych dla postępowania przeciwwymiotnego.</p> <p>W każdym z wymienionych badań uzyskano znamienne oraz liczbowo większą skuteczność netupitantu stosowanego łącznie z palonosetronem pod względem głównego celu badawczego (całkowita kontrola nudności i wymiotów) wobec leczenia w grupie kontrolnej (odpowiednio – a/ 89% wobec 76%, b/ 81% wobec 76%, c/ 77% wobec 70%).</p> <p>Wymienione wyżej korzyści dotyczyły pierwszej doby oraz kolejnych dni (0-120 godzin) obserwacji po zastosowaniu chemioterapii. Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych były podobne u chorych otrzymujących netupitant i palonosetron oraz leki stosowane w ramionach kontrolnych wymienionych badań.</p> <p>Wyniki wymienionych wyżej badań stanowią uzasadnienie dla określenia w 2016 roku przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Leczenia Wspomagającego w Onkologii (Multinational Association for Supportive Care in Cancer – MASCC) oraz Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (European Society of Medical Oncology – ESMO) wytycznych prawidłowego postępowania przeciwwymiotnego, które uwzględniają stosowanie netupitantu w połączeniu z palonosetronem. Wytyczne obu wymienionych organizacji naukowych wskazują na zasadność stosowania netupitantu łącznie z palonosetronem w zapobieganiu nudnościom i wymiotom (dolegliwości typu wczesnego i późnego) występującym w związku z przeciwnowotworową chemioterapią: /i/ wysokoemetogenną zawierającą cisplatynę lub antracyklinę i cyklofosfamid oraz /ii/ średnioemetogenną z udziałem karboplatyny. Netupitant w skojarzeniu z palonosetronem – według wyżej wymienionych wytycznych – powinien być stosowany doustnie w pierwszej dobie (dzień zastosowania chemioterapii), a dawki wymienionych leków zawarte w postaci preparatu Akynzeo wynoszą – odpowiednio – 300 mg i 0,5 mg.”</p>	<p>„Leczenie Netupitantem w połączeniu z palonosetronem – lek Akynzeo powinno być finansowane u dorosłych pacjentów w zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej zawierającej cisplatynę i inne leki o silnym działaniu wymiotnym. Wnioskowana technologia – lek Akynzeo została zaaprobowana przez FDA ( październik 2014r.) i Komisję Europejską ( maj 2015r.) do stosowania w zapobieganiu nudnościom i wymiotom spowodowanym chemioterapią.</p> <p>Decyzję tą podjęto w oparciu przede wszystkim o wyniki trzech badań kontrolowanych opublikowanych w 2014r. w Annals of Oncology :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hesketh P i wsp. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy – induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy a randomized dose-ranging pivotal study. Ann.Oncol 2014;25;1340-1346, 2.</li> <li>2. Gralla R i wsp. A phase 3 study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed –dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy – induced nausea and vomiting (CINV) over repeated cycles of chemotherapy. Ann.Oncol 2014;25 1333-1339 3.</li> <li>3. Apro M i wsp A randomized phase III study evaluating the efficacy of NEPA, a fixed – dose combination of netupitant and palonosetron for prevention of chemotherapy – induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy Ann.Oncol 2014; 25; 1328-1333.</li> </ol> <p>Powyższe badania udowodniły wyższą skuteczność powyższej technologii w przeciwdziałaniu nudnościom i wymiotom w chemioterapii wysokoemetogennej łącznie z chemioterapią zawierającą antracykliny i cyklofosfamid oraz w średnioemetogennej w porównaniu z zalecanymi dotychczas technologiami (palonosetron lub aprepitant + ondansetron + deksametazon). W przypadku stosowania chemioterapii zawierającej cisplatynę różnica w skuteczności na rzecz netupitantu+palonosetronu w porównaniu z samym palonosetronem wynosiła przy zastosowaniu netupitantu w dawce 300 mg aż 13%, a w porównaniu z aprepitantem i ondansetronem tylko 3%. W przypadku chemioterapii zawierającej antracykliny i cyklofosfamid różnica w skuteczności całkowitej (łącznie ostre i opóźnione objawy) między zastosowanym netupitantem w połączeniu z palonosetronem w porównaniu z samym palonosetronem wynosiła 7,7%. W badaniu Gralla, gdzie oceniano chemioterapię wysoko i średnioemetogenną różnice w kontroli objawów między stosowanym aprepitantem z palonosetronem, a netupitantem z palonosetronem w poszczególnych kursach chemioterapii wynosiła między 2 a 5%.</p> <p>Również na podstawie powyższych doniesień ASCO i NCCN zweryfikowały już swoje zalecenia wpisując powyższą technologię jako przede wszystkim możliwą do zastosowania w prewencji nudności i wymiotów u chorych otrzymujących chemioterapię wysokoemetogenną.”</p>



Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy - onkologia kliniczna	
<b>Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych</b>	„Finansowanie z publicznych środków netupitantu stosowanego łącznie z palonosetronem (Akynzeo®) w zapobieganiu wczesnym i późnym nudnościom oraz wymiotom nie powinno dotyczyć wykorzystania wymienionych leków w przypadku przeciwnowotworowej chemioterapii: /i/ średnioemetogenicznej z udziałem leków innych niż karboplatyna oraz /ii/ niskoemetogenicznej i związanej z minimalnym ryzykiem występowania nudności lub/i wymiotów.”	„W prewencji chemioterapii o niskiej i minimalnej emetogenności nie powinna być finansowana ta technologia ze środków publicznych.”
<b>Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych</b>	„Finansowanie z publicznych środków netupitantu stosowanego łącznie z palonosetronem (Akynzeo®) jest uzasadnione w zapobieganiu wczesnym i późnym nudnościom oraz wymiotom związanym z przeciwnowotworową chemioterapią o wysokim i średnim potencjale emetogennym (wysokie ryzyko – chemioterapia z udziałem cisplatyny lub antracykliny i cyklofosfamidu, średnie ryzyko – chemioterapia z udziałem karboplatyny).”	„Finansowała bym ze środków publicznych powyższą technologię – lek Akynzeo w zapobieganiu nudnościom i wymiotom spowodowanym przez wszystkie cytostatyki z grupy wysokoemetogennych, a nie tylko przez cisplatinę. Dodatkowo zweryfikowała bym tę grupę leków zgodnie z wytycznymi NCCN tj.: do grupy cytostatyków o wysokim potencjale emetogennym zaliczyła bym : cisplatinę, chemioterapię AC ( doksorubicyna+ cyklofosfamid), karmustynę, cyklofosfamid w dawce $\geq 1500\text{mg/m}^2$ , dakarbazynę doksorubicynę w dawce $\geq 60\text{ mg/m}^2$ , epirubicynę w dawce $\geq 90\text{ mg}^2$ , ifosfamid w dawce $\geq 2\text{g/m}^2$ , mechloreタミンę i sytreptozotocynę. Do rozważenia stosowanie w zapobieganiu nudnościom i wymiotom w chemioterapii średnioemetogenicznej .Obecnie większość Towarzystw Naukowych ( ASCO, ESMO, MASCC, NCCN itd.) zalecają stosowanie palonosetronu z deksametazonem jako preferowaną technologię w takiej sytuacji klinicznej. W przygotowywaniu jest uaktualnienie zaleceń MASCC/ESMO, w których zaleca się stosować netupitant w połączeniu z palonosetronem poza kombinacją antracykliny + cyklofosfamid, którą niektórzy zaliczają do średnioemetogenicznej , ale większość do wysokoemetogenicznej, również w profilaktyce nudności i wymiotów spowodowanych karboplatyną. Gdybyśmy chcieli stosować Akynzeo również w zapobieganiu nudnościom i wymiotom spowodowanym przez wszystkie cytostatyki z grupy średnioemetogennych to musielibyśmy stosować go u tysięcy chorych i podejrzewam, że budżet by tego nie wytrzymał.”

