



18 02 15  
9-3447  
25  
PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA

VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos  
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos  
priemonių kompensavimo komisijai

2018-02-15 Nr. 1118/18-327  
I 2017-09-04 Nr. (1.2.10.3-  
25)10-7149

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIAM PREPARATUI**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrino UAB Pharma Swiss (toliau Pareiškėjas) 2017 m. rugsėjo 04 d. raštą ir pateiktą papildomą medžiagą dėl vaistinių preparatų netupitanto ir palonosetrono hidrochlorido derinio (*Akynzeo*) terapinės vertės. Farmakoterapinė grupė – antiemetikai ir pykinimą slopinantys preparatai, serotonininio (5-HT<sub>3</sub>) antagonistai; ATC kodas – A04AA55. Pareiškėjas prašo *Akynzeo* vertinti kaip atskirą (nesudėtinį) vaistinį preparatą. Pirminėje paraiškoje Pareiškėjas siūlė taikyti apribojimą: “jei gydant didžiausiomis ondansetrono dozėmis nenuslopinamas vėmimas arba jei šis vaistas sukelia nepageidaujamą reakciją”. Pakartotinėje paraiškoje Pareiškėjas apribojimų nebesiūlo.

Pareiškėjas pakartotinai pateikė jau įvertintų klinikinių tyrimų duomenis:

1. *Aapro (2014). Aapro M et al. 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. Annals of Oncology 2014;25:1328–1333.*
2. *Hesketh (2014). Hesketh PJ et al. 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. Annals of Oncology 2014; 25:1340–1346.*

Tarnyba primena, kad *Akynzeo* skirtas suaugusiesiems:

- ūminio ir vėlesnio pykinimo bei vėmimo, susijusio su labai emetogeniška vėžio chemoterapija, kurios pagrindą sudaro cisplatina, profilaktikai;
- ūminio ir vėlesnio pykinimo bei vėmimo, susijusio su vidutiniškai emetogeniška vėžio chemoterapija, profilaktikai.

Pateikti klinikinių tyrimai jau buvo įvertinti pirminėje paraiškoje. Minėtų klinikinių tyrimų duomenimis, *Akynzeo* statistiškai patikimai labiau nei palonosetronas sumažina pykinimą, vėmimą bei pagalbinių vėmimą slopinančio gydymo poreikį pacientams, gydomiems labai emetogeniška ar vidutiniškai emetogeniška chemoterapija. Tačiau pirminio vertinimo metu trūko duomenų lyginančių *Akynzeo* derinio efektyvumą su kito neurokinino-1 receptorių antagonistu (aprepitanto) ir 5HT<sub>3</sub> receptorių antagonistu (ondansetrono) deriniu. Todėl *Akynzeo* įvertintas kaip vaistinis preparatas

suteikiantis papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda (6 balai).

Pareiškėjas siūlo kompensuoti vaistinių preparatų onkologinių ir onkohematologinių ligų gydymui (TLK AM-10 kodai C00-C96), netaikant apribojimų. Tarnyba pažymi, kad siūloma kompensuoti indikacija yra per plati, Pareiškėjas turėtų patikslinti TLK kodą (TLK AM-10 kodas R11 – Pykinimas ir vėmimas).

Šiuo metu pykinimo ir vėmimo slopinimui yra kompensuojami du 5-HT<sub>3</sub> receptorių antagonistai (ondansetronas ir palonosetronas) bei vienas neurokinino-1 receptorių antagonistas (aprepitantas):

- Ondansetronas TLK AM-10 kodai: C00 – C60, C61, C62 – D09, D37 – D48, D76.

- Palonosetronas TLK AM-10 kodai: C00 – C96. Taikant skyrimo sąlygą: onkologinės ir onkohematologinės ligos. Jei gydant didžiausiomis ondansetrono dozėmis nenuslopinamas vėmimas arba jei šis vaistas sukelia nepageidaujamą reakciją.

- Aprepitantas TLK AM-10 kodai: 00-C60, C61, C62- D09, D37-D48, D76. Taikant skyrimo sąlygą: skiriamas tik su vaistiniu preparatu ondansetronum, kai skiriant aukšto emetogeniškumo chemoterapinius vaistinius preparatus pykinimas ir/ar vėmimas nenuslopinamas didžiausiomis individualiai skiriamomis ondansetronum dozėmis.

*Akynzeo* yra pirmas vaistinis preparatas sudėtyje turintis neurokinino-1 ir 5-HT<sub>3</sub> receptorių antagonistų derinį. MASCC\* ir ESMO\*\* 2016 metais parengtose gairėse, rekomenduojama ūminio pykinimo ir vėmimo profilaktikai skirti trigubą derinį: 5-HT<sub>3</sub> receptorių antagonistas + dexametazonas + NK<sub>1</sub> receptorių antagonistas. *Akynzeo* statistiškai patikimai labiau nei palonosetronas sumažina pykinimą, vėmimą bei pagalbinio vėmimą slopinančio gydymo poreikį pacientams, gydomiems labai emetogeniška ar vidutiniškai emetogeniška chemoterpija. Tačiau neužtenka duomenų lyginančių *Akynzeo* derinio efektyvumą su kito neurokinino-1 receptorių antagonistu (aprepitanto) ir 5HT<sub>3</sub> receptorių antagonistu (ondansetrono) deriniu. *Akynzeo* terapinė vertė nekeičiama, 9 balai (naujoviškumas 3 + terapinė nauda 6).

Lentelėje pateikiami kitų Europos agentūrų ir tarptautinių organizacijų vertinimai.

NICE (Jungtinė Karalystė)	Netupitant/palonosetron has been compared with palonosetron (both in combination with dexamethasone) and has shown advantages mainly for the prevention of delayed nausea and vomiting. However, there are limited data comparing it with other 5-HT <sub>3</sub> receptor antagonists and neurokinin-1 receptor antagonists given in combination. <a href="https://www.nice.org.uk/advice/esnm69/chapter/Key-points-from-the-evidence">https://www.nice.org.uk/advice/esnm69/chapter/Key-points-from-the-evidence</a>
SMC (Škotija)	SMC restriction: prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with highly emetogenic cisplatin-based cancer chemotherapy. The marketing authorisation for netupitant/palonosetron does not include use in the prevention of nausea and vomiting with HEC other than that associated with cisplatin chemotherapy. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1109_15_netupitant_palonostron_Akynzeo/netupitant_palonostron_Akynzeo">https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1109_15_netupitant_palonostron_Akynzeo/netupitant_palonostron_Akynzeo</a>
HAS (Prancūzija)	Prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with highly emetogenic cisplatin-based cancer chemotherapies: The actual clinical benefit of AKYNZEO is substantial. AKYNZEO does not provide any clinical added value (CAV V, none) compared with the standard treatment combining a setron, aprepitant and a corticosteroid. Recommends inclusion on the list of reimbursable products for supply by pharmacists and for hospital use. Prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with moderately

	emetogenic cancer chemotherapies: The actual clinical benefit of AKYNZEO is insufficient to justify reimbursement by National Health Insurance. Does not recommend inclusion on the list of reimbursable products for supply by pharmacists and for hospital use. <a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/akynzeo_ct14838_summary.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/akynzeo_ct14838_summary.pdf</a>
IQWIG (Vokietija)	In summary, an added benefit of netupitant/palonosetron for the prevention and treatment of nausea and vomiting in comparison with the ACT is not proven for adult patients who receive moderately emetogenic chemotherapy (therapeutic indication A) or for adult patients who receive highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy (therapeutic indication B). <a href="https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a15-28-netupitant-palonosetron-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v-dossier-assessment.6903.html">https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a15-28-netupitant-palonosetron-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v-dossier-assessment.6903.html</a>
MASCC*/ESMO** (2016)	For the prevention of acute nausea and vomiting following HEC the guidelines recommend a 5-HT <sub>3</sub> receptor antagonist + dexamethasone + NK <sub>1</sub> receptor antagonist (oral aprepitant or intravenous fosaprepitant). For delayed nausea and vomiting following HEC, the guidelines recommend dexamethasone + aprepitant (unless fosaprepitant was given on day 1 of the cycle in which case only dexamethasone should be given on days 2 to 4). <a href="https://academic.oup.com/annonc/article/27/suppl_5/v119/2237028">https://academic.oup.com/annonc/article/27/suppl_5/v119/2237028</a>
ASCO*** (American Society of Clinical Oncology)	High-emetic-risk antineoplastic agents: Adult patients who are treated with cisplatin and other high-emetic-risk single agents should be offered a four-drug combination of a neurokinin 1 (NK <sub>1</sub> ) receptor antagonist, a serotonin (5-HT <sub>3</sub> ) receptor antagonist, dexamethasone, and olanzapine. Dexamethasone and olanzapine should be continued on days 2 to 4. (Type: evidence based, benefits outweigh harms; quality of evidence: high; strength of recommendation: strong.) <a href="http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2017.74.4789">http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2017.74.4789</a>

\* MASCC - Daugianacionalinė vėžiu sergančių ligonių palaikomojo gydymo draugija

\*\* ESMO - Europos medicinos onkologų draugija

\*\*\* ASCO - Amerikos klinikinės onkologijos draugija

Viršininkas



Gintautas Barcys

