



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Netupitant/Palonosetron**

Vom 4. Februar 2016

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten.....	22
4. Verfahrensablauf.....	22
5. Beschluss.....	24
6. Anhang.....	30
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	30
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>35</b>
1. Bewertungsgrundlagen.....	35
2. Bewertungsentscheidung.....	35
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2 Nutzenbewertung.....	35
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	35
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	35
2.2.4 Therapiekosten.....	35
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>36</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	37
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	42
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	43
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	43
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	44
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	45

5.1	Stellungnahme der Riemser Pharma GmbH .....	45
5.2	Stellungnahme des Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V.....	111
5.3	Stellungnahme Helsinn Healthcare SA.....	132
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.....	142
5.5	Stellungnahme der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. / des Arbeitskreises „Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin .....	160
5.6	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	170
5.7	Stellungnahme Dr. med. Jörg Schilling.....	177
5.8	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V. ....	198
5.9	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	206
5.10	Stellungnahme Dr. Matti Aapro.....	212
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>223</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	223
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	241

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Netupitant/Palonosetron ist der 15. August 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 16. Juli 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. November 2015 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen,

nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Netupitant/Palonosetron nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zugelassenes Anwendungsgebiet von Netupitant/Palonosetron (Akynzeo®) gemäß Fachinformation:

Netupitant/Palonosetron (Akynzeo®) wird angewendet bei Erwachsenen zur

- Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung.
- Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- a) Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Zweifachkombination aus Serotonin-Antagonist (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + Dexamethason

Die Anwendung der Zweifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie. Nach Tag 1 wird die Prävention entweder mit dem Serotonin-Antagonisten (außer Palonosetron), ggf. in Kombination mit Dexamethason, oder mit Dexamethason mono fortgeführt. Die Angaben der jeweiligen Fachinformation, insbesondere zur Dauer der Anwendung, sind zu beachten.

- b) Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Dreifachkombination aus Serotonin-Antagonist (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + Neurokinin-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant oder Fosaprepitant) + Dexamethason

Die Anwendung der Dreifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie. An den Tagen 2–4 wird die Prävention mit Dexamethason, an den Tagen 2–3 zusätzlich mit Aprepitant (falls Aprepitant an Tag 1; entfällt für Fosaprepitant an Tag 1), fortgeführt.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei emetogener Chemotherapie sind die Serotonin-Antagonisten Granisetron, Ondansetron, Palonosetron und Tropisetron, die Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten Aprepitant und Fosaprepitant, die Corticosteroide Betamethason, Dexamethason, Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison, sowie die Prokinetika Alizaprid, Domperidon und Metoclopramid zugelassen. Entgegen dem Stand der ursprünglichen Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aktuell keine Zulassung für den Serotoninantagonist Dolasetron. Die Zulassung der oralen Formulierung von Palonosetron ist auf Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie begrenzt, wohingegen die intravenöse Zubereitung auch für die akute Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Therapie zugelassen ist.
- zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungen sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet liegt kein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor. Für Domperidon, Metoclopramid und Ondansetron liegen Beschlüsse zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen vor (siehe Anlage VII zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie; Stand: 1. November 2015).
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Den Leitlinienempfehlungen entsprechend besteht bei mäßig emetogener Chemotherapie die Standardprophylaxe aus der Zweifachkombination mit einem Serotonin-Antagonisten und Dexamethason. Bei insgesamt limitierter Evidenz zur antiemetischen Prophylaxe bei explizit mäßig emetogener Chemotherapie zählt die Zweifachkombination aus Serotonin-Antagonist und Dexamethason zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Hinsichtlich der verschiedenen laut Zulassungsstatus in Betracht kommenden Serotonin-Antagonisten – Ondansetron, Granisetron, Tropisetron und Palonosetron – lässt sich keine Überlegen- bzw. Unterlegenheit eines bestimmten Serotonin-Antagonisten feststellen, weshalb sie gleichrangige Alternativen darstellen. Da das geplante Anwendungsgebiet die Prävention von akuter als auch verzögerter Übelkeit und Erbrechen umfasst, ist die Fortführung der Prävention über Tag 1 der Chemotherapie hinaus an-

