



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 21/2018 z dnia 29 stycznia 2018 roku

w sprawie substancji czynnych netupitantum + palonosetronum
we wskazaniu pozarejestacyjnym: wczesne lub opóźnione
wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną
chemioterapią z zastosowaniem antybiotyku z grupy
antracykliny i cyklofosfamidu - profilaktyka

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną netupitantum + palonosetronum we wskazaniu pozarejestacyjnym: wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu - profilaktyka.

Uzasadnienie

Problem kliniczny i terapeutyczny

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. U chorych na nowotwory nudności i wymioty są uciążliwym objawem samej choroby lub niepożądanym działaniem leczenia.

Najczęstszą przyczyną nudności i wymiotów są przyjmowane leki i toksyny. Najwyższy potencjał emetogeny spośród chemioterapeutyków wykazują: cisplatyna $\geq 50\text{mg}/\text{m}^2$, cyklofosfamid $>1500\text{mg}/\text{m}^2$, dakarbazyna i karmustyna $>250\text{mg}/\text{m}^2$, chlormetyna (mechloretamina) i streptozocyna oraz połączenie antybiotyku z grupy antracyklin z cyklofosfamidem. Wywołują one wymioty typu ostrego u ponad 90% chorych.

Potencjał emetogeny poszczególnych leków nie ma znaczenia w przypadku wysokodawkowej chemioterapii, która niezależnie od zastosowanego schematu, jest leczeniem o wysokim potencjale emetogenym. Większa predyspozycja do występowania nasilonych nudności i wymiotów oraz mniejsza skuteczność leczenia zapobiegawczego dotyczą chorych w młodszym wieku i kobiet oraz osób z wywiadem choroby lokomocyjnej.

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.

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 o 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Akynzeo (netupitantum+ palonosetronum) jest wskazany do stosowania u dorosłych w zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej zawierającej cisplatynę o silnym działaniu wymiotnym; oraz w zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym działaniu wymiotnym.

Pierwsze wskazanie zostało zarejestrowane przez EMA na podstawie badania NETU-07-07 (i objęte refundacją w ramach chemioterapii od stycznia 2017 r). Natomiast rejestrację drugiego wskazania oparto na badaniu, w którym pacjenci otrzymywali chemioterapię złożoną z antracykliny i cyklofosfamidu (NETU-08-18 - publikacja Aapro 2014).

Odnaleziono 7 wytycznych klinicznych, różnych organizacji lub towarzystw naukowych odnoszących się do profilaktyki i leczenia nudności i wymiotów związanych z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu u dorosłych pacjentów.

W profilaktyce i leczeniu nudności i wymiotów u pacjentów stosujących antybiotyki z grupy antracyklin i chemioterapię cyklofosfamidem, opisane wytyczne kliniczne rekomendują zastosowanie: schematów trójlekowych obejmujących połączenie leków z grup antagonistów receptora 5-HT₃, antagonistów receptora NK1 oraz deksametazonu. Jak również schematów czterolekowych, w których do kombinacji leków z wymienionych powyżej grup farmaceutycznych, zaleca się dołączenie olanzapiny.

Schemat palonosetron + netupitant (NAPA) rekomendowany jest we wnioskowanym wskazaniu przez 3 międzynarodowe organizacje onkologiczne przy czym wytyczne wskazują, że w praktyce klinicznej NAPA stosowany jest w połączeniu z deksametazonem.

Pozostałe cztery organizacje i towarzystwa naukowe rekomendowały zastosowanie antagonistów receptora NK1 i 5-HT3 do których należy netupitant i palonosetron.

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych, z czego większość to rekomendacje pozytywne z ograniczeniami. Ograniczenia dotyczą głównie populacji pacjentów stosujących chemioterapię o umiarkowanym działaniu wymiotnym, większość rekomendacji zaleca finansowanie tylko w profilaktyce nudności i wymiotów po zastosowaniu chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym (2 rekomendacje wymieniają wprost schemat AC).

Dowody naukowe

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo NEPA (netupitant/palonosetron) u pacjentów mających otrzymać chemioterapię złożoną z antybiotyków z grupy antracyklin i cyklofosfamidu). Badanie opisano w dwóch publikacjach: Aapro 2014 – gdzie oceniano skuteczność i bezpieczeństwo NEPA po 1 cyklu oraz Aapro 2016 – faza przedłużona badania Aapro 2014; gdzie główne wyniki przedstawiono dla 4 cykli.

Zarówno po 1 cyklu chemioterapii jak i w kolejnych cyklach badania, NEPA wykazał istotną statystycznie wyższość nad samym palonostronem (PALO) w zakresie odpowiedzi całkowitej w opóźnionej fazie (25-120 h): odsetek CR w ramieniu NEPA wynosił 76,9%, a po stronie PALO 69,5%. W fazie przedłużonej badano tylko odpowiedź ogólną, która wyniosła 80,3 vs 66,7, 83,8 vs 70,3 oraz 83,8 vs 74,6 odpowiednio po 2, 3 i 4 cyklu ($p < 0,0001$).

NEPA wykazała istotną statystycznie wyższość nad PALO w zakresie CR podczas ostrej i ogólnej fazy oraz większości pozostałych drugorzędowych punktów końcowych: brak wymiotów w poszczególnych fazach oraz brak znaczących nudności i całkowita ochrona w fazie opóźnionej i ogólnej. W kolejnych cyklach 2-4 rozszerzonej fazy badania NEPA także wykazał istotną statystycznie wyższość nad PALO w zakresie profilaktyki wymiotów i znaczących nudności.

Porównywane interwencje charakteryzowały się zbliżonym profilem bezpieczeństwa. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 76% badanych, którzy przyjęli NEPA oraz u 70% po stronie PALO po 1 cyklu. Nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Typ oraz odsetek najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych ($\geq 5\%$) w fazie rozszerzonej badania był podobny

w obu analizowanych ramionach. Do zdarzeń tych należały m.in. neutropenia, łysienie i leukopenia.

Trzeba podkreślić, że 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. Dodatkowo odnaleziono publikację NICE 2017, która stanowiła podsumowanie dowodów naukowych („Evidence summary”) dotyczących produktu leczniczego Akynzeo (netupitant + palonosetron). W podsumowaniu dowodów naukowych dla produktu Akynzeo, NICE zaprezentowało m.in. wyniki badania RCT (Aapro 2014), które wykazały, że podczas pierwszego cyklu schematu chemioterapii cyklofosfamidem w połączeniu z antracykliną istotnie statystycznie więcej uczestników przyjmujących netupitant/palonosetron 300 mg/500 µg miało pełną odpowiedź (brak wymiotów i brak konieczności stosowania leków ratujących) oraz brak znaczących nudności w porównaniu z palonosetronem 500 µg (odpowiedź całkowita: odpowiednio 76,9% w porównaniu z 69,5% i brak znaczących nudności: 76,9% w porównaniu z 71,3%).

Według informacji zwartych w ChPL Akynzeo częstymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas stosowania produktu były ból głowy (3,6%), zaparcia (3,0%) oraz zmęczenie (1,2%). Żadne z tych zdarzeń nie miało ciężkiego charakteru. Jednak 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.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obecnie finansowane w profilaktyce przeciwwymiotnej ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje czynne: aprepitantum, netupitantum +palonosetronum, ondansetronum, thiethylperazinum, dexamethasonum.

Ze względu na brak szczegółowych danych nie było możliwe oszacowanie populacji dorosłych pacjentów kwalifikujących się do profilaktyki przeciwwymiotnej po zastosowaniu silnie emetogennej chemioterapii z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu, których można leczyć preparatem Akynzeo.

Opierając się na liczbie pacjentów, u których zrefundowano aprepitantum i jednocześnie zastosowano schemat doksorubicyna + cyklofosfamid, oszacowano minimalny wydatek płatnika publicznego (scenariusz minimalny). Natomiast wykorzystując całkowitą liczbę pacjentów, u których zrefundowano chemioterapię z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin w skojarzeniu z cyklofosfamidem, oszacowano maksymalny wydatek płatnika publicznego (scenariusz maksymalny).

Mając na uwadze brak możliwości precyzyjnego oszacowania populacji docelowej, podano przedział w jakim mogą mieścić się potencjalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją netupitantu i palonosetronu we wskazaniu „wczesne lub opóźnione wymioty u dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu - profilaktyka”. Wydatki te mieszczą się w przedziale od 230 270 zł do 4 649 922 zł.

Główne argumenty decyzji

Finansowanie netupitantu i palonosetronu w zapobieganiu wczesnym oraz późnym nudnościom i wymiotom występującym po zastosowaniu wysokoemetogenicznej chemioterapii zawierającej lek z grupy antracyklin i cyklofosfamid jest uzasadnione na podstawie wyników prospektywnych badań. Chemioterapia z udziałem antracyklin i cyklofosfamidu (np. schemat AC – doksorubicyna i cyklofosfamid – w raku piersi) jest obecnie zaliczana do kategorii wysokoemetogenicznych, co jest powszechnie przyjęte i umieszczone w wytycznych postępowania. Netupitant w skojarzeniu z palonosetronem jest stosowany doustnie w pojedynczej dawce (1. doba chemioterapii), co jest wartościowe (większa wygoda i mniejsze ryzyko nieprawidłowości w dawkowaniu); inny antagonist NK1 – aprepitant – wymaga stosowania przez 3 dni.

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski opowiedział się za finansowaniem ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu, zwracając uwagę na potwierdzoną skuteczność technologii w badaniu pierwotnym.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLA.4604.4.2018 IK:1195349 (PP) z dnia 5 stycznia 2018 r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie substancji czynnej netupitantum + palonosetronum, we wskazaniu pozarejestacyjnym: „Wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu - profilaktyka”.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr OT.4321.1.2018, **Netupitantum + Palonosetronum** we wskazaniu: „Wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu - profilaktyka”, data ukończenia: 19 stycznia 2018.