

Sammenligning av palonosetron og ondansetron med hensyn på klinisk nytte og kostnad/effekt ved forebygging av kvalme og oppkast i forbindelse med kjemoterapi hos kreftpasienter.

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 18 – 2008

Medisinsk metodevurdering



kunnskapssenteret

Bakgrunn: Bruk av kjemoterapi hos kreftpasienter fører ofte til at pasientene får bivirkninger som kvalme og oppkast. For å forebygge dette gis det kvalmestillende legemidler (antiemetika). Det finnes ulike typer antiemetika, hvorav én gruppe kalles serotonin (5HT₃)-antagonister. Innen denne gruppen er palonosetron det nyeste og dyreste legemidlet på det norske markedet. Sykehuset Telemark HF har bedt om en sammenligning av palonosetron med kvalmestillende midler innen samme gruppe. De ønsket svar på om det er forskjeller i effekt, bivirkninger og kostnader. **Metode:** •Vi søkte systematisk i internasjonale databaser etter systematiske oversikter eller enkeltstudier med randomisert kontrollert design. Vi søkte etter studier der palonosetron var sammenlignet med ondansetron og/eller tropisetron for populasjonen kreftpasienter som mottar kjemoterapi. **Resultater:** •Vi inkluderte to randomiserte, kontrollerte studier hvor begge sammenlignet palonosetron 0,25 mg med 32 mg ondansetron. Studiene inkluderte pasienter som hhv fikk kjemoterapi med moderat og stor evne til å fremkalle kvalme og oppkast. Både palonosetron og ondansetron

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 978-82-8121-211-4 ISSN 1890-1298

nr 18–2008



kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden)

ble gitt intravenøst, som engangsdose før oppstart av kjemoterapien. **Konklusjon:** • Palonosetron ga trolig bedre effekt enn ondansetron for pasienter som fikk moderat emetogen kjemoterapi mhp andel med fullstendig respons både i akutt, forsinket og totale fase. For pasienter som fikk høyemetogen kjemoterapi og hvor serotonin (5HT₃)-antagonistene ble gitt med tillegg av deksametason, ga palonosetron muligens en høyere effekt enn ondansetron mhp andel pasienter med fullstendig respons i forsinket og totale fase; og andel med ingen påvirkning av dagliglivet på grunn av oppkast i akutt fase. For alle andre rapporterte utfallsmål, inkludert bivirkninger, gir palonosetron omtrent lik effekt som ondansetron, uavhengig av pasientgruppe og om det ble gitt deksametason i tillegg eller ikke. Vår analyse indikerer at det er lite sannsynlig at behandling med palonosetron kan vurderes som kostadseffektivt sammenlignet med behandling med ondansetron, gitt at vi antar at betalingsvilje per kvalitetsjusterte leveår er lik 500 000 kr.

Tittel	Sammenligning av palonosetron og ondansetron med hensyn på klinisk nytte og kostnad/effekt ved forebygging av kvalme og oppkast i forbindelse med kjemoterapi hos kreftpasienter.
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
Forfattere	Pike, Eva, <i>forsker (prosjektleder for klinikkdelen)</i> Linnestad, Kristin Kamilla, <i>forsker (prosjektleder for økonomidelen)</i> Hagen, Gunhild, <i>helseøkonom</i> Neilson, Aileen Rae, <i>senior helseøkonom</i> Wisløff, Torbjørn, <i>statistiker</i> Marianne Klemp Gjertsen, <i>forskningsleder</i>
ISBN	978-82-8121-211-4
ISSN	1890-1298
Rapport	Nr 18 – 2008
Prosjektnummer	408
Rapporttype	Medisinsk metodevurdering
Antall sider	73 (119 med vedlegg)
Oppdragsgiver	Helse Sør RHF, med klinikkchef Per Urdahl, Medisinsk klinikk, Sykehuset Telemark HF som kontaktperson.
Sitering	Pike E, Linnestad KK, Hagen G, Neilson AR, Wisløff T, Gjertsen MK. Sammenligning av palonosetron (Aloxi) og andre antiemetika av typen serotonin (5HT3)-antagonister med hensyn på klinisk nytte og kostnad/effekt ved forebygging av kvalme og oppkast i forbindelse med kjemoterapi hos kreftpasienter. Rapport Nr 18-2008. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, juni 2008

Oppsummering

Sykehuset Telemark HF har bedt om en sammenligning av palonosetron (Aloxi®) med andre kvalmehemmende legemidler (antiemetika) av typen serotonin (5HT3)- antagonist for å vurdere klinisk nytte og kostnad/effekt ved forebygging av kvalme og oppkast i forbindelse med kjemoterapi hos kreftpasienter. Vi søkte etter systematiske oversikter (SR) eller enkeltstudier med randomisert kontrollert design (RCT). Søk vedrørende helseøkonomi var ikke begrenset til SRer eller RCTer. Vi foretok en systematisk gjennomgang av kunnskapsgrunnlaget. To studier vurdert til middels kvalitet svarte til inklusjonskriteriene våre. Kvaliteten på utfallsmålene ble vurdert ved hjelp av GRADE.

Primære effektresultater:

- *For pasienter som får kjemoterapi med middels evne til å fremkalle kvalme og oppkast:* Palonosetron er trolig noe mer effektivt mot kvalme og oppkast det første døgnet etter cellegiftbehandling.
- *For pasienter som får kjemoterapi med stor evne til å fremkalle kvalme og oppkast:* For pasienter som får tillegg av deksametason, er palonosetron og ondansetron trolig like effektive mot kvalme og oppkast det første døgnet etter kjemoterapi. Det samme gjelder pasienter som ikke mottar deksametason, men her konkluderer vi mer forsiktig fordi kvaliteten på dokumentasjonen er av lav kvalitet.

Sikkerhet: Palonosetron og ondansetron er omtrent like med hensyn til bivirkninger. Ingen av studiene rapporterte alvorlige bivirkninger knyttet til palonosetron eller ondansetron.

Helseøkonomiske analyser: Vår analyse indikerer at det er lite sannsynlig at behandling med palonosetron kan vurderes som kostadseffektivt sammenlignet med behandling med ondansetron, gitt at vi antar at betalingsvilje per kvalitetsjusterte leveår er lik 500 000 kr.

Sammendrag

BAKGRUNN

Bruk av kjemoterapi hos kreftpasienter fører ofte til at pasienterne får bivirkninger som kvalme og oppkast. For å forebygge dette gis det kvalmestillende legemidler (antiemetika). Det finnes ulike typer kvalmestillende legemidler, hvorav én gruppe kalles serotonin (5HT3)-antagonister. Innen denne gruppen er palonosetron (Aloxi®) det nyeste og dyreste legemidlet på det norske markedet.

Sykehuset Telemark HF har bedt om en sammenligning av palonosetron (Aloxi®) med andre antiemetika av typen serotoninantagonister, med hensyn på klinisk nytte og kostnad/effekt, ved forebygging kvalme og oppkast fremkalt av kjemoterapibehandling hos kreftpasienter. Hensikten med denne rapporten er å gjøre en metodevurdering for å skaffe til veie dette dokumentasjonsgrunnlaget.

METODE

Vi søkte systematisk etter litteratur i The Cochrane Library, Medline, Embase, CINAHL (Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature), CRD (Centre for Reviews and Dissemination databases), HEED (Health Economic Evaluations Database) og Clinical Evidence. Vi søkte etter systematiske oversikter (SR) eller enkeltstudier med randomisert kontrollert design (RCT). Søk vedrørende helseøkonomi var imidlertid ikke begrenset til SRer eller RCTer. Til bruk i vår modellbaserte helseøkonomiske analyse, fant vi også kostnadstall og livskvalitetsdata fra studier utenom det formelle søket. Vi inkluderte studier der palonosetron var sammenlignet med ondansetron og/eller tropisetron for populasjonen kreftpasienter som mottar kjemoterapi. To personer valgte ut artikler og kvalitetsvurderte disse uavhengig av hverandre ved hjelp av sjekklister. Vi inkluderte kun studier med høy eller moderat kvalitet. Vi brukte GRADE for en samlet kvalitetsvurdering av dokumentasjonsgrunnlaget for hvert enkelt utfallsmål.

RESULTATER

Vi inkluderte to randomiserte, kontrollerte studier med henholdsvis 570 og 673 randomiserte pasienter. Begge de randomiserte kontrollerte studiene sammenlignet palonosetron 0,25 mg og 0,75 mg med 32 mg ondansetron. Begge serotoninantagonistene ble gitt intravenøst, som engangsdose 30 minutter før oppstart av kjemoterapien.

Primære effektresultater:

- *For pasienter som fikk moderat emetogen kjemoterapi og hvor serotoninantagonistene ble gitt uten tillegg av deksametason*

Palonosetron gir trolig en større andel pasienter med fullstendig respons (ingen episoder av kvalme og oppkast) i akuttfasen (det første døgnet etter kjemoterapibehandlingen) enn ondansetron, hhv. 80,5 % vs. 66,8 %, RR= 1,20 med 95 % CI= 1,07-1,36.

- *For pasienter som fikk høyemetogen kjemoterapi og hvor serotoninantagonistene ble gitt uten tillegg av deksametason*

Det er mulig at en omtrentlig lik andel pasienter får fullstendig respons i akutt fase, enten de blir behandlet med ondansetron eller palonosetron, hhv. 46,7 % vs. 57,9 %, RR =0,81 med 95 % CI=0,59-1,10.

- *For pasienter som fikk høyemetogen kjemoterapi og hvor serotoninantagonistene ble gitt med tillegg av deksametason:*

Trolig får en omtrentlig lik andel pasienter fullstendig respons i akuttfasen enten de blir behandlet med palonosetron eller ondansetron, hhv. 64,7 % vs. 55,8 %, RR=1,16 med 95 % CI=0,96-1,40.

Sekundære effektresultater

- *For pasienter som fikk moderat emetogen kjemoterapi uten tillegg av deksametason:*

Palonosetron gir trolig en større andel pasienter med fullstendig respons i forsinket og total fase (i løpet av de første fem døgn etter kjemoterapibehandlingen) enn ondansetron. Omtrent samme andel pasienter har behov for tilleggsmedikasjon i forsinket og total fase.

- *For pasienter som fikk høyemetogen kjemoterapi uten tillegg av deksametason:* Omtrent samme andel pasienter oppnår fullstendig respons i forsinket og total fase enten de får palonosetron eller ondansetron.

- *For pasienter som fikk høyemetogen kjemoterapi med tillegg av deksametason:*

Palonosetron gir muligens en større andel pasienter med fullstendig respons i forsinket og total fase; og muligens en større andel pasienter uten påvirkning av dagliglivet pga oppkast i akutt fase enn ondansetron. Omtrent samme andel pasienter påvirkes ikke i dagliglivet pga kvalme i akutt og forsinket fase; pga oppkast i forsinket fase; og kombinasjon av kvalme og oppkast i akutt og forsinket fase.

Sikkerhet

Omtrent like stor andel av pasientene får minst én bivirkning enten de får palonosetron eller ondansetron. Ingen av de rapporterte alvorlige bivirkningene i studiene ble vurdert til å være relatert til studielegemidlene.

Resultatene fra den helseøkonomiske analysen viser at

For pasienter som mottar moderat emetogen kjemoterapi er merkostnaden med palonosetron sammenlignet med ondansetron 875 000 kr per QALY. Merkostnaden for hver ekstra fullstendig respons over en fem dagers periode er 3 000 kr. For pasienter som mottar høyemetogen kjemoterapi og får tillegg av deksametason, er merkostnaden 1 330 000 kr per ekstra QALY. Merkostnaden per ekstra fullstendig respons er 4 000 kr for denne

pasientgruppen. For pasienter som får høy emetogen kjemoterapi og ikke mottar tillegg av deksametason, er behandling med palonosetron mindre effektiv og dyrere enn behandling med ondansetron. Det er lite sannsynlig at behandling med palonosetron kan vurderes som kostnadseffektiv sammenlignet med behandling med ondansetron, gitt at vi antar en betalingsvilje per QALY på 500 000 kr. Denne konklusjonen gjelder for både moderat- og høyemetogen kjemoterapi og er uavhengig av om pasientene mottar tillegg av deksametason.

DISKUSJON

Resultatene ble basert på to artikler av middels kvalitet og med ulik pasientpopulasjon. Begge studiene var designet for å vise *non-inferiority*. Tolv av 20 rapporterte utfallsmål hadde middels kvalitet, de andre lav. Ingen av utfallsmålene i forsinket fase var primære utfallsmål. Kunnskapsgrunnlaget vedrørende kostnadseffektiviteten er begrenset. De helseøkonomiske resultatene avhenger av hvilke antagelser vi gjør om parametrene i modellen. Vi har valgt å imøtekomme denne usikkerheten ved å gjøre en probabilistisk sensitivitetsanalyse, hvor usikre parametre har blitt tillagt sannsynlighetsfordelinger.

KONKLUSJON

Palonosetron ga trolig bedre effekt enn ondansetron for pasienter som fikk moderat emetogen kjemoterapimed hensyn på andel med fullstendig respons både i akutt, forsinket og total fase. For pasienter som fikk høyemetogen kjemoterapi og hvor serotonin (5HT3)-antagonistene ble gitt med tillegg av deksametason, ga palonosetron muligens en høyere effekt enn ondansetron med hensyn på andel pasienter med fullstendig respons i forsinket og total fase; og andel med ingen påvirkning av dagliglivet på grunn av oppkast i akutt fase. For alle andre rapporterte utfallsmål, inkludert bivirkninger gir palonosetron omtrent lik effekt med ondansetron, uavhengig av pasientgruppe og om det ble gitt deksametason i tillegg eller ikke.

Den probabilistiske sensitivitetsanalysen indikerer at det er lite sannsynlig at behandling med palonosetron kan vurderes som kostnadseffektiv sammenlignet med behandling med ondansetron, gitt at vi antar en betalingsvilje per kvalitetsjusterte leveår på 500 000 kr.

Key messages

Comparison of palonosetron with ondansetron, with respect to clinical efficacy and cost effectiveness in the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting in cancer patients.

Telemark hospital HE has asked for a comparison of palonosetron (Aloxi®) with other antiemetic substances in the class of serotonin antagonists, with respect to clinical efficacy and cost effectiveness in the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting in cancer patients. We searched for systematic reviews (SR) and single studies with a randomized controlled design. The search regarding cost effectiveness studies was not limited in study design. We conducted a systematic review of the knowledge foundation. Two studies with medium quality matched the inclusion criteria. The quality of the reported outcomes was evaluated with GRADE.

Primary efficacy results:

- *For patients who received chemotherapy with a moderate potential of inducing nausea and vomiting:* Treatment with palonosetron probably yields more patients with no nausea or vomiting in the acute phase, than treatment with ondansetron.
- *For patients who received chemotherapy with a high potential to induce nausea and vomiting:* An approximately equal share of patients experienced no nausea and vomiting in the acute phase, regardless of whether they received ondansetron with additional dexamethasone or palonosetron with additional dexamethasone. The result seems to be the same for patients who received monoterapie with serotonin antagonists, but this conclusion is less robust, due to the low quality of the evidence for this outcome.

Safety: There seems to be no difference in the safety profile of palonosetron and ondansetron. None of the studies reported serious side effects connected to either palonosetron or ondansetron.

Cost effectiveness: According to our analysis, it seems unlikely that treatment with palonosetron can be considered cost effective compared to treatment with ondansetron, given the assumption that willingness to pay per quality adjusted life year is NOK 500 000.

Executive summary

Comparison of palonosetron with ondansetron with respect to clinical efficacy and cost effectiveness in the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting in cancer patients.

BACKGROUND

Treatment with chemotherapy often leads patients to experience nausea and vomiting. In order to prevent these side effects, antiemetic drugs are frequently used. There are different groups of antiemetic drugs, one of which is called serotonin antagonists. Within this group, palonosetron (Aloxi®) is the newest and most expensive drug on the Norwegian market. Telemark hospital HE has asked us to compare palonosetron with other drugs within this class, with respect to clinical efficacy and cost effectiveness. The purpose of this review is to conduct a methodological assessment of the current evidence regarding this question.

METHODS

We performed a systematic literature search in The Cochrane Library, Medline, EMBASSY, CHANTAL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), CRD (Centre for Reviews and Dissemination databases), HEED (Health Economic Evaluation Database) and Clinical Evidence. We searched for systematic reviews or single studies with a randomized controlled design (RCT). The search for economic evaluation studies was not limited in study design. Inputs for our own, model based economic evaluation were identified through hand searches of relevant databases. We included all studies where palonosetron was compared to ondansetron or tropisetron on a population of cancer patients receiving chemotherapy. Two researchers selected studies and evaluated their overall quality based on a check list. We only included studies which were considered to have moderate or high quality. We used GRADE to assess the quality of the individual outcomes reported in the studies.

RESULTS

We included two randomized controlled trials, one with 570 patients and the other with 673. Both of the RCTs compared 0.25 mg and 0.75 mg palonosetron with 32 mg ondansetron. Both serotonin antagonists were administered once only, intravenously 30 minutes before chemotherapy.

Primary efficacy results

- *Regarding patients who received moderately emetogenic chemotherapy without addition of dexamethasone:* In the acute phase, palonosetron most likely yields a larger proportion of patients with complete response than ondansetron, respectively 80.5 % vs. 66.8 %, RR=0.81, 95 % CI=1.07-1.36.
- *Regarding patients who received highly emetogenic chemotherapy without addition of dexamethasone:* It is possible that an equal proportion of patients will experience complete response in the acute phase, regardless of whether they are treated with palonosetron or ondansetron, respectively 46.7 % vs. 57.9 %, RR=0.81, 95% CI= 0.96-1.40.
- *Regarding patients who received highly emetogenic chemotherapy with addition of dexamethasone:* It is possible that an approximately equal proportion of patients will experience complete response in the acute phase, regardless of whether they are treated with palonosetron or ondansetron, respectively 64.7 % vs. 55.8 %, RR= 1.16, 95 % CI= 0.96-1.40.

Secondary efficacy results

For patients receiving moderately emetogenic chemotherapy:

Palonosetron is likely to yield a higher proportion of patients with complete response in the delayed phase than ondansetron. An approximately equal share of patients will be in need of rescue medication in the delayed and total phase.

For patients receiving highly emetogenic chemotherapy without addition of dexamethasone: An approximately equal share of patients will achieve complete response in the delayed and total phase regardless of whether they are treated with palonosetron or ondansetron.

For patients' receiving highly emetogenic chemotherapy with addition of dexamethasone: Palonosetron is likely to yield a higher proportion of patients with complete response in the delayed phase; a higher proportion of patients with the outcome "no impact on their activities of daily life" due to nausea in the acute and delayed phase; due to vomiting in the delayed phase; and due to the combination of nausea and vomiting in the acute and delayed phase.

Safety results

An approximately equal share of patients will experience at least one side effect regardless of whether they are treated with palonosetron or ondansetron. None of the serious side effects were considered to be related to the serotonin antagonists.

Results from the economic evaluation

For patient who received moderately emetogenic chemotherapy, the additional costs of palonosetron compared to ondansetron is NOK 875 000 per quality adjusted life year (QALY) and NOK 3 000 per additional complete response over a period of five days. For patients who received highly emetogenic chemotherapy with addition of dexamethasone, the additional cost of palonosetron compared to ondansetron is NOK 1 330 000 per QALY, NOK 4 000 per additional complete response. For patients who receive highly emetogenic chemotherapy without addition of dexamethasone, treatment with ondansetron is cost saving compared to treatment with palonosetron.

The probabilistic sensitivity analysis (PSA) indicate that it is unlikely that treatment with palonosetron can be considered cost effective compared with treatment with ondansetron, given the assumption that willingness to pay per QALY is NOK 500 000. This conclusion is valid for all scenarios analyzed in this report.

DISCUSSION

Results are based on two studies with medium quality. The two studies were based on two different populations. Both studies were designed to show non-inferiority. Twelve of the twenty reported outcomes have medium quality, the remaining were of low quality. None of the outcomes in the delayed phase were primary outcomes. The knowledge base regarding cost effectiveness is limited. The cost effectiveness results are highly dependent on the assumptions made. We chose to take this uncertainty into account by performing a probabilistic sensitivity analysis, where the uncertain parameters are assigned probability distributions.

CONCLUSION

For patients receiving moderately emetogenic chemotherapy palonosetron is likely to yield a higher proportion of patients with complete response in the acute, delayed and overall phase. For patients receiving highly emetogenic chemotherapy with additional dexamethasone, palonosetron is likely to yield a higher proportion of patients with complete response in the delayed and overall phase. For all other reported outcomes, except “activities of daily life”, palonosetron and ondansetron are likely to be equally efficacious. The probabilistic sensitivity analysis (PSA) indicate that it is unlikely that palonosetron can be considered cost effective compared with treatment with ondansetron, given our assumption that willingness to pay per QALY is NOK 500 000. This conclusion is valid for all scenarios analyzed in this report.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate for Health and Social Affairs, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

PB 7004 St. Olavs plass

N-0130 Oslo, Norway

Telephone: +47 23 25 50 00

E-mail: post@kunnskapssenteret.no

Full report (pdf): www.kunnskapssenteret.no

Innhold

FORORD	13
ORDLISTE	14
PROBLEMSTILLING	16
INNLEDNING	17
Bakgrunn	17
Kjemoterapi hos kreftpasienter	18
Antiemetika til forebygging av kvalme og oppkast i forbindelse med kjemoterapi hos kreftpasienter	18
Antiemetika av typen serotonin 5HT3-antagonister med markedsføringstillatelse i Norge	18
Retningslinjer for bruk	19
Internasjonale retningslinjer	19
Norsk praksis	19
Doseringer	21
Kliniske utfallsmål	22
METODE	23
Litteratursøk	23
Inklusjonskriterier	24
Ekklusjonskriterier	25
Artikkelutvelgelse	25
Kvalitetsvurdering	25
Analyse av de kliniske data	26
RESULTAT	27
Kunnskapsgrunnlaget	27
Beskrivelse av inkluderte studier	28
Studiedesign	29
Populasjon	29
Intervensjon	30
Komparator	30
Tilleggsmedisin	31
Utfallsmål	31
Studievarighet	31

Analyse av data	32
Studiekvalitet	33
Rapportens presentasjon av resultatene	34
Studiepopulasjon	34
Doser	34
Antall pasienter i resultattabellene	34
Metaanalyser	34
Dataanalyser	35
GRADE	35
EFFEKT	36
Primært utfallsmål	36
Sekundære utfallsmål	37
SIKKERHET	42
Andel av pasienter med bivirkninger (AEs)	42
Andel med alvorlige bivirkninger	43
HELSEØKONOMI	44
Innledning	44
Metode	45
Litteratursøk	45
Modell	46
Resultat	52
Hovedscenariene – base case analyse	52
Sensitivitetsscenarier	53
DISKUSJON	60
Hovedfunn	60
Styrker og svakheter ved denne rapporten	60
Styrker	60
Svakheter	60
KONKLUSJON	68
Behov for videre forskning	68
REFERANSER	70
VEDLEGG	74
Vedlegg 1 Søkestrategier	74
Vedlegg 2 Sjekkliste	76
Vedlegg 3 Evidenstabeller	79
Vedlegg 4 Oversikt over ekskluderte studier	86
Vedlegg 5 Data-analyser	94
Vedlegg 6 GRADE	99
Vedlegg 7 Helseøkonomi	105
Tabell 4: Kostnader for profylaktisk behandling	105
Tabell 5: Kostnader forbundet med en emetisk episode	106

Tabell 6: Antagelser om sannsynlighetsfordelinger for den probabilistiske sensitivitetsanalysen	107
Tabell 7: En-veis sensitivitetsanalyse:	113
Scenario 1:	113
Med tillegg av deksametason	113
Tabell 8: En-veis sensitivitetsanalyse:	115
Hovedscenario 1:	115
Uten tillegg av deksametason.	115

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i desember 2006 oppdrag fra Helse Sør RHF ved klinikkssjef Per Urdahl, Medisinsk klinikk; Sykehuset Telemark HF om å gjennomgå dokumentasjonsgrunnlaget for sammenligning av palonosetron (Aloxi) med andre antiemetika av typen serotonin (5HT3)-antagonister med hensyn på klinisk nytte og kostnad/effekt ved forebygging av kvalme og oppkast i forbindelse med kjemoterapi hos kreftpasienter.

Arbeidet med denne rapporten er utført av en intern arbeidsgruppe ved Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten:

- Prosjektleder for den helseøkonomiske analysen: Forsker Kristin Kamilla Linnestad
- Prosjektleder for klinikken: Forsker Eva Pike
- Prosjektmedarbeider: Senior helseøkonom Aileen Rae-Neilson
- Prosjektmedarbeider: Helseøkonom Gunhild Hagen
- Prosjektmedarbeider: Statistiker Torbjørn Wisløff
- Forskningsleder Marianne Klemp Gjertsen

Litteratursøket ble utført av forskningsbibliotekar Sigrun Espelien Aasen.

Rapporten har vært til intern og ekstern fagfelleevaluering.

Interne fagfeller: Seksjonsleder Inger Natvig Norderhaug og forsker Espen Movik.

Eksterne fagfeller: Gynekolog dr. med. Gunnar Kristensen, Rikshospitalet HF og Post doktor Bjarne Robberstad, Universitetet i Bergen.

Hanne Thürmer

Avdelingsdirektør

Marianne Klemp Gjertsen

Forskningsleder

Eva Pike og

Kristin Kamilla Linnestad

Forskere, prosjektledere

Ordliste

Akutt fase: De første 24 timer etter kjemoterapi.

Antiemetika: Legemiddel mot kvalme og oppkast.

Cytostatika: Legemiddel som hemmer cellevekst og celledeling. Brukes til å behandle kreft.

Ekvipotente doser:

Dersom et produkt A gis i en dosering a og et produkt B gis med en dosering b og effekten av a og b er den samme, så er disse doseringene ekvipotente.

Emetisk effekt: Et stoffs evne til å fremkalle kvalme og oppkast

Emetisk episode: Kvalme eller oppkast.

Forsinket fase: Tidsperioden mellom 24 og 120 timer etter kjemoterapi.

Fullstendig kontroll ("Complete control", (CC): Ingen emetisk episode, ingen bruk av tilleggsmedikasjon og ikke mer enn mild kvalme.

Fullstendig respons ("Complete response", (CR)): Ingen emetisk episode og ingen bruk av tilleggsmedikasjon.

Høyemetogen kjemoterapi: Kjemoterapi som med stor sannsynlighet vil framkalle kvalme og oppkast.

ICER/IKER: Forholdet mellom merkostnaden og mereffekten i en helseøkonomisk analyse, der en sammenlikner to alternative behandlinger eller tiltak. Mereffekten er forskjellen i effekt mellom de to tiltakene. Merkostnaden er forskjellen i kostnader mellom tiltakene

Moderatemetogen kjemoterapi: Kjemoterapi som med middels sannsynlighet vil framkalle kvalme og oppkast.

Tilleggsmedikasjon ("Rescue treatment"): Andrelinjebehandling med antiemetika. Medisiner som gies når den første kvalmestillende medisinen svikter.

Total fase: Tidsperioden 0 til 120 timer etter kjemoterapi.

QALY: lik quality adjusted life year lik kvalitetsjustert leveår er et mål for de samlede helseeffekter, både økt levetid og forbedret livskvalitet. Den helserelaterte livskvaliteten verdsettes på en skala fra 0 (død) til 1 (perfect health). Et ekstra leveår i best tenkelige helse tilsvarer således én QALY. Det er et generisk mål som muliggjør sammenlikninger av ulike typer helseforbedringer på tvers av diagnoser.

Problemstilling

Klinikkssjef Per Urdahl, Medisinsk klinikk; Sykehuset Telemark HF har bedt Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten å gjennomgå dokumentasjonsgrunnlaget for sammenligning av palonosetron (Aloxi) med andre antiemetika av typen serotonin (5HT₃)-antagonister. Sammenligning skal utføres med hensyn på klinisk nytte og kostnad/effekt ved forebyggelse av kvalme og oppkast i forbindelse med kjemoterapi hos kreftpasienter.

Bakgrunnen for bestillingen var at en ønsket å sammenligne det nyeste og dyreste legemidlet innen denne gruppen, palonosetron med de andre kvalmestillende medisiner av typen serotonin (5HT₃)-antagonister med markedsføringstillatelse i Norge.

Denne kunnskapsoppsummeringen er tenkt brukt som et dokumentasjonsgrunnlag ved vurdering av om palonosetron skal tas i bruk ved Sykehuset i Telemark HF. Også andre helseforetak i Helse Sør har ønske om svar på denne problemstillingen.

Innledning

BAKGRUNN

Bruk av kjemoterapi hos kreftpasienter fører ofte til at pasientene får bivirkninger som kvalme og oppkast. Disse bivirkningene går under betegnelsen CINV (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting) (1). CINV blir vanligvis klassifisert som akutt eller forsinket, det er enighet om at den akutte fasen strekker seg fra 0-24 timer og den forsinkede fasen fra 24 timer- 4-7 døgn etter oppstart av kjemoterapien (1-5). Disse bivirkningene er meget vanlige og kommer ofte tidlig, men graden og tidsforløpet for den emetiske (kvalmefremkallende) virkningen varierer for de forskjellige kjemoterapiregimene. Problemet er størst ved høydosert intens kjemoterapi og øker ved kombinasjon av flere kjemoterapiregimer. Plagsomme kvalmereaksjoner kan også forekomme ved moderate doser (6). For å forebygge dette gis det antiemetiske legemidler. Det finnes ulike typer antiemetika, en gruppe antiemetika kalles serotonin (5HT₃)-antagonister. Innen denne gruppen er palonosetron (Aloxi) det nyeste og det dyreste legemidlet på det norske markedet. Det fikk markedsføringstillatelse i mars 2005 (7). Det finnes per protokolldato også to andre antiemetika av denne typen i Norge, ondansetron og tropisetron.

Sykehuset i Telemark HF ønsker en vurdering av dokumentasjonsgrunnlaget for palonosetron versus andre serotonin (5HT₃)-antagonister. Også andre helseforetak i Helse Sør har ønske om en vurdering av denne problemstillingen. De ønsker svar på sammenligningen av palonosetron med andre antiemetika av typen serotonin (5HT₃)-antagonister med hensyn på klinisk nytte og kostnad/effekt ved forebyggelse av kvalme og oppkast i forbindelse med kjemoterapi hos kreftpasienter.

Hensikten med denne rapporten er å gjøre en metodevurdering for å vurdere og sammenfatte dokumentasjonen. Metodevurderinger er systematiske oppsummeringer og vurderinger av tilgjengelig vitenskapelig litteratur om effekter av et tiltak. Litteraturgrunnlaget utgjøres av både primærstudier og systematiske oversikter. Metodevurderinger kan i tillegg, som i dette tilfellet, inneholde økonomiske analyser (8).

KJEMOTERAPI HOS KREFTPASIENTER

Denne rapporten har ikke som mål å klassifisere ulike typer kjemoterapi. Det som er av interesse for denne rapporten er de gastrointestinale bivirkninger som kvalme og oppkast som ofte er forbundet med denne type behandling. Cytostatika inndeles etter deres evne til å fremkalle kvalme og oppkast: høyemetogen, moderat emetogen, lav- eller minimalt emetogen kjemoterapi (3;6;9-11;11;12).

ANTIEMETIKA TIL FOREBYGGELSE AV KVALME OG OPPKAST I FORBINDELSE MED KJEMOTERAPI HOS KREFTPASIENTER

I løpet av de siste tjue årene har det blitt utviklet og markedsført en rekke legemidler til forebygging av kvalme og brekninger forårsaket av kjemoterapi. De vanligste brukte legemidlene er serotonin (5HT₃-antagonister, for eksempel ondansetron, tropisetron og palonosetron), dopaminantagonister (for eksempel metoklopramid), neurokininantagonister (for eksempel aprepitant), glukokortikosteroider (for eksempel deksametason), antipsykotika (for eksempel proklorperazin) og benzodiazepiner (har ingen egen antiemetisk effekt, mens gis ofte i kombinasjon med spesifikke antiemetika) (6).

Antiemetika er inndelt i kategorier etter høy og lav terapeutisk indeks, og de som gis som tilleggsmedisin. Det er tre typer antiemetika i klassen med høy terapeutisk indeks, disse er serotonin (5HT₃)-antagonister, kortikosteroider og neurokininantagonister (9).

Antiemetika av typen serotonin 5HT₃-antagonister med markedsføringstillatelse i Norge

Antiemetika klassifiseres i ATC-gruppe A04A, hvor serotonin (5HT₃)-antagonister er en undergruppe (A04AA). I gruppen serotonin (5HT₃)-antagonister er det per protokoll dato tre virkestoffer med markedsføringstillatelse i Norge: ondansetron, tropisetron og palonosetron. Disse virker ved å blokkerer 5HT₃-reseptorer på neuroner både i det perifere og sentrale nervesystemet. Palonosetron skiller seg fra de to første ved at det har lengre halveringstid (7;13), og at det kun finnes som injeksjonspreparat. Ondansetron finnes både som injeksjon, tabletter, mikstur, smeltetabletter og stikkpiller. Tropisetron finnes som injeksjon og kapsler. Palonosetron har blitt kalt annengenerasjons serotonin (5HT₃)-antagonist (14).

Alle de tre legemidlene har indikasjon som dekker forebygging av kvalme og brekninger forårsaket av kjemoterapi. For palonosetron er det spesifisert at det gjelder akutt behandling ved høyemetogen kjemoterapi. For moderat emetogen kjemoterapi er det ingen slik spesifisering med hensyn på faser (hhv akutt og forsinket). Det henvises for øvrig til de respektive preparatenes preparatomtaler (SPC) (7;15), samt gjeldene retningslinjer (3;9-12;16;17).

I *Legemiddelforbruket i Norge* (<http://www.legemiddelforbruk.no/>, fra 13.03.08) (18) fant vi de siste salgstallene fra 2006. Definerte døgndoser/1000 innbyggere/dag for antiemetika var 0,25. Av dette utgjorde serotonin (5HT3)-antagonister 0,23, det vil si 92 %, hvorav majoriteten (0,21) var ondansetronbruk. I 2006 var det ingen salgstall for palonosetron. Palonosetron fikk markedsføringstillatelse i 2005.

RETNINGSLINJER FOR BRUK

Internasjonale retningslinjer

Med hensyn på valget av mono- eller kombinasjonsbehandling (samt behandlingsvarighet) har flere nord-amerikanske og europeiske retningslinjer for forebygging av CINV (foreksempel ASCO 2006 (9), ESMO 2007 (10), MASCC 2007 (11) og NCCN 2008 (3)) anbefalt en rekke regimer med ulike kombinasjoner av anti-emetika. Disse regimene blir vanligvis klassifisert i henhold til det relative emotogene risikopotensialet for det administrerte kjemoterapeutiske legemidlet (høy, moderat, lav, minimal) samt i henhold til tidsperioden for risiko (akutt og/eller forsinket fase). Det ble i disse retningslinjene ikke stipulert om noen av serotonin (5HT3)-antagonistene ble foretrukket fremfor andre.

Norsk praksis

I Norge er antiemetisk behandling ved cytostatikaindusert kvalme beskrevet i Nasjonalt register for medikamentell kreftbehandling, oncolex (16;17), og i Legemiddelhandboka (6). Oncolex er anbefalinger fra eksperter ved Radiumhospitalet-Rikshospitalet Helseforetak. Det spesifiseres heller ikke her at en serotonin (5HT3)-antagonist foretrekkes fremfor en annen av denne typen, men det ser ut til at ondansetron er det som vanligvis gis først. Ondansetron har refusjon etter visse betingelser, palonosetron har ingen refusjon (7;15). Tabell 1 gir en oversikt over internasjonale og norske anbefalinger vedrørende antiemetisk behandling ved moderat og høyemetogen kjemoterapi i akutt (0-24 timer) og forsinket fase (24-120 timer).

Tabell 1. Oversikt over retningslinjer for type antiemetisk behandling ved moderat og høyemetogen kjemoterapi i akutt og forsinket faser

Retningslinjer→ Populasjon↓	Norsk: Oncolex 21.01.2008 (16;17)	NCCN* 2008 (3)	ESMO** 2007 (10)	MASCC*** 2007 (11)	ASCO**** 2006 (9)
Akutt fase, moderat kjemoterapi	Serotonin (5HT3)- antagonist + evt. kortikosteroid + evt. aprepitant	Serotonin (5HT3)- antagonist +kortikosteroid+ ±lorazepam	Serotonin (5HT3)- antagonist + kortikosteroid	Serotonin (5HT3)- antagonist + kortikosteroid	Serotonin (5HT3)- antagonist + kortikosteroid
Akutt fase, høyemetogen kjemoterapi	Serotonin (5HT3)- antagonist + kortikosteroid + evt. aprepitant	Serotonin (5HT3)- antagonist +aprepitant + kortikosteroid ±lorazepam	Serotonin (5HT3)- antagonist + kortikosteroid + aprepitant	Serotonin (5HT3)- antagonist + kortikosteroid + aprepitant	Serotonin (5HT3)- antagonist + kortikosteroid+ aprepitant
Forsinket fase, moderat kjemoterapi	Kortikosteroid eller aprepitant	Aprepitant ±kortikosteroid; eller kortikosteroid; eller serotonin (5HT3)- antagonist ±lorazepam	Kortikosteroid eller serotonin (5HT3)- antagonist	Kortikosteroid	Evt. kortikosteroid
Forsinket fase, høyemetogen kjemoterapi	Kortikosteroid+ evt. aprepitant. Alternativt: aprepitant + kortikosteroid + serotonin (5HT3)- antagonist	Aprepitant + kortikosteroid + ±lorazepam	Kortikosteroid + aprepitant	Kortikosteroid+ aprepitant	Kortikosteroid+ aprepitant

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) er en nord-amerikansk retningslinje, ESMO (European Society for Medical Oncology) er europeisk; MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) er en internasjonal retningslinje som inkluderer NCCN, ESMO, ASCO samt retningslinjer fra Afrika og Australia; ASCO (American Society of Clinical Oncology) er amerikansk.

De internasjonale retningslinjene nevner ulike antiemetika innen serotonin (5HT3)-antagonist gruppen (palonosetron, ondansetron, granisetron, dolasetron, tropisetron), men oppgir ingen preferanser. I de norske anbefalingene nevnes ondansetron, tropisetron og i ett tilfelle palonosetron. Aprepitant er et antiemetika av typen neurokininantagonist, og den eneste i denne gruppen med norsk markedsføringstillatelse. Der hvor type kortikosteroid er spesifisert er dette som oftest spesifisert som deksametason, dette gjelder for (NCCN, MASCC og ASCO). I de norske og i ESMO nevnes prednisolon og deksametason.

DOSERINGER

Palonosetron dosering

Det er kun en dose og et administrasjonsforslag for palonosetron: 0,25 mg gitt intravenøst som en enkel dose ca 30 minutter før oppstart av kjemoterapi. Preparatet gis kun som injeksjon, og iht preparatomtalen anbefales ikke gjentatt dosering av Aloxi innenfor en syv-dagers periode. Ingen av retningslinjene (3;9-12;16;17) omtaler bruk av Aloxi i forsinket fase. I henhold til preparatomtalen kan effekten av palonosetron ved forebygging av kvalme og oppkast induisert av høyemetogen kjemoterapi økes ved tillegg av et kortikosteroid gitt før kjemoterapi. Dette er i overensstemmelse med norske anbefalinger (eventuelt tillegg av kortikosteroid). Alle de internasjonale retningslinjene anbefaler imidlertid at serotonin (5HT₃)-antagonisten gis som kombinasjonsbehandling med et kortikosteroid (fortrinnsvis deksametason i en dose på 12 mg oral eller 8-20 mg i.v.).

Ondansetron dosering

Her er det mer variasjon i hva som oppgis som dose, dosetidspunkt og administrasjonsform. Den daglige dosen er i henhold til norske preparatomtaler fleksibel fra 8 mg til 32 mg (15). I henhold til preparatomtalene kan de fle(11)ste pasienter som får emetogen kjemoterapi behandles med 8 mg ondansetron gitt intravenøst før kjemoterapien, etterfulgt av 8 mg peroralt hver 12. time.

For pasienter på høyemetogen kjemoterapi har følgende doseringsregimer iht preparatomtaler (15) vist likeverdig effekt i løpet av de første 24 timer etter kjemoterapien: 8 mg intravenøs som engangsdose før kjemoterapien; 8 mg intravenøs før kjemoterapien etterfulgt av ytterligere 2 intravenøse doser på 8 mg med 2-4 timers mellomrom; 32 mg intravenøs som engangsdose før kjemoterapien. Videre anbefales det iht preparatomtalene at peroral administrering av ondansetron fortsettes i inntil 5 dager etter behandling for å beskytte mot forsinket eller forlenget emese etter de første 24 timene. For høyemetogen kjemoterapi kan effekten av ondansetron økes ytterligere ved å gi deksametason (20 mg i.v.) før kjemoterapien. Disse doseringsregimene for ondansetron fra preparatomtalene er i overensstemmelse med gjeldene retningslinjer, bortsett fra at ingen av retningslinjene-med unntak av de norske anbefalingene (16;17)– nevner bruk av en serotonin (5HT₃)-antagonist for pasienter på høyemetogen kjemoterapi i forsinket fase. Maksimumsdosen er imidlertid i akutfasen lavere i de fleste retningslinjer enn hva som er brukt i randomiserte kliniske studier (4); (5) og hva som er maksimumsdosering i henhold til preparatomtalene, det vil si maksimum 24 mg oralt (9;10;16;17) eller 8 mg (9;11;16;17)-16 mg intravenøst (11).

Deksametason dosering

For deksametason beskriver retningslinjene et valg mellom oral eller intravenøs administrasjon. Preparatomtalene for palonosetron og ondansetron (7;15) har tilsvarende tekster vedrørende tillegg av deksametason: Effekten av henholdsvis palonosetron/ondansetron kan økes ved tillegg av et kortikosteroid/deksametason før kjemoterapien/en enkel intravenøs dose med 20 mg deksametason. Her er preparatomtalene i overensstemmelse med retningslinjene for akutfasen, men preparatomtalene nevner ikke noe om bruk av kortikosteroider i forsinket fase.

KLINISKE UTFALLSMÅL

De aktuelle utfallsmålene i studier som omhandler forebygging av kvalme og oppkast i forbindelse med kjemoterapi hos kreftpasienter må inneholde hovedmålene, det vil si utfallsmål vedrørende kvalme og oppkast. Da risikoperioden for CINV hos personer som får moderat og høyemetogen kjemoterapi vanligvis varer i 4-7 dager er det rimelig at dette måles både i akutt og forsinket fase. Forbruk av ”rescue” medisin er også et relevant utfallsmål, likeledes pasientens egen opplevelse, samt mål for bivirkninger.

EMA (European Medicines Agency) har utarbeidet retningslinjer for klinisk utprøving av legemidler til forebyggelse av kvalme og oppkast assosiert med cancer kjemoterapi (1). Disse anbefaler at fullstendig kontroll (Complete Control =CC) eller respons (Respons = R) i løpet av de første 24 timene etter kjemoterapi eller for hele risikoperioden for eksempel 5 dager brukes som primært utfallsmål. Disse retningslinjene definerer CC som: Fravær av emesis og kvalme (eller kun mild); R som: ingen emesis eller ikke noe bruk av tilleggsmedikasjon. De foreslår også sekundære effektparametere. Vedrørende bivirkninger sier retningslinjene at det er vanskelig å definere sikkerhetsprofilen av et antiemetisk legemiddel når dette blir brukt samtidig med kjemoterapi. De valgte utfallsmål som ligger til grunn for denne rapporten gjenspeiler disse retningslinjene.

Metode

Arbeidet med denne rapporten er utført i en intern arbeidsgruppe. Arbeidet baserte seg på en prosjektplan som var godkjent av ledergruppen ved Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Legemiddelfirmaene som markedsfører de aktuelle medikamentene i Norge fikk mulighet til å gi tilbakemeldinger på prosjektplanen. Prosjektplanen har vært publisert på Kunnskapssenterets hjemmesider. Både protokoll og rapport har vært til fagfelleevaluering hos interne og eksterne fagfeller.

Rapporten består av en klinisk og en helseøkonomisk del. Det er laget en felles konklusjon og sammendrag for rapporten.

LITTERATURSØK

Vi søkte systematisk etter litteratur i følgende databaser:

- The Cochrane Library
- Medline
- Embase
- CINAHL (Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature)
- CRD (Centre for Reviews and Dissemination databases)
- HEED (Health Economic Evaluations Database)
- Clinical Evidence

Vi søkte etter systematiske oversikter (SR) eller enkeltstudier med randomisert kontrollert design (RCT). Søk vedrørende helseøkonomi var imidlertid ikke begrenset til SRer eller RCTer. Forskningsbibliotekar Sigrun Espelien Aasen planla og utførte samtlige søk 15.8.2007. Den fullstendige søkestrategien er vist i vedlegg 1 til denne rapporten. Det ble gjort et oppdateringssøk 29.4.2008.

INKLUSJONSKRITERIER

Populasjon: Kreftpasienter som mottar kjemoterapi.

Intervensjon: *Palonosetron* som monoterapi eller i kombinasjon med kortikosteroid.

Sammenligninger: Andre antiemetika av typen serotonin (5HT₃)-antagonister (ATC-gruppe A04AA) som per protokolldato har MT i Norge.

Dette er følgende preparater:

Ondansetron og *tropisetron*, som monoterapi eller i kombinasjon med et kortikosteroid.

Studiedesign: Systematiske oversikter som beskriver litteratursøk og kriterier for inklusjon og eksklusjon av studier
Enkeltstudier med randomisert kontrollert design

Utfall:

Utfallsmål for effekt

- Andel av pasientene som oppnår fullstendig respons (complete response) i løpet av de første 24 timer etter administrasjon av kjemoterapi. Fullstendig respons er definert som ingen emetisk episode og ikke noe bruk av tilleggsmedikasjon.
- Andel av pasientene som oppnår fullstendig respons i løpet av den forsinkede fasen 24-120 timer etter kjemoterapi.
- Andel av pasientene som oppnår fullstendig respons i løpet av den totale fasen 0-120 timer etter kjemoterapi.
- Andel av pasientene som oppnår fullstendig kontroll (complete control) i løpet av de første 24 timer etter administrasjon av kjemoterapi. Fullstendig kontroll er definert som ingen emetisk episode, ikke noe behov for tilleggsmedikasjon og ikke mer enn mild kvalme.
- Andel av pasientene som oppnår fullstendig kontroll i løpet av den forsinkede fasen 24-120 timer etter kjemoterapi.
- Andel av pasientene som oppnår fullstendig kontroll i løpet av den totale fasen 0-120 timer etter kjemoterapi.
- Antall av emetiske episoder daglig og kumulativt for 24-120 timer og 0-120 timers periode
- Tid til første emetiske episode
- Alvorlighetsgrad av kvalme
- Tid til administrering og behov for tilleggsmedikasjon
- Tid til behandlingssvikt (første emetiske episode eller første behov for tilleggsmedikasjon)
- Pasienttilfredshet
- Livskvalitet

Utfallsmål for sikkerhet:

- Andel av pasienter med bivirkninger (AEs).
- Andel med alvorlige bivirkninger

Utfallsmål spesielt for den helseøkonomiske analysen:

- Kostnad per kvalitetsjustert leveår
- Kostnad per kvalme eller oppkastepisode

Språk:

Engelskspråklige artikler, samt artikler med engelsk sammendrag. Skandinaviske artikler.

EKSLUSJONSKRITERIER

Studier med lav kvalitet etter kvalitetsvurdering ved sjekklister. Sjekklister finnes i vedlegg 2.

ARTIKKELUTVELGELSE

To prosjektmedarbeidere (EP og KKL) gikk gjennom alle unike titler identifisert i litteratursøket uavhengig av hverandre. Hvis én av prosjektmedarbeiderne vurderte en tittel som relevant, gikk artikkelen videre for vurdering av sammendrag. Uavhengige par vurderte også relevante sammendrag, og vi bestilte artikler i fulltekst for videre vurdering hvis prosjektmedarbeiderne var enige om at den var relevant eller var uenige om relevans.

Relevans ble vurdert i henhold til protokollens kriterier, det vil si randomiserte kontrollerte studier eller systematiske oversikter for de aktuelle stoffene, i overenstemmelse med de definerte inklusjons/eksklusjonskriteriene. Dernest vurderte to prosjektmedarbeidere (EP og KKL) uavhengig av hverandre fulltekstartiklene med hensyn på relevans. Relevans av fulltekstartiklene gikk her kun på protokollens kriterier.

KVALITETSVURDERING

Artikler som tilfredstilte kriterier for inklusjon ble kvalitetsvurdert før endelig inkludering. Kvalitetsvurderingen ble gjort av to personer uavhengig av hverandre. Sjekklisten som ble brukt til kvalitetsvurdering av de randomiserte kontrollerte studiene er vist i vedlegg 2. I henhold til denne listen defineres studiekvaliteten som høy, middels eller lav. Studier med lav kvalitet ble ekskludert.

Vi vurderte kvaliteten til hvert av utfallsmålene ved hjelp av GRADE (Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) (19). Graderingen går ut på å vurdere hvilken tillit vi har til resultatene ut fra den tilgjengelige dokumentasjonen. Vi vurderte fire kriterier for hvert utfallsmål i GRADE: studietype, studiekvalitet, konsistens (samsvar mellom studiene) og direktehet (hvor like studiedeltakerne, intervensjon og utfallsmål i de ulike studiene er i forhold til de personer, tiltak og utfallsmål vi egentlig skal studere). Vi beskriver ofte den samlede dokumentasjonen slik:

Høy kvalitet: Det er lite sannsynlig at videre forskning kommer til å endre vår tillit til resultatene

Middels kvalitet: Det er sannsynlig at videre forskning kommer til å ha en viktig innflytelse på vår tillit til resultatene og kan endre dem

Lav kvalitet: Det er svært sannsynlig at videre forskning kommer til å ha en viktig innflytelse på vår tillit til resultatene og vil endre dem

Svært lav kvalitet: Alle resultater er veldig usikre.

ANALYSE AV DE KLINISKE DATA

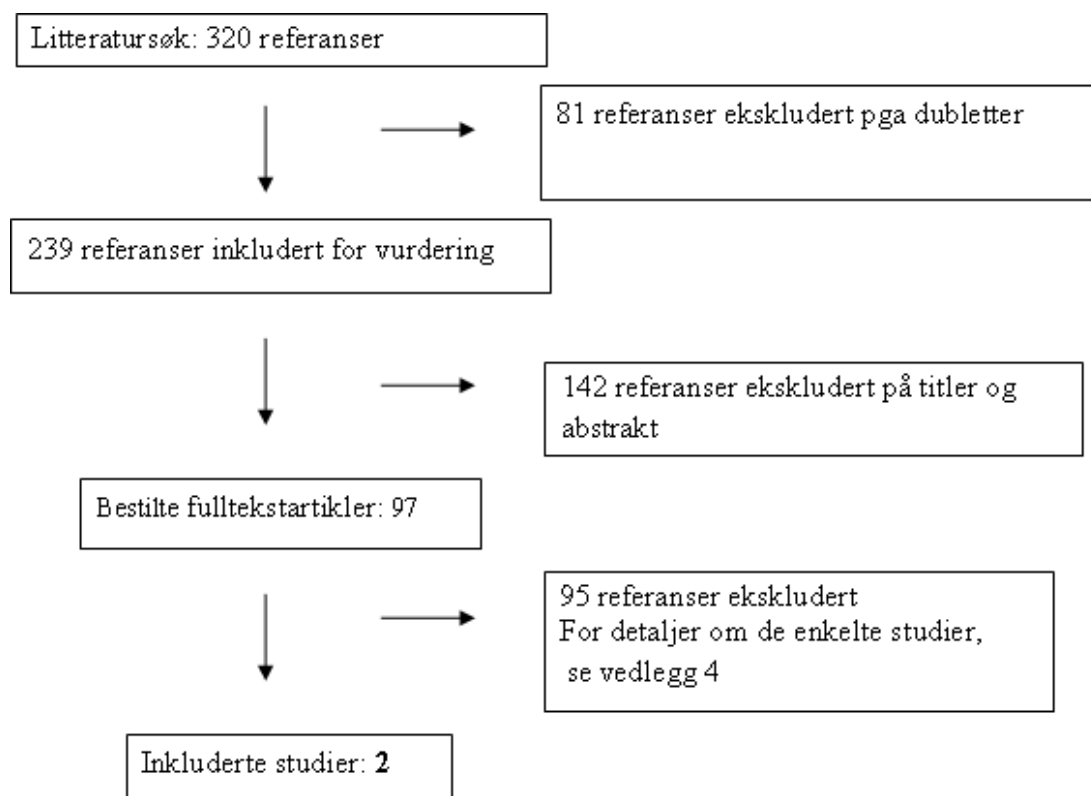
To personer i prosjektgruppen innhentet data fra artiklene og kvalitetssikret datainnsamlingen for hverandre. Vi vurderte de predefinerte utfallsmålene på grunnlag av randomiserte kontrollerte studier (RCTer) som sammenlignet palonosetron med aktuell komparator i den aktuelle pasientgruppen. Kvalitetsvurdering av de enkelte utfallsmål ble gjort ved hjelp av GRADE. Vi har for hvert enkelt utfallsmål for de respektive studiene gjort statistiske analyser basert på *Intention To Treat* (ITT) -populasjonene og beregnet risikoforhold (RR) med 95 % konfidensintervall og p-verdier basert på kji-kvadrat-testen. Det ble ikke funnet naturlig å slå sammen studier, dvs beregning av RR i meta-analyser (random effects) ble ikke gjort. Vi beregnet absolutt effekt, det vil si dersom en behandler 1000 pasienter med palonosetron istedenfor med ondansetron, hvor mange flere/færre vil da oppnå de ulike utfallsmålene. Vi oppsummerte resultatene for utfallsmålene i tabellform og som et beskrivende sammendrag. Full dataekstraksjon er presentert i evidenstabeller, vedlegg 4. For en detaljert beskrivelse av Kunnskapssenterets arbeidsform henviser vi til vår nettside: <http://www.kunnskapssenteret.no/Verkt%C3%B8y/2139.cms>

Resultat

KUNNSKAPSGRUNNLAGET

Vi søkte etter litteratur 15.8.2007 og identifiserte 239 referanser. Av disse ble 97 bestilt i fulltekst, og 95 ble ekskludert. Det var kun 2 artikler som var i overensstemmelse med protokollens inklusjonskriterier. Oppdateringssøket 29.4.2008 ga ingen ytterlige funn.

De 2 artiklene som ble inkludert var begge randomiserte kliniske studier. Vi fant ingen oversikter som omhandlet andre artikler enn disse to for den aktuelle problemstillingen. Innspill fra firmaene som markedsfører de to stoffene ga ingen ytterligere artikler. Flytskjema for søkeresultater og behandling av referansene er vist i figur 1.



Figur 1. Flytskjema over identifisert litteratur

De ekskluderte referansene etter fulltekstevaluering er listet i vedlegg 5 (Oversikt over ekskluderte studier) med begrunnelse for eksklusjon.

BESKRIVELSE AV INKLUDERTE STUDIER

Søket resulterte i to randomiserte, kontrollerte studier (RCT'er): Gralla et al 2003 (4) og Aapro et al 2006 (5) med henholdsvis 570 og 673 randomiserte pasienter. Begge studiene sammenlignet effekt og sikkerhet av en enkel intravenøs dose (0,25 mg eller 0,75 mg) av palonosetron med en enkel intravenøs dose av ondansetron for forebygging av kjemoterapiindusert kvalme og oppkast.

Vi vurderte begge studiene til middels kvalitet. Studiene har meget lik design. Det som skiller studiene er hvilken type emetogen kjemoterapi som ble gitt og hvorvidt det ble gitt kortikosteroid eller ikke i tillegg til behandlingen med en serotonin (5HT3)-antagonist. Gralla et al inkluderte pasienter som var planlagt for moderat emetogen kjemoterapi, og ingen av pasientene mottok forbehandling med kortikosteroider. Aapro et al inkluderte pasienter som var planlagt for høyemetogen kjemoterapi, og bruk av en enkel intravenøs dose av forebyggende kortikosteroid (deksametason) gitt 15 minutter før oppstart av kjemoterapien var tillatt etter utprøvende leges vurdering.

Tabell 2 gir en oversikt over studiekarakteristika som er ytterligere kommentert i teksten nedenfor og i evidensstabellene (vedlegg 3).

Tabell 2. Inkluderte studier for sammenligning av palonosetron (P) og ondansetron (O)

Studie / Studiekarakteristika	Gralla et al 2003 (4)	Aapro et al 2006 (5)
Studiekvalitet	Middels	Middels
Antall randomiserte pasienter (N)	570	673
Vanligste krefttype	Brystkraft (57 %), lungekraft (8 %), blærekraft (5 %), kolonkraft (4 %), rektalkraft (3 %), små-cellet lungekraft (3 %), magekraft (3 %)	Ovariekraft (ca 18 %) , lungekraft (ca 15 %) og Hodgkins sykdom (ca 8 %)
Type kjemoterapi	Moderat emetogen (cyklofosamid , doksorubicin, cisplatin, metotreksat, karboplatin)	Høyemetogen (cisplatin, cyklofosamid)
Studiemedisin (type og styrke)	Palonosetron 0,25 mg eller 0,75 mg i.v.	Palonosetron 0,25 mg eller 0,75 mg i.v.
Kontrollmedisin (type og styrke)	Ondansetron 32 mg i.v.	Ondansetron 32 mg i.v.
Tillegg av deksametason	Nei	Ja for 447 pasienter.
Primært utfallsmål	Andel av pasientene med fullstendig respons i akutt fasen.	Andel av pasientene med fullstendig respons i akutt fasen.
Sekundære utfallsmål	Se evidenstabeller (vedlegg 3)	Se evidenstabeller (vedlegg 3)
Behandlingstid	En enkel dose	En enkel dose
Oppfølgningstid, effekt	120 t (5 døgn)	120 t (5 døgn)
Oppfølgingstid, sikkerhet	15 dager, 30 for alvorlige bivirkninger	15 dager

Studiedesign

Begge studiene var randomiserte, stratifiserte, med aktiv kontroll, multisenter, dobbelt-blinde, *non-inferiority* fase III studier (4;5). Randomiseringsmetoden (Trial Line® interactive voice system) var imidlertid kun oppgitt i én av studiene (4). Randomiseringen var i begge studiene stratifiserte med hensyn på faktorer som er kjent for å kunne påvirke emetisk risiko. Aapro et al for bruk av deksametason, kjønn og tidligere behandling med kjemoterapi. Gralla et al stratifiserte tilsvarende, men uten å stratifisere for bruk av deksametason. Bruk av kortikosteroider var imidlertid et eksklusjonskriterium hos Gralla et al.

Begge studiene var multinasjonale. Gralla et al (4) ble utført ved 58 europeiske sentre (Tyskland, Italia, Storbritannia, Nederland og Russland); studien til Aapro et al (5) ble utført ved 76 sentre i Nord-Amerika og Europa.

Populasjon

Begge studiene (4;5) inkluderte kreftpasienter av begge kjønn ≥ 18 år med histologisk eller cytologisk bekreftet malign sykdom. Pasientene inkluderte både tidligere ubehandlede med kjemoterapi og tidligere behandlede med kjemoterapi. Pasientene

skulle ved tidligere kjemoterapi ha opplevd maksimum mild kvalme. Majoriten av pasientene i begge studiene var kaukasiske. Gralla-studien hadde en overvekt av kvinner (72,1 %), i Aapro-studien en svak overvekt av kvinner (ca 60 %). Aldersfordelingen var tilsvarende i de to studiene, og mellom gruppene (henholdsvis 56,1±11,7 år, 54,8±10,1 år og 55,3±10,8 år i palonosetron 0,25 mg, palonosetron 0,75 mg og ondansetron 32 mg gruppen i Gralla studien; og tilsvarende 53,4±13,7 år, 50,6±14,1 år og 50,9±14,2 år i Aapro studien).

Pasienter med kjent lever, nyre eller kardiovaskulær dysfunksjon ble inkludert etter utprøvers skjønn. Begge studiene ekskluderte pasienter med oppkast, brekninger eller kvalme iht National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria grad 2 eller 3 i løpet av 24 timer før kjemoterapien, pasienter med kramper som krevde antikonvulsiv behandling, pasienter planlagt for strålebehandling på dag 2-6, pasienter som hadde inntatt eller var planlagt å innta andre antiemetika enn studiemedisin de siste 24 timer før og inntil 5 dager etter kjemoterapibehandlingen. For det siste eksklusjonskriteriet var det imidlertid en forskjell mellom studiene ved at for Gralla et al, inkluderte dette eksklusjonskriteriet kortikosteroider, mens i studien til Aapro et al kunne pasientene – etter utprøvende leges skjønn - få et kortikosteroid (deksametason) i tillegg til serotonin (5HT3)-antagonisten.

Den viktigste forskjellen de to studiene i mellom lå i hvor emetogen kjemoterapi pasientene var planlagt til. Gralla et al (4) inkluderte pasienter som var planlagt for å motta moderat emetogen kjemoterapi. Aapro et al (5) inkluderte pasienter som var planlagt for å motta høyemetogen kjemoterapi. For pasientene i Aaprostudien var det også tillatt å gi lav til moderat emetogen kjemoterapi i løpet av dag 2-6 etter inntak av den høyemetogene behandlingen.

Alle de tre behandlingsarmene (av de totalt 563) i Gralla-studien var sammenlignbare med hensyn på type og dose av administrert kjemoterapeutisk middel. I Aapro-studien var alle de tre behandlingsarmene (av de totalt 667) sammenlignbare med hensyn på kjønn, tidligere kjemoterapibruk, sykdommer og samtidig medikamentbruk, samt deksametason bruk. Forebyggende dexametason ble gitt til 67,3 % av pasientene i hver av palonosetrongruppene og til 66,5 % av pasientene i ondansetron gruppen.

Intervensjon

I begge studiene: En enkel intravenøs dose av 0,25 mg eller 0,75 mg palonosetron gitt 30 minutter før oppstart av kjemoterapibehandlingen. I Aapro studien (5) fikk ca 2/3 av pasientene (447) i tillegg en enkel intravenøs dose av 20 mg deksametason 15 minutter før oppstart av kjemoterapien. Ingen av pasientene i Gralla (4) studien fikk deksametason.

Komparator

I begge studiene: En enkel intravenøs dose av 32 mg ondansetron gitt 30 minutter før den første kjemoterapidosen. I Aapro studien (5) fikk ca 2/3 av pasientene (447) i tillegg en enkel intravenøs dose av 20 mg deksametason 15 minutter før oppstart av kjemoterapien. Ingen av pasientene i Gralla studien fikk deksametason.

Tilleggsmedisin

Begge studiene hadde bruk av tilleggsmedikasjon som utfallsmål. Hva slags tilleggsmedikasjon som var tillatt er ikke spesifisert i noen av studiene. Imidlertid oppgis det i Gralla et al at metoklopramid var det vanligst brukte .

Utfallsmål

Begge studiene hadde de samme forhåndsdefinerte utfallsmål for effekt, bortsett fra at Aapro et al ikke hadde med pasienttilfredsstillelse målt ved visuell analog skala (begge hadde livskvalitet) og behov for tilleggsmedikasjon (kun tid til første administrering av tilleggsmedikasjon). Begge målte effektutfall over samme tidsperioder, det vil si i løpet av akutt fase (0-24 timer), i løpet av forsinket fase (24-120 timer) og i løpet av totale fase (0-120 timer), bortsett fra at Aapro studien ikke spesifiserte tidsperiode for registrering av antall emetiske episoder.

De forhåndsdefinerte primære og sekundære effektutfallsmålene i studiene samsvarer med denne rapportens utfallsmål (både med hensyn på typer og definisjoner) (jfr. *METODE*). Det ble imidlertid ikke rapportert effektresultater for alle de sekundære utfallsmålene. Dette gjaldt for: Fullstendig respons i akutt fase for pasienter i Gralla studien, samt pasienter med deksametason i Aaprostudien; i forsinket fase og totale fase for begge studiene. Videre mangler resultater i begge studiene for antall emetiske episoder daglig; alvorlighetsgrad av kvalme og pasienttilfredsstillelse. Videre er det mangelfulle resultater for utfallsmål som: Tid til første emetiske episode; tid til og behov for tilleggsmedikasjon; tid til behandlingssvikt og livskvalitet. For fullstendige detaljer over enkeltstudiene vises det til rvidenstabellene, vedlegg 3.

Begge studiene rapporterte bivirkninger over en 15 dagers periode. Begge målte EKG og gjorde laboratorieundersøkelser ca 24 timer og ca 1 uke etter administrering av studielegemiddel. En av studiene (4) rapporterte også alvorlige bivirkninger i opptil 30 dager, samt at det også ble tatt EKG 15 minutter etter administrasjon av studielegemidlet for en undergruppe av pasientene.

Begge studiene rapporterte på denne rapportens utfallsmål for sikkerhet: Andel av pasienter med bivirkninger (minst 1); samt andel av pasienter med alvorlige bivirkninger.

Ingen av studiene rapporterte helseøkonomiske utfallsmål.

Studievarighet

Behandlingstiden med utprøvningslegemiddel og kontroll var i begge studiene en enkel dose.

Den totale oppfølgingstiden for effekt var i begge studiene 120 timer, mao. 5 døgn etter administrasjon av kjemoterapien. Denne totale fasen var oppdelt i henholdsvis en akutt (0-24 timer) og en forsinket (24-120 timer) fase. Sikkerhet ble fulgt i 15 dager i begge studiene. Gralla rapporterte alvorlige bivirkninger over totalt 30 dager.

Analyse av data

Begge studiene var non-inferiority studier. Med non-inferiority design menes at studien er laget for å kunne vise at effekten av en behandling ikke er dårligere enn effekten av en aktiv kontroll innenfor en spesifisert margin (20). Begge studiene gjorde rede for de statistiske beregninger som var brukt for å beregne det nødvendige pasientantallet gitt dette designet.

I Aapro var et al studien delt slik at resultatene ble gjort opp i to grupper: en totalgruppe som inkluderte alle pasientene og en subgruppe. Totalgruppen bestod av alle pasientene uavhengig om de hadde fått/ikke fått deksametason i tillegg til henholdsvis palonosetron eller ondansetron. Subgruppen bestod av de som hadde fått deksametason i tillegg til henholdsvis palonosetron og ondansetron. Subgruppen utgjorde 447 av de 673 randomiserte pasientene (66,4 %).

Begge studiene lider under to problemer vedrørende analyseringen av data. 1) Feil bruk av ITT (Intention to treat) begrepet. I begge studiene oppgis resultatene som om de var baserte på ITT populasjonen (ITT). I begge tilfeller er dette imidlertid ikke med utgangspunkt i antall randomiserte pasienter. Den populasjonen de begge kaller ITT er de pasientene som var evaluerbare for henholdsvis effekt og sikkerhet. 2) Det er mangelfull redegjørelse for de pasientene som utgjør forskjellen mellom antall randomiserte og antall evaluerbare. Tabell 3 gir en oversikt over pasientregnskapet i de to studiene.

Tabell 3. Pasientregnskapet presentert i de inkluderte studiene

Studie / Antall pasienter	Gralla et al 2003 (4)	Aapro et al 2006 (5)
Randomisert	570	673
Evaluerbare for effekt	563 (7 av de 570 mottok ikke studiemedisin)	667 (6 pasienter som hadde fått studiemedisin ble ekskludert. Alle fra ett diskvalifisert senter)
Evaluerbare for sikkerhet	562 (det ble ikke oppgitt hvorfor dette avviker fra antall for effektevaluering)	673
Frafall fra studien	Totalt 13: 7 som ikke fikk studiemedisin, 1 som ikke ble evaluert for sikkerhet, og ytterligere 5 (1 i 0,25 mg palonosetron (P) gruppen (pasientens beslutning); 2 i 0,75 mg P-gruppen (1 pasientens beslutning og 1 ikke-alvorlig AEs); 2 i ondansetron (O) gruppen (1 pasientens beslutning, 1 SAEs)).	6 fra et diskvalifisert senter

Gralla-studien oppga ikke hvor mange som var randomiserte i hver gruppe. Av de 563 evaluerbare for effekt var det henholdsvis 189, 189 og 185 i 0,25 mg palonosetrongruppen, 0,75 mg palonosetrongruppen og 32 mg ondansetrongruppen. Tilsvarende fordeling for de 562 evaluerbare for sikkerhet var henholdsvis 187, 188 og 187.

Aapro studien oppga resultatene for en totalgruppe (uavhengig om de fikk deksametason i tillegg eller ikke) og en subgruppe (de som fikk deksametason i tillegg).

Aapro studien oppga hvor mange pasienter som totalt ble randomisert til hver gruppe, henholdsvis 225, 225 og 223 i 0,25 mg palonosetrongruppen, 0,75 mg palonosetrongruppen og 32 mg ondansetrongruppen. Av de 667 som totalt var evaluerbare for effekt var det henholdsvis 223, 223 og 221 i de respektive gruppene. Alle de randomiserte ble evaluert for sikkerhet. Sikkerhetsdata ble presentert kun for den totale gruppen. Subgruppen bestod av 447 pasienter med henholdsvis 150, 150 og 147 i de respektive gruppene.

Studiekvalitet

Kvaliteten på begge studiene ble vurdert til middels. Det som trakk ned fra høy til middels var for begge studiene: "Mangelfull oppfølging av pasientene". Dette er kommentert nærmere over (Analyser av data). Videre så oppgir ikke Aapro studien hvilken randomiseringsmetode som er brukt. På tross av denne forskjellen har vi valgt å gi begge studiene middels kvalitet.

Studiepopulasjon

ITT populasjonen

Alle resultater som presenteres i dette avsnittet, i evidensstabellene, konklusjon, diskusjon og i oppsummering er de resultater som baserer seg på den virkelige ITT (Intention To Treat) populasjonen. Dette er regnet ut som vist i dette eksemplet: Henviser til tabell 2 i Aapro et al, fullstendig respons for 0,25 mg palonosetron i akuttfasen. Her var det oppgitt en andel på 59,2 %. Denne var imidlertid basert på 223 pasienter og ikke på de 225 som ble randomisert til denne gruppen. Dersom vi tar de antall randomiserte som utgangspunkt blir andelen med fullstendig respons 58,7 %. I Gralla studien måtte vi anta (fordelingen var ikke oppgitt) at de 570 pasientene randomisert var likt fordelt med 190 pasienter i hver gruppe.

Pasientpopulasjoner vurdert

Vi ønsket å evaluere og analysere pasientpopulasjonene som 1) fikk serotonin (5HT3)-antagonisten som monoterapi, 2) som fikk et kortikosteroid i tillegg til serotonin (5HT3)-antagonisten. Dette fordi dette er i overensstemmelse med bruk i henhold til norske preparatomtaler (7;15) og norske (16;17) og internasjonale retningslinjer (3;9-11). For Aaprostudien kunne vi beregne resultatene for gruppen på monoterapi i de tilfeller der det var oppgitt resultater både for totalgruppen og for gruppen som fikk deksametason i tillegg. Randomiseringen av pasientene i denne studien var stratifisert mhp tillegg av deksametason eller ikke.

Doser

Vi ønsket å evaluere og analysere pasientpopulasjonene som fikk 0,25 mg palonosetron og de som fikk 32 mg ondansetron. Vi utelot 0,75 mg palonosetron da dette ikke er godkjent dosering. 0,25 mg palonosetron er den godkjente dosen (7) og også den dosen som i henhold til utprøver er i bruk. 32 mg gitt som en intravenøs engangsdose ligger innenfor godkjent dosering (7).

Antall pasienter i resultattabellene

Gralla studien hadde totalt 570 pasienter randomisert som vi antok var likt fordelt på de tre grupper: Palonosetron 0,25 mg, palonosetron 0,75 mg og ondansetron 32 mg. Vi inkluderte kun 0,25 mg palonosetron (godkjent dose) og 32 mg ondansetron. Det vil si at det er 380 pasienter inkludert i våre tabeller nedenfor.

Aapro-studien hadde totalt 673 pasienter randomisert, fordelt på tre grupper: Palonosetron 0,25 mg (n=225), palonosetron 0,75 mg (n=225) og ondansetron 32 mg (n=223). I substudien totalt 447 fordelt med hhv 150, 150 og 147. Vi inkluderte kun 0,25 mg palonosetron (godkjent dose) og 32 mg ondansetron. Det vil si dette utgjør 151 i gruppen uten tillegg av deksametason og 297 i gruppen som fikk deksametason i tillegg.

Metaanalyser

Da begge studiene inkluderte pasienter som fikk serotonin (5HT3)-antagonisten uten tillegg av deksametason ønsket vi å undersøke om det var egnet å gjøre metaanalyser for de respektive utfallsmålene i de to studiene. Da de to studiene inkluderte ulike pasientpopulasjoner (behandlet hhv med moderat og høyemetogen

kjemoterapi), var vi på forhånd usikre på om metaanalyser var en egnet metode her. Da vi allikevel valgte å forsøke var dette basert på at palonosetron har godkjent indikasjon for forebygging av kvalme og oppkast forbundet både med moderat og høyemetogen kjemoterapi.

Resultatene fra metaanalyse viste imidlertid for alle effektutfallsmålene at metaanalyser ikke var egnet. I^2 var i alle tilfellene $>50\%$, og $p \leq 0,1$, som begge er indikatorer som tyder på heterogenitet mellom studiene. For sikkerhetsdata (andel av pasienter med minst en bivirkning) ble det imidlertid ikke funnet en slik heterogenitet mellom studiene og det ble gjort metaanalyser. De respektive resultatene fra metaanalysene kan sees i vedlegg 5.

Dataanalyser

Vi har gjort statistiske analyser basert på ITT -populasjonene for hvert enkelt utfallsmål for de respektive studiene og beregnet risikorasioer (RR) med 95 % konfidensintervall og p-verdier basert på kji-kvadrat-testen. De respektive resultater er presentert i tabellene nedenfor. Der hvor det er signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene er dette markert med fete bokstaver. Videre er det beregnet absolutt effekt, det vil si dersom en behandler 1000 pasienter med palonosetron istedenfor med ondansetron, hvor mange flere/færre vil da oppnå de ulike utfallsmålene. Dette kan sees av vedlegg 5 og 6, samt at tallet er oppgitt under hvert enkelt utfallsmål.

GRADE

Vi utførte GRADE analyser på de forhåndsdefinerte utfallsmål (både primære og sekundære) hvor det forelå resultatdata. Da metaanalyser ikke var egnet ble GRADE utført for de spesifikke utfallsmålene separat for de to studiene. For detaljer vedrørende gradering av de spesifikke utfallsmålene, se tabellene under *Effekt* og *Sikkerhet* nedenfor, samt vedlegg 6.

EFFEKT

Primært utfallsmål

Andel av pasientene som oppnår fullstendig respons i løpet av de første 24 timer (akutt fase) etter administrasjon av kjemoterapi.

For pasienter som fikk moderat emetogen kjemoterapi og hvor serotonin (5HT3)-antagonist ble gitt uten tillegg av deksametason ga palonosetron gir trolig høyere andel pasienter med fullstendig respons enn ondansetron i akutt fase.

For pasienter som fikk høyemetogen kjemoterapi og hvor serotonin (5HT3)-antagonistene ble gitt uten tillegg av deksametason er det mulig at omtrent lik andel av pasientene oppnår fullstendig respons i akutt fase enten de fikk palonosetron eller ondansetron.

For pasienter som fikk høyemetogen kjemoterapi og hvor serotonin (5HT3)-antagonistene ble gitt med tillegg av deksametason oppnår trolig omtrent like stor andel av pasientene fullstendig respons i akutt fasen enten de får palonosetron + deksametason eller ondansetron + deksametason. Resultatene kan sees i tabell 4 nedenfor.

Tabell 4. Andel av pasientene med fullstendig respons i akutt fase

Type kjemoterapi mhp emetogen effekt (studie)	Antall pasienter (antall studier)	Palonosetron (0,25 mg) n/N (%)	I favør av	Ondansetron (32 mg) n/N (%)	Relativ risiko (random) 95 % CI (p-verdi)	Absolutt effekt	Kvalitet
Moderat emetogen kjemoterapi, uten tillegg av deksametason (Gralla et al 2003) (4)	380 (1)	153/190 (80,5 %)	←	127/190 (66,8 %)	1,20 (1,07, 1,36) (p=0,0025)	134 flere per 1000	Middels
Høyemetogen kjemoterapi, uten tillegg av deksametason (Aapro et al 2006) (5)	151 (1)	35/75 (46,7 %)	↔	44/76 (57,9 %)	0,81 (0,59, 1,10) (p=0,17)	Ingen signifikant forskjell	Lav
Høyemetogen kjemoterapi, med tillegg av deksametason (Aapro et al 2006) (5)	297 (1)	97/150 (64,7 %)	↔	82/147 (55,8 %)	1,16 (0,96, 1,40) (p=0,12)	Ingen signifikant forskjell	Middels

n= antall pasienter som oppnådde utfallsmålet. N= antall pasienter som ble randomisert. Pilene indikerer i hvilken retning, om noen, behandlingen er i favør av.

Sekundære utfallsmål

Andel av pasientene som oppnår fullstendig respons i løpet av den forsinkede fasen (24-120 timer) og den totale fasen (0-120 timer) etter kjemoterapi.

Resultatene for forsinket og total fase samsvarer med resultatene fra akutt fase, dvs:

For pasienter som fikk moderat emetogen kjemoterapi og hvor serotonin (5HT3)-antagonist ble gitt uten tillegg av deksametason gir palonosetron gir trolig høyere andel pasienter med fullstendig respons enn ondansetron også i forsinket fase og total fase.

For pasienter som fikk høyemetogen kjemoterapi og hvor serotonin (5HT3)-antagonistene ble gitt uten tillegg av deksametason er det mulig at omtrent lik andel av pasientene oppnår fullstendig respons også i forsinket og total fase enten de fikk palonosetron eller ondansetron.

For pasienter som fikk høyemetogen kjemoterapi og hvor serotonin (5HT3)-antagonistene ble gitt med tillegg av deksametason oppnår muligens en høyere andel av pasientene fullstendig respons både i forsinket og total fase enten de får palonosetron + deksametason eller ondansetron + deksametason. Resultatene er vist i tabellene 5 og 6 nedenfor.

Tabell 5. Andel av pasientene med fullstendig respons i forsinket fase

Type kjemoterapi mhp emetogen effekt (studie)	Antall pasienter (antall studier)	Palonosetron (0,25 mg) n/N (%)	I favør av	Ondansetron (32 mg) n/N (%)	Relativ risiko (random) 95 % CI (p-verdi)	Absolutt effekt	Kvalitet
Moderat emetogen kjemoterapi, uten tillegg av deksametason (Gralla et al 2003) (4)	380 (1)	140/190 (73,7 %)	←	102/190 (53,7 %)	1,37 (1,17, 1,61) (p= 0,00005)	199 flere per 1000	Middels
Høyemetogen kjemoterapi, uten tillegg av deksametason (Aapro et al 2006) (5)	151 (1)	38/75 (50,7 %)	↔	44/76 (57,9 %)	0,88 (0,65, 1,17) (p=0,37)	Ingen signifikant forskjell	Lav
Høyemetogen kjemoterapi, med tillegg av deksametason (Aapro et al 2006) (5)	297 (1)	63/150 (42,0 %)	←	42/147 (28,6 %)	1,47 (1,07, 2,02) (p= 0,016)	134 flere per 1000	Lav

n= antall pasienter som oppnådde utfallsmålet. N= antall pasienter som ble randomisert.
Pilene indikerer i hvilken retning, om noen, behandlingen er i favør av.

Tabell 6. Andel av pasientene med fullstendig respons i totale fase

Type kjemoterapi mhp emetogen effekt (studie)	Antall pasienter (antall studier)	Palonsetron (0,25 mg) n/N (%)	I favør av	Ondansetron (32 mg) n/N (%)	Relativ risiko (random) 95 % CI (p-verdi)	Absolutt effekt	Kvalitet
Moderat emetogen kjemoterapi, uten tillegg av deksametason (Gralla et al 2003) (4)	380 (1)	131/190 (68,9 %)	←	93/190 (48,9 %)	1,41 (1,18, 1,68) (p= 0,00007)	200 flere per 1000	Middels
Høyemetogen kjemoterapi, uten tillegg av deksametason (Aapro et al 2006) (5)	151 (1)	30/75 (40,0 %)	↔	36/76 (47,4 %)	0,84 (0,59, 1,22) (p=0,36)	Ingen signifika nt forskjell	Lav
Høyemetogen kjemoterapi, med tillegg av deksametason (Aapro et al 2006) (5)	297 (1)	61/150 (40,7 %)	←	37/147 (25,2 %)	1,62 (1,15, 2,27) (p= 0,0045)	156 flere per 1000	Lav

n= antall pasienter som oppnådde utfallsmålet. N= antall pasienter som ble randomisert.
Pilene indikerer i hvilken retning, om noen, behandlingen er i favør av.

Andel av pasientene som oppnår fullstendig kontroll i akutte fase, forsinket fase og totale fase etter administrasjon av kjemoterapi.

Ingen av de to artiklene oppga resultater for 0,25 mg palonosetron versus 32 mg ondansetron i de aktuelle populasjoner, for noen av fasene.

Antall av emetiske episoder daglig og kumulativt for 24-120 timer og 0-120 timers periode.

Ingen av de to artiklene oppga resultater for 0,25 mg palonosetron versus 32 mg ondansetron i de aktuelle populasjoner. Det som var oppgitt var kun p-verdier og ikke bakgrunnstallene (Gralla et al) (4). P-verdiene var dessuten ikke basert på den virkelige ITT populasjonen.

Tid til første emetiske episode

Ingen av de to artiklene oppga resultater for 0,25 mg palonosetron versus 32 mg ondansetron i de aktuelle populasjoner for noen av fasene. Det som var oppgitt var resultater for hele gruppen samlet i Aapro et al (5). Her har vi imidlertid ingen tall for den virkelige ITT-populasjonen.

Alvorlighetsgrad av kvalme

Ingen av de to artiklene oppga resultater for 0,25 mg palonosetron versus 32 mg ondansetron i de aktuelle populasjoner for noen av fasene.

Tid til administrering og behov for tilleggsmedikasjon

Tid til administrering:

Ingen av de to artiklene oppga resultater for 0,25 mg palonosetron versus 32 mg ondansetron i de aktuelle populasjoner for noen av fasene.

Andel av pasientene med behov for tilleggsmedikasjon:

Her er det kun oppgitt tall for forsinket og total fase for *pasientene med moderat emetogen kjemoterapi, uten tillegg av deksametason* som viser at det er mulig omtrent lik andel av pasientene har behov for tilleggsmedisin både i forsinket og total fase enten de fikk palonosetron eller ondansetron.

Resultatene sees i tabell 7 og 8.

Tabell 7. Andel av pasientene med behov for tilleggsmedikasjon i forsinket fase

Type kjemoterapi mhp emetogen effekt (studie)	Antall pasienter (antall studier)	Palonosetron (0,25 mg) n/N (%)	I favør av	Ondansetron (32 mg) n/N (%)	Relativ risiko (random) 95 % CI (p-verdi)	Absolutt effekt	Kvalitet
Moderat emetogen kjemoterapi, uten tillegg av deksametason (Gralla et al 2003) (4)	380 (1)	30/190 (15,8 %)	↔	45/190 (23,7 %)	0,67 (0,44, 1,01) (p=0,053)	Ingen signifikant forskjell	Lav

n= antall pasienter som oppnådde utfallsmålet. N= antall pasienter som ble randomisert. Pilen indikerer at det ikke er noen signifikant forskjell mellom behandlingene.

Tabell 8. Andel av pasientene med behov for *tilleggsmedikasjon* i totale fase

Type kjemoterapi mhp emetogen effekt (studie)	Antall pasienter (antall studier)	Palonosetron (0,25 mg) n/N (%)	I favør av	Ondansetron (32 mg) n/N (%)	Relativ risiko (random) 95 % CI (p-verdi)	Absolutt effekt	Kvalitet
Moderat emetogen kjemoterapi, uten tillegg av deksametason (Gralla et al 2003) (4)	380 (1)	35/190 (18,4 %)	↔	50/190 (26,3 %)	0,70 (0,48, 1,03) (p=0,06 5)	Ingen signifikant forskjell	Lav

n= antall pasienter som oppnådde utfallsmålet. N= antall pasienter som ble randomisert. Pilen indikerer at det ikke er noen signifikant forskjell mellom behandlingene.

Tid til behandlingssvikt (første emetiske episode eller første behov for tilleggsmedikasjon)

Gralla et al (4):

Pasienter som fikk moderat emetogen kjemoterapi uten deksametason i tillegg:

Det oppgis kun resultater for første fjerdedelen av pasientene på 0,25 mg palonosetron. Basert på denne fjerdedelen var det rapportert lengre tid til behandlingssvikt i palonosetrongruppen enn i ondansetrongruppen henholdsvis 46,5 og 19,5 timer, $p < 0,001$. Disse resultatene er imidlertid ikke basert på den virkelige ITT- populasjonen.

Aapro et al (5):

Pasienter som fikk høyemetogen kjemoterapi uten deksametason i tillegg:

Ikke mulig å beregne da de ikke oppgir for totalgruppen.

Pasienter som fikk høyemetogen kjemoterapi med deksametason i tillegg:

Pasienter som fikk palonosetron hadde signifikant ($p=0,032$) lengre tid til behandlingssvikt enn de som fikk ondansetron, henholdsvis 48,2 vs 27,4 timer.

Pasienttilfredshet

Ingen av de to artiklene oppga resultater for 0,25 mg palonosetron versus 32 mg ondansetron i de aktuelle populasjoner.

Livskvalitet

Her er det kun resultater fra pasientgruppen i Aapro studien (5). Resultater gis bare for pasienter som fikk høyemetogen kjemoterapi med deksametason i tillegg og kun for akutt og forsinket fase (her 24-96 timer). Resultatene oppgis som andel (%) av pasientene som rapporterer NIDL (score > 6 på en 7 punkts FLIE skala). NIDL står for *No impact of CINV on daily life*. FLIE står for *Functional Living Index-Emesis*. Resultatene viser at:

Palonosetron + deksametason trolig gir en litt høyere andel pasienter med ingen påvirkning av dagliglivet pga oppkast i akutt fase enn ondansetron + deksametason. Det synes ikke å være en slik forskjell i forsinket fase.

Omtrent like store andeler av pasientene får trolig ingen påvirkninger av dagliglivet pga kvalme eller på grunn av kombinert kvalme og oppkast både i akutt og forsinket fase enten de fikk palonosetron + deksametason eller ondansetron + deksametason. Resultatene ses i tabellene 9 og 10.

Tabell 9. Andel av pasienter på høyemetogen kjemoterapi med tillegg av deksametason med ingen påvirkning av dagliglivet (NIDL) i akutt fase

Type påvirkning av dagliglivet (studie)	Antall pasienter (antall studier)	Palonosetron (0,25 mg) n/N (%)	I favør av	Ondansetron (32 mg) n/N (%)	Relativ risiko (random) 95 % CI	Absolutt effekt	Kvalitet
Kvalme (Aapro et al 2006) (5)	297 (1)	111/150 (74 %)*	↔	97/147 (66 %)	1,12 (0,97, 1,30)	Ingen signifikant forskjell	Middels
Oppkast (Aapro et al 2006) (5)	297 (1)	122/150 (81 %)	←	104/147 (71 %)	1,15 (1,01, 1,31)	106 flere per 1000	Middels
Kombinert kvalme og oppkast (Aapro et al 2006) (5)	297 (1)	117/150 (78 %)	↔	100/147 (68 %)	1,15 (1,00- 1,32)	Ingen signifikant forskjell	Middels

n= antall pasienter som oppnådde utfallsmålet. N= antall pasienter som ble randomisert.

Pilene indikerer i hvilken retning, om noen, behandlingen er i favør av.

*Prosentandel er oppgitt uten desimal, da dette var i henhold til artikkelens nøyaktighet.

Tabell 10. Andel av pasienter på høyemetogen kjemoterapi med tillegg av deksametason med ingen påvirkning av dagliglivet (NIDL) i forsinket fase (her 24-96 timer)

Type kjemoterapi mhp emetogen effekt (studie)	Antall pasienter (antall studier)	Palonsetron (0,25 mg) n/N (%)	I favør av	Ondansetron (32 mg) n/N (%)	Relativ risiko (random) 95 % CI (p-verdi)	Absolutt effekt	Kvalitet
Kvalme (Aapro et al 2006) (5)	297 (1)	83/150 (55 %)*	↔	68/147 (42 %)	1,20 (0,95, 1,50)	Ingen signifikant forskjell	lav
Oppkast (Aapro et al 2006) (5)	297 (1)	101/150 (67 %)	↔	97/147 (66 %)	1,02 (0,87, 1,20)	Ingen signifikant forskjell	Middels
Kombinert kvalme og oppkast (Aapro et al 2006) (5)	297 (1)	89/150 (59 %)	↔	76/147 (52 %)	1,15 (0,94, 1,41)	Ingen signifikant forskjell	Middels

n= antall pasienter som oppnådde utfallsmålet. N= antall pasienter som ble randomisert.

Pilene indikerer i hvilken retning, om noen, behandlingen er i favør av.

*Prosentandel er oppgitt uten desimal, da dette var i henhold til artikkelens nøyaktighet.

SIKKERHET

Andel av pasienter med bivirkninger (AEs)

Sikkerhetsdata er i begge studiene basert på totalpopulasjonen, dvs uavhengig av om de får tillegg av deksametason eller ikke. Bivirkninger ble rapportert over 15 dager i begge studiene (alvorlige bivirkninger over 30 dager i studien med pasienter som fikk moderat emetogen kjemoterapi).

Resultatene fra begge studiene viser at omtrent like stor andel av pasientene trolig får minst en bivirkning enten de får palonsetron eller ondasetron. Ingen av de rapporterte alvorlige bivirkninger ble i artikkelene vurdert til å være relaterte eller mulig relaterte til studielegemidlene.

Resultatene sees i tabell 11.

Tabell 11. Andel av pasientene med minst en bivirkning

Type kjemoterapi mhp emetogen effekt (studie)	Antall pasienter (antall studier)	Palonsetron (0,25 mg) n/N (%)	I favør av	Ondansetron (32 mg) n/N (%)	Relativ risiko (random) 95 % CI (p-verdi)	Absolutt effekt	Kvalitet
Moderat emetogen kjemoterapi, uten tillegg av deksametason (Gralla et al 2003) (4)	380 (1)	114/190 (60,0 %)	↔	120/190 (63,2 %)	0,95 (0,81, 1,11) (p=0,53)	Ingen forskjell	Middels
Høyemetogen kjemoterapi, total populasjon (det vil si med og uten tillegg av deksametason (Aapro et al 2006) (5)	151 (1)	162/225 (40,0 %)	↔	163/223 (47,4 %)	0,99 (0,88, 1,10) (p=0,80)	Ingen forskjell	Middels

n= antall pasienter som oppnådde utfallsmålet. N= antall pasienter som ble randomisert.

Andel med alvorlige bivirkninger

I Gralla studien (4) var det totalt 15 pasienter (fem i hver gruppe) som opplevde alvorlige bivirkninger. Alle alvorlige bivirkninger var vurdert til ikke å være relatert eller ikke sannsynlig relatert til noen av studielegemidlene.

I Aapro studien (5) var forekomsten og varighet av alvorlige bivirkninger lav og tilsvarende mellom gruppene. I henhold til artiklene var alle de alvorlige bivirkninger vurdert til ikke å være relatert eller ikke sannsynlig relatert til noen av studielegemidlene.

Helseøkonomi

INNLEDNING

Vi har blitt bedt om å beregne kostnadseffektiviteten av palonosetron sammenlignet med ondansetron ved behandling av kvalme og oppkast induisert av kjemoterapi. Om palonosetron er kostnadseffektivt eller ei vurderes i forhold til om merkostnaden av palonosetron i forhold til ondansetron står i et rimelig forhold til mereffekten. Vi ser på dette fordi det er et hjelpemiddel når beslutninger skal tas om valg mellom ulike behandlingsalternativer.

I prioriteringsbeslutninger skal man i følge prioriteringsforskrifter (21-23) legge vekt på sykdommens alvorlighet, effekten av tiltaket og om kostnaden ved tiltaket står i et rimelig forhold til effekten. Det første spørsmålet er det ikke opp til oss å vurdere. Det andre er diskutert i første del av denne rapporten og det er kun det tredje vi skal se på her.

Hva som er et rimelig forhold mellom hva noe koster og effekten av det blir i siste instans opp til beslutningstaker å vurdere. Det kommer blant annet an på hvor mye beslutningstaker er villig til å betale for å oppnå en bestemt effekt, for eksempel et kvalitetsjustert leveår eller en ekstra fullstendig respons (definert under). For beslutningstakere som legger vekt på rettferdighetskriterier, vil sykdommens alvorlighetsgrad normalt påvirke betalingsvilligheten per QALY. Det finnes per dags dato ingen offisiell grense i Norge for hvor mye samfunnet er villig til å betale per QALY.

For å gjøre analysen har vi laget en modellbasert kostnad-effektstudie basert på publisert litteratur. I en kostnad-effektstudie sammenligner man kostnader og effekter av ulike medisinske teknologier eller legemidler. Effekt i vår modell måles som kvalitetsjusterte leveår (QALY: quality adjusted life years) og som fullstendig respons over en fem dagers kjemoterapisyklus. En QALY er et leveår som har blitt kvalitetsjustert med en vekt mellom 0 og 1. 0 tilsvarer død, mens 1 representerer perfekt helse. Fullstendig respons er definert som ingen emetisk episode (ingen kvalme eller oppkast) og ikke behov for tilleggsmedisin.

Vi har valgt fullstendig respons som endepunkt fordi det er et primært endepunkt i de kliniske studiene. QALY er valgt fordi det er velegnet når man skal sammenligne ulike behandlingsregimer, også på tvers av sykdomsgrenser, og prioritere mellom disse.

Kostnadene i vår modell er beregnet ut i fra et utvidet helsetjenesteperspektiv. Dette betyr at vi har inkludert kostnader for helsetjenesten og pasientenes utgifter til

egenandeler på medisiner og på poliklinikkbesøk. Det kunne også vært aktuelt å inkludere en analyse basert på samfunnets perspektiv, men dette har ikke vært mulig på grunn av manglende datagrunnlag. Vårt oppdrag er å se på merkostnader og mereffekter ved palonosetron sammenlignet med ondansetron. Vi fokuserer derfor på de ekstra kostnadene som oppstår ved å velge palonosetron og ikke på de kostnader som er felles for de to behandlingsregimene.

Hvor mye merkostnaden av palonosetron er i forhold til mereffekten kan uttrykkes som en inkrementell kostnad effekt ratio (IKER). Det er denne brøken vi ønsker å estimere i vår modell. Den uttrykker hvor mye ekstra det koster å vinne en ekstra QALY med palonosetron i forhold til ondansetron. I tillegg måler vi merkostnaden for å oppnå en ekstra fullstendig respons med palonosetron i forhold til ondansetron. Resultatene kan brukes til prioriteringsformål hvor man ut fra økonomiske hensyn prioriterer først de behandlingsregimene som koster minst for å oppnå en bestemt effekt.

For å ta hensyn til usikkerhet i anslag på kostnader og effekt i modellen har vi gjort sensitivitetsberegninger, både enveis- og probabilistisk sensitivitetsanalyse.

Beregningene våre er forbundet med betydelig usikkerhet og bør derfor tolkes med forsiktighet. Kvaliteten på utfallsmål som vi bruker i modellen ble i den kliniske delen av rapporten vurdert fra middels til svært lav.

Vi har valgt å studere to hovedscenarier basert på de kliniske studiene, ett basert på Aapro og medarbeidere (5) for pasienter som mottar høy emetogen kjemoterapi og ett basert på Gralla og medarbeidere (4) for pasienter som mottar moderat emetogen kjemoterapi. I scenarioet fra Aapro-studien ser vi på to ulike behandlingsregimer; ett hvor pasienten mottar et kortikosteroid, her deksametason, som tillegg til den antiemetiske behandlingen, og et annet hvor pasienten ikke mottar denne tilleggsbehandlingen. Vi studerer disse behandlingsregimene separat.

METODE

Litteratursøk

Det formelle søket etter publisert litteratur ga oss fem helseøkonomiske studier som vi bestilte i fulltekst (24-28). Søkestrategi for dette søket finnes i vedlegg 1 og databaser vi har søkt i metodekapitlet, se side 24. Ingen av studiene fra søket var kostnadeffektstudier av palonosetron sammenlignet med ondansetron.

Vi foretok i tillegg egne handsøk i relevante databaser etter studier på livskvalitet og kostnader forbundet med kvalme og oppkast.

Data på andeler av behandlede pasienter som har fullstendig respons har vi hentet fra effektstudiene omtalt i den kliniske delen av rapporten(4;5). Vi har benyttet andelene som de var oppgitt i de kliniske studiene og ikke tatt hensyn til om resultatene var statistisk signifikante.

Modell

Modellstruktur

Vi bygde en beslutningsmodell i TreeAge Pro 2008, se figur 1. I modellen beskrives de to behandlingsforløpene, det ene med palonosetron, det andre med ondansetron. For hvert behandlingsforløp ble kostnader og effekter estimert over en kjemoterapisyklus på 5 dager. Vi valgte en enkel syklus på fem dager, ettersom det er dette de kliniske studiene baserte seg på og dermed også er det vi hadde data for.

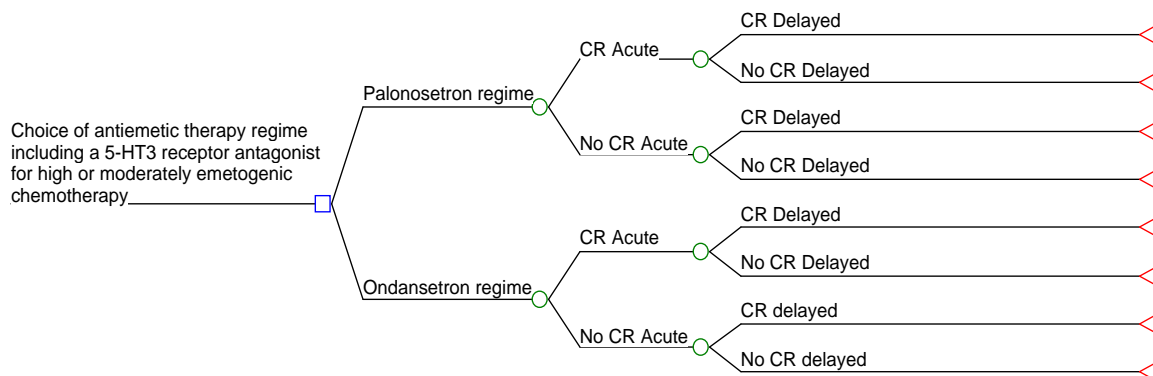
Vi skilte mellom akutt og forsinket fase og for hvert behandlingsforløp fikk vi da 4 mulige hendelser:

1. Kvalme eller oppkast de første 24 timer etter kjemoterapi, lik ufullstendig respons i akutt fase, lik "no CR acute".
2. Ingen kvalme eller oppkast de første 24 timer etter kjemoterapi, lik fullstendig respons i akutt fase, lik "CR acute".
3. Kvalme eller oppkast i perioden 24 til 120 timer etter kjemoterapi, lik ufullstendig respons i forsinket fase, lik "no CR delayed".
4. Ingen kvalme eller oppkast i perioden 24 til 120 timer etter kjemoterapi, lik fullstendig respons i forsinket fase, lik "CR delayed".

Disse fire mulighetene blir kombinert i beslutningstreet til åtte mulige forløp over perioden 0-120 timer, når vi tar hensyn til om pasienten blir behandlet med palonosetron eller ondansetron.

Pasienten havner i de ulike tilstandene med ulik sannsynlighet. Vi tok i analysen hensyn til at sannsynligheten for om pasienten har fullstendig respons i forsinket fase avhenger av om han/hun hadde det i den akutte fasen. Dette ga betingete sannsynligheter.

Figur 1, modellstruktur



Selv om modellen tillot en differensiering mellom kostnader som oppstår i akutt og forsinket fase, så kunne vi ikke ta hensyn til dette på grunn av manglende datagrunnlag. For hvert behandlingsregime, vil tre av fire endepunkter ha en kostnad forbundet med en kvalme eller oppkast episode og vi har antatt at denne er den samme enten den inntreffer akutt, i forsinket fase eller i begge faser.

Blant dem som har ufullstendig respons i akutt, forsinket eller begge faser, oppsøker noen poliklinikken, mens noen få blir innlagt. Dette legges til grunn når vi estimerer hva kostnaden er for en emetisk episode.

Scenarioer kjørt i modellen og relevans for klinisk praksis

Vi lagde to ulike hovedscenarioer basert på de kliniske studiene, ett basert på Aapro og medarbeidere for pasienter som mottar høy emetogen kjemoterapi og ett basert på Gralla og medarbeidere for pasienter som mottar moderat emetogen kjemoterapi. I Aaprostudien det rapportert på to subpopulasjoner; en hvor pasienten mottok et kortikosteroid, her deksametason, som tillegg til den antiemetiske behandlingen, og en populasjon uten tillegg av kortikosteroid.

I følge Oncolex (se tabell 1 og 2) og sentrale internasjonale retningslinjer for behandling av kjemoterapiindusert kvalme og oppkast (3;9-11), er en kombinasjonsbehandling bestående av en serotoninantagonist, ett kortikosteroid og aprepitant det som per dags dato regnes som optimal behandling. Vi antok at det er disse anbefalingene som blir fulgt i klinisk praksis. Bruk av kortikosteroider sammen med ondansetron og palonosetron vil i følge Statens legemiddelverk (SLV) sine preparatomtaler øke effekten av serotoninantagonistene (7;15). Ved å inkludere et scenario som inkluderer bruk av et kortikosteroid, fikk vi ett scenario som vi antar ligger nærmere klinisk praksis.

Kortikosteroidet som ble brukt i de kliniske forsøkene var deksametason, mens det i norsk klinisk praksis ved Rikshospitalet HF (16;17) brukes prednisolon eller deksametason, jf. tabell 1 og 2. Retningslinjer for symptomlindrende behandling (29) foretrekker heller ikke det ene foran det andre. Basert på dette antok vi at effekten av disse kortikosteroidene var ekvivalente for våre pasienter.

Vi inkluderte ikke aprepitant (Emend®) i noen av analysene våre. Bakgrunnen for dette var delvis at vi ikke hadde dokumentasjon på hva effekten av aprepitant er når

den brukes sammen med en serotoninantagonist og et kortikosteroid, men også at vi ikke hadde noe grunnlag for å mistenke at det ville ha ulik effekt for pasientene som får ondansetron sammenlignet med pasientene som får palonosetron. Hvis aprepitant blir brukt likt, har lik effekt og lik pris for de to behandlingsregimene, så vil den ikke ha noen effekt på kostnadseffektiviteten. Vi mente derfor at det trygt kunne utelates.

Tabell 1: Anbefalinger fra dr. med Gunnar Balle Kristensen (16) for antiemetisk profylakse ved sterkt emetogene kurer

Anbefalte doser ved sterkt emetogene kurer				
	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
Emend®	125 mg	80 mg	80 mg	0
Prednisolon®	60 mg peroralt	40 mg peroralt	40 mg peroralt	40 mg peroralt
Ondansetron	16 mg i.v.	0	0	0

Tabell 2: Anbefalinger fra dr. med Gunnar Balle Kristensen (16) for antiemetisk profylakse ved moderat emetogene kurer

Anbefalte doser ved moderat emetogene kurer				
	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
Emend®	125 mg	80 mg	80 mg	0
Prednisolon®	60 mg oralt	0	0	0
Ondansetron	2*8 mg peroralt	0	0	0

Doseringen for ondansetron som ble brukt i de kliniske forsøkene er 32 mg, mens klinisk praksis i Norge ser ut til å være 16 mg, jf. tabell 1 og 2. I følge SLVs preparatomtaler vil effekten av 16 mg og 32 mg være den samme (15). Det betyr at om vi erstatter doseringen fra forsøkene med den brukt i klinisk praksis, så vil effekten av palonosetron i forhold til ondansetron være den samme, mens kostnadene vil være noe forskjellig. For å gjøre modellen vår relevant for klinisk praksis, beregnet vi i sensitivitetsanalysen kostnadseffektiviteten for alternativet hvor pasienten får 16 mg intravenøst istedenfor 32 mg intravenøst (i.v.).

I følge flere kilder har ondansetron alternativt blitt brukt i tablettform over 1-5 dager i klinisk praksis (30-34). Så vidt vi kunne se, er dette ikke i tråd med gjeldende internasjonale retningslinjer eller nyere forskning (2;3;9-12;25). Vi valgte derfor å se bort fra dette alternativet.

Beregninger av kostnader for modellen

Kostnadene kan deles i to, i de som er knyttet til forebyggende kvalmebehandling med en serotonin (5HT3)-antagonist og de kostnadene som påløper når forebyggende behandling svikter, dvs. når pasienten likevel blir kvalm og kaster opp. Alle medisinkostnader inkluderer moms, siden det er disse prisene helsetjenesten og pasienten forholder seg til og vi har valgt et utvidet helsetjenesteperspektiv.

Forebyggende behandling

Kostnader ved forebyggende behandling består i legemiddelkostnader, gjengitt i tabell 4, vedlegg 7. For analysens hovedscenarier brukte vi medisiner og dosering som i Aapro- og Gralla-studien; palonosetron 25 mg i.v. eller ondansetron 32 mg i.v. To tredjedeler av pasientene i Aapro-studien fikk i tillegg deksametason. Standard praksis for Norge ser ut til å være noe annerledes, se over.

Sykehusene får rabatter på medisiner gitt på sykehus (LIS priser), slik at medisiner som gis første dag følger disse prisene, mens medisiner som tas på dag to og utover følger prisene oppgitt i Statens legemiddelverks prisdatabase (PIA).

Siden kostnader knyttet til sykepleietid for å gi pasienten forebyggende medisin og tilleggsutstyr, palonosetron og ondansetron løses i 100 ml saltvannspose, kr 20, er det samme for ondansetron og palonosetron (35), valgte vi å se bort fra disse kostnadene. Vi beregnet således kun de inkrementelle behandlingkostnadene mellom de to behandlingsarmene og ikke de totale kostnadene ved antiemetisk behandling. Dette betyr at resultatene i denne rapporten bare med visse forbehold kan benyttes til sammenligning med andre behandlingstyper.

Behandling av kvalme og oppkast

Kostnader for en emetisk episode er gjengitt i tabell 5, vedlegg 7. Vi antok at pasienten drar hjem med en resept på metoklopramid stikkpiller 20mg som tas 4 ganger daglig ved uttalt kvalme (36). Vi antar at hvis denne svikter, så drar pasienten tilbake til poliklinikk eller blir innlagt.

Vi fikk opplyst at et poliklinisk besøk for behandling av en emetisk episode anslagsvis koster fra 200-400 kr (37). Dette anslaget inkluderte egenandel og takst. Basert på dette antok vi en gjennomsnittspris på kr 300. Vi skalerte opp beløpet med tanke på at egenandel og takst skal dekke 40 % av kostnadene, kostnaden per konsultasjon ble dermed kr 750.

Medisiner som er aktuelle for denne pasientgruppen når de kommer til poliklinikken er haloperidol 2 mg og prochlorperazin 25 mg (36). Prisene på disse er lave og utgjør dermed en svært liten andel av kostnaden for en poliklinisk konsultasjon. Vi valgte derfor å utelate disse kostnadene. Pasienter som er så kvalme at de ikke er i stand til å svelge tabletter, blir innlagt (38).

Etter råd fra Kompetansesenter for IT i helse- og sosialsektoren AS (39) finnes det ingen DRGer vi kan bruke for å beregne kostnader forbundet med sykehusopphold på grunn av dehydrering forbundet med kvalme og oppkast. Til å estimere kostnader forbundet med sykehusopphold har vi derfor brukt data fra SINTEF Helse på driftskostnader inkludert kapitalkostnader per liggedag (40). Bakgrunnen for dette er at behandling av disse pasientene består primært i å gi intravenøs væske. Aktuelle medisiner som pasientene mottar under sykehusoppholdet er haldol 2*5 mg ampulle (38). Siden medisinkostnaden utgjør mindre enn 0,3 % av totalutgiften ved oppholdet, har vi valgt å utelate disse.

Andelen som blir innlagt av dem som har ufullstendig respons i akutt, forsinket eller begge faser, ble hentet fra en tysk studie (41). Denne studien er en prospektiv kostnadsstudie av kjemoterapiindusert kvalme og oppkast. Dataene er hentet fra spørreskjemaer besvart av 208 pasienter spredt over seks kreftsentre i Tyskland, samt opplysninger fra journalene deres. Alle pasientene i studien hadde mottatt emetogen kjemoterapi. Andelen pasienter som oppsøker poliklinikk ble basert på samme

studie, samt en antagelse om at alle som oppsøker sin primærlege i studien under norske forhold vil oppsøke poliklinikken. Bakgrunnen for denne antagelsen er at pasientene har åpen retur til poliklinikken hvor de har mottatt kjemoterapi (38).

Fullstendig respons i modellen

Kvalitetsju Data på andelene som oppnår fullstendig respons er hentet fra Gralla-studien (4) og Apro-studien (5). Denne informasjonen er gjengitt i vedlegg 6, dataanalyser.

Kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Vi ønsket å bruke livskvalitetsvekter fra en atriikkel som hadde brukt et generisk instrument, eller fra en av primærmetodene "Time trade-off" (TTO) eller "Standard gamble" (SG). Vi identifiserte kun to studier som oppfylte disse kriteriene: En av Sun og medarbeidere (42) og en av Franic og medarbeidere (43). Begge studiene hadde realtvt små utvalg, henholdsvis 34 vs. 18, som kun bestod av kvinner. Kvinnene i Franic-studien hadde ingen erfaring med kreft eller kjemoterapi, mens kvinnene i Sun-studien hadde kreft i eggstokkene og ble behandlet med kjemoterapi. Vi valgte å bruke verdiene fra Sun-studien, delvis fordi de hadde et større utvalg og delvis fordi de hadde målt på pasienter. Verdier fra pasienter vil vanligvis være høyere enn verdier fra personer som ikke har erfaring med sykdommen, men det var ikke tilfelle her.

I Sun-studien er livskvalitetsvekten målt med TTO 0,7 for en tilstand hvor pasientene mottok mobiliseringskjemoterapi (ifosfamid og etoposid) og hadde kvalme eller oppkast. For en annen tilstand hvor pasientene mottok høy dose kjemoterapi og hadde kvalme eller oppkast ble livskvalitetsvekten målt med TTO 0,5 (42). Vi antok at pasienter med ufullstendig respons i vår modell hadde en livskvalitet mellom, på 0,6. Idealkjemoterapi uten kvalme eller oppkast ble i studien rangert til 1. Vi brukte verdien 1 for pasienter uten kvalme eller oppkast.

Resultatet av dette valget ble at effektforskjellen mellom fullstendig respons og ufullstendig respons ble relativt høy sammenlignet med verdier funnet for andre sykdommer. Vi anså dette allikevel ikke til å være urimelig, ettersom kvalme og oppkast i flere studier blir referert til som den mest fryktede bivirkningen av kjemoterapi (26;44). Denne effektforskjellen var også relativt nøktern sammenlignet med verdier som har kommet fram fra bruk av "visual analog scale" (VAS), eksempelvis i Sunstudien, en studie av Grundberg og medarbeidere og i Franicstudien, hvor effektforskjellene ble henholdsvis 0,80, 0,52 og 0,47 (42;43;45). En stor effektforskjell vil gå i favør av palonosetron, ettersom andelene med fullstendig respons der er høyere enn andelene for ondansetron.

Vekten knyttet til en tilstand ble multiplisert med det antall dager pasienten tilbrakte i tilstanden, som igjen ble justert opp til antall kvalitetsjusterte leveår. Akutt fasen varte i 1 dag. Forsinket fase varte i 4 dager.

Det kan settes spørsmålstegn ved overførbarheten av de valgte QALY vektene til norske kreftpasienter. QALY verdier blir ofte brukt på tvers av populasjoner, men problemet med denne studien er at den har et lite utvalg, samt at den kun inkluderer kvinner. Det kan tenkes at menn vil vektlegge kvalme og oppkast annerledes enn det kvinner gjør.

Usikkerhet og sensitivitetsanalyse

For å ta hensyn til usikkerhet i anslag på kostnader og effekt har vi gjort sensitivitetsberegninger, både enveis- og probabilistisk sensitivitetsanalyse. I enveis sensitivitetsanalysen lot vi variablene i modellen variere en av gangen mellom en øvre og nedre grense, detaljene er vist i tabell 7-9, vedlegg 7. På denne måten fikk vi en indikasjon på hvilke av variablene som hadde mest innvirkning på resultatet.

Vi gjorde også en probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA), hvor vi tildelte hver av de usikre variablene sannsynlighetsfordelinger. Sannsynlighetsfordelingene vi har antatt for variablene i modellen vår er gjengitt i vedlegg 7, tabell 6a-6c. Resultatene er beskrevet nedenfor.

Kostnader

Vi antok at prisene på medisiner var gitt og vi la derfor ikke inn noen usikkerhet rundt disse.

For kvalme og oppkast antok vi at kostnadene fulgte en gammafordeling (46), med forventningsverdi på kr 440 per episode og standardavvik på det samme, kr 440. Gammafordelingen ble valgt fordi det antas at kostnadene alltid vil være positive og at fordelingen ikke vil være symmetrisk, men ha en hale mot høyre. Vi la ikke inn separate fordelinger for de ulike kostnadskomponentene som en kvalme- og oppkastepisode består av. Vi manglet empiri på dette feltet og antok at et standardavvik på kr 440 var så romslig at det ville ivareta normal variasjon i disse kostnadene.

Effekter

Vi utførte sensitivitetsanalyser på både andelen av pasientene behandlet med ondansetron som fikk fullstendig respons i hver av fasene akutt, forsinket og total, samt for den relative risikoen i hver av fasene.

Den relative risikoen uttrykker forholdstallet mellom andelen som har fullstendig respons med palonosetron og andelen som har det med ondansetron. For den probabilistiske sensitivitetsanalysen antok vi at den relative risikoen fulgte en lognormal fordeling, ettersom relativ risiko er konstruert av ratioer der konfidensintervallene blir kalkulert på en logaritmisk skala (46). Sannsynligheten for fullstendig respons med ondansetron er en binomisk parameter og ble derfor tildelt en betafordeling (46).

Kvaliteten på utfallsmålene andel med fullstendig respons og relativ risiko varierte mellom studiene og med hvorvidt pasientene fikk tillegg av deksametason eller ikke. Kvaliteten varierte fra moderat til lav, jf. resultater fra den kliniske delen av rapporten. Vi inkorporerte denne ekstra usikkerheten ved å bruke ulike standardavvik når vi definerte sannsynlighetsfordelingene til parametrene fullstendig respons og relativ risiko i akutt, forsinket og totalfasen. Vi regnet ut standardfeilen basert på 95 % konfidensintervall fra studiene. Når studiekvaliteten var lav, justerte vi opp estimatet på standardavviket.

QALYs

Vi antok at en kvalme oppkast episode i forsinket fase varte i snitt 2,5 dager. I sensitivitetsanalysen varierte vi tallet fra 1 til 4. For den probabilistiske sensitivitetsanalysen antok vi en betafordeling for denne parameteren, med forventet

verdi på 0, 5 og standard avvik på 0,2. Vi la så til 1 og multipliserte med 3 for å få forventningsverdi på 2,5 dager, dette ble gjort fordi forsinket fase var definert til å være minimum en dag, men maksimum fire dager, så vi kunne ikke velge en fordeling som kunne anta verdier utover disse grensene.

Vi mente at estimatet på livskvalitetstap knyttet til kvalme og oppkast var relativt usikkert. For å fange opp effekten av denne usikkerheten, la vi inn stor spredning i sensitivitetsanalysene. I enveis sensitivitetsanalysen lot vi livskvalitetsvekten for ufullstendig respons variere mellom 0 og 0,9. For den probabilistiske sensitivitetsanalysen antok vi en betafordeling for denne parameteren med forventet verdi 0,6 og standard avvik på 0,6. Vekten for fullstendig respons lot vi ligge fast på 1.

RESULTAT

Ingen av studiene fra litteratursøket var kostnadeffektstudier som sammenlignet palonosetron med ondansetron. I det følgende rapporteres derfor kun resultater fra vår egen modellbaserte kostnadeffektstudie.

Hovedscenarier – base case analyse

Vi har studert to hovedscenarier, ett hvor pasienten har fått høy emetogen kjemoterapi, hovedscenario 1, og ett hvor pasienten har fått moderat emetogen terapi, hovedscenario 2. For den høy emetogene gruppen skilte vi mellom pasientene som fikk tillegg av deksametason og de som ikke fikk det, hhv. behandlingsalternativ 1a og 1b. Base case resultatene er gjengitt i tabell 3a og 3b.

Tabell 3a, hovedscenario 1, populasjon basert på høy emetogen kjemoterapi.

Behandlingsalternativ	Merkostnad	Ekstra fullstendig respons	Ekstra QALY	Merkostnad per ekstra fullstendig respons	Merkostnad per ekstra QALY
1a. Anti-emetisk behandling med tillegg av deksametason	624	0,156	0,00047	4000	1 330 000
1b. Anti-emetisk behandling uten tillegg av deksametason	726	-0,0758	-0,00031	Palonosetron er dyrere og mindre effektivt.	Palonosetron er dyrere og mindre effektivt.

For hovedscenario 1a, kostet regimet med palonosetron 624 kroner mer enn det med ondansetron, men det hadde også større effekt. For dette tilfellet kostet det 1 330 000 kr ekstra å vinne en ekstra QALY med palonosetron sammenlignet med ondansetron. Det kostet kr 4000 for å oppnå en ekstra pasient med fullstendig respons.

Da vi tok bort deksametason fra den antiemetiske behandlingen i hovedscenario 1, ble palonosetron både dyrere og mindre effektivt enn ondansetron.

For den moderat emetogene gruppen, se tabell 3b, var mereffekten større enn i hovedscenario 1 og merkostnaden med palonosetron var også noe mindre. Kostnad

per QALY ble estimert til kroner 875 000 og kostnad per ekstra fullstendig respons til kroner 3000.

Tabell 3b, hovedscenario 2, Populasjon som har fått moderat emetogen kjemoterapi

Behandlings alternativ	Merkostnad i NOK	Ekstra fullstendig respons	Ekstra QALY	Merkostnad per ekstra fullstendig respons	Merkostnad per ekstra QALY
Antiemetisk behandling uten tillegg av deksametason	604	0,201	0,00069	3000	875 000

Sensitivitetsscenarioer

Resultater fra enveis sensitivitesanalysen

Resultatene fra enveis sensitivitesanalysen er gjengitt i tabell 7-9, vedlegg 7.

Resultatet av analysen var lite følsomt for kostnaden ved en emetisk episode.

Siden vi ikke hadde data på hva en emetisk episode kostet for hver av fasene separat, var vårt beste estimat at det kostet kr 440 enten det inntreffer akutt, forsinket eller i begge fasene. I sensitivitesanalysen så vi på effekten av å anta at kostnaden var forskjellig i hver av fasene. Vi antok da at akutt fase var mest rimelig med en kostnad på kr 220, mens forsinket fase kostet kr 440. Resultatet av dette ble at kostnaden per QALY ble redusert med mindre enn eller lik 5 % i forhold til *base case*, avhengig av scenarioet vi studerte. Der ser dermed ikke ut som at resultatet er følsomt for denne antagelsen.

For å gjøre modellen relevant for klinisk praksis, har vi valgt å også kjøre sensitivitesanalyse også på ondansetron 16 mg i.v., istedenfor 32 mg i.v.. Merkostnaden per QALY ved bruk av palonosetron blir da høyere. For scenario 1, vil dette si at kostnaden per QALY øker fra kr 1 330 000 til kr 1 482 000, se tabell 7-9, vedlegg 7 for flere detaljer. Verdien vi har brukt for denne parameteren i base case er dermed i favør av palonosetron.

Kostnad per QALY var veldig følsomt for verdiene av relativ risiko for kvalme og oppkast hos pasienter behandlet med palonosetron i forhold til pasienter behandlet med ondansetron. Dette betyr at resultatet kan endres dersom det kommer nye RCTer som viser en større effekt av palonosetron sammenlignet med ondansetron.

Kostnad per QALY var også veldig følsom for valg av livskvalitetsvekter. Ved tolkning av usikkerhet i livskvalitetsvektene må det tas i betraktning at livskvalitetsvektene i base case medfører et reelt stort tap forbundet med kvalme eller oppkast og at denne store effektforskjellen går i favør av palonosetron. Ved å sette livskvalitetsvekten lik 0, blir IKER lik kr 350 000 for hovedscenario 2, kr 536 000 for hovedscenario 1 med deksametason og palonosetron blir mindre effektivt og dyrere enn ondansetron for hovedscenario 1 uten deksametason. Endringer i denne parameteren kan dermed gjøre palonosetron kostnadseffektiv for

en gruppe, dersom vi antar at beslutningstager har en betalingsvilje per QALY lik kr 500 000. Vi anser det imidlertid som usannsynlig at kvalme og oppkast blir vurdert til å ha livskvalitet på samme nivå som død.

Kostnad per QALY var videre følsomt for antall dager i forsinket fase hvor pasientene opplever kvalme eller oppkast. Endringer i denne parameteren er imidlertid ikke nok til å få kostnad per QALY under den antatte betalingsviljen på kr 500 000 per QALY.

Kostnad per ekstra fullstendig respons ble spesielt påvirket av den relative risikoen for den totale fasen, men også av endringer i sannsynligheten for fullstendig respons i den totale fasen med ondansetron. Dette fordi disse parametrene påvirker direkte forskjeller i fullstendig respons mellom palonosetron og ondansetron.

Hva er en probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA)

Det er ofte usikkerhet knyttet til de fleste av parametrene i en modell. I en enveis sensitivitetsanalyse varierer man en av parametrene om gangen, mens de andre holdes konstant. I praksis kan det imidlertid godt hende at flere av parametrene varierer samtidig. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse ønsker man å ta hensyn til den samlede variasjonen i resultatet når alle aktuelle parametere blir variert samtidig. Dette blir gjort ved å tildele parametrene sannsynlighetsfordelinger som reflekterer parameternes fulle usikkerhet. For å finne variasjonen i resultatet, her kostnadseffektbrøken, trekker man en tilfeldig verdi fra hver av parameterfordelingene og beregner så IKER. Ved en Monte Carlo simulering, gjentas denne prosessen mange ganger, slik at man ender opp med mange mulige verdier av merkostnad og mereffekt ved tiltaket. Resultatet fra en slik simulering kan presenteres i et spredingsdiagram, hvor hver prikk representerer en mulig kombinasjon av mereffekter og merkostnader. På denne måten kan man se hvor sikker man er på konklusjonen av analysen.

I analysen vi har gjort i denne rapporten, så fant vi i base case at IKER er 1 330 000 kr per QALY for hovedscenario 1a, dvs. for pasienter som mottar høyemetogen kjemoterapi og får tillegg av deksametason. Hvis vi antar en betalingsvilje per QALY på 500 000 kr, så vil vi konkludere her at behandlingen ikke er kostnadseffektiv. Vi kan imidlertid ikke si noe om hvor sikre vi er på denne konklusjonen. Ved å gjøre en PSA, så kan vi se i hvilken grad estimatet på kostnad per QALY påvirkes av usikkerheten i parameterestimatene. Vi blir også i stand til å si noe om hvordan valg av behandlingsalternativ mhp. kostnaseffektivitet kan variere med betalingsvilje per QALY, dette blir illustrert i en akseptabilitetskurve.

Resultater fra den probabilistiske sensitivitetsanalysen

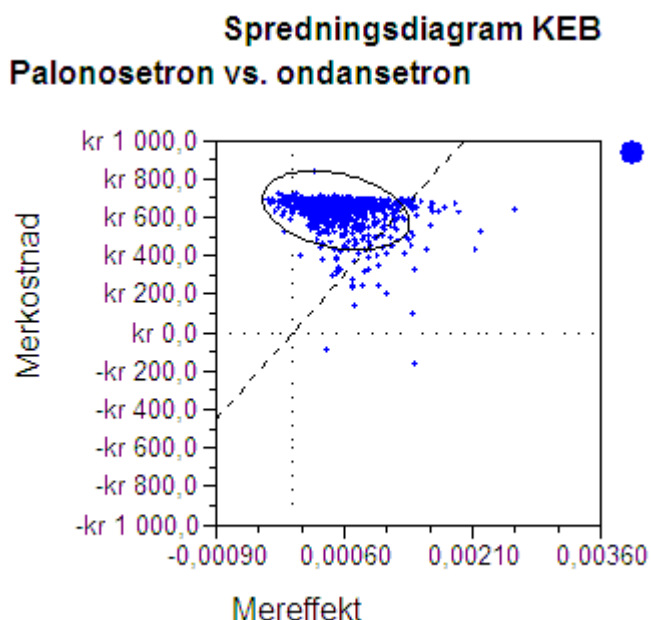
Detaljer om antatte fordelinger og forutsetninger for den probabilistiske sensitivitetsanalysen finnes i tabell 6 a-c i vedlegget. For hvert av scenarioene kjørte vi en Monte Carlo simulering, hvor vi trakk fra alle de antatte fordelingene 100 000 ganger.

Resultater fra scenario 1, behandlingsalternativ a, høyemetogen kjemoterapi, subpopulasjon som mottat tillegg av deksametason.

Scatterplottet i figur 2 viser utfallene til den inkrementelle kostandeffektratioen (IKER) når vi har trukket 100 000 ganger med tilbakelegging fra de antatte fordelingene til de parametrene som det er knyttet usikkerhet til. Hver prikk er en mulig verdi som den inkrementelle kostandeffektratioen (IKER) kan anta. Vi har i

denne analysen antatt at samfunnet er villig til å betale 500 000 kr per kvalitetsjusterte leveår. Betalingsviljen på 500 000 kr blir vist som den diagonale linjen på plottet.

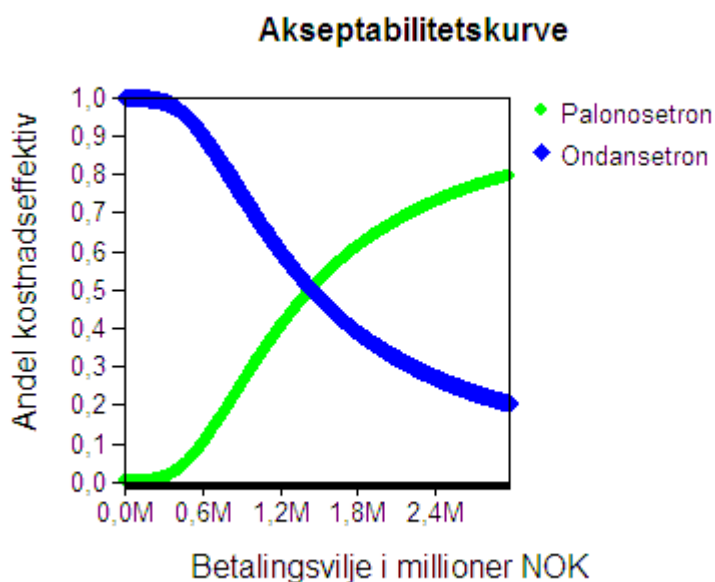
Figur 2, Spredningsdiagram over den inkrementelle kostnadseffektforholdet (IKER) ved behandling med palonosetron fra Monte Carlo simuleringer for scenario basert på scenario 1a.



Plottet på figur 2 illustrerer at palonosetron med stor sikkerhet er både bedre og dyrere enn ondansetron, men at kostnad per QALY med 91 % sannsynlighet ligger over grensen på den antatte betalingsvilligheten på kr 500 000. Sannsynlighet for at palonosetron er bedre og dyrere enn ondansetron, men kostnad per QALY ligger under grensen på kr 500 000 er 5,5 %. Sannsynligheten for at palonosetron er dyrere og mindre effektivt enn ondansetron er 3 %. Sannsynligheten for at palonosetron er bedre og billigere enn ondansetron er 0,12 %.

I analysen over har vi antatt at betalingsvilje per QALY er kjent og at den ligger på 500 000 kr per QALY. Det kan imidlertid hende at en beslutningstager er villig til å betale mer eller mindre enn det vi har antatt. Under har vi sett på hva resultatet med hensyn på kostnadseffektivitet blir når denne betalingsviljen varierer fra 0 kr til 3 000 000 kr per QALY. Kurven under viser sannsynligheten for at hver av de to behandlingene er kostnadseffektive for ulike betalingsviljer per QALY.

Figur 3, akseptabilitetskurve basert på netto nytte for scenario 1a.



Akseptabilitetskurven på figur 4 viser at for en betalingsvilje på 300 000 kr er det tilnærmet 100 % sannsynlig at ondansetron er det mest kostnadseffektive valget. Hvis betalingsviljen er 500 000 kr per QALY, vil ondansetron være det mest kostnadseffektive valget i tilnærmet 94 % av tilfellene, mens palonosetron vil være kostnadseffektivt i 6 % av tilfellene. For en betalingsvilje på 1 452 000 kr, er det like sannsynlig at hver av de to behandlingene er kostnadseffektive. For enhver betalingsvilje over 1 462 000 kr vil palonosetron ha størst sannsynlighet for å være kostnadseffektiv.

Resultater fra scenario 1, behandlingsalternativ b, høyemetogen kjemoterapi uten tillegg av seksametason.

Vi fulgte samme prosedyre som over og fikk følgende resultater.

I følge våre simuleringer som vist på figur 4, er det:

21 % sannsynlig at palonosetron er bedre og dyrere enn ondansetron, men at kostnad per QALY ligger over grensen på 500 000.

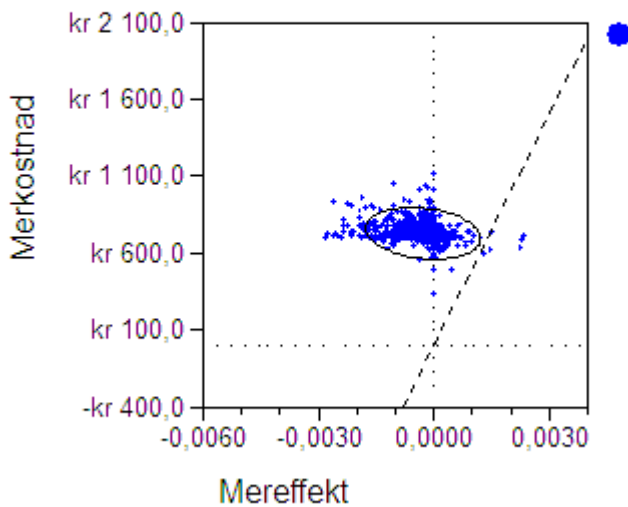
0 % at palonosetron er dyrere og mer effektivt enn ondansetron og at kostnaden per QALY ligger under grensen på 500 000.

79 % sannsynlig at palonosetron er mindre effektivt og dyrere enn ondansetron.

0 % sannsynlig at palonosetron er mer effektivt og billigere enn ondansetron.

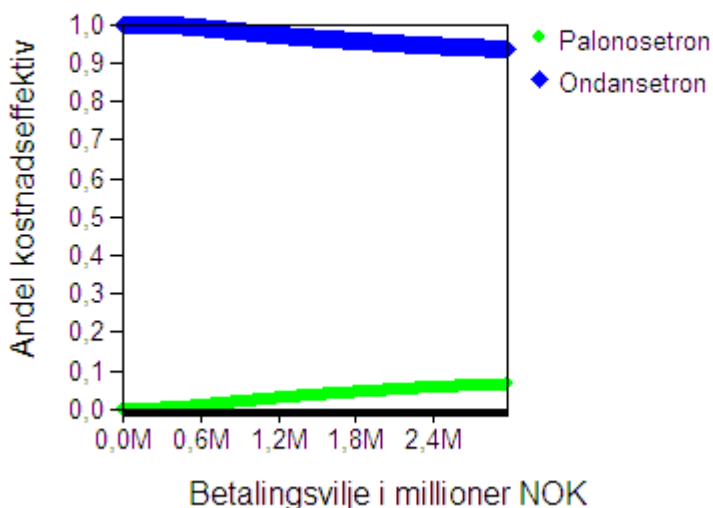
Figur 4, Spredingsdiagram over mereffekter og merkostnader ved behandling med palonosetron fra Monte Carlo simulering basert på scenario 1, behandlingsalternativ b.

Spredningsdiagram KEB
Palonosetron vs. ondansetron



Figur 5, akseptabilitetskurve basert på nettonytte for scenario 1b.

Akseptabilitetskurve



På samme måte som over lot vi betalingsvillighet per QALY variere fra 0 kr til 3 000 000, se figur 5. I dette scenariet har ondansetron størst sannsynlighet for å være kostnadseffektiv for alle verdier av betalingsvilje. Selv hvis betalingsviljen er 3 000 000 kr per kvalitetsjusterte leveår, så er sannsynligheten for at palonosetron er kostnadseffektiv sammenlignet med ondansetron kun 6 %.

Resultater fra scenario 2, moderat emetogen kjemoterapi.

Vi fulgte samme prosedyre som over og fikk følgende resultater.

I følge våre beregninger, illustrert på figur 6, er det:

78,2 % sannsynlig at palonosetron er bedre og dyrere enn ondansetron, men at kostnad per QALY ligger over grensen på 500 000.

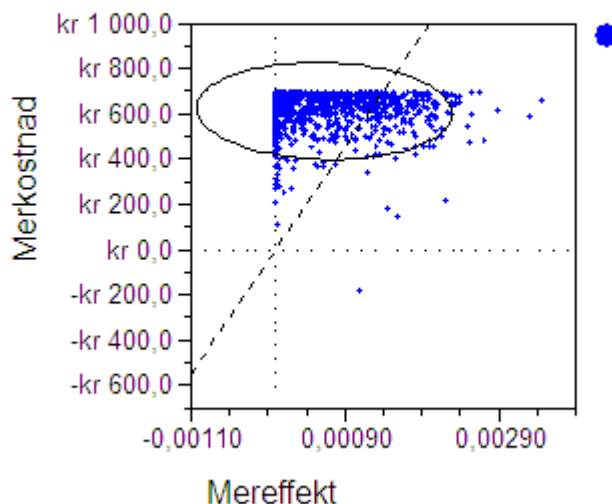
21,2 % at palonosetron er dyrere og mer effektivt enn ondansetron og at kostnaden per QALY ligger under grensen på 500 000.

0,52 % sannsynlig at palonosetron er mindre effektivt og dyrere enn ondansetron.

0,08 % sannsynlig at palonosetron er mer effektivt og billigere enn ondansetron.

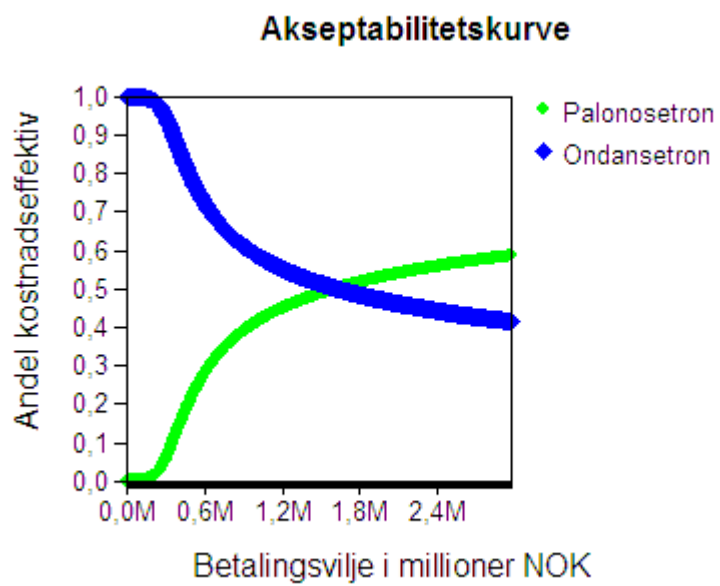
Figur 6, spredningsdiagram over mereffekt og merkostnad ved behandling med palonosetron, scenario 2.

Spredningsdiagram KEB
Palonosetron vs. ondansetron



I dette scenariet, se figur 7, er behandling med palonosetron og ondansetron like sannsynlig kostnadseffektive for en betalingsvilje på 1 632 000 kr per QALY. For betalingsvilje over 1 632 000 kr per QALY, er det mer sannsynlig at palonosetron er kostnadseffektivt enn ondansetron. For en betalingsvilje under 1 632 000 kr per QALY er det mer sannsynlig at ondansetron er kostnadseffektivt enn palonosetron. Hvis vi ser på betalingsvilje lik 500 000 per QALY, så er det 80 % sjangse for at ondansetron er kostnadseffektivt, mot 20 % for palonosetron.

Figur 7, akseptabilitetskurve basert på netto nytte for scenario 2.



Diskusjon

HOVEDFUNN

Palonosetron ga trolig bedre effekt enn ondansetron for pasienter som fikk moderat emetogen kjemoterapi mhp andel med fullstendig respons både i akutt, forsinket og totale fase. For pasienter som fikk høyemetogen kjemoterapi og hvor serotonin (5HT3)-antagonistene ble gitt med tillegg av deksametason ga palonosetron muligens en høyere effekt enn ondansetron mhp andel pasienter med fullstendig respons i forsinket fase og totale fase; og andel med ingen påvirkning av dagliglivet på grunn av oppkast i akutt fase. For alle andre rapporterte utfallsmål, inkludert bivirkninger ga palonosetron omtrent lik effekt med ondansetron, uavhengig av pasientgruppe og om det ble gitt deksametason i tillegg eller ikke. Den probabilistiske sensitivitetsanalysen viser at ondansetron med stor sannsynlighet er mer kostnadseffektiv en palonosetron, gitt de antagelser vi har gjort om betalingsvilje per QALY.

Det er sannsynlig at videre forskning kan påvirke resultatene.

STYRKER OG SVAKHETER VED DENNE RAPPORTEN

Styrker

Utfallsmål

Utfallsmålene som er definert i protokollen for denne rapporten samsvarer med utfallsmålene i studiene samt til utfallsmål definert i EMEAS (European Medicines Agency) retningslinjer for denne type studier (1).

Svakheter

Antall studier og pasienter

Det ble inkludert kun to studier med henholdsvis 570 og 673 randomiserte pasienter som er funnet egnet (4;5). Dette skyldes ikke manglende kvalitet, men at det kun ble funnet to slike direkte sammenligninger for de aktuelle legemidlene. Den ene studien (5) inkluderte en undergruppe på 447 pasienter som fikk deksametason i tillegg til serotonin (5HT3)-antagonisten. Denne undergruppen utgjør imidlertid ca 2/3 av den totale populasjonen, videre så er randomiseringen av pasientene stratifisert med hensyn på om de fikk deksametason i tillegg eller ikke. De to studiene hadde ulike populasjoner med hensyn på type emetogen kjemoterapi. Det ble brukt henholdsvis moderat (4) og høyemetogen kjemoterapi (5). I studien med moderat

emetogenkjemoterapi hadde majoriteten av pasientene brystkreft og i den høyemetogene gruppen var det flest med kreft i eggstokkene.

Studiekvalitet

Begge studiene hadde middels kvalitet. Kvaliteten var satt til middels for begge studiene da det var: "Mangelfull oppfølging av pasientene". For Gralla et al. gikk dette på at: Av de 570 randomiserte pasientene ble kun 563 vurdert for effekt og 562 for sikkerhet. Det vil si forfatterne har ikke beregnet utfall basert på den virkelige ITT populasjonen, det vil si antall randomiserte. Videre så er det ikke oppgitt hvordan de 570 fordelte seg innen de tre gruppene. Vi antok lik fordeling. For Aapro et al var det tilsvarende mangler, det vil si utfall er beregnet basert på antall evaluerbare og ikke antall randomiserte. I denne studien ble 673 randomiserte og henholdsvis 667 og 673 evaluert for effekt og sikkerhet. De 6 som ikke ble evaluert i effektanalysene hadde alle fått studielegemiddel, men ble ekskludert da de kom fra et diskvalifisert senter. Studien sier ikke noe om hvorfor ikke senteret også var diskvalifisert med hensyn på sikkerhetsdataene. Videre så oppgir ikke Aapro studien hvilken randomiseringsmetode som er brukt.

Kvalitet på utfallsmål

Kvaliteten på dokumentasjonen ble vurdert ved hjelp av GRADE for de enkelte utfallsmålene (19). Av totalt 20 utfallsmål som ble gradert fikk 12 middels kvalitet, de resterende lav kvalitet (se vedlegg 6 for detaljer vedrørende vurderingen). Det som trakk ned for alle utfallsmålene var punktet vedrørende design (mangelfull oppfølging av pasienter, og for Aapro studien at randomiseringsmetoden ikke var kjent).

For "Imprecision" (unøyaktighet) ble det trukket når det var vide konfidensintervaller og/eller få pasienter/hendelser.

Studiedesign

Begge studiene hadde som primær hypotese å vise at minst en dose av palonosetron var *noninferior* (ikke dårligere enn) til ondansetron for det primære utfallsmålet, fullstendig respons ved 24 timer. Begge studiene viste *noninferiority*. På tross av designet beskriver allikevel Gralla et al (4) at det er vist statistisk signifikante forskjeller i favør av palonosetron for følgende utfallsmål: Andel av pasienter med fullstendig respons i akutt, forsinket og total fase. Tilsvarende beskriver Aapro et al (5) følgende utfallsmål som signifikante: Andel av pasienter på høyemetogen kjemoterapi med tillegg av deksametason med fullstendig respons i forsinket og totale fase. Disse konklusjonene må sees i lys av at studiene ikke var designet for å vise overlegenhet (superiority) og derfor ikke hadde mange nok pasienter inkludert. Vi har imidlertid gjort egne statistiske analyser basert på ITT populasjon og beregnet relativ risiko (random) med 95 % konfidensintervall, samt p-verdier og finner signifikante forskjeller på de nevnte utfallsmål. Vi finner også signifikante forskjeller for andel pasienter på høyemetogen kjemoterapi med tillegg av deksametason i akutt fase med ingen påvirkning av dagliglivets funksjon på grunn av oppkast og på grunn av kombinasjonen kvalme og oppkast.

I ASCO-retningslinjene fra 2006 (9) har man imidlertid, på bakgrunn av *noninferior* designet i begge studiene, valgt ikke å foretrekke en serotonin (5HT3)-antagonist

fremfor en annen (ASCO 2006 vurderte Gralla et al 2003, samt Aapro et als abstrakt fra 2003 som inkluderer de samme pasientene som i Aapro et al 2006).

Andre svakheter ved designet er at verken fullstendig respons eller fullstendig kontroll i forsinket fase er definerte som primære utfallsmål. Dessuten er det kun inkludert en syklus i begge studiene. I EMEAS retningslinjer (1) for nye produkter anbefales undersøkelse over mer enn en syklus. Dette er ikke nye produkter, men nye behandlingsformer i forhold til gjeldende retningslinjer, så mer enn en syklus kunne vært nyttig også her. Muligheten for at hver ny kjemoterapisyklus sensibiliserer pasienten for kvalme og oppkast i neste behandling taler også for at det er ønskelig å studere flere sykluser.

Pasientpopulasjoner og utfallsmål som ble analysert

I Gralla-studien var det kun en populasjon som ble analysert, pasienter som fikk moderat kjemoterapi og uten deksametason i tillegg til serotonin (5HT3) antagonist. Aapro studien hadde to grupper pasienter: En totalgruppe (som inkluderte både de som fikk tillegg av deksametason/og de som ikke fikk deksametason i tillegg); og en gruppe hvor pasientene fikk deksametason i tillegg til serotonin (5HT3)-antagonistene. Aapro studien oppga dermed ikke direkte resultater for pasientgruppen som ikke fikk deksametason. Vi mener imidlertid at i forhold til retningslinjer (9-11;16;17) og preparatomtaler (7;15) for bruk av antiemetika av serotonin 5HT3-antagonisttypen er det mer rimelig å dele opp pasientene slik vi har gjort, det vil si i de som kun får en serotonin (5HT3)-antagonist, og de som får dette og deksametason i tillegg. Randomiseringen av pasientene i Aapro studien ble randomisert mhp tillegg/ikke tillegg av deksametason.

Metaanalyser av utfallsmålene for pasientpopulasjonene uten deksametason i de to studiene var ikke egnet, studiene var funnet for heterogene. Resultatene bygger derfor på lite datamateriale, kun en studie av hver type kjemoterapi hhv moderat (4) og høyemetogen(5).

Det foreligger resultater fra det forhåndsdefinerte primære utfallsmålet (fullstendig respons i akutt fasen) for begge studiene. For Gralla er dette utfallsmålet vurdert til middels kvalitet og for Aapro til lav for pasientgruppen uten deksametason i tillegg og til middels med tillegg av deksametason (forskjellen for de to gruppene i Aapro skyldes forskjell i bredden på konfidensintervallene). Det er relativt mange av de forhåndsdefinerte utfallsmålene hvor det ikke foreligger resultater (jf. evidensstabellene, vedlegg 4). Eksempler på dette er andel av pasienter med fullstendig kontroll (ingen emetisk episode, ikke noe behov for tilleggsmedikasjon og ikke mer enn mild kvalme). I Gralla studien er det her oppgitt (som eneste gang) resultater hvor en slår i sammen resultatene fra 0,25 mg og 0,75 mg palonosetron. I Aapro studien oppgis dette utfallsmålet kun for den totale gruppen i akutt fasen. I begge studiene oppgis resultater for andel pasienter uten emetiske episoder, dette utfallet var ikke forhåndsdefinert. Vi gir opp resultatene, men konkluderer ikke på grunnlag av kvaliteten.

Tilleggsmedikasjon

I Gralla studien inngår bruk av tilleggsmedikasjon både i utfallsmålene ”Fullstendig respons”, Fullstendig kontroll” og i ”Tid til administrering og behov for tilleggsmedikasjon”. Tilsvarende i Aapro studien bortsett fra at siste utfall er ”Tid til første administrering av tilleggsmedikasjon”. Ingen av studiene definerer imidlertid hva som er tillatt som tilleggsmedikasjon. Det oppgis heller ikke hva (type og

mengde) som blir brukt. Den eneste opplysningen er fra Gralla studien som sier at den vanligste brukte tilleggsmedikasjonen var metoklopramid.

Aapro-studien oppga ingen resultater for utfallsmålet: ”Tid til første administrering av tilleggsmedikasjon”. Gralla studien (moderate kjemoterapi, uten tillegg av deksametason) oppga at rundt 20 % (ingen signifikant forskjell mellom gruppene) av pasientene hadde behov for tilleggsmedikasjonen i forsinket og totale fase.

Behandlingsregimene sammenlignet med retningslinjer og preparatomtaler

Der hvor retningslinjene anbefaler en serotonin (5HT3)-antagonist, anbefales flere uten at preferanser er oppgitt.

I denne rapporten vurderte vi kun resultater fra palonosetron i den laveste dosen (0,25 mg), da den høyeste ikke var godkjent dosering. Deksametason var det vanligst anbefalte kortikosteroidet. Ingen av studiene som ble vurdert i denne rapporten inkluderte bruk av aprepitant. Alle gjeldene retningslinjer, inkludert de norske anbefalingene (3;9-11;16;17) anbefaler at serotonin (5HT3)-antagonisten gis i kombinasjon med aprepitant i akutt fase til pasienter som får høyemetogen kjemoterapi, jfr tabell 1 i INNLEDNING. Ved vårt søk (jfr. METODE) fant vi heller ingen studier som sammenlignet palonosetron og ondansetron der disse var gitt i kombinasjon med aprepitant.

Ingen av studiene har et behandlingsregime i overensstemmelse med gjeldene internasjonale retningslinjer, inkludert europeiske (3;9-11), dette gjelder både akutt og forsinket fase. Alle retningslinjene anbefaler kombinasjonsbehandling, og også behandling i forsinket fase, med et unntak for pasienter på moderat emetogen kjemoterapi i forsinket fase hvor ASCO (9) anbefaler ingen behandling, eller eventuelt et kortikosteroid. For akutt fase er imidlertid begge studiene innenfor både norske anbefalinger og norske preparatomtaler, bortsett fra pasienter på høyemetogen kjemoterapi uten tillegg av deksametason som her avviker fra norske anbefalinger, men som faller innunder preparatomtalene, det vanligste er å gi deksametason i tillegg til pasienter som får høyemetogen kjemoterapi. For forsinket fase er det bare palonosetron i laveste dose som er innenfor preparatomtalen (7).

Dette er beskrevet i mer detalj for de ulike faser og pasientpopulasjoner:

Akutt fase

Moderat endogen kjemoterapi uten tillegg av deksametason i akutfasen (4)

Behandlingen gitt i akutt fasen i denne studien (kun serotonin (5HT3)-antagonist) er ikke i overensstemmelse med noen av de internasjonale retningslinjene som alle hadde serotonin (5HT3)-antagonist i kombinasjon med kortikosteroid (deksametason som anbefaling) (3;9-11). Regimet er imidlertid innenfor de norske anbefalingene som anbefaler monoterapi med serotonin (5HT3)-antagonist eventuelt med tillegg av kortikosteroid + eventuelt aprepitant (16;17) (jf. METODE for mer detaljer). De norske anbefalingene er basert på fagansvarliges anbefalinger ved Radiumhospitalet-Rikshospitalet HF gitt ut på www.oncolex.no. Likeledes er behandlingen i overensstemmelse med preparatomtalen som har monoterapi for denne indikasjonen.

Den laveste dosen av palonosetron (0,25 mg intravenøst som engangsdose gitt 30 minutter før oppstart av kjemiterapien) er i overensstemmelse med alle retningslinjer (3;9-11) inkludert norske anbefalinger (16;17) og aktuell preparatomtale (7). Det er

kun en dose og et administrasjonsforslag for palonosetron: 0,25 mg gitt som i denne studien. Preparatet finnes også kun som injeksjon. Den høyeste dosen (0,75 administrert tilsvarende) er ikke godkjent og heller ikke anbefalt i noen retningslinjer. Gralla et al (4) begrunner dette dosevalget med at i en tidligere fase II doseringsstudie for palonosetron for pasienter på høyemetogen kjemoterapi ble 0,25 mg og 0,75 mg identifiserte som laveste effektive doser til bruk i fase III studier.

For ondansetron er det mer variasjon i hva som oppgis som dose, dosetidspunkt og administrasjonsform. Den daglige dosen er i henhold til norske preparatomtaler fleksibel fra 8 mg til 32 mg (15). I henhold til preparatomtalene kan de fleste pasienter som får emetogen kjemoterapi behandles med 8 mg ondansetron gitt intravenøst før kjemoterapien, etterfulgt av 8 mg peroralt hver 12. time. I henhold til de norske anbefalingene (16;17) for denne pasientgruppen anbefales 16 mg (2x8 mg) oralt før kjemoterapien. Internasjonale retningslinjer anbefaler 16-24 mg oralt (9-11), kun én (3) går opp til 32 mg intravenøst som maksimumdose. Selv om ondansetron dosen på 32 mg gitt i Gralla studien (4) er innenfor det godkjente norske intervallet(15) så er den høyere enn hva de fleste retningslinjene anbefaler. Gralla et al (4) sier at de valgte den høyeste godkjente dosen av ondansetron til denne studien hvor deres formål var å sammenligne de respektive preparatene gitt som en enkel dose.

Høyemetogen kjemoterapi uten tillegg av deksametason i akutt fasen (5)

Behandlingen gitt i akutt fasen i denne studien for denne pasientpopulasjonen (kun serotonin (5HT₃)-antagonist) er heller ikke i overensstemmelse med noen av de internasjonale retningslinjene for akutt fasen som hadde serotonin (5HT₃)-antagonist + kortikosteroid + aprepitant (3;9-11), eller de norske anbefalingene (16;17) som hadde serotonin (5HT₃)-antagonist + kortikosteroid + eventuelt aprepitant. Imidlertid er behandlingsregimet i Aapro studien i akutfasen igjen i overensstemmelse med de respektive preparatomtalene som alle har monoterapi av serotonin (5HT₃)-antagonisten for denne pasientgruppen.

Dosevalget for palonosetron begrunnes av Aapro et al (5) med resultatene fra Gralla et al studien (4), samt en doseringsstudie (47) hvor det ble vist at 75 mg hadde bedre effekt enn 25 mg. Våre kommentarer til palonosetron-dosen er her det samme som over. Tilsvarende gjelder kommentarer til ondansetron (jf. over), bortsett fra at de norske anbefalingene anbefaler at ondansetron her gis intravenøst, 16 mg i.v før kjemoterapien, samt 8 mg oralt etter 8 timer, eventuelt 8 mg i.v. + 8 mg oralt/i.v..

Dessuten er det av interesse at for pasienter på høyemetogen kjemoterapi har følgende doseringsregimer iht. preparatomtaler (15) vist likeverdig effekt i løpet av de første 24 timer etter kjemoterapien: 8 mg intravenøs som engangsdose før kjemoterapien; 8 mg intravenøs før kjemoterapien etterfulgt av ytterligere 2 intravenøse doser på 8 mg med 2-4 timers mellomrom; 32 mg intravenøs som engangsdose før kjemoterapien.

Høyemetogen kjemoterapi med tillegg av deksametason i akutt fasen(5)

Kun en gruppe av pasientene i studien med pasienter på høyemetogen kjemoterapi (5) fikk deksametason i tillegg til serotonin (5HT₃)-antagonisten. Dette tillegget var ikke pålagt som et krav i studien, men beskrevet å være tillatt etter utprøvers skjønn. Doseringen på 20 mg gitt som en enkel intravenøs dose 15 minutter før oppstart av kjemoterapien var imidlertid fastlagt. Denne doseringen av deksametason er i

samsvar med de europeiske retningslinjene (10), og norske preparatomtaler, men høyere enn de andre internasjonale (3;9;11).

De norske anbefalingene anbefaler 8-16 mg intravenøst før kjemoterapien etterfulgt av 4 mgx3 eller 8 mg x2 gitt intravenøst eller oralt første døgn. Utover å kun være en undergruppe (selv om randomiseringen var stratifisert mhp dette) så hadde denne populasjonen i Aapro studien også den svakhet at den gitte kombinasjonen ikke var i samsvar med de internasjonale retningslinjene, inkludert de europeiske (3;9-11) som alle anbefaler den gitte kombinasjon med ytterligere tillegg av aprepitant. De norske anbefalinger legger til aprepitant ved behov.

På grunnlag av dette ser vi at det er to hovedinnvendinger mot behandlingsregimene i de to studiene:

Manglende bruk av kombinasjonsbehandling i akutfasen

Alle de internasjonale retningslinjer inkludert den europeiske (3;9-11) anbefaler kombinasjonsbehandling både ved moderat og høyemetogen kjemoterapi. For moderat emetogen kjemoterapi er det kombinasjon med et kortikosteroid (fortrinnsvis deksametason); og for høyemetogen terapi legges det også til aprepitant. De norske anbefalinger samt preparatomtaler har ikke dette som krav for moderat terapi.

For høyemetogen kjemoterapi anbefaler preparatomtalene at det legges til et kortikosteroid, norske anbefalinger legger også til aprepitant ved behov. De amerikanske retningslinjene (9) har kritisert at Gralla et al (4) og Aapro et al (5) for at de ikke tok høyde for at kombinasjonsbehandling var anbefalt av alle gjeldene internasjonale retningslinjer også i på det tidspunkt (for eksempel ASCO 1999) hvor studiene ble planlagt. På det tidspunktet de to studiene ble designet anbefalte retningslinjene kombinasjon av serotonin (5HT3)-antagonist og deksametason for både moderat og høy emetogen kjemoterapi (9). Tilsvarende problemstilling for kombinasjonen med aprepitant ved høyemetogen kjemoterapi er aktuell i henhold til nyeste retningslinjer. Tilsvarende kritikk er kommet fra andre (14). Aapro et al (5) svarer imidlertid på denne kritikken ved å hevde at de hadde designet studien før det ble konsensus om kombinasjonsbehandling, og at de allikevel tok med mulighet for deksametason i en undergruppe etter legens skjønn.

På grunn av irrelevante sammenligninger (ikke bruk av kombinasjonsbehandling), samt at studiene ikke hadde en design som kunne vise superiority valgte ASCO 2006 (9) ikke å foretrekke en serotonin (5HT3)-antagonist fremfor en annen (ASCO 2006 vurderte Gralla et al 2003, samt Aapro et als abstrakt fra 2003 som inkluderer de samme pasientene som i Aapro et al 2006).

Vi har i vårt søk ikke funnet noen sammenlignende studier hvor de primære utfallsmålene gjelder for kombinasjonsbehandling. Det er heller ikke referert til slike studier i noen av de internasjonale retningslinjene. Dette savnes.

Manglende bruk av antiemetika i forsinket fase

Ingen av de to vurderte studiene ga antiemetisk behandling i forsinket fase, hvilket avviker fra alle retningslinjer, inkludert de norske, samt preparatomtaler for ondansetron.

På tross av retningslinjer kan det allikevel være av interesse å undersøke behandling med serotonin (5HT3)-antagonist gitt som monoterapi i akutt fasen etterfulgt av en forsinket fase uten antiemetisk behandling som i Gralla studien (4) og i totalgruppen i Aapro studien (5). Hypotesen om at palonosetron skal være egnet til dette på grunn av lang halveringstid og høyere reseptorbindingen enn andre serotonin (5HT3)-antagonisten er fremført av mange (2;4;5). Problemet med denne sammenligningen ligger i spørsmålet om ekvipotente doser for sammenligningspreparatet ondansetron. Ondansetron har betydelig lavere halveringstid, og også en doseanbefaling som går på at en gir dette også utover akuttfasen (opptil 5 dager etter oppstart av kjemoterapien). Det vil si at dersom ondansetron skal være å betrakte som en ekvipotent komparator så bør denne doseres også i forsinket fase. Dette er påpekt av andre (14).

Vi mener at dersom en ønsker å gjøre kliniske studier av den typen som her er gjort er det ikke nok å velge høyeste dose av ondansetron i akuttfasen. Før en planlegger sammenlignende studier med palonosetron versus ondansetron for utfallsmål i forsinket fase skulle det vært gjort en dose/effektsstudie for ondansetron for å avklare om en enkel dose i akuttfasen gir tilsvarende resultater som når dette etterfulgt med gjentatte doseringer også i forsinket fase. Dette burde vært avklart før studiene til Gralla et al og Aapro et al ble designet slik de ble. En kan her si at det heller ikke er gjort studier hvor en gir palonosetron i forsinket fase, imidlertid synes engangsdosen her å være et relevant utgangspunkt på grunn av høyere halveringstid. Godkjente doseringer har her også kun engangsdosering. Andre svakheter ved disse studiene er at ingen av utfallene i forsinket fase er definerte som primære. De er heller ikke designet for å kunne vise superiority.

Kommentarer til helseøkonomisk analyse

Kunnskapsgrunnlaget vedrørende kostnadseffektiviteten til palonosetron er begrenset. Fra vårt søk foreligger det ingen publiserte utenlandske økonomiske evalueringer av palonosetron sammenlignet med ondansetron. Og i vår modell varierer kostnad per kvalitetsjustert leveår (QALY) og kostnad for å oppnå en ekstra fullstendig respons avhengig av hvilken base case scenario vi studerer.

I base case scenarioene varierer kostnaden for å oppnå en ekstra QALY fra kr 875 000 for pasienter på moderat emetogen kjemoterapi, til en situasjon der palonosetron er både mindre effektivt og koster mer enn ondansetron for pasienter som får høyemetogen kjemoterapi uten tillegg av deksametason. Resultatet fra scenarioet hvor pasienten får deksametason i tillegg ligger et sted i mellom, med kostnad per QALY på kr 1 330 000. Mereffekten er noe mindre enn i populasjonen som mottar moderat emetogen kjemoterapi og merkostnaden også høyere.

Vi må tolke disse resultatene med forsiktighet. Resultatene hviler på hvilke antagelser vi gjør om parametrene i modellen. Resultatet fra enveis sensitivitetsanalysen viser at resultatet målt ved kostnad per QALY er spesielt følsomt overfor endringer i relativ risiko i effektestimaterne, livskvalitetsvektene og dager en pasient opplever ufullstendig respons i forsinket fase. Konklusjonen kan endres dersom det kommer RCTer som viser en større effekt av palonosetron i forhold til ondansetron. Konklusjonen kan også endres dersom det viser seg at kvalme eller oppkast har mye større innvirning på livskvaliteten enn det vi har antatt, foreksempel at livskvaliteten er lik 0, men vi anser dette som lite sannsynlig. Konklusjonen vil ikke endres av antall dager med ufullstendig respons i forsinket

fase, med mindre betalingsvilje per QALY er høyere enn det vi har antatt. Dersom prisen på palonosetron endrer seg, så vil resultatet bli et annet.

Kostnad per ekstra fullstendig respons påvirkes særlig av endringer i relativ risiko for den totale fasen og andel med fullstendig respons med ondansetron for den totale fasen. Kostnader for en emetisk episode har også betydning.

Vi har valgt å imøtekomme denne usikkerheten i parameterestimaterne ved å gjøre en probabilistisk sensitivitetsanalyse, hvor usikre parametre har blitt tillagt sannsynlighetsfordelinger. Vi trakk 100 000 ganger med tilbakelegging fra de antatte fordelingene og dataprogrammet simulerte så resultatet for merkostnader og mereffekter.

Resultatene viser at dersom vi antar en betalingsvillighet på kr 500 000 per QALY, så vil ondansetron være det mest kostnadseffektive valget i 94,4 % av tilfellene, mot palonosetron i 5,6 % av tilfellene for pasientpopulasjonen som fikk høyemetogen kjemoterapi med tillegg av deksametason. For pasienter på høyemetogen kjemoterapi uten tillegg av deksametason, vil ondansetron være det mest kostnadseffektive valget i 99 % av tilfellene. For pasienter som mottar moderat emetogen kjemoterapi, vil ondansetron være det mest kostnadseffektive valget i 78,7 % av tilfellene, mot 21,3 for palonosetron.

Dersom vi lar betalingsvilligheten for en QALY variere mellom 0 kr og 3 000 000 kr, vil ondansetron være mer sannsynlig kostnadseffektivt enn palonosetron for enhver betalingsvilje under 1 668 000 kr per QALY for pasienter på høyemetogen kjemoterapi med tillegg av deksametason. Ondansetron vil alltid ha størst sannsynlighet for å være det mest kostnadseffektive valget for pasienter som mottar høyemetogen kjemoterapi uten å motta deksametason. For pasienter som mottar moderat emetogen kjemoterapi, vil ondansetron ha størst sannsynlighet for å være det mest kostnadseffektive valget sså lenge betalingsvilje per QALY er under 2 274 000 kr.

Konklusjonen kan endres dersom det kommer effektstudier som viser en større effektforskjell i favør av palonosetron sammenlignet med ondansetron, om prisen på palonosetron faller, eller dersom det viser seg at livskvalitetstapet er mye større enn det vi har antatt.

Konklusjon

Palonosetron ga trolig bedre effekt enn ondansetron for pasienter som fikk moderat emetogen kjemoterapi mhp andel med fullstendig respons både i akutt, forsinket og totale fase. For pasienter som fikk høyemetogen kjemoterapi og hvor serotonin (5HT3)-antagonistene ble gitt med tillegg av deksametason ga palonosetron muligens en høyere effekt enn ondansetron mhp andel pasienter med fullstendig respons i forsinket og totale fase; og andel med ingen påvirkning av dagliglivet på grunn av oppkast i akutt fase. For alle andre rapporterte utfallsmål, inkludert bivirkninger gir palonosetron omtrent lik effekt med ondansetron, uavhengig av pasientgruppe og om det ble gitt deksametason i tillegg eller ikke.

Den probabilistiske sensitivitetsanalysen viser at ondansetron med stor sannsynlighet er mer kostnadseffektiv en palonosetron, gitt at betalingsviljer per QALY er under 1 452 000 kr. Dette gjelder for både moderat- og høyemetogen kjemoterapi og er uavhengig av om pasientene mottar tillegg av deksametason.

BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

En ønsker data for å kunne besvare følgende problemstilling:

Sammenligning av palonosetron (Aloxi) og andre antiemetika av typen serotonin (5HT3)-antagonister med hensyn på klinisk nytte og kostnad/effekt ved forebygging av kvalme og oppkast i forbindelse med kjemoterapi hos kreftpasienter. Bakgrunnen her er at palonosetron på tidspunktet for denne rapporten vesentlig dyrere enn ondansetron.

Forebyggelse av kvalme og oppkast i forbindelse med kjemoterapi er behandlet i internasjonale konsensus konferanser, sist oppdatert desember 2007 (11) og det foreligger flere retningslinjer (3;9-11;16;17) inkludert europeiske og norske. Videre har EMEA (1) utgitt en retningslinje for design av kliniske studier som undersøker legemiddelbehandling av akutt og forsinket CINV. Det er viktig at videre forskning på den aktuelle problemstillingen har disse som basis.

Oppsummering av behov for videre forskning for den aktuelle problemstillingen:

- Planlegging og gjennomføring bør støttes seg til gjeldene retningslinjer (1;3;9-11).
- Design: Randomisert (metode oppgis), dobbelt-blindet, kontrollert. Randomiseringen bør stratifiseres mhp kjente risikofaktorer for kvalme og oppkast. Studiene bør designes for å kunne vise superiority. Mer enn en syklus bør studeres.
- Utfallsmål bør forhåndsdefineres. Det foreslås at fullstendig kontroll og/eller respons for de første 24 timene eller for den totale risikoperioden (5 dager) er primære utfallsmåler.
- Sammenligne palonosetron gitt i kombinasjon med deksametason med andre serotonin (5HT3)-antagonister gitt i kombinasjon med deksametason i akutt fasen iht nåværende retningslinjer for pasienter på moderat emetogen kjemoterapi. For forsinket fase bør en følge gjeldene retningslinjer. En slik studie pågår og forventes ferdig august 2010.
- Sammenligne palonosetron gitt i kombinasjon med deksametason og aprepitant med andre serotonin (5HT3)-antagonister gitt i tilsvarende kombinasjon i akutt fasen iht nåværende retningslinjer for pasienter på høyemetogen kjemoterapi. For forsinket fase bør en følge gjeldene retningslinjer.
- Sammenligne palonosetron som monoterapi med andre serotonin (5HT3)-antagonister gitt som monobehandling i akutt fasen iht nåværende norske retningslinjer. For forsinket fase bør en følge gjeldene retningslinjer.
- Tilsvarende over, men at en i tillegg gir ondansetron/tropisetron i 2-3 dager etter kjemoterapien.
- Studier som måler livskvalitet forbundet med kvalme og oppkast, målt med et generisk instrument eller med primærmetoder som TTO (*Time to trade-off*) eller SG (*Standard gamble*), eller SG, på en populasjon som ligner på den vi finner i norsk praksis.

Referanser

Reference List

- (1) European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Guideline in non-clinical development of medical products for the prevention of nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy. 2007.
- (2) Jordan K SCSH-J. Guidelines for Antiemetic Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Past, Present and Future Recommendations. *The Oncologist* 2007; 12:1143-1150.
- (3) Ettinger D S BSBMJ. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. www.nccn.org . 2008.
- (4) Gralla R, Lichinitser M, Van D, V, Sleeboom H, Mezger J, Peschel C et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2003; 14(10):1570-1577.
- (5) Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, Olivares G, Suarez T, Tjulandin SA et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2006; 17(9):1441-1449.
- (6) Legemiddelhåndboka. T2 Kreftsykdommer. <http://www.legemiddelhandboka.no/> . 2008.
- (7) Statens legemiddelverk (SLV). Preparatomtale palonosetron. http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIFrame_61197.aspx . 2008.
- (8) Håndbok for nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. <http://kunnskapssenteret.no/filer/K-Handbok-2006.pdf> . 2008.
- (9) Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: Update 2006. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(18):2932-2947.
- (10) Herrstedt J. Clinical Recommendations Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO Clinical Recommendations for prophylaxis. *Ann Oncol* 2007.