gezeigt. Hierfür kommt, den Leitlinienempfehlungen als auch der Zulassung der Serotonin-Antagonisten entsprechend, einerseits die Fortführung des Serotonin-Antagonisten in Betracht, ggf. in Kombination mit Dexamethason. Diese Option entfällt für Palonosetron, das laut Zulassung nur an Tag 1 gegeben wird. Unter Berücksichtigung der verschiedenen Angaben zur Dauer der Anwendung der Serotonin-Antagonisten in der jeweiligen Fachinformation, kann die Dauer der Fortführung des Serotonin-Antagonisten über Tag 1 hinaus unterschiedlich ausfallen. Die Angaben der jeweiligen Fachinformation sind daher zu beachten. Andererseits ist die Fortführung einer Dexamethason-Monotherapie eine durchweg in den Leitlinien empfohlene sowie durch entsprechende Evidenz gestützte Prophylaxe zur Verhinderung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen infolge einer mäßig emetogenen Chemotherapie. Daher ist bei einem Behandlungsregime, in dem der Serotonin-Antagonist nur an Tag 1 gegeben wird, die Fortsetzung der Prophylaxe mit einer Dexamethason-Monotherapie angezeigt.

Der vorliegenden Evidenz und den Leitlinienempfehlungen entsprechend, stellt die Dreifachkombination aus Serotonin-Antagonist, Neurokinin-1-Rezeptorantagonist und Dexamethason den Therapiestandard bei stark emetogener Chemotherapie dar. Darüber hinaus basiert die Zulassung der Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten – Aprepitant und Fosaprepitant – auf der Dreifachkombination. Hinsichtlich der verschiedenen laut Zulassungsstatus in Betracht kommenden Serotonin-Antagonisten – Ondansetron, Granisetron, Tropisetron und Palonosetron – lässt sich keine Überlegen- bzw. Unterlegenheit eines bestimmten Serotonin-Antagonisten feststellen, weshalb sie gleichrangige Alternativen darstellen. Ebenso verhält es sich bei den in Betracht kommenden Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten Aprepitant und Fosaprepitant. Da das geplante Anwendungsgebiet die Prävention von akuter als auch verzögerter Übelkeit und Erbrechen umfasst, ist die Fortführung der Prävention über Tag 1 hinaus angezeigt. Hierfür kommt, der vorliegenden Evidenz als auch der Zulassung von Aprepitant entsprechend, an den Tagen 2 bis 3 die Kombination Dexamethason und Aprepitant und an Tag 4 die Dexamethason-Monotherapie in Betracht. Falls Fosaprepitant an Tag 1 gegeben wurde, kommt die Dexamethason-Monotherapie an den Tagen 2 bis 4 in Betracht.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron wie folgt bewertet:

a) Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Zweifachkombination aus Serotonin-Antagonist + Dexamethason:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden eine direkt vergleichende Studie (NETU-08-18) und ein indirekter Vergleich vorgelegt. Weder die direkt vergleichende Studie noch der indirekte Vergleich sind für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.

Bei der Studie NETU-08-18 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde und vom pharmazeutischen Unternehmer gesponsorte Studie. Darin wurde Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason mit Palonosetron in Kombination mit Dexamethason verglichen. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die eine Kombinationschemotherapie aus Cyclophosphamid + Doxorubicin oder Cyclophosphamid + Epirubicin erhielten. In aktuellen Leitlinien besteht keine Übereinstimmung hinsichtlich der Einstufung dieser Kombinationen (Cyclophosphamid + Anthrazyklin) als mäßig oder stark emetogene Therapie. So wird diese Kombination in der ASCO-Leitlinie<sup>2</sup> als stark emetogen, in der MASCC/ESMO-Leitlinie<sup>3</sup> als mäßig emetogen, jedoch mit einer Empfehlung für die Dreifachtherapie, eingeordnet. Als Beispiel für eine Leitlinie zu einer bestimmten onkologischen Indikation kann die AWMF-S3-Leitlinie zum Mammakarzinom<sup>4</sup> herangezogen werden. Darin werden Kombinationen von Cyclophosphamid mit Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) als hoch emetogene Therapien eingestuft. Unabhängig von der formalen Einordnung dieser Chemotherapie empfehlen die Leitlinien auf Basis der zugrundeliegenden Evidenz übereinstimmend eine Dreifachkombination aus Serotonin-Rezeptorantagonist, Steroid und Neurokinin-1-Rezeptorantagonist, die damit der Empfehlung bei stark emetogener Chemotherