



(18404) ALOXI, Vifor SA

Limitationsänderung per 1. Mai 2017

1 Zulassung Swissmedic

Neu ist die Zulassung für die Behandlung von Patienten <18 Jahre.

Die neue Indikation von ALOXI wurde von Swissmedic per 19. August 2016 wie folgt zugelassen:

Aloxi zur Injektion ist indiziert bei Erwachsenen:

- zur Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung;
- zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mässig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung.

Aloxi zur Injektion ist indiziert bei Kindern ab 1 Monat und Jugendlichen:

- zur Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung.
- zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mässig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1: PALO-10-20 – Kovács G et al. Palonosetron versus ondansetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in paediatric patients with cancer receiving moderately or highly emetogenic chemotherapy: a randomised, phase 3, double-blind, double-dummy, non-inferiority study. The Lancet Oncology 17.3 (2016): 332-344.

In der multizentrischen, doppelblinden, aktiv-kontrollierten, Parallelgruppen Phase-III-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Palonosetron bei pädiatrischen Patienten untersucht. 502 Chemotherapie-naïve oder -nichtnaive Patienten zwischen 0 und 17 Jahren, die eine mässig oder stark emetogene Chemotherapie erhielten, wurden 1:1:1 randomisiert zu 10 µg/kg Palonosetron (max. 0.75 mg) an Tag 1, 20 µg/kg Palonosetron (max. 1.5 mg) an Tag 1 oder 150 µg/kg Ondansetron in 3 Dosen an Tag 1. Der primäre Endpunkt war komplettes Ansprechen (kein Erbrechen, kein Würgereiz und keine Notfallmedikation) in der akuten Phase (0-24 h). Sekundäre Endpunkte waren komplettes Ansprechen in der verzögerten Phase (24-120 h) und in der gesamten Phase (0-120 h).

In den mit Palonosetron 10 µg/kg bzw. 20 µg/kg und mit Ondansetron behandelten Gruppen lag der Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen in der akuten Phase bei 54%, 59% und 59%. Die Differenz zwischen Palonosetron 10 µg/kg bzw. 20 µg/kg und Ondansetron betrug -4.41% (97.5% CI, -16.4, 7.6; p=0.024) bzw. 0.36% (97.5% CI, -11.7, 12.4; p=0.0022). Die Nichtunterlegenheitskriterien waren erfüllt, wenn die Untergrenze des 97.5%-Konfidenzintervalls der Differenz der kompletten Ansprechraten zwischen Palonosetron und Ondansetron grösser als -15% war. Für Palonosetron 20 µg/kg wurde dementsprechend die Nichtunterlegenheit gegenüber Ondansetron gezeigt. In den mit Palonosetron 10 µg/kg bzw. 20 µg/kg und mit Ondansetron behandelten Gruppen lag der Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen in der verzögerten Phase bei 29%, 39% und 28%. In den mit

Palonosetron 10 µg/kg bzw. 20 µg/kg und mit Ondansetron behandelten Gruppen lag der Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen in der gesamten Phase bei 23%, 33% und 24%.

Studie 2: PALO-99-07 – Double-blind Paediatric Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Single IV Doses of Palonosetron, 3.0 µg/kg or 10.0 µg/kg, in the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. CLINICAL STUDY REPORT.

In der randomisierten, doppelblinden, Parallelgruppen Phase-III-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Palonosetron als i.v. Bolus bei pädiatrischen Patienten untersucht. In die randomisierte Kohorte wurden 60 Patienten im Alter von 2 bis <18 Jahren eingeschlossen, welche entweder 3 µg/kg Palonosetron (max. 0.25 mg) oder 10 µg/kg Palonosetron (max. 0.75 mg) erhielten. In die offene Kohorte wurden 12 Patienten im Alter von >28 Tagen bis 23 Monaten eingeschlossen, welche entweder 3 µg/kg Palonosetron oder 10 µg/kg Palonosetron erhielten. Der primäre Endpunkt war komplettes Ansprechen in der akuten Phase (0-24 h). Der Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen in der akuten Phase war höher unter 10 µg/kg Palonosetron (54.1%) als unter 3 µg/kg Palonosetron (37.1%).

Studie 3: PALO-10-35 – Population Pharmacokinetic Modeling of Palonosetron in Paediatric Patients, Pooled PK Analysis Protocol.

In die gepoolte Pharmakokinetik-Analyse der Studien PALO-99-07 und PALO-10-20 wurden 782 Proben von 134 Patienten eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war die Bestimmung der Pharmakokinetikparameter.

Es wurden keine signifikanten Auswirkungen von BMI, Alter, Rasse, Geschlecht, ALT, AST, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Kreatinin-Clearance und gleichzeitig verabreichte Medikamente einschliesslich CYP2D6 Induktoren oder Inhibitoren, CYP3A4 Induktoren oder Inhibitoren, Cyclophosphamid, Dexamethason, Cytarabin, Doxorubicin, Fluconazol oder Ranitidin auf die Disposition von Palonosetron festgestellt. Die Analyse zeigte, dass die Pharmakokinetik von Palonosetron nicht abhängig vom Alter der pädiatrischen Patienten ist. Daher ist die individuelle Dosis nur an das Körpergewicht anzupassen.

Sicherheit/Verträglichkeit

Häufigste Nebenwirkungen in Studien zu Palonosetron waren Kopfschmerzen und Obstipation. Von 402 Patienten, die mit einer einzigen Dosis Palonosetron behandelt wurden, haben 2 Patienten die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen und 1 Patient ist gestorben.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Eine Durchstechflasche enthält 250 µg Palonosetron. Bei Patienten im Alter von 1 Monat bis 17 Jahre wird eine einmalige 15-minütige intravenöse Infusion 30 min vor Beginn der Chemotherapie mit der Dosis 20 µg/kg (eine maximale Gesamtdosis von 1500 µg sollte nicht überschritten werden) verabreicht. Die Wirkung hält 5 Tage an. Bei der Maximaldosis werden 6 Durchstechflaschen benötigt. Für die geringe Anzahl von pädiatrischen Patienten sind keine anderen Dosisstärken oder Packungsgrössen erforderlich.

Medizinischer Bedarf

Übelkeit und Erbrechen zählen zu den häufigsten Symptomen bei einer Chemotherapie. Diese Symptome vermindern die Lebensqualität der Patienten. Negative Erfahrungen mit diesen Symptomen können zum Auftreten einer oftmals nur schwer behandelbaren antizipatorischen Übelkeit führen, welche die Compliance für weitere Behandlungszyklen verschlechtert. Erbrechen erhöht besonders bei Kindern das Risiko für eine Dehydratation und Störungen im Elektrolythaushalt.

ALOXI ist der einzige 5-HT₃-Rezeptorantagonist, der für Kinder zwischen 1 und 6 Monaten zugelassen ist.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
Stark emetogene Chemotherapie.
- Aufgrund der Anwendung des Prävalenzmodells nach Artikel 65f KVV.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
1 Ampulle, 250 µg	Fr. 76.69	Fr. 104.45