- (11) Gralla R J RFTM. Perugia International Cancer Conference VII Multinational Association of Supportive Care in Cancer Consensus Conference of Antiemetic Therapy. 2007.
- (12) Roila F, Aapro M, Ballatori E, Borjeson S, Clark-Snow RA, Del Favero A et al. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: Results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006; 17(1):20-28.
- (13) Tonini G, Vincenzi B, Santini D, Tonini G, Vincenzi B, Santini D. New drugs for chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on palonosetron. [Review] [29 refs]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2005; 1(1):143-149.
- (14) Oo TH, Hesketh PJ, Oo TH, Hesketh PJ. Drug insight: New antiemetics in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. [Review] [19 refs]. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2(4):196-201.
- (15) Statens legemiddelverk (SLV). Preparatomtale ondansetron. http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIFrame_61197.aspx . 2008.
- (16) Kristensen G.B. Oncolex. <http://www.oncolex.no/Prosedyrer/BEHANDLING/Stottebehandling/Antiemetisk%20behandling.aspx> . 2008.
- (17) Lehne G. Oncolex. <http://www.oncolex.no/Prosedyrer/BEHANDLING/Stottebehandling/Antiemetisk%20behandling%20generell.aspx> . 2008.
- (18) Legemiddelforbruket i Norge. <http://www.legemiddelforbruk.no/> . 2008.
- (19) Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328(7454):1490.
- (20) Snapinn SM. Noninferiority trials. *Current Controlled Trials* 2000;19-21.
- (21) NOU 1997:18. Prioritering på ny. 15-5-1997.
- (22) Lov om pasientrettigheter. LOV-1999-07-02-63 . 2-7-1999.
- (23) NOU 1997:7 Piller, prioritering og politikk. 30-1-1997.
- (24) Decker GM, DeMeyer ES, Kisko DL, Decker GM, DeMeyer ES, Kisko DL. Measuring the maintenance of daily life activities using the functional living index-emesis (FLIE) in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *J Support Oncol* 1992; 4(1):35-41.
- (25) Geling O, Eichler HG. Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications. *J Clin Oncol* 2005; 23(6):1289-1294.
- (26) Sun CC, Ramirez PT, Bodurka DC. Quality of life for patients with epithelial ovarian cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4(1):18-29.
- (27) Tarricone R, Girolami F. Economic evaluation of a new antiemetic drug - Palonosetron versus ondansetron: Assessment of the drug price ratio in five European countries. *Clinical Drug Investigation* 2005; 25(9):597-608.

- (28) Vanscoy GJ, Fortner B, Smith R, Weber R, Rihn TL. Preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting: The economic implications of choosing antiemetics. *Community Oncology* 2005; 2(2):127-132.
- (29) Norsk forening for palliativ medisin (NFPM). Retningslinjer for symptomlindrende behandling. 2007.
- (30) Mork SSA. 2008.
Ref Type: Personal Communication
- (31) Norum JUN-NH. 2008.
Ref Type: Personal Communication
- (32) Biovitrum. Feedback to "Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten" regarding evaluation of Aloxi (palonosetron) vs ondansetron/tropisetron. 6-12-2007.
Ref Type: Unpublished Work
- (33) Regional Drug and Therapeutics Center (Newcastle) N. The use of palonosetron for the prevention of nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy. 2007.
- (34) Scottish Medicines Consortium. palonosetron 250 micrograms solution for injection (Aloxi). 4-10-2005.
- (35) Ulriksen H. Radiumhospitalet. 2008.
Ref Type: Personal Communication
- (36) Fløtterød Ø. Sykehuset Telemark HF. 2007.
Ref Type: Personal Communication
- (37) Refvem D. Ullevål universitetssykehus. 2008.
Ref Type: Personal Communication
- (38) Jensen T. Telemark sykehus. 2008.
Ref Type: Personal Communication
- (39) Thoresen G. KITH. 2008.
Ref Type: Personal Communication
- (40) SINTEF. SAMDATA Somatikk sektorrappport 2005. 2005.
- (41) Ihbe-Heffinger A, Ehlken B, Bernard R, Berger K, Peschel C, Eichler HG et al. The impact of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients, health resource utilization and costs in German cancer centers. *Annals of Oncology* 15(3):526-36, 2004.
- (42) Sun CC, Bodurka DC, Donato ML, Rubenstein EB, Borden CL, Basen-Engquist K et al. Patient preferences regarding side effects of chemotherapy for ovarian cancer: do they change over time? *Gynecol Oncol* 2002; 87(1):118-128.
- (43) Franic DM, Pathak DS, Gafni A. Are health stats "timeless"? A case study of an acute condition: Postchemotherapy nausea and vomiting. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2008.
- (44) Coates A., Abraham S., Kaye SB. et al. On the receiving end: patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19:203-208.

(45) Grunberg SM, Boutin N, Ireland A, Miner S, Silveira J, Ashikaga T. Impact of nausea/vomiting on quality of life as a visual analogue scale-derived utility score. *Support Care Cancer* 1996; 4(6):435-439.

(46) Briggs A, Claxton K, Sculper M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. 2006.

(47) Eisenberg P, MacKintosh FR, Ritch P, Cornett PA, Macciocchi A. Efficacy, safety and pharmacokinetics of palonosetron in patients receiving highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy: a dose-ranging clinical study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2004; 15(2):330-337.

Vedlegg

VEDLEGG 1 SØKESTRATEGIER

Prosjekt 408: Aloxi (Palonosetron).

Prosjektleder: Eva Pike.

Søk: Sigrun Espelien Aasen

Databaser: Cochrane Library, Medline, Embase, Cinahl, CRD, HEED, Clinical Evidence.

Dato: 15.08.2007

Antall treff: 320 totalt (inkludert dubletter)

Søkestrategier:

The Cochrane Library 2007, Issue 3

#1 (palonosetron):ti,ab,kw = **14**

Clinical Trials [14], Economic Evaluations [0]

Ovid MEDLINE(R)1950 to August Week 1 2007

1 Palonosetron.mp. = **73** ref

2 (chemotherap\$ or antiemetic\$ or cancer or neoplasm or oncolog\$).mp. = 945484

3 1 and 2 = 61

4 1 not 3 = 12 ref som ikke er aktuelle – sjekkes likevel pga. muligheter for indekseringsfeil.

EMBASE 1980 to 2007 Week 32

1 Palonosetron.mp.= **212** ref

2 (chemotherap\$ or antiemetic\$ or cancer or neoplasm or oncolog\$).mp. = 933771

3 1 and 2 = 172

4 1 not 3 = 40 ref som ikke er aktuelle – sjekkes likevel.

CINAHL - Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature

1982 to August Week 2 2007

1 Palonosetron.mp. 21 = 20 ref.

CRD Centre for Reviews and Dissemination databases.

Søk på Palonosetron = 0 ref.

HEED: Health Economic Evaluations Database

Søk på Palonosetron = 0 ref.

Clinical Evidence

Conditions: Nausea and vomiting in people with cancer and other chronic diseases (new).

Web publication date: 01 Jun 2007 (based on December 2005 search)

Anbefalinger lagt ut med footnote:

*Based on consensus; RCTs unlikely to be conducted.

Updates = 0

5 limit 3 to em="200733-200818" = 47

6 limit 4 to em="200733-200818" = 8

Ovid British Nursing Index and Archive (Erstatter CINAHL som Kunnskapssenteret ikke lenger har adgang til)

1985 to April 2008

1 Palonosetron.mp. = 0 ref.

Ovid Nursing Full Text Plus (Erstatter CINAHL som Kunnskapssenteret ikke lenger har adgang til)

1950 to present

1 Palonosetron.mp = 8 treff

2 limit 1 to ed="20070801-20080429" = 0

CRD Centre for Reviews and Dissemination databases.

Søk på Palonosetron = 0 ref.

HEED: Health Economic Evaluations Database

Søk på Palonosetron = 0 ref.

BMJ Clinical Evidence

Søk på Palonosetron = 0 ref.

VEDLEGG 2 SJEKKLISTE

Kritisk vurdering av randomiserte kontrollerte studier

Begynte forsøksdeltakerne og kontrollgruppen studien med samme prognose?	Ja	Uklart	Nei
Ble deltakere randomisert til enten intervensjon eller kontroll?			
Var randomiseringsmåten skjult for dem som avgjør om pasienter skal komme med i forsøket?			
Ble deltakere analysert som tilhørende den gruppe de ble randomisert til?			
Var gruppene like med tanke på kjente prognostiske kjennetegn?			
Er det sannsynlig at deltakere i intervensjons- og kontrollgruppe beholdt sin likeartede prognose underveis i forsøket?	Ja	Uklart	Nei
Visste pasientene hvilken gruppe de havnet i?			
Visste helsepersonellet hvilken gruppe pasientene tilhørte?			
Visste de som bedømte resultatene hvilken gruppe pasientene tilhørte?			
Var oppfølgingen komplett?			
Samlet kvalitetsvurdering av studien (Intern validitet):			

- Høy kvalitet** Brukes hvis alle eller nesten alle kriteriene fra sjekklisten er oppfylt.² Eventuelle svakheter kan ikke endre studiens konklusjon.
- Middels kvalitet** Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt eller kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Det antas likevel at det er liten sjanse for at svakhetene faktisk kunne ha endret studiens konklusjon.
- Lav kvalitet** Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Svakhetene kan innebære at studiens konklusjon er gal.

² Hva som er «nesten alle», «noen» og «få» kan variere noe fra oppsummering til oppsummering, men skal dokumenteres i rapporten.



VEDLEGG 3 EVIDENSTABELLER

Study: Gralla (4). Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron.

Study characteristics	Results				Comments	
<p>Study design, setting: Double-blind, controlled, randomized, stratified*, non-inferiority, phase III, multinational trial, 58 European centers (Germany, Italy, Uk, The Netherlands and Russia) from August 2000- October 2001.</p> <p>Population: Females and males ≥18 years old with histologically or cytologically confirmed malignant disease, either chemotherapy naïve or non-naïve (having experienced a maximum of mild nausea previously) and scheduled to receive moderately emetogenic chemotherapy.</p> <p>Number randomized: 380 (assume 190 in each group)**</p> <p>Intervention: A single i.v. dose of palonosetron (P) 0.25 mg***</p> <p>Comparator: A single i.v. dose of ondansetron 32 mg.</p> <p>All administered 30 min before the first dose of moderately emetogenic chemotherapy.</p> <p>Endpoints: Efficacy measured for Measured for acute (0-24 h), delayed (24-120 h) and overall (0-120 h) phases.</p> <p>Safety: AEs measured during 15, SAEs</p>	Efficacy: All results are given in the order of 0,25 mg palonosetron vs 32 mg ondansetron				<p>* stratified at randomization by gender and prior chemotherapy experience. ** Numbers randomized in each group is lacking: Of the total 570 randomized in the study, 7 did not receive study medication, the resulting 563 is splitted as 189 in 0.25 mg palonosetron (P), 189 in 0.75 mg P and 185 in ondansetron (O) group. *** We only consider the low dose since this is the approved and clinically used dose. ****Predefined endpoint, no results given. *****Only combined results for 0.25 mg and 0.75 mg P given. *****only p-values based upon PP numbers. *****Not predefined endpoint.</p>	
	<i>Endpoints</i>	<i>Acute phase (0-24 h)</i>	<i>Delayed phase 24-120 h)</i>	<i>Overall phase (0-120 h)</i>		
	% of patients with complete response	80.5 vs 66.8 p=0.0025	73.7 vs 53.7 p=0.00005	68.9 vs 48.9 p=0.00007		
	% of patients with complete control	Not given****	Not given*****	Not given*****		
	Numbers of emetic episodes	Not given*****	Not given*****	Not given*****		
	Time to first emetic episode (median h)	Not given****				
	Seriousness of nausea	Not given****	Not given****	Not given****		
	Rescue medication time to (h) need for (% of patients)	Not given**** Not given****	Not given**** 15.8 vs 23.7 p=0.053	Not given**** 18.4 vs 26.3 p=0.065		
	Time to treatment failure (h)	46,5 h vs 19,5 h, p<0.001, NB PP population and for first quartile of patients on 0,25 mg P.				
	Patient satisfaction	Not given****	Not given****	Not given****		
	Quality of life	Not given****	Not given****	Not given****		
	% of patients with no emetic episodes*****	44.7 vs 37.4 p=0.14	42.1 vs 32.1 P=0.044	39.5 vs 29.0 p= 0,03		

during 30 days, laboratory and ECG 24h and 1 week after study drug. *Primary endpoint: Complete response (CR) during the acute phase.*

Secondary: Complete response during delayed and overall phase. All the rest secondary endpoints are for all 3 phases.

Definition of endpoints: Complete response: No emetic episode and no rescue medication. Complete control: No emetic episodes, no rescue medication, and no more than mild nausea. Severity of nausea: measured by a 4-point Likert scale. Treatment failure: First emetic episode or first need of rescue medication. Patient global satisfaction with antiemetic therapy: Measured by visual analog scale. Quality of life: Measured with FLIE questionnaire for combined nausea and vomiting..

Adverse events (AEs): All results are given in the order of 0,25 mg palonosetron vs 32 mg ondansetron

<i>Endpoints</i>	<i>0,25 mg palonosetron</i>	<i>0,32 mg ondansetron</i>	<i>p-value</i>
% of patients with serious AES, assessed as related or likely related to study drug	0	0	
% of patients with at least 1 AEs	60.0	63.2	p=0,53
<i>Treatment related:</i>			p=0.81
% of patients with headache	4.7	5.3	
% of patients with constipation	1.6	1.6	p=1.00
% of patients with svimmelhet	0.5	3.2	p=0.056
Mean change in QTc interval (ms)	1	5	?

Drop outs

<i>Endpoints</i>	<i>0,25 mg palonosetron</i>	<i>0,32 mg ondansetron</i>
Total number*****	1	2

*****Total number for whole study (including 0,75 mg P)= 5.
 *****Medium quality: The authors had not used real ITT population, ie based upon numbers randomized. The Figures in table are recalculated by author of this report using ITT population based upon numbers randomized. Results for CC are not presented separately for each dose group og P.

Study quality

Medium*****

Study: Aapro (5) A phase III, double –blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy.

Study characteristics	Results: This table use the ITT population without dexamethasone for efficacy (n=226), and the total ITT population for safety (n= 673)			Comments																																																
<p>Study design, setting: Double-blind, double-dummy, controlled, randomized, stratified*, non-inferiority, phase III, multinational trial, 76 centers on two continents (North America and Europe) between July 2000 and December 2001. Population: Females and males ≥18 years old with histologically or cytologically confirmed malignant disease, naïve or non-naïve to , with a Karnofsky index ≥50%, scheduled to receive a single dose of highly emetogenic chemotherapy. Number randomized: 151** (75 in the 0.25 mg palonosetron (P) group and 76 in the 32 mg ondansetron (O) group). Intervention: A single i.v. dose of palonosetron (P) 0.25 mg*** Comparator: A single i.v. dose of ondansetron (O) 32 mg. Both P and O administered 30 min before the first dose of highly emetogenic chemotherapy Endpoints: Efficacy measured for Measured for acute (0-24 h), delayed (24-120 h) and overall (0-120 h) phases. Safety: during 15. Primary endpoint:</p>	<p>Efficacy: All results are given in the order of 0,25 mg palonosetron vs 32 mg ondansetron</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="658 389 931 427"><i>Endpoints</i></th> <th data-bbox="938 389 1167 464"><i>Acute phase (0-24 h)</i></th> <th data-bbox="1173 389 1402 464"><i>Delayed phase 24-120 h)</i></th> <th data-bbox="1408 389 1637 464"><i>Overall phase (0-120 h)</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="658 469 931 544">% of patients with complete response</td> <td data-bbox="938 469 1167 544">46.7 vs 57.9 p=0.17</td> <td data-bbox="1173 469 1402 544">50.7 vs 57.9 p=0.37</td> <td data-bbox="1408 469 1637 544">40.0 vs 47.4 p=0.36</td> </tr> <tr> <td data-bbox="658 549 931 624">% of patients with complete control</td> <td data-bbox="938 549 1167 624">Not given****</td> <td data-bbox="1173 549 1402 624">Not given*****</td> <td data-bbox="1408 549 1637 624">Not given*****</td> </tr> <tr> <td data-bbox="658 628 931 703">Numbers of emetic episodes</td> <td data-bbox="938 628 1167 703">Not given*****</td> <td data-bbox="1173 628 1402 703">Not given*****</td> <td data-bbox="1408 628 1637 703">Not given*****</td> </tr> <tr> <td data-bbox="658 708 931 783">Time to first emetic episode (median h)</td> <td colspan="3" data-bbox="938 708 1637 783">Not given****</td> </tr> <tr> <td data-bbox="658 788 931 831">Seriousness of nausea</td> <td data-bbox="938 788 1167 831">Not given*****</td> <td data-bbox="1173 788 1402 831">Not given*****</td> <td data-bbox="1408 788 1637 831">Not given*****</td> </tr> <tr> <td data-bbox="658 836 931 959">Rescue medication time to (h) need for (% of patients)</td> <td data-bbox="938 836 1167 879">Not given*****</td> <td data-bbox="1173 836 1402 879">Not given*****</td> <td data-bbox="1408 836 1637 879">Not given*****</td> </tr> <tr> <td data-bbox="658 884 931 959"></td> <td data-bbox="938 884 1167 927">Not given*****</td> <td data-bbox="1173 884 1402 927">Not given*****</td> <td data-bbox="1408 884 1637 927">Not given*****</td> </tr> <tr> <td data-bbox="658 963 931 1038">Time to treatment failure (h)</td> <td colspan="3" data-bbox="938 963 1637 1038">Not given*****</td> </tr> <tr> <td data-bbox="658 1043 931 1086">Patient satisfaction</td> <td data-bbox="938 1043 1167 1086">Not given*****</td> <td data-bbox="1173 1043 1402 1086">Not given*****</td> <td data-bbox="1408 1043 1637 1086">Not given*****</td> </tr> <tr> <td data-bbox="658 1091 931 1134">Quality of life *****</td> <td data-bbox="938 1091 1167 1134">Not given*****</td> <td data-bbox="1173 1091 1402 1134">Not given*****</td> <td data-bbox="1408 1091 1637 1134">Not given*****</td> </tr> <tr> <td data-bbox="658 1139 931 1182">% of patients with no</td> <td data-bbox="938 1139 1167 1182">52.0 vs 60.5</td> <td data-bbox="1173 1139 1402 1182">57.3 vs 59.2</td> <td data-bbox="1408 1139 1637 1182">45.3 vs 50.0</td> </tr> </tbody> </table>			<i>Endpoints</i>	<i>Acute phase (0-24 h)</i>	<i>Delayed phase 24-120 h)</i>	<i>Overall phase (0-120 h)</i>	% of patients with complete response	46.7 vs 57.9 p=0.17	50.7 vs 57.9 p=0.37	40.0 vs 47.4 p=0.36	% of patients with complete control	Not given****	Not given*****	Not given*****	Numbers of emetic episodes	Not given*****	Not given*****	Not given*****	Time to first emetic episode (median h)	Not given****			Seriousness of nausea	Not given*****	Not given*****	Not given*****	Rescue medication time to (h) need for (% of patients)	Not given*****	Not given*****	Not given*****		Not given*****	Not given*****	Not given*****	Time to treatment failure (h)	Not given*****			Patient satisfaction	Not given*****	Not given*****	Not given*****	Quality of life *****	Not given*****	Not given*****	Not given*****	% of patients with no	52.0 vs 60.5	57.3 vs 59.2	45.3 vs 50.0	<p>* stratified at randomization by use of dexamethasone, and prior chemotherapy, gender and prior chemotherapy experience. ** Total numbers randomized in this subgroup is 226 (75 in 0.25 mg P- group, 75 in the 0.75 mg P- group and 76 in the 32 mg O-group. ***We only consider the low dose of P since this is the approved and clinically used dose. *** *Figures only given for the total group. ***** Predefined endpoint, no results given. *****Not pre-defined in this study, no figures given. *****score for combined nausea and vomiting.</p>
<i>Endpoints</i>	<i>Acute phase (0-24 h)</i>	<i>Delayed phase 24-120 h)</i>	<i>Overall phase (0-120 h)</i>																																																	
% of patients with complete response	46.7 vs 57.9 p=0.17	50.7 vs 57.9 p=0.37	40.0 vs 47.4 p=0.36																																																	
% of patients with complete control	Not given****	Not given*****	Not given*****																																																	
Numbers of emetic episodes	Not given*****	Not given*****	Not given*****																																																	
Time to first emetic episode (median h)	Not given****																																																			
Seriousness of nausea	Not given*****	Not given*****	Not given*****																																																	
Rescue medication time to (h) need for (% of patients)	Not given*****	Not given*****	Not given*****																																																	
	Not given*****	Not given*****	Not given*****																																																	
Time to treatment failure (h)	Not given*****																																																			
Patient satisfaction	Not given*****	Not given*****	Not given*****																																																	
Quality of life *****	Not given*****	Not given*****	Not given*****																																																	
% of patients with no	52.0 vs 60.5	57.3 vs 59.2	45.3 vs 50.0																																																	

Complete response (CR) during the acute phase.
Secondary: Complete response during delayed and overall phase. All the rest secondary endpoints are for all 3 phases.
Definition of endpoints: Complete response: No emetic episode and no rescue medication. Complete control: No emetic episodes, no rescue medication, and no more than mild nausea. Severity of nausea: measured by a 4-point Likert scale. Treatment failure: First emetic episode or first need of rescue medication. Patient global satisfaction with antiemetic therapy: Measured by visual analog scale. Quality of life: Measured with FLIE questionnaire for combined nausea and vomiting

emetic episodes* | p=0.29 | p=0.82 | p=0.57

Adverse events (AEs): All results are given in the order of 0,25 mg palonosetron vs 32 mg ondansetron

Endpoints	0,25 mg palonosetron	0,32 mg ondansetron	p-value
% of patients with serious AES, assessed as related or likely related to study drug	0	0	-
% of patients with at least 1 AEs	72	73	0.80
<i>Treatment related:</i>			
% of patients with headache	8	10.8	0.32
% of patients with constipation	4.4	2.2	0.20
% of patients with diarrhea	1,3	2,2	0.47
Mean change in QTc interval (ms)	3	5	-

Drop outs

Endpoints	0,25 mg palonosetron	0,32 mg ondansetron
Total number*****	2	2

*****Total drop outs: 6 patients from a disqualified site, 2 from each group.
 ***** Medium / (low) quality: The authors had not used real ITT population, ie based upon numbers randomized. The Figures in table are recalculated by author of this report using ITT population based upon numbers randomized. Randomization method not known.

Study quality

Medium/(low)*****

Study: Aapro (5) A phase III, double –blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *This table presents the results for the population with concomitant dexamethasone on day 1.*

Study characteristics	Results: This table use the ITT population with dexamethasone for efficacy (n=447), and the total ITT population for safety (n= 673)			Comments	
<p>Study design, setting: Double-blind, double-dummy, controlled, randomized, stratified*, non-inferiority, phase III, multinational trial, 76 centers on two continents (North America and Europe) between July 2000 and December 2001. Population: Females and males ≥18 years old with histologically or cytologically confirmed malignant disease, naïve or non-naïve to , with a Karnofsky index ≥50%, scheduled to receive a single dose of highly emetogenic chemotherapy. Numbers randomized: 297 (150 in 0,25 mg palonosetron group and 147 in the ondansetron group).** Intervention: A single i.v. dose of palonosetron (P) 0.25 mg + a single i.v. dose of dexamethasonr (dexa) 20 mg*** Comparator: A single i.v. dose of ondansetron (O) 32 mg + a single i.v. dose of dexamethasonr (dexa) 20 mg. P and O administred 30 min before, and dexa 15 min before the first dose of highly emetogenic chemotherapy Endpoints: Efficacy measured for Measured for acute (0-24 h), delayed (24-</p>	<p>Efficacy: All results are given in the order of 0,25 mg palonosetron vs 32 mg ondansetron</p>			<p>* stratified at randomization by use of dexamethasone, and prior chemotherapy, gender and prior chemotherapy experience. ** Total numbers randomized in this subgroup is 447 (225 in 0.25 mg P-group, 225 in the 0.75 mg P- group and 223 in the 32 mg O-group. ***We only consider the low dose of P since this is the approved and clinically used dose. *** *Figures only given for the total group. **** Predefined endpoint, no results given. ***** Not pred-defined in this study, no figures given. ***** score for combined nausea and vomiting. *****Not pre-defined endpoints</p>	
	<i>Endpoints</i>	<i>Acute phase (0-24 h)</i>	<i>Delayed phase 24-120 h)</i>		<i>Overall phase (0-120 h)</i>
	% of patients with complete response	64.7 vs 55.8 p=0.37	42.0 vs 28.6 P=0.016		40.7 vs 25.2 p=0045
	% of patients with complete control	Not given****	Not given*****		Not given*****
	Numbers of emetic episodes	Not given*****	Not given*****		Not given*****
	Time to first emetic episode (median h)	Not given****			
	Seriousness of nausea	Not given*****	Not given*****		Not given*****
	Rescue medication time to (h)	Not given*****	Not given*****		>120 vs 102.9
	need for (% of patients)	Not given*****	Not given*****		40 vs 50
	Time to treatment failure (h)	48.2 vs 27.4 p=0.032			
	Patient satisfaction	Not given*****	Not given*****		Not given*****
	Quality of life*****	78 vs 68	59 vs 52		Not given*****
	% of patients with no emetic episodes*****	75.3 vs 59.2 p=0.0030	55.3 vs 39.5 p= 0.0062		53.3 vs 33.3 P=0.0005

120 h) and overall (0-120 h) phases.

Safety: AEs measured during 15, SAEs during 30 days, laboratory and ECG 24h and 1 week after study drug. Primary endpoint: Complete response (CR) during the acute phase.

Secondary: Complete response during delayed and overall phase. All the rest secondary endpoints are for all 3 phases.

Definition of endpoints: Complete response: No emetic episode and no rescue medication. Complete control: No emetic episodes, no rescue medication, and no more than mild nausea. Severity of nausea: measured by a 4-point categorical scale (none, mild, moderate or severe). Treatment failure: First emetic episode or first need of rescue medication. Quality of life: Measured with FLIE questionnaire for combined nausea and vomiting.

Adverse events (AEs): All results are given in the order of 0,25 mg palonosetron vs 32 mg ondansetron

Endpoints	0,25 mg palonosetron	0,32 mg ondansetron	p-value
% of patients with serious AES, assessed as related or likely related to study drug	0	0	-
% of patients with at least 1 AEs	72	73	0.80
<i>Treatment related:</i>			
% of patients with headache	8	10.8	0.32
% of patients with constipation	4.4	2.2	0.20
% of patients with diarrhea	1,3	2,2	0.47
Mean change in QTc interval (ms)	3	5	-

Drop outs

Endpoints	0,25 mg palonosetron	0,32 mg ondansetron
Total number*****	2	2

*****Total drop outs: 6 patients from a disqualified site, 2 from each group.
 ***** Medium/(low) quality: The authors had not used real ITT population, ie based upon numbers randomized. The Figures in table are recalculated by author of this report using ITT population based upon numbers randomized. Randomization method not known.

Study quality

Medium/(low)*****

VEDLEGG 4 OVERSIKT OVER EKSKLUDERTE STUDIER

Tabell V4. Studier ekskludert etter fulltekstsvurdering

Studie	Årsak til eksklusjon av studie
5HT3-receptor antagonists as antiemetics in cancer. Drug Ther Bull 2005; 43(8):57-62.	Oversiktsartikkel, men ikke systematisk (for eksempel søkestrategi ikke nevnt)
Drug for chemotherapy-induced nausea and vomiting launched. Pharmaceutical Journal 2005; 274(7353):701.	Oversikt, ikke SR
NCCN antiemesis guidelines emphasize 'delayed' emesis, new 5-HT₃ inhibitors, and NK-1 blockers. J Support Oncol 2004; 2(4):366.	Oversikt, ikke SR
Palonosetron (Aloxi) for prevention of nausea and vomiting due to cancer chemotherapy. Med Lett Drugs Ther 2004; 46(1179):27-28.	Ikke RCT (Medical letter)
Palonosetron effective against chemo-induced nausea & vomiting in older pts, prevents delayed nausea/vomiting. Oncology News International 2004; 2004 Sep;13(9):53.	Oversikt, ikke SR
Palonosetron. RS 25259, RS 25259 197. Drugs R D 1999; 2(4):251-252.	Ikke RCT, ikke SR.
Preventing emesis in lung cancer patients. J Support Oncol 2007; 5(2):79-80.	Oversikt, ikke SR
SMC recommends six medicines and rejects three. Pharmaceutical Journal 2005; 275(7375):600.	Ikke relevant. Medical letter.
Aapro M, Aapro M. 5-HT ₃ -receptor antagonists in the management of nausea and vomiting in cancer and cancer treatment. [Review] [110 refs]. Oncology 2005; 69(2):97-109.	Oversikt, men ikke SR
Aapro M, Blower P, Aapro M, Blower P. 5-hydroxytryptamine type-3 receptor antagonists for chemotherapy-induced and radiotherapy-induced nausea and emesis: can we safely reduce the dose of administered agents?. [Review] [92 refs]. Cancer 2005; 104(1):1-18.	Oversikt, men ikke SR.

Aapro MS. Erratum: 'Palonosetron improves of chemotherapy-induced nausea and vomiting in elderly patients' (The Journal of Supportive Oncology (2005) vol. 3 (369-374)). J Support Oncol 2006; 4(3):107. Rettelse til en annen artikkel

Aapro MS. Optimising antiemetic therapy: What are the problems and how can they be overcome? Curr Med Res Opin 2005; 21(6):885-897. Oversikt, men ikke SR

Aapro MS, Macciocchi A. Palonosetron (PALO) versus ondanestron/dolasetron (OND/DOL) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in elderly patients: Combined results from 2 phase III trials [abstract]. Annual Meeting Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 2004; 22:737. Møtereferat

Aapro MS, Macciocchi A, Gridelli C. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in elderly patients. J Support Oncol 2005; 3(5):369-374. Oversikt, ikke SR

Aguilar EA, Figueiras MC, Cortes-Funes H, Garcia EDR, Vilaplana PG, Guillem V et al. Clinical practice guidelines on antiemetics in oncology. Expert Review of Anticancer Therapy 2005; 5(6):963-972. Retningslinje. Har nyere.

Bayes M, Rabasseda X, Prous JR, Bayes M, Rabasseda X, Prous JR. Gateways to clinical trials. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2003; 25(6):483-506. Ikke RCT eller SR

Bayes M, Rabasseda X, Prous JR, Bayes M, Rabasseda X, Prous JR. Gateways to clinical trials. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2003; 25(1):53-76. Ikke RCT eller SR

Bayes M, Rabasseda X, Prous JR, Bayes M, Rabasseda X, Prous JR. Gateways to clinical trials. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2004; 26(6):473-503. Ikke RCT eller SR

Bayes M, Rabasseda X, Prous JR, Bayes M, Rabasseda X, Prous JR. Gateways to clinical trials. [Review] [200 refs]. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2004; 26(1):53-84. Ikke RCT eller SR

Bayes M, Rabasseda X, Prous JR. Gateways to Clinical Trials. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2004; 26(2):129-161. Ikke RCT eller SR

Bayes M, Rabasseda X, Prous JR, Bayes M, Rabasseda X, Prous JR. Gateways to clinical trials. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2005; 27(6):411-461. Ikke RCT eller SR

Bayes M, Rabasseda X, Prous JR, Bayes M, Rabasseda X, Prous JR. Gateways to clinical trials. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2006; 28(6):379-412.	Ikke RCT eller SR
Censthaler BM, Grafe KA. New on the market: Palonosetron and Zonisamide. [German]. Pharmazeutische Zeitung 2005; 150(27):22-23.	Ikke RCT eller SR
Constenla M, Constenla M. 5-HT₃ receptor antagonists for prevention of late acute-onset emesis. [Review] [57 refs]. Ann Pharmacother 2004; 38(10):1683-1691.	Oversikt, men ikke SR.
Coop AJ, Navari RM, Koeller JM. Comment: Electrocardiographic and cardiovascular effects of the 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists [6] (multiple letters). Ann Pharmacother 2003; 37(12):1918-1919.	Ikke RCT (Brev)
Costedio MM, Hyman N, Mawe GM. Serotonin and its role in colonic function and in gastrointestinal disorders. Diseases of the Colon & Rectum 2007; 50(3):376-388.	Oversikt, ikke SR
De Leon A. Palonosetron (Aloxi): a second-generation 5-HT₃ receptor antagonist for chemotherapy-induced nausea and vomiting. Baylor University Medical Center Proceedings 2006; 2006 Oct;;19(4):413-416.	Oversikt, ikke SR
De Wit R, Aapro M, Blower PR. Is there a pharmacological basis for differences in 5-HT₃-receptor antagonist efficacy in refractory patients? Cancer Chemotherapy & Pharmacology 2005; 56(3):231-238.	Oversikt, ikke SR
DiVall MV, Cersosimo RJ. Palonosetron: A novel 5-HT₃ receptor antagonist for chemotherapy-associated nausea and vomiting. Formulary 2003; 38(7):414-430.	Ikke RCT eller SR
DiVall MV, Cersosimo RJ. Prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A review. Formulary 2007; 42(6):378-388.	Oversikt, ikke SR
Einhorn LH, Rapoport B, Koeller J, Grunberg SM, Feyer P, Rittenberg C et al. Antiemetic therapy for multiple-day chemotherapy and high-dose chemotherapy with stem cell transplant: Review and consensus statement. Support Care Cancer 2005; 13(2):112-116.	Oversikt, ikke SR

Ettinger DS, Bierman PJ, Bradbury B, Comish CC, Ellis G, Ignoffo RJ et al. Antiemesis: Clinical practice guidelines in Oncology. J 2007; 5(1):12-33. Har senere (2008)

Figuroa-Moseley C, Morrow GR. Major advances and alternative approaches to antiemetic therapy. Oncology (Williston Park) 2007; 21(Williston Park):954+959. Ikke RCT eller SR

Finlay E, Straton JB, Gavrin JR. Nausea and vomiting: An overview of mechanisms and treatment in older patients. Geriatrics and Aging 2007; 10(2):116-121. Oversikt, ikke SR

Frank T. Palonosetron (Aloxi-MGI Pharma). Consultant Pharmacist 2004; 19(4):293. Ikke RCT eller SR

Gralla R. New antiemetic agents. Clinical Advances in Hematology & Oncology 2005; 3(5):350-352+382. Oversikt, ikke SR

Gridelli C. Antiemetic therapy in older cancer patients. Aging Health 2006; 2(3):449-459. Oversikt, ikke SR

Gridelli C, Gridelli C. Same old story? Do we need to modify our supportive care treatment of elderly cancer patients? Focus on antiemetics. [Review] [56 refs]. Drugs Aging 2004; 21(13):825-832. Oversikt, men ikke SR

Grunberg SM, Koeller JM, Grunberg SM, Koeller JM. Palonosetron: a unique 5-HT₃-receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced emesis. [Review] [22 refs]. Expert Opin Pharmacother 2003; 4(12):2297-2303. Oversikt, men ikke SR

Hamadani M, Awab A, Chaudhary L, Tfayli A, Hamadani M, Awab A et al. Relative efficacy of ondansetron, granisetron, dolasetron and palonosetron in controlling acute nausea and vomiting associated with platinum-based chemotherapy. J Oncol Pharm Pract 2006; 12(2):67-68. *Letter*

Herrstedt J, Herrstedt J. [Medical treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting]. [Review] [40 refs] [Danish]. Ugeskr Laeger 2007; 169(9):799-805. Oversikt, men ikke SR

Herrstedt J, Koeller JM, Roila F, Hesketh PJ, Warr D, Rittenberg C et al. Acute emesis: moderately emetogenic chemotherapy. [Review] [32 refs]. Support Care Cancer 2005; 13(2):97-103. Oversikt, ikke SR

Herrstedt J. Anti-emetics 2005: An overview and the MASCC guidelines applied in practice. European Journal of Cancer Supplement 1990 2005; 3(3):430-432. Oversikt, men ikke SR

Herrstedt J, Aapro MS, Roila F, Kataja VV. ESMO minimum clinical recommendations for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (NV). Ann Oncol 2005; 16(SUPPL. 1):i77-i79.	Retningslinje, har nyere
Hesketh PJ, Hesketh PJ. New treatment options for chemotherapy-induced nausea and vomiting. [Review] [26 refs]. Support Care Cancer 2004; 12(8):550-554.	Oversikt, ikke SR
Horiot J-C. Antiemetic therapy in cancer: An update. Expert Opin Pharmacother 2005; 6(10):1713-1723.	Oversikt, ikke SR
Hunt TL, Gallagher SC, Cullen MT, Shah AK. Evaluation of safety and pharmacokinetics of consecutive multiple-day dosing of palonosetron in healthy subjects. J Clin Pharmacol 2005; 45(5):589-596.	Ikke RCT, ikke SR (kinetikk)
Jordan K, Kasper C, Schmoll H-J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: Current and new standards in the antiemetic prophylaxis and treatment. European Journal of Cancer 2005; 41(2):199-205.	Oversikt, ikke SR
Jordan K. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: Great achievements but room for improvement. Oncology (Williston Park) 2007; 21(Williston Park):1018-1019.	Ikke RCT, ikke SR
Jordan K, Schmoll HJ, Aapro MS. Comparative activity of antiemetic drugs. Critical Reviews in Oncology-Hematology 2007; 61(2):162-Hematology.	Oversikt, ikke SR
Kratz CD, Seifart U, Geldner G, Eberhart LHJ. Pharmacoeconomic considerations of tropisetron for prophylaxis and treatment of CINV and PONV. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research 2003; 3(5):575-585.	Ikke relevant
Kris MG, Hesketh PJ, Herrstedt J, Rittenberg C, Einhorn LH, Grunberg S et al. Consensus proposals for the prevention of acute and delayed vomiting and nausea following high-emetic-risk chemotherapy. Support Care Cancer 2005; 13(2):85-96.	Oversikt, ikke SR
Kris MG. Why do we need another antiemetic? Just ask. Journal of Clinical Oncology 2003; 21(22):4077-4080.	Ikke RCT, ikke SR.
Labianca RM, Tonini G. Palonosetron. Drugs 2004; 64(10):1133-1134.	Ikke RCT, eller SR
Labianca RM, Tonini G. Palonosetron: profile report...	Ikke RCT, eller SR

Adapted and reproduced from Drugs 2004; 64 (10)
11125-34. Drugs & Therapy Perspectives 2004; 2004
Nov;;\$20(11):8-10.

McNulty R, McNulty R. Are all 5-HT3 receptor antagonists the same? J 2007; 5(1):35-43. Ikke RCT, eller SR

Navari RM, Province PS, Navari RM, Province PS. Emerging drugs for chemotherapy-induced emesis. [Review] [91 refs]. Expert Opin Emerg Drugs 2006; 11(1):137-151. Oversikt, ikke SR

Navari RM. Overview of the updated antiemetic guidelines for chemotherapy-induced nausea and vomiting. Community Oncology 2007; 4(4 SUPPL. 1):3-11. Oversikt, ikke SR

Navari RM, Navari RM. Palonosetron: a second-generation 5-hydroxytryptamine receptor antagonist. [Review] [58 refs]. Fut Oncol 2006; 2(5):591-602. Oversikt, ikke SR

Navari RM, Navari RM. Pathogenesis-based treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting--two new agents. [Review] [78 refs]. J Support Oncol 2003; 1(2):89-103. Oversikt, ikke SR

Navari RM, Navari RM. Prevention of emesis from multiple-day and high-dose chemotherapy regimens. [Review] [79 refs]. J 2007; 5(1):51-59. Oversikt, ikke SR

Olver IN, Olver IN. Update on anti-emetics for chemotherapy-induced emesis. [Review] [20 refs]. Intern Med J 2005; 35(8):478-481. Oversikt, ikke SR

Padezanin S, Padezanin S. Applying new data to manage CINV: achieving optimal outcomes through a comprehensive care model. ONS News 2006; 21(8 Suppl):47-48. Oversikt, ikke SR

Raji MA. Management of chemotherapy-induced side-effects. Lancet Oncol 2005; 6(6):357. Ikke relevant

Rittenberg CN, Rittenberg CN. The next generation of chemotherapy-induced nausea and vomiting prevention and control: a new 5-HT3 antagonist arrives. [Review] [18 refs]. Clin J Oncol Nurs 310; 8(3):307-308. Oversikt, ikke SR.

Roila F, Fatigoni S, Ciccarese G. Daily challenges in oncology practice. What do we need to know about antiemetics? Ann Oncol 2006; 17(SUPPL. 10):x90-x94. Oversikt, ikke SR

Roila F, Warr D, Clark-Snow RA, Tonato M, Gralla RJ, Einhorn LH et al. Delayed emesis: Moderately emetogenic chemotherapy. Support Care Cancer 2005; 13(2):104-108.	Oversikt, ikke SR
Roila F, Fatigoni S, Roila F, Fatigoni S. New antiemetic drugs. [Review] [19 refs]. Ann Oncol 2006; 17 Suppl 2:ii96-100.	Oversikt, ikke SR
Rubenstein EB, Slusher BS, Rojas C, Navari RM, Rubenstein EB, Slusher BS et al. New approaches to chemotherapy-induced nausea and vomiting: from neuropharmacology to clinical investigations. [Review] [48 refs]. Cancer J 2006; 12(5):341-347.	Oversikt, ikke SR.
Schwartzberg L, Schwartzberg L. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: state of the art in 2006. [Review] [16 refs]. J Support Oncol 2006; 4(2 Suppl 1):3-8.	Oversikt, ikke SR
Schwartzberg LS, Schwartzberg LS. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: clinician and patient perspectives. [Review] [35 refs]. J Support Oncol 2007; 5(2 Suppl 1):5-12.	Oversikt, ikke SR
Schwartzberg LS. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: Which antiemetic for which therapy? Oncology (Williston Park) 2007; 21(Williston Park):946-953.	Oversikt, ikke SR.
Seegenschmiedt MH. In search of the ideal antiemetic. Acta Oncologica Supplement 2004; 43(15):13-18.	Oversikt, ikke SR
Shah A, DeGroot T, Apseloff G. Pharmacokinetic evaluation and safety profile of a 15-minute versus 30-second infusion of palonosetron in healthy subjects. J Clin Pharmacol 2006; 46(10):1139-1145.	Ikke relevant. Kinetikk studie.
Shah AK, Hunt TL, Gallagher SC, Cullen MT. Pharmacokinetics of palonosetron in combination with aprepitant in healthy volunteers. Current medical research and opinion 2005; 21(4):595-601.	Ikke relevant. Kinetikk studie.
Sharma R, Tobin P, Clarke SJ. Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhoea. Lancet Oncol 2005; 6(2):93-102.	Oversikt, ikke SR
Siddiqui MA, Scott LJ. Palonosetron. Drugs 2004;	Oversikt, ikke SR.

64(10):1125-1132.

Stacher G, Stacher G. Palonosetron (Helsinn). [Review] Oversikt, ikke SR.
[19 refs]. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3(10):1502-1507.

Stenger M, Schwartzberg LS. Developments in antiemetic therapy. *Community Oncology* 2004; 1(2):79-81. Oversikt, ikke SR

Stevenson B. Annual MD Anderson Symposium on Cancer Chemotherapy. *Journal of Pharmacy Practice & Research* 2004; 34(1):41-42. Ikke RCT, ikke SR

Susman E. NCCN anti-emesis guidelines add aprepitant & palonosetron... *National Comprehensive Cancer Network. Oncology Times* 2004; 2004 May 25;26(10):64. Ikke RCT eller SR

Viale PH, Viale PH. Integrating aprepitant and palonosetron into clinical practice: a role for the new antiemetics. [Review] [56 refs]. *Clin J Oncol Nurs* 2005; 9(1):77-84. Oversikt, ikke SR.

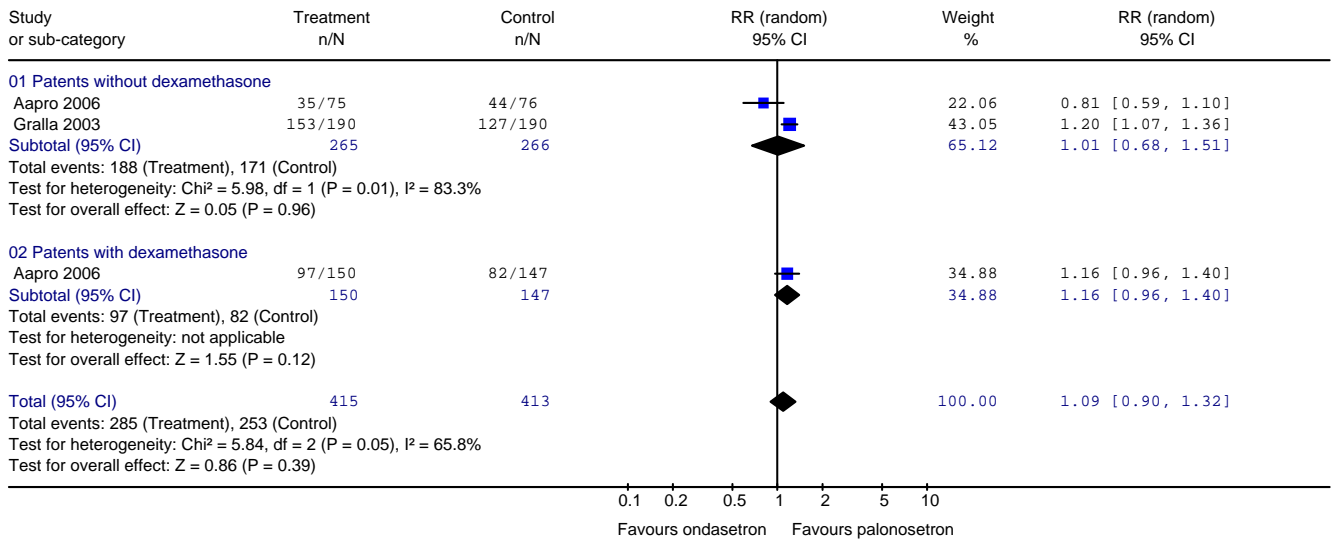
Viale PH, Viale PH. Update on the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. [Review] [41 refs]. *J Infus Nurs* 2006; 29(5):283-292. Oversikt, ikke SR.

Vidovic R. Supportive care in cancer [4]. *Journal of Pharmacy Practice & Research* 2005; 35(4):329. *Letter*

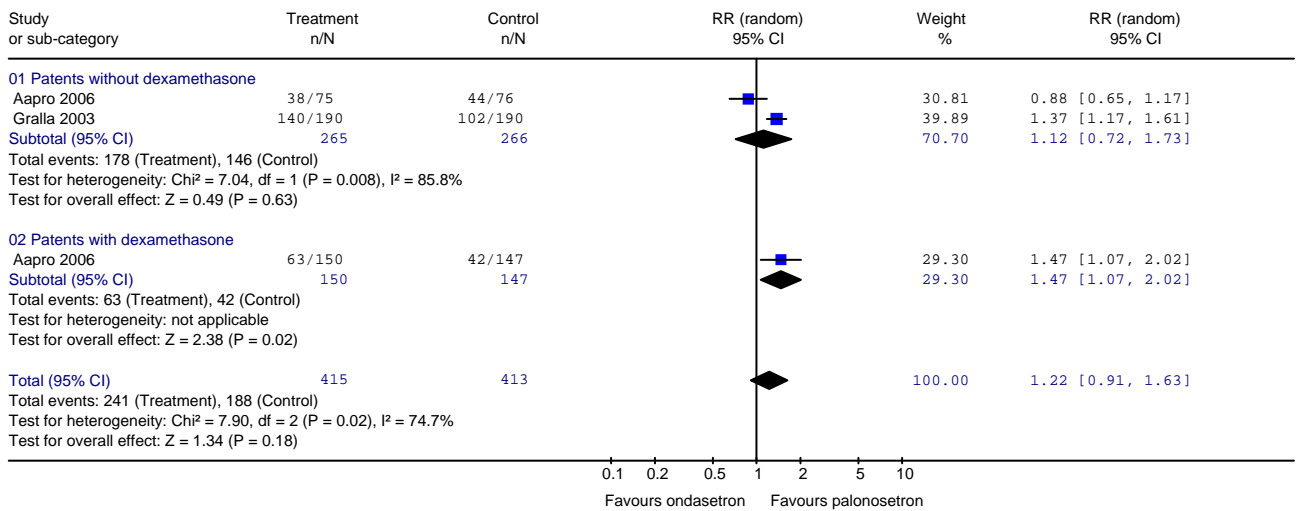
Warr DG. Prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting after emetogenic chemotherapy. *Advanced Studies in Nursing* 2005; 2005 Jan;3(1):22-29. Oversikt, ikke SR.

VEDLEGG 5 DATA-ANALYSER

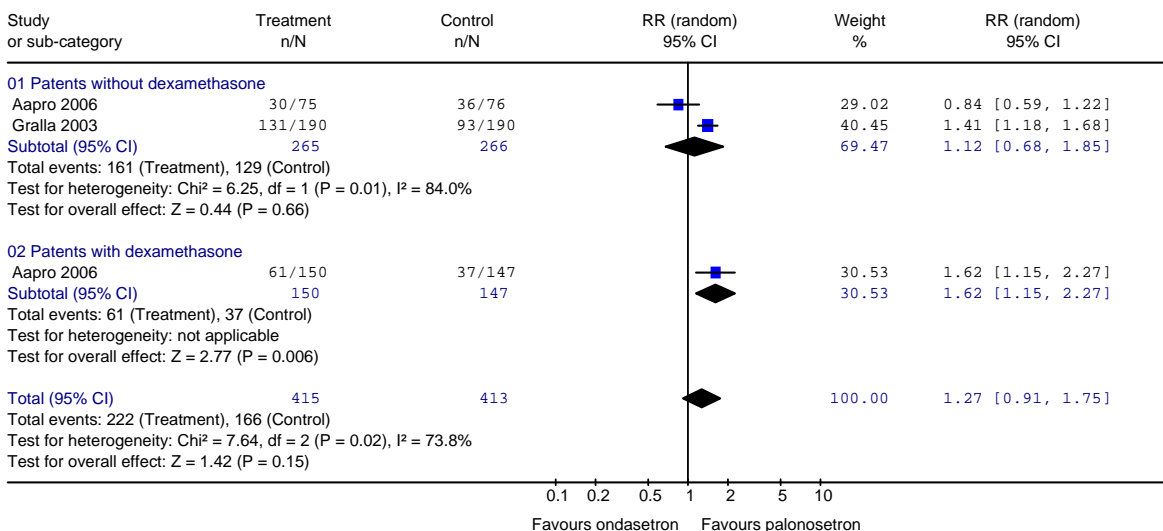
Review: Aloxi
 Comparison: 01 Palonosetron 0.25 mg vs Ondasetron 32 mg
 Outcome: 01 Complete response 0-24h



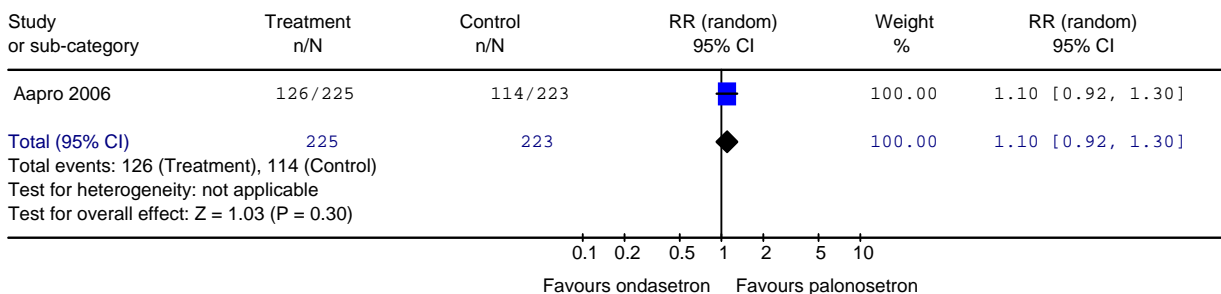
Review: Aloxi
 Comparison: 01 Palonosetron 0.25 mg vs Ondasetron 32 mg
 Outcome: 02 Complete response 24-120h



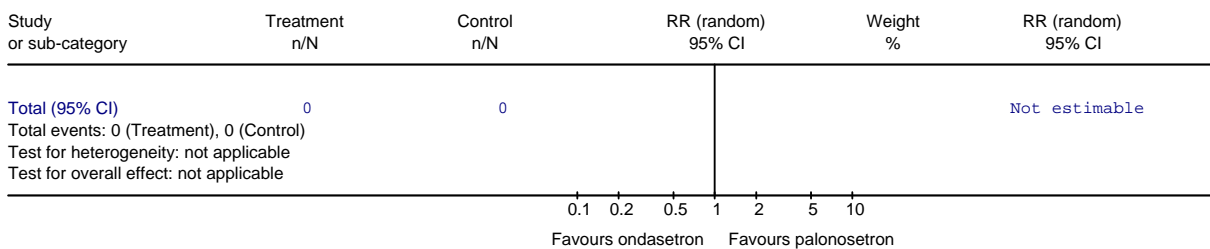
Review: Aloxi
 Comparison: 01 Palonosetron 0.25 mg vs Ondasetron 32 mg
 Outcome: 03 Complete response 0-120h



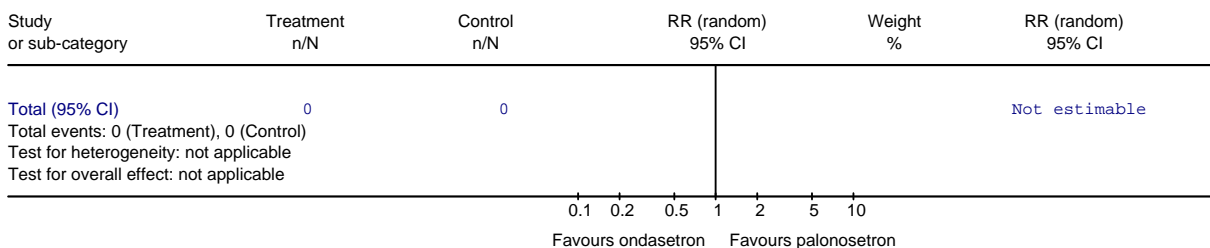
Review: Aloxi
 Comparison: 01 Palonosetron 0.25 mg vs Ondasetron 32 mg
 Outcome: 04 Complete control 0-24h



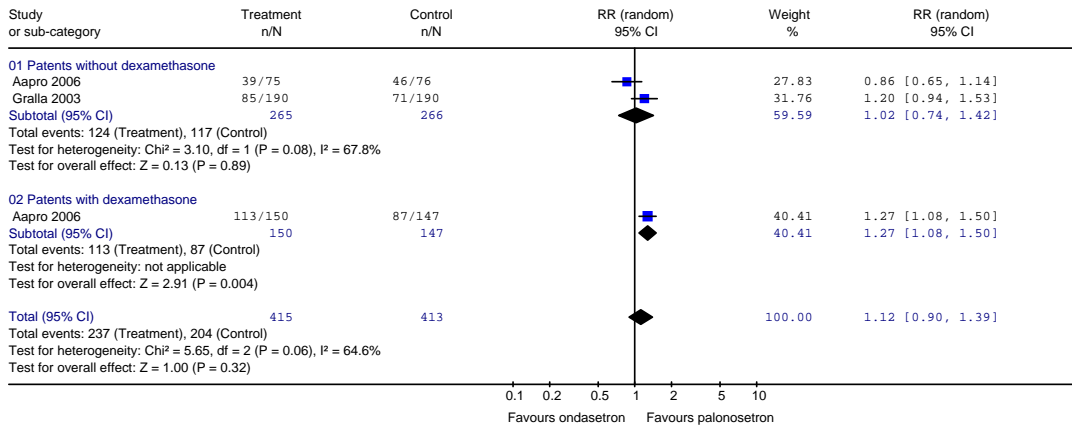
Review: Aloxi
 Comparison: 01 Palonosetron 0.25 mg vs Ondasetron 32 mg
 Outcome: 05 Complete control 24-120h



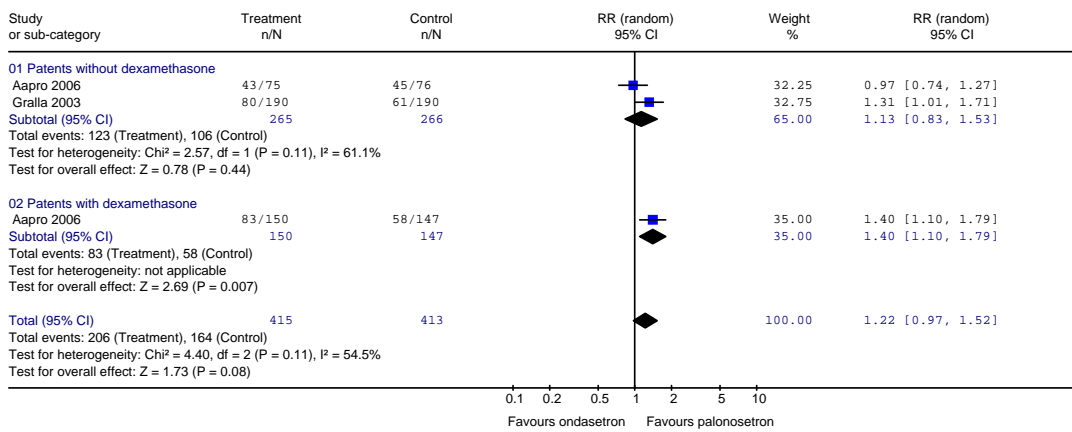
Review: Aloxi
 Comparison: 01 Palonosetron 0.25 mg vs Ondasetron 32 mg
 Outcome: 06 Complete control 0-120h



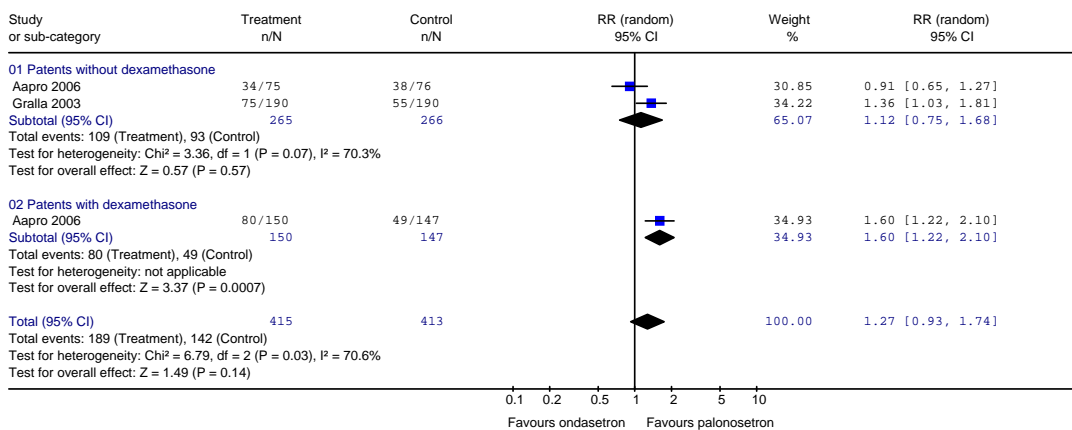
Review: Aloxi
 Comparison: 01 Palonosetron 0.25 mg vs Ondasetron 32 mg
 Outcome: 07 Patients free from emetic episodes 0-24h



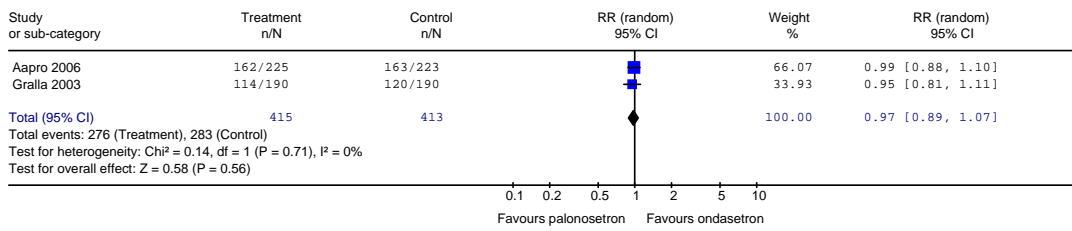
Review: Aloxi
 Comparison: 01 Palonosetron 0.25 mg vs Ondasetron 32 mg
 Outcome: 08 Patients free from emetic episodes 24-120h



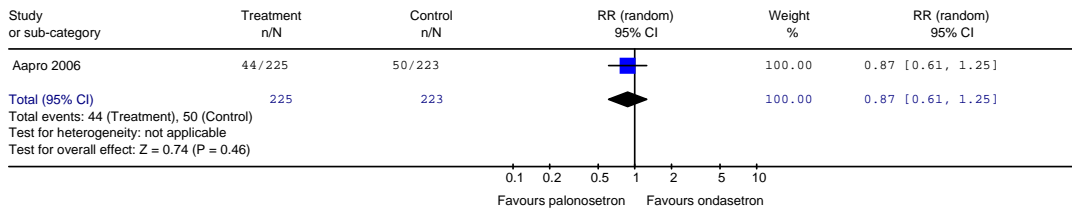
Review: Aloxi
 Comparison: 01 Palonosetron 0.25 mg vs Ondasetron 32 mg
 Outcome: 09 Patients free from emetic episodes 0-120h



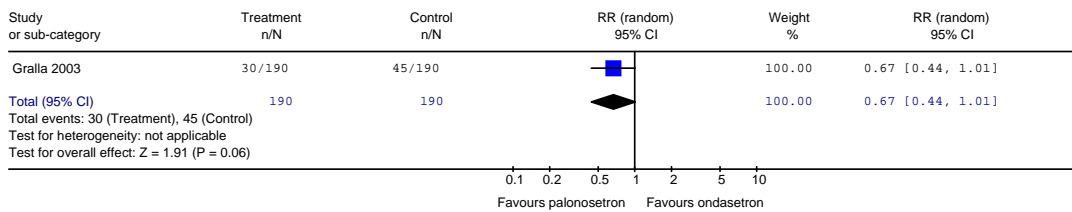
Review: Aloxi
 Comparison: 01 Palonosetron 0.25 mg vs Ondasetron 32 mg
 Outcome: 10 Any adverse effects



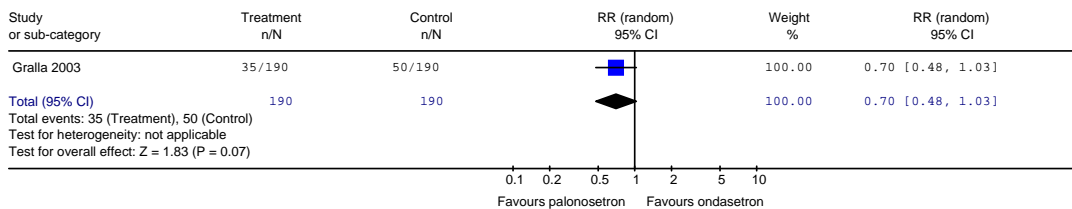
Review: Aloxi
 Comparison: 01 Palonosetron 0.25 mg vs Ondasetron 32 mg
 Outcome: 15 Use of rescue medication 0-24h



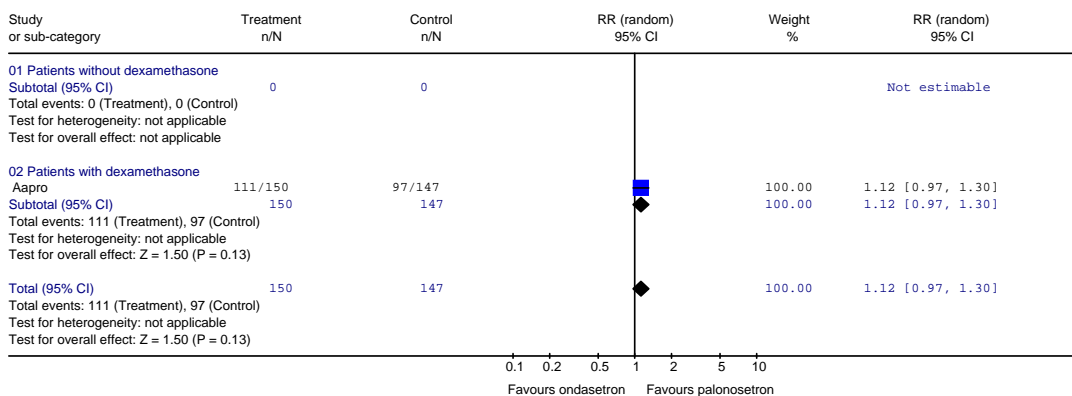
Review: Aloxi
 Comparison: 01 Palonosetron 0.25 mg vs Ondasetron 32 mg
 Outcome: 16 Use of rescue medication 24-120h



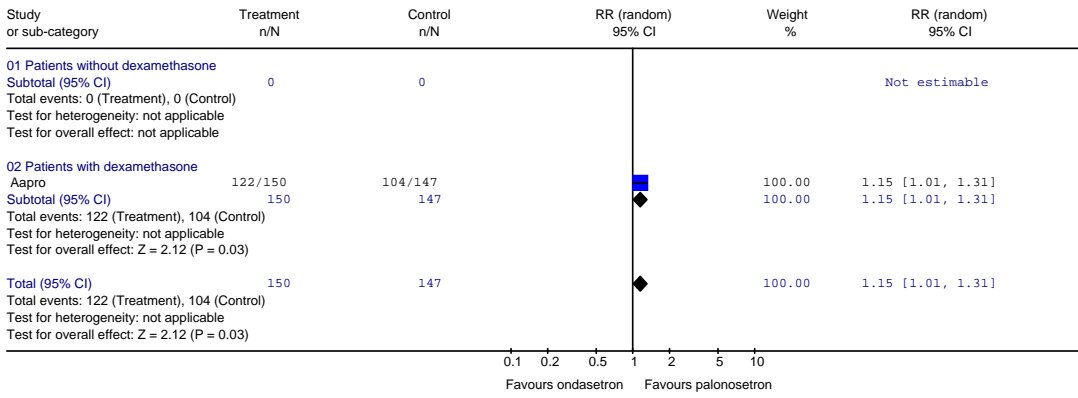
Review: Aloxi
 Comparison: 01 Palonosetron 0.25 mg vs Ondasetron 32 mg
 Outcome: 17 Use of rescue medication 0-120h



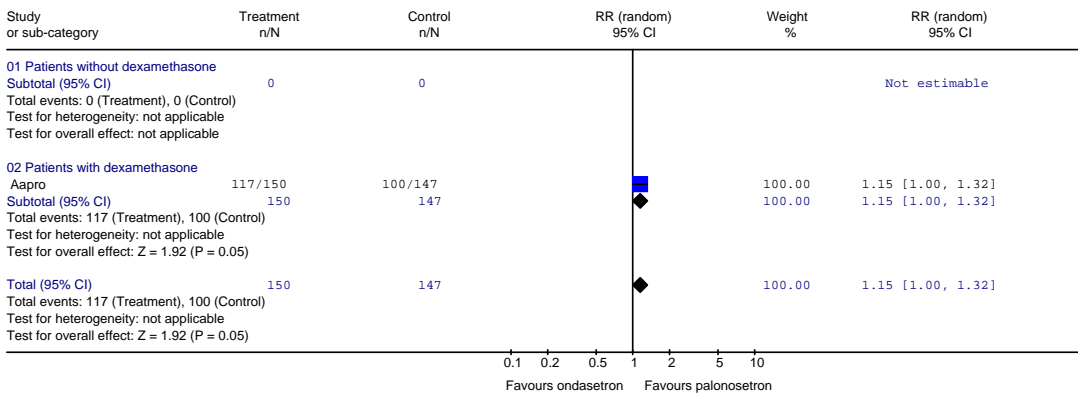
Review: Aloxi (Aloxi RR)
 Comparison: 01 Palonosetron 0.25mg vs Ondasetron 32 mg
 Outcome: 11 Patients reporting NIDL 0-24h (nausea)



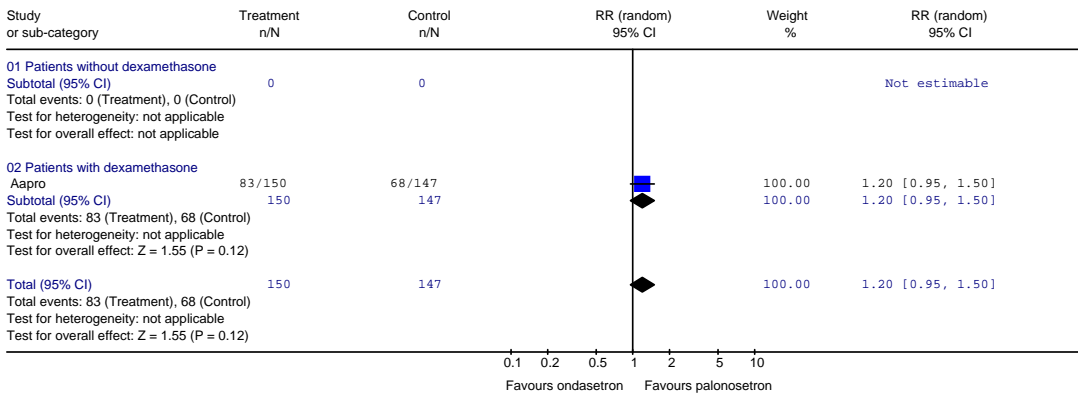
Review: Aloxi (Aloxi RR)
 Comparison: 01 Palonosetron 0.25mg vs Ondasetron 32 mg
 Outcome: 12 Patients reporting NIDL 0-24h (vomiting)



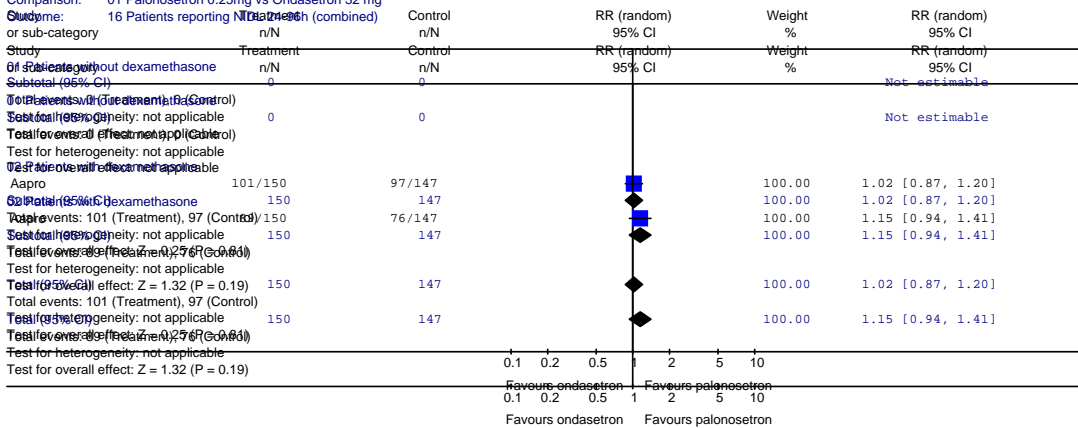
Review: Aloxi (Aloxi RR)
 Comparison: 01 Palonosetron 0.25mg vs Ondasetron 32 mg
 Outcome: 13 Patients reporting NIDL 0-24h (combined)



Review: Aloxi (Aloxi RR)
 Comparison: 01 Palonosetron 0.25mg vs Ondasetron 32 mg
 Outcome: 14 Patients reporting NIDL 24-96h (nausea)



Review: Aloxi (Aloxi RR)
 Comparison: 01 Palonosetron 0.25mg vs Ondasetron 32 mg
 Outcome: 15 Patients reporting NIDL 24-96h (vomiting)



VEDLEGG 6 GRADE

Author(s): Eva Pike

Date: 2008-05-15

Question: Should palonosetron vs ondansetron be used for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy?

Settings: Hospital, 58 European centers (Germany, Italy, UK, The Netherlands and Russia)

Bibliography: Data from Gralla et al 2003

Quality assessment							Summary of findings				
							No of patients		Effect		Quality
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	palonosetron	ondansetron	Relative (95% CI)	Absolute	
Complete response (CR) during acute phase (0-24 h) (follow-up 0-24 h)											
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none ²	153/190	127/190	RR 1.20 (1.07 to 1.36)	134 more per 1000 (from 47 more to 240 more)	⊕⊕⊕ MODERATE
							0%	0 more per 1,000			
Complete response (CR) delayed phase (24-20 h) (follow-up 24-120 h)											
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none ²	140/190	102/190	RR 1.37 (1.17 to 1.61)	199 more per 1000 (from 91 more to 328 more)	⊕⊕⊕ MODERATE
							0%	0 more per 1,000			
Complete response (CR) total phase (0-120 h) (follow-up 0-120 h)											
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none ²	131/190	93/190	RR 1.41 (1.18 to 1.68)	200 more per 1000 (from 88 more to 333 more)	⊕⊕⊕ MODERATE
							0%	0 more per 1,000			
Need for rescue medication in delayed phase (24-120 h) (follow-up 24-120 h)											
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none ²	30/190	45/190	RR 0.67 (0.44 to 1.01)	78 fewer per 1000 (from 133 fewer to 2 more)	⊕⊕○○ LOW
							0%	0 fewer per 1,000			
Need for rescue medication in total phase (0-120 h) (follow-up 0-120 h)											
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none ²	35/190	50/190	RR 0.70 (0.48 to 1.03)	79 fewer per 1000 (from 137 fewer to 8 more)	⊕⊕○○ LOW
							0%	0 fewer			

With at least one AEs (follow up 0-15 days) (follow-up 0-15 days)											
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none ²	114/190	120/190	RR 0.95 (0.81 to 1.11)	32 fewer per 1000 (from 120 fewer to 70 more)	⊕⊕⊕ MODERA
							0%	0 fewer per 1,000			

¹ The authors have not used real ITT population, ie based upon number randomized.

² The study was sponsored by Helsinn Healthcare SA, the marketing authorisation holder of aloxi

³ Large confidence interval. Few events

Author(s): Eva Pike

Date: 2008-05-15

Question: Should palonosetron vs ondansetron be used for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy?

Settings: Hospital, 76 centers in North America and Europe

Bibliography: Data from Aapro et al 2006

Quality assessment							Summary of findings				
							No of patients		Effect		Quality
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	palonosetron	ondansetron	Relative (95% CI)	Absolute	
Complete response (CR) during acute phase (0-24 h) without dexamethasone (follow-up 0-24 h)											
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none ³	35/75	44/76	RR 0.81 (0.59 to 1.1)	110 fewer per 1000 (from 237 fewer to 58 more)	⊕⊕○○ LOW
							0%	0 fewer per 1,000			
Clinical response (CR) during acute phase (0-24 h) with dexamethasone (follow-up 0-24 h)											
1	randomised trial	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none ³	97/150	82/147	RR 1.16 (0.96 to 1.4)	89 more per 1000 (from 22 fewer to 223 more)	⊕⊕⊕○ MODERA
							1.4%	2 more per 1,000			
clinical response (CR) during delayed phase (24-120 h), without dexamethasone (follow-up 24-120 h)											
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none ³	38/75	44/76	RR 0.88 (0.65 to 1.17)	69 fewer per 1000 (from 203 fewer to 98 more)	⊕⊕○○ LOW
							0%	0 fewer per 1,000			
Clinical response (CR) during delayed phase (24-120 h), with dexamethasone (follow-up 24-120 h)											
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none ³	63/150	42/147	RR 1.47 (1.07 to 2.02)	134 more per 1000 (from 20 more to 292 more)	⊕⊕○○ LOW
							0%	0 more per 1,000			
Clinical response (CR) during total phase (0-120 h), without dexamethasone (follow-up 0-120 h)											
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none ³	30/75	36/76	RR 0.84 (0.59 to 1.22)	76 fewer per 1000 (from 194 fewer to 104 more)	⊕⊕○○ LOW

								0%		0 fewer per 1,000	
Clinical response during total phase (0-120 h), with dexamethasone (follow-up 0-120 h)											
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none ³	61/150	37/147	RR 1.62 (1.15 to 2.27)	156 more per 1000 (from 38 more to 320 more)	⊕⊕○○ LOW
								0%		0 more per 1,000	
No Impact on Daily Life (NIDL), nausea. Acute phase (0-24 h), with dexamethasone (follow-up 0-24 h)											
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none ³	111/150	97/147	RR 1.12 (0.97 to 1.3)	79 more per 1000 (from 20 fewer to 198 more)	⊕⊕⊕○ MODERA
								0%		0 more per 1,000	
No impact on daily life (NIDL), vomiting. Acute phase (0-24 h), with dexamethasone (follow-up 0-24 h)											
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none ³	122/150	104/147	RR 1.15 (1.01 to 1.31)	106 more per 1000 (from 7 more to 219 more)	⊕⊕⊕○ MODERA
								0%		0 more per 1,000	
No impact on daily life (NIDL), combined nausea and vomiting. Acute phase (0-24 h), with dexamethasone (follow-up 0-24)											
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none ³	117/150	100/147	RR 1.15 (1 to 1.32)	102 more per 1000 (from 0 more to 218 more)	⊕⊕⊕○ MODERA
								0%		0 more per 1,000	
No impact on daily life (NIDL), nausea. Delayed phase (24-96 h), with dexamethasone (follow-up 24-96)											
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁴	none ³	83/150	68/147	RR 1.20 (0.95 to 1.5)	93 more per 1000 (from 23 fewer to 232 more)	⊕⊕○○ LOW
								0%		0 more per 1,000	
No impact on daily life (NIDL), vomiting. Delayed phase (24-96 h), with dexamethasone (follow-up 24-96)											
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none ³	101/150	97/147	RR 1.02 (0.87 to 1.2)	13 more per 1000 (from 86 fewer to 132 more)	⊕⊕⊕○ MODERA
								0%		0 more per 1,000	

No impact on daily life (NIDL), combined nausea and vomiting. Delayed phase (24-96 h), with dexamethasone (follow-up 24-96 h)											
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none ³	89/150	76/147	RR 1.15 (0.94 to 1.41)	78 more per 1000 (from 31 fewer to 212 more)	⊕⊕⊕ MODERA
							0%			0 more per 1,000	
With at least one AEs, total population (follow-up 15 days) (follow-up 0-15 days)											
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none ³	162/225	163/223	RR 0.99 (0.88 to 1.1)	7 fewer per 1000 (from 88 fewer to 73 more)	⊕⊕⊕ MODERA
							0%			0 fewer per 1,000	
Time to treatment failure, with dexamethasone											
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁵	none ³	0/0	0/0	RR 0 (0 to 0)	0 fewer per 1,000	⊕⊕⊕ MODERA

¹ The authors have not used real ITT population, ie numbers randomized. Randomization method not described.

² Wide confidence interval. A subgroup from one study with few patients.

³ The study was sponsored by Helsinn Healthcare AS, the marketing authorisation holder of aloxi.

⁴ Wide confidence interval

⁵ Could calculate RR and AE, due to lack of data (confidence interval not known).

VEDLEGG 7 HELSEØKONOMI

Tabell 4: Kostnader for profylaktisk behandling

Kostnadskomponenter	Antall enheter konsumert per pasient	Enhetspris NOK. Inkl. MVA	Totalkostnad per pasient	Kilde for kvantum og dose	Kilde for pris
Palonosetron, 0,25 mg i.v.	1	824,70	824,70	Aapro et al (2006) og Gralla et al (2003). Høy og moderat emetogent regime	Sykehusapoteket ved Radiumhospitalet ved Siri Mork, LIS pris
Ondansetron 32 mg i.v.	1	132,40	132,40	Aapro et al (2006) og Gralla et al (2003) Høy og moderat emetogene regimer	Som over
Ondansetron 16 mg i.v.	1	66,20	66,20	www.oncolex.no for høy emetogent regime	Som over
Ondansetron 2* 8 mg peroralt	1	20	20	www.oncolex.no for moderat emetogent regime	Som over
Deksametason 20 mg i.v.	1	80	80	Aapro et al (2006). Høy emetogent regime	Som over
Prednisolon 3* 20 mg peroralt	1	13	13	www.oncolex.no Både for høy og moderat emetogene regimer	Som over
Prednisolon 2* 20 mg peroralt	3	6,6	19,7	www.oncolex.no Høy emetogent regime	Statens legemiddelverks prisdatabase (PLA)

Tabell 5: Kostnader forbundet med en emetisk episode

Kostnadskomponenter	Antall enheter konsumert per pasient	Enhetspris NOK. Inkl. MVA	Totalkostnad per pasient	Kilde for kvantum og dose	Kilde for pris
Konsultasjoner poliklinikk	34/134	750	190	Ihbe-Heffinger et al (2004), ekspertuttalelse ved Fløtterød	Personlig kommunikasjon med Dag Refvem leder Analyseseksjonen Fagavdelingen UUS
Sykehusopphold	3/134	8277	185	Ihbe-Heffinger et al (2004)	SINTEF 2005, 8033 kr. i 2005 tilsvarte 8277 kr. i 2007 (SSB)
Tilleggsmedisin, Metoclopramid 20 mg*4*3	4*3	533	64	www.oncolex.no, ekspertuttalelse Øystein Fløtterød, NFPM 2007	PIA

Tabell 6: Antagelser om sannsynlighetsfordelinger for den probabilistiske sensitivetsanalysen

Tabell 6A: Scenario 1a.

Variabel	Type fordeling	Bakgrunn for valg av fordelingen	Fordelingsvariabel 1	Fordelingsvariabel 2	Forventet verdi til fordelingen
Fordeling av livskvalitet knyttet til manglende fullstendig respons	Beta	Variabelen kan ikke anta verdier over 1	$\alpha = (0.6^2) * (1 - 0.6) / (0.6^2)$	$\beta = 0.6 * (1 - 0.6) / (0.6^2) - (0.6^2) * (1 - 0.6) / (0.6^2)$	0,600
Fordeling av sannsynlighet for fullstendig respons i akutt fase	Beta	Variabelen kan ikke anta verdier over 1 eller under 0. Verdiene må summere seg til 1.	$\alpha = 82$	$\beta = 65$	0,560
Fordeling av relativ risiko for CINVI i akutt fase	Log-normal	Relativ risiko er konstruert av ratioer der konfidensintervallene blir kalkulert på en log-skala	$\ln 1,16$	σ (std dev of logs) = $(\ln(1.40) - \ln(0.96)) / (2 * 1.96)$	1,54
Fordeling av relativ risiko for CINVI i forsinket fase	Log-normal	Relativ risiko er konstruert av ratioer der konfidensintervallene blir kalkulert på en log-skala	$\ln 1,47$	σ (std dev of logs) = $(\ln(2.02) - \ln(1.07)) / (2 * 1.28)$	1,52

Tabell 6A, fortsettelse.

Variabel	Type fordeling	Bakgrunn for valg av fordelingen	Fordelingsvariabel 1	Fordelingsvariabel 2	Forventet verdi til fordelingen
Fordeling av relativ risiko for CINVI i total fase	Log-normal	Relativ risiko er konstruert av ratioer der konfidensintervallene blir kalkulert på en log-skala	$\ln 1,63$	σ (std dev of logs) = $(\ln(2.27) - \ln(1.15)) / (2 * 1.28)$	1,68
Fordeling for kostnader I akutt og forsinket fase	Gamma	Variabelen kan ikke anta negative verdier. Fordelingen er usymmetrisk, med hale mot høyre.	$\alpha = (440^2) / (440^2)$	$\lambda = 440 / (440^2)$	440

Fordeling til antall dager med kvalme og/eller oppkast i forsinket fase	Beta	*Variabelen vil i beslutningstreet bli addert med 1 og multiplisert med 3 for å komme fram til antall dager.	$\alpha = ((0.5^2) * (1 - 0.5) / (0.2^2))$	$\beta = (0.5 * (1 - 0.5) / (0.2^2)) - ((0.5^2) * (1 - 0.5) / (0.2^2))$	0,500
Fordeling til sannsynlighet for fullstendig respons i forsinket fase	Beta	Variabelen kan ikke anta verdier over 1 eller under 0. Verdiene må summere seg til 1.	$\alpha = ((0.285^2) * (1 - 0.285) / ((0.36 - 0.21) / (2 * 1.035)^2))$	$\beta = (0.285 * (1 - 0.285) / ((0.36 - 0.21) / (2 * 1.28)^2)) - ((0.285^2) * (1 - 0.285) / ((0.36 - 0.21) / (2 * 1.28)^2))$	0,285
Fordeling til sannsynlighet for fullstendig respons i hele perioden	Beta	Variabelen kan ikke anta verdier over 1 eller under 0. Verdiene må summere seg til 1.	$\alpha = ((0.25^2) * (1 - 0.25) / ((0.32 - 0.18) / (2 * 1.035)^2))$	$\beta = (0.25 * (1 - 0.25) / ((0.32 - 0.18) / (2 * 1.28)^2)) - ((0.25^2) * (1 - 0.25) / ((0.32 - 0.18) / (2 * 1.28)^2))$	0,250

Tabell 6B: Scenario 1b.

Variabel	Type fordeling	Bakgrunn for valg av fordelingen	Fordelingsvariabel 1	Fordelingsvariabel 2	Forventet verdi til fordelingen
Fordeling av nytte knyttet til manglende fullstendig respons	Beta	Variabelen kan ikke anta verdier over 1 eller under 0. Verdiene må summere seg til 1.	$\alpha = (0.6^2) * (1 - 0.6) / (0.6^2)$	$\beta = 0.6 * (1 - 0.6) / (0.6^2) - (0.6^2) * (1 - 0.6) / (0.6^2)$	0,600
Fordeling av sannsynlighet for fullstendig respons i akutt fase	Beta	Variabelen kan ikke anta verdier over 1 eller under 0. Verdiene må summere seg til 1.	$\alpha = ((0.58^2) * (1 - 0.58) / ((0.69 - 0.47) / (2 * 1.28)^2))$	$\beta = (0.58 * (1 - 0.58) / ((0.69 - 0.47) / (2 * 1.28)^2)) - ((0.58^2) * (1 - 0.58) / ((0.69 - 0.47) / (2 * 1.28)^2))$	0,58
Fordeling av relativ risiko for CINVI i akutt fase	Log-normal	Relativ risiko er konstruert av ratioer der konfidensintervallene blir kalkulert på en log-skala	u (mean of logs) = $\ln(0.81)$	σ (std dev of logs) = $(\ln(1.10) - \ln(0.59)) / (2 * 1.28)$	0,834339768
Fordeling av relativ risiko for CINVI i forsinket fase	Log-normal	Som over	u (mean of logs) = $\ln(0.88)$,	σ (std dev of logs) = $(\ln(1.17) - \ln(0.65)) / (2 * 1.28)$	0,916202219
Fordeling av	Log-	Som over	u (mean of logs) =	σ (std dev of	0,893358309

relativ risiko normal
i total fase

$\text{Ln}(0.84)$

$\text{logs}) = (\text{Ln}(1.22) - \text{Ln}(0.59)) / (2 * 1.28)$

Tabell 6B, fortsettelse.

Variabel	Type fordeling	Bakgrunn for valg av fordelingen	Fordelingsvariabel 1	Fordelingsvariabel 2	Forventet verdi til fordelingen
Fordeling for kostnader I akkutt og forsinket fase	Gamma	Variabelen kan ikke anta negative verdier. Fordelingen er usymmetrisk, med hale mot høyre.	$\alpha = (440^2)/(440^2)$	$\lambda = 440/(440^2)$	440
Fordeling til antall dager med kvalme og/eller oppkast i forsinket fase	Beta	*Variabelen vil i beslutningstreet bli addert med 1 og multiplisert med 3 for å komme fram til antall dager.	$\alpha = ((0.5^2)*(1-0.5)/(0.2^2))$	$\beta = (0.5*(1-0.5)/(0.2^2))-((0.5^2)*(1-0.5)/(0.2^2))$	0,500
Fordeling til sannsynlighet for fullstendig respons i forsinket fase	Beta	Variabelen kan ikke anta verdier over 1 eller under 0. Verdiene må summere seg til 1.	$\alpha = ((0.58^2)*(1-0.58)/((0.69-0.47)/(2*1.035)^2))$	$\beta = (0.58*(1-0.58)/((0.69-0.47)/(2*1.28)^2))-((0.58^2)*(1-0.58)/((0.69-0.47)/(2*1.28)^2))$	0,58
Fordeling til sannsynlighet for fullstendig respons i hele perioden	Beta	Variabelen kan ikke anta verdier over 1 eller under 0. Verdiene må summere seg til 1.	$\alpha = ((0.47^2)*(1-0.47)/((0.58-0.36)/(2*1.035)^2))$	$\beta = (0.47*(1-0.47)/((0.58-0.36)/(2*1.28)^2))-((0.47^2)*(1-0.47)/((0.58-0.36)/(2*1.28)^2))$	0,47

Tabell 6C: Scenario 2.

Variabel	Type fordeling	Bakgrunn for valg av fordelingen	Fordelingsvariabel 1	Fordelingsvariabel 2	Forventet verdi til fordelingen
Fordeling av nytte knyttet til manglende fullstendig respons	Beta	Variabelen kan ikke anta verdier over 1 eller under 0. Verdiene må summere seg til 1.	$\alpha = (0.6^2) * (1 - 0.6) / (0.6^2)$	$\beta = 0.6 * (1 - 0.6) / (0.6^2) - (0.6^2) * (1 - 0.6) / (0.6^2)$	0,600
Fordeling av sannsynlighet for fullstendig respons i akutt fase	Beta	Variabelen kan ikke anta verdier over 1 eller under 0. Verdiene må summere seg til 1.	$\alpha = 127$	$\beta = 190 - 127$	0,668421053
Fordeling av relativ risiko for CINVI i akutt fase	Log-normal	Relativ risiko er konstruert av ratioer der konfidensintervallene blir kalkulert på en log-skala	u (mean of logs) = $\ln(1.20)$,	σ (std dev of logs) = $(\ln(1.36) - \ln(1.07)) / (2 * 1.96)$	1,202247907
Fordeling av relativ risiko for CINVI i forsinket fase	Log-normal	Relativ risiko er konstruert av ratioer der konfidensintervallene blir kalkulert på en log-skala	u (mean of logs) = $\ln(1.37)$,	σ (std dev of logs) = $(\ln(1.61) - \ln(1.17)) / (2 * 1.96)$	1,380693223
Fordeling av relativ risiko i total fase	Log-normal	Relativ risiko er konstruert av ratioer der konfidensintervallene blir kalkulert på en log-skala	u (mean of logs) = $\ln(1.41)$	σ (std dev of logs) = $(\ln(1.68) - \ln(1.18)) / (2 * 1.96)$	1,423490095

Tabell 6C, fortsettelse.

Variabel	Type fordeling	Bakgrunn for valg av fordelingen	Fordelingsvariabel 1	Fordelingsvariabel 2	Forventet verdi til fordelingen
Fordeling for kostnader I akkutt og forsinket fase	Gamma	Variabelen kan ikke anta negative verdier. Fordelingen er usymmetrisk, med hale mot høyre.	$\alpha = (440^2)/(440^2)$	$\lambda = 440/(440^2)$	440
Fordeling til antall dager med kvalme og/eller oppkast i forsinket fase	Beta	*Variabelen vil i beslutningstreet bli addert med 1 og multiplisert med 3 for å komme fram til antall dager.	$\alpha = ((0.5^2)*(1-0.5)/(0.2^2))$	$\beta = (0.5*(1-0.5)/(0.2^2))-((0.5^2)*(1-0.5)/(0.2^2))$	0,500
Fordeling til sannsynlighet for fullstendig respons i forsinket fase	Beta	Variabelen kan ikke anta verdier over 1 eller under 0. Verdiene må summere seg til 1.	$\alpha = ((0.54^2)*(1-0.54)/((0.61-0.47)/(2*1.28)^2))$	$\beta = (0.54*(1-0.54)/((0.61-0.47)/(2*1.96)^2))-((0.54^2)*(1-0.54)/((0.61-0.47)/(2*1.96)^2))$	0,54
Fordeling til sannsynlighet for fullstendig respons i hele perioden	Beta	Variabelen kan ikke anta verdier over 1 eller under 0. Verdiene må summere seg til 1.	$\alpha = ((0.49^2)*(1-0.49)/((0.56-0.42)/(2*1.28)^2))$	$\beta = (0.49*(1-0.49)/((0.56-0.42)/(2*1.96)^2))-((0.49^2)*(1-0.49)/((0.56-0.42)/(2*1.96)^2))$	0,49

Tabell 7: En-veis sensitivitetsanalyse:

Scenario 1:

Med tillegg av deksametason

Parameter	Variasjon i parameter	Merkostnad per ekstra fullstendig respons ved variasjon i parameter	Merkostnad per ekstra QALY. Variasjon ved variasjon i parameter	Kommentar/kilde
<i>Base case</i> verdi		4000	1 330 000	(Se også tabell 3 i kapittel om helseøkonomi)
Kostnader for behandling med ondansetron 16 mg i.v.	Kr 66,20	4400	1 482 000	www.oncolex.no
Kostnader for en kvalme/oppkast episode	Kr 220-880	4200-3600	1 413 000-1 192 000	Halvering og dobling i forhold til <i>base case</i>
Andel som har fullstendig respons akutt med ondansetron	0,48-0,64	4000	1 380 000-1 299 000	Basert på 95 % KI for andelen. Alle 95 % KI for denne populasjonen er hentet fra Aaprostudien (5)
Andel som har fullstendig respons forsinket med ondansetron	0,28-0,36	4000	1 361 000-1 111 000	Nedre grense bestemt av at betingete sannsynligheter skal være mellom 0 og 1. Øvre grense bestemt av et 95 % KI
Andel som har fullstendig respons over 5 dager med ondansetron	0,18-0,25	5800-4000	1 381 000-1 340 000	Nedre grense er nedre grense i et 95 % KI. Øvre grense er bestemt av at betingete sannsynligheter skal være mellom 0 og 1.
Relativ risiko, akutt fase	0,96-1,4	4000	1 816 000-1 019 000	95 % KI for relativ risiko

Tabell 7: En-veis sensitivitetsanalyse:

Hovedscenario 1, med deksametason, forts.

Parameter	Variasjon i	Merkostnad per ekstra	Merkostnad per ekstra	Kommentar/kilde
-----------	-------------	-----------------------	-----------------------	-----------------

	param eter	fullstendig respons ved variasjon i parameter	QALY. Variasjon ved variasjon i parameter	
Relativ risiko, forsinket fase	1,43- 2,02	4000	1 436 000- 696 000	Nedre grense bestemt av at betingete sannsynligheter skal være mellom 0 og 1. Øvre grense bestemt av et 95 % KI
Relativ risiko, over 5 dager	1,15- 1,66	17900-3700	1 451 000- 1 330 000	Nedre grense er nedre grense i et 95 % KI. Øvre grense er bestemt av at betingete sannsynligheter skal være mellom 0 og 1.
Livskvalitetsvek t for en kvalme/oppkast episode	0-0,9	4000	536 000- 5 358 000	Lar livskvalitetsvekt varierte mye fordi det er mye usikkerhet rundt denne og som har betydning for resultat
Antall dager med kvalme/oppkast i forsinket fase	1-4	4000	2 546 000- 909 000	Forsinket fase varer i 4 dager

Tabell 8: En-veis sensitivitetsanalyse:**Hovedscenario 1:****Uten tillegg av deksametason.**

Parameter	Variasjon i parameter	Merkostnad per ekstra fullstendig respons ved variasjon i parameter	Merkostnad per ekstra QALY. Variasjon ved variasjon i parameter	Kommentar/kilde
<i>Base case</i> verdi		Ondansetron dominant strategi	Ondansetron dominant strategi	
Kostnader for behandling med ondansetron 16 mg i.v.	66,20	Som over	Som over	www.oncolex.no
Kostnader for en kvalme/oppkast episode	Kr 220-880	Som over	Som over	Halvering og dobling i forhold til <i>base case</i>
Andel som har fullstendig respons akutt med ondansetron	0,5-0,69	Som over	Som over	Nedre grense bestemt av at betingete sannsynligheter skal være mellom 0 og 1. Øvre grense bestemt av et 95 % KI fra Aaprostudien.
Andel som har fullstendig respons forsinket med ondansetron	0,48-0,69	Som over	Som over	Som over
Andel som har fullstendig respons over 5 dager med ondansetron	0,36-0,55	Som over	Som over	Nedre grense bestemt av et 95 % KI. Øvre grense bestemt av at betingete sannsynligheter skal være mellom 0 og 1

**Tabell 8: En-veis sensitivitetsanalyse:
Hovedscenario 1:
Uten tillegg av deksametason, forts.**

Parameter	Variasjon i parameter	Merkostnad per ekstra fullstendig respons ved variasjon i parameter	Merkostnad per ekstra QALY. Variasjon ved variasjon i parameter	Kommentar/kilde
Relativ risiko, akutt fase	0,69-1,10	Palonosetron dominert strategi	Palonosetron dominert strategi	Nedre grense bestemt av at betingete sannsynligheter skal være mellom 0 og 1. Øvre grense bestemt av et 95 % KI
Relativ risiko, forsinket fase	0,69-1,17	Som over	Palonosetron går fra å være dominert til å koste 4 870 000 kr per QALY	Som over
Relativ risiko, over 5 dager	0,59-0,99	Som over	Palonosetron dominert	Nedre grense bestemt av et 95 % KI. Øvre grense bestemt av at betingete sannsynligheter skal være mellom 0 og 1
Livskvalitetsvekt for en kvalme/oppkastepisode	0-0,9	Som over	Som over	Lar livskvalitetsvekt variere mye fordi det er mye usikkerhet rundt denne og som har betydning for resultat
Antall dager med kvalme/oppkast i forsinket fase	1-4	Som over	Som over	Forsinket fase varer i 4 dager

**Tabell 9: En-veis sensitivitetsanalyse:
Hovedscenario 2**

Parameter	Variasjon i	Merkostnad per	Merkostnad per	Kommentar/kilde
-----------	-------------	----------------	----------------	-----------------

	paramete r	ekstra fullstendig respons ved variasjon i parameter	ekstra QALY. Variasjon ved variasjon i paramete r	
<i>Base case</i> verdi		3000	875 000	(Se også tabell 3 i kapittel om helseøkonomi) www.oncolex.no
Kostnader for behandling med ondansetron 16 mg i.v.	66,20	3300	971 000	
Kostnader for en kvalme/oppkast episode	Kr 220-880	3200-2600	938 000-747 000	Halvering og dobling i forhold til <i>base case</i>
Andel som har fullstendig respons (CR) akutt med ondansetron	0,60-0,74	3000	894 000-855 000	95 % konfidensintervall (KI) for andelen. Alle 95 % KI for denne populasjonen er fra Gralla et al 2003
Andel som har fullstendig respons (CR) forsinket med ondansetron	0,51-0,61	3000	911 000-790 000	Øvre grense i intervallet er øvre grense i et 95 % KI. Nedre grense er bestemt av at betingete sannsynligheter skal være mellom 0 og 1
Andel som har fullstendig respons (CR) med ondansetron over 5 dager	0,42-0,52	3600-2800	893 000-867 000	Nedre grense er nedre grense i et 95 % KI. Øvre grense er bestemt av hva som er tillatt variasjon for at sannsynligheten for CR forsinket gitt ingen CR akutt skal være mellom 0 og 1

**Tabell 9: En-veis sensitivitetsanalyse:
Hovedscenario 2, forts.**

Parameter	Variasjon i parameter	Merkostnad per ekstra fullstendig respons ved variasjon i parameter	Merkostnad per ekstra QALY. Variasjon ved variasjon i parameter	Kommentar/kilde
Relativ risiko, akutt fase	1,07-1,36	3000	1 015 000-748 000	95 % KI for relativ risiko
Relativ risiko, forsinket fase	1,29-1,61	3000	1 054 000-579 000	Har brukt 95 % KI og at CR forsinket gitt ingen CR akutt ikke kan bli negativ
Relativ risiko, over 5 dager	1,18-1,50	7400-2400	946 000-847 000	Har brukt 95 % KI og at CR forsinket gitt ingen CR akutt ikke kan bli negativ
Livskvalitetsvekt for en kvalme/oppkastepisode	0-0,9	3000	350 000-3 499 000	Lar livskvalitetsvekt variere mye fordi det er mye usikkerhet rundt denne og som har betydning for resultat
Antall dager med kvalme/oppkast i forsinket fase	1-4	3000	1 659 000-594 000	Forsinket fase varer i 4 dager
Relativ risiko, akutt fase	1,07-1,36	3000	1 015 000-748 000	95 % KI for relativ risiko
Relativ risiko, forsinket fase	1,29-1,61	3000	1 054 000-579 000	Har brukt 95 % KI og at CR forsinket gitt ingen CR akutt ikke kan bli negativ
Relativ risiko, over 5 dager	1,18-1,50	7400-2400	946 000-847 000	Har brukt 95 % KI og at CR forsinket gitt ingen CR akutt ikke kan bli negativ
Antall dager med kvalme/oppkast i forsinket fase	1-4	3000	1 659 000-594 000	Forsinket fase varer i 4 dager