## 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Do dnia przekazania AWA nie otrzymano opinii organizacji reprezentujących pacjentów.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 04.08.2016 r. znak PLR.4600.1248.2016.2.BR i PLR.4600.1248.2016.3.BR (data wpływu do AOTMiT: 08.08.2016 r. Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Akynzeo (netupitant + palonosetron), 300 + 0,5 mg, kapsułki, 1 sztuka jako lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, we wskazaniu do stosowania u dorosłych pacjentów wymagających profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatinę w dawce równej lub wyższej niż 50mg/m<sup>2</sup>.

### Problem zdrowotny

Nudności to nieprzyjemne, niebolesne, subiektywne uczucie potrzeby zwymiotowania podczas gdy wymioty są definiowane jako gwałtowne wyrzucenie treści żołądka przez usta w wyniku silnych skurczów mięśni brzucha i klatki piersiowej. Nudności i wymioty to częste oraz istotne objawy niepożądane leczenia przeciwnowotworowego, a zwłaszcza chemioterapii i radioterapii. Choć nudności i wymioty nie powodują bezpośredniego zagrożenia życia chorych, obniżają w znacznym stopniu jego jakość, powodują występowanie zaburzeń wodno-elektrolitowych oraz długotrwałych zaburzeń odżywiania oraz mogą się przyczyniać do podjęcia przez pacjenta decyzji o rezygnacji z leczenia. Leki o wysokim potencjale emetogennym jak cisplatylna  $\geq 50\text{mg/m}^2$ , wywołują wymioty typu ostrego u ponad 90% chorych.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla wnioskowanej technologii medycznej w analizach wnioskodawcy przyjęto u pacjentów stosujących cisplatinę  $\geq 50\text{mg/m}^2$  - schemat obejmujący ondansetron w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem, a w przypadku pacjentów stosujących cisplatinę  $>70\text{mg/m}^2$  - schemat trójlekowy obejmujący aprepitant, ondansetron i deksametazon.

Zgodnie z Obwieszczeniami MZ ws. wykazu leków refundowanych z 19.08.2016 r. i z 25.04.2016 r., zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz zgodnie z przekazanymi opiniami eksperckimi wydaje się, iż wybór ondansetronu+deksametazonu oraz aprepitantu+ondansetronu+deksametazonu jako potencjalnych komparatorów jest słuszny, gdyż są to substancje zalecane w wytycznych klinicznych i refundowane ze środków publicznych (aprepitant w przypadku pacjentów stosujących cisplatinę  $>70\text{mg/m}^2$ ).

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki dotyczące bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa NEPA (netupitant + palonosetron) podawanego jednorazowo na cykl chemioterapii w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu ze schematem trójlekowym aprepitant+ondansetron+deksametazon, na podstawie badania *Hesketh 2014*. Przedstawiono również wyniki pośredniego (poprzez wspólną grupę referencyjną aprepitant+ondansetron+deksametazon) porównania skuteczności i bezpieczeństwa NEPA (netupitant + palonosetron) podawanego jednorazowo na cykl chemioterapii w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu ze schematem dwulekowym ondansetron+deksametazon, na podstawie badań *Chawla 2003, De Wit 2003, Hesketh 2003, Plo-Bigelli 2003, Roila 2009 i Schmoll 2006*.

W ramach przeprowadzonego porównania bezpośredniego wykazano, że schemat NEPA+DEX w porównaniu ze schematem APR+OND+DEX ma zbliżony poziom skuteczności w zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie definiowanej jako brak wymiotów i brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego, zapobiegania wymiotom i nudnościom oraz odnośnie do konieczności stosowania leczenia ratunkowego. Istotną statystycznie przewagę terapia NEPA+DEX nad APR+OND+DEX odnotowano jedynie w fazie ostrej dla szansy uzyskania całkowitej kontroli nad wymiotami i nudnościami definiowanej jako brak wymiotów, brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego oraz brak znaczących nudności (OR=3,82 [95%CI:1,22;11,93]; NNT=14 [8;64]).

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego wykazano natomiast, że schemat NEPA+DEX ma istotną statystycznie przewagę nad schematem OND+DEX w zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie (w fazie ostrej OR=7,65 [95%CI: 1,53;38,10], fazie późnej OR=2,62 [95%CI: 1,17;5,87], dla obu faz łącznie

OR=2,85 [95%CI: 1,33;6,12]), całkowitej kontroli nudności i wymiotów (w fazie ostrej OR=7,64 [95%CI: 2,37;24,65], fazie późnej OR=2,46 [95%CI: 1,24;4,87], dla obu faz łącznie OR=2,53 [95%CI: 1,33;4,81]), odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów (w fazie ostrej OR=8,34 [95%CI: 1,67;41,70], fazie późnej OR=3,57 [95%CI: 1,52;8,40], dla obu faz łącznie OR=3,73 [95%CI: 1,66;8,35]) oraz odsetka pacjentów wolnych od znaczących nudności (w fazie ostrej OR=6,12 [95%CI:1,22;30,58]).

### Analiza bezpieczeństwa

W ramach porównania bezpośredniego przeprowadzonego w ramach analizy bezpieczeństwa wykazano podobny profil bezpieczeństwa schematów NEPA+DEX oraz APR+OND+DEX. Dla analizowanych punktów końcowych, takich jak: zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem i utrata z badania, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Dodatkowo nie wykazano żadnego przypadku wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie NEPA+DEX w porównaniu do terapii APR+OND+DEX (0% vs 3%). W żadnej z analizowanych grup nie zanotowano przypadków zgonu, SAE oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii.

Porównanie pośrednie wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą NEPA+DEX a schematem OND+DEX. Dla analizowanych punktów końcowych, takich jak: zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem i utrata z badania, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Ponadto w grupie pacjentów przyjmujących terapię NEPA+DEX nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem (0% vs 13%) oraz utraty z badania (0% vs 15%) w porównaniu do grupy kontrolnej OND+DEX.

Działania niepożądane występujące często wg *ChPL Akynzeo* ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) to ból głowy, zaparcia oraz zmęczenie.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NEPA, refundowanego wraz z APR w ramach chemioterapii, w miejsce APR+OND jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania NEPA vs. APR+OND, bez uwzględnienia RSS, wyniósł 170 tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i 167 tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej. Dla tego samego porównania, z uwzględnieniem RSS, ICUR wyniósł [redacted] tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i [redacted] tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Podobnie zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NEPA, refundowanego wraz z APR w ramach chemioterapii, w miejsce OND jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania NEPA vs. OND, bez uwzględnienia RSS, wyniósł 105 tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i 104 tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej. Dla tego samego porównania, z uwzględnieniem RSS, ICUR wyniósł [redacted] tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i [redacted] tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NEPA, refundowanego wraz z APR w ramach refundacji aptecznej, w miejsce APR+OND jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania NEPA vs. APR+OND, bez uwzględnienia RSS, wyniósł 177 tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i 174 tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej. Dla tego samego porównania, z uwzględnieniem RSS, ICUR wyniósł [redacted] tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i [redacted] tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Podobnie zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NEPA, refundowanego wraz z APR w ramach refundacji aptecznej, w miejsce OND jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania NEPA vs. OND, bez uwzględnienia RSS, wyniósł 116 tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i 117 tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej. Dla tego samego porównania, z uwzględnieniem RSS, ICUR wyniósł [redacted] tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i [redacted] tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Wnioskodawca oszacował wartość progową ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Oszacowane wartości, w zależności od komparatora i przyjętej perspektywy, wynoszą od 247,75 do 290,33 zł bez RSS i od [redacted] do [redacted] zł z RSS. Oszacowane wartości progowe należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości [redacted] zł.

W badaniu Hesketh 2014 wykazano przewagę NEPA nad APR+OND. W związku z powyższym nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

W przypadku perspektywy płatnika publicznego, prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem preparatu Akynzeo w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia RSS, wyniesie około [redacted] zł w roku 2017 oraz około [redacted] mln zł w roku 2018.

W przypadku perspektywy płatnika publicznego, prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem preparatu Akynzeo w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia RSS, wyniesie około 1,36 mln zł w roku 2017 oraz około 2,74 mln zł w roku 2018.

W przypadku perspektywy wspólnej, prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów związany z finansowaniem preparatu Akynzeo w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia RSS, wyniesie około [redacted] zł w roku 2017 oraz około [redacted] mln zł w roku 2018.

W przypadku perspektywy wspólnej, prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów związany z finansowaniem preparatu Akynzeo w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia RSS, wyniesie około 1,33 mln zł w roku 2017 oraz około 2,67 mln zł w roku 2018.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne, z czego 1 była pozytywna, a 2 pozytywne warunkowo (odpowiednio *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee z 2015 r.*, *All Wales Medicines Strategy Group z 2016 r.* i *Scottish Medical Consortium z 2015 r.*). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność stosowania netupitantu/palonosetronu z deksametazonem w profilaktyce silnie emetogenicznej chemioterapii z cisplatyną.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

<b>Chawla 2003</b>	Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ et al. (2003) Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. <i>Cancer</i> 97(9):2290–2300.
<b>De Wit 2003</b>	De Wit R, Herrstedt J, Rapoport B et al. (2004) The oral NK(1) antagonist, aprepitant, given with standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting over multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy: a combined analysis of two randomised, placebo-controlled phase III clinical trials. <i>Eur. J. Cancer</i> 40(3):403–410.
<b>EMA 2015</b>	EMA. (2015) Assessment report. Akynzeo.
<b>Hesketh 2003</b>	Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ et al. (2003) The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. <i>J. Clin. Oncol.</i> 21(22):4112–4119.
<b>Hesketh 2014</b>	Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G et al. (2014) Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. <i>Ann. Oncol.</i> 25(7):1340–1346.
<b>NICE 2016</b>	NICE. (2016) Prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting in adults. Netupitant_palonosetron (ESNM69) <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/esnm69/resources/prevention-of-chemotherapy-induced-nausea-and-vomiting-in-adults-netupitantpalonosetron-1502681113620421">https://www.nice.org.uk/guidance/esnm69/resources/prevention-of-chemotherapy-induced-nausea-and-vomiting-in-adults-netupitantpalonosetron-1502681113620421</a> (data dostępu: 13.10.2016 r.)
<b>Poli-Bigelli 2003</b>	Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD et al. (2003) Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. <i>Cancer</i> 97(12):3090–3098.
<b>Roila 2009</b>	Roila F, Rolski J, Ramlau R et al. (2009) Randomized, double-blind, dose-ranging trial of the oral neurokinin-1 receptor antagonist casopitant mesylate for the prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. <i>Ann. Oncol.</i> 20(11):1867–1873.
<b>Schmoll 2006</b>	Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S et al. (2006) Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. <i>Ann. Oncol.</i> 17(6):1000–1006.
<b>Shi 2016</b>	Shi Q, Li W, Li H et al. (2016) Prevention of cisplatin-based chemotherapy-induced delayed nausea and vomiting using triple antiemetic regimens: a mixed treatment comparison. <i>Oncotarget</i> .
<b>Van der Vorst 2015</b>	Van der Vorst MJDL, Neeffjes ECW, Konings IRHM et al. (2015) Prophylactic treatment for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting after non-AC based moderately emetogenic chemotherapy: a systematic review of randomized controlled trials. <i>Support Care Cancer</i> 23(8):2499–2506.
<b>Zhou 2015</b>	Zhou M, Popovic M, Pasetka M et al. (2015) Update on the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting – focus on palonosetron. <i>Ther Clin Risk Manag</i> 11:713–729.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>ASCO 2015</b>	Hesketh P, Bohlke K, Lyman G et al. (2015) Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update, <i>Journal of Clinical Oncology</i>
<b>AWMSG 2016</b>	Final Appraisal Recommendation advice No: 2016-july 2016, Netupitant/palonosetron (Akynzeo) 300mg/0,5 mg hard capsules Submission by Chugai Pharma UK Ltd
<b>CCO 2013</b>	Antiemetic Working Group, Antiemetic Report Clinical Evidence for Recommendation (2013)
<b>KCE 2012</b>	Supportive Treatment For Cancer part 2: Prevention and treatment of adverse events related to chemotherapy and radiotherapy (2012)
<b>MASCC/ESMO 2016</b>	Aapro M, Gralla r, Herrstedt J. et al. (2016) MASCC/ESMO antiemetic guideline 2016, multinational association of supportive care in cancer
<b>NCCN 2016</b>	Ettinger D, Berger M, Aston J (2016) NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology, version 2.2016 <a href="https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf">https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf</a> (data dostępu: 11.08.2016 r.)
<b>NHS 2014</b>	Clinical Guideline for the use of Anti-emetics for the Prevention and Treatment of Chemotherapy induced Emesis (2014) <a href="http://www.rcht.nhs.uk/DocumentsLibrary/RoyalCornwallHospitalsTrust/Clinical/CancerServices/ClinicalGuidelineAntiEmetic.pdf">http://www.rcht.nhs.uk/DocumentsLibrary/RoyalCornwallHospitalsTrust/Clinical/CancerServices/ClinicalGuidelineAntiEmetic.pdf</a> (data dostępu: 11.08.2016 r.)
<b>OSCCD 2015</b>	Antiemetics for Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) (2015), The Ontario Steering Committee for Cancer Drugs Recommendations and Reasons
<b>PBAC 2015</b>	November 2015 PBAC Meeting-Positive recommendations <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2015-11/positive-recommendations-2015-11.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2015-11/positive-recommendations-2015-11.pdf</a> (data dostępu: 21.09.2016 r.)
<b>PTOK 2013</b>	Potemski P, Krzakowski M, Duchnowska R et al. (2013) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Leczenie wspomagające <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_16_Leczenie%20wspomagajace_internet_2014_2015.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_16_Leczenie%20wspomagajace_internet_2014_2015.pdf</a> (data dostępu: 13.10.2016 r.)
<b>SMC 2015</b>	Netupitant/palonosetron 300mg/0.5mg, hard capsule (Akynzeo) SMC No. (1109/15); Scottish Medicines Consortium <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/netupitant_palonostron_Akynzeo_FINAL_Dec_2015_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/netupitant_palonostron_Akynzeo_FINAL_Dec_2015_for_website.pdf</a> (data dostępu: 21.09.2016 r.)

### Pozostałe publikacje

- Aapro 2014** Aapro M, Rugo H, Rossi G et al. (2014) A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann. Oncol.* 25(7):1328–1333.
- ChPL Akynzeo** Charakterystyka produktu leczniczego Akynzeo (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: brak daty)
- Gralla 2014** Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A, Balsler C, Rizzi G, Rossi G, Borroni ME, Jordan K. (2014) A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann. Oncol.* 25(7):1333–1339.
- Grunberg 1996** Grunberg SM, Boutin N, Ireland A, Miner S, Silveira J, Ashikaga T. (1996) Impact of nausea/vomiting on quality of life as a visual analogue scale-derived utility score. *Support Care Cancer* 4(6):435–439.
- IKAR pro** IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/pl> (21.1.2016).
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów, raporty. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (28.12.2015).
- Medycyna Praktyczna** Indeks Leków Medycyna Praktyczna. Dostęp: <http://indeks.mp.pl/> (21.1.2016).
- Obwieszczenie MZ 19.08.2016** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r.poz.79)
- Obwieszczenie MZ 25.04.2016** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2016.48)
- Schmidt 2014** Schmidt N. (2014) Evaluation of treatment patterns in acute nausea and vomiting in EU5 countries. Dostęp: [http://www.poster-submission.com/cdrom/download\\_poster/37/27545/1367P](http://www.poster-submission.com/cdrom/download_poster/37/27545/1367P).
- Sun 2005** Sun CC, Bodurka DC, Weaver CB et al. (2005) Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: insights from experienced patients with ovarian cancer. *Support Care Cancer* 13(4):219–227.
- Szczeklik 2014** Rogala B., Świerczyńska-Krępa M., Brożek J.: Alergiczny nieżyt nosa [W:] Interna Szczeklika 2014, red.: Gajewski P., Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków, s.2017-2025
- Zarządzenie 80/2014/DGL** Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-802014dgl,6343.html> (21.1.2016).

## 14. Załączniki

- Zał. 1. Strategie wyszukiwania Agencji (jeśli zasadne, np. odnaleziono dowody naukowe istotne dla oceny, a nieuwzględnione w analizach wnioskodawcy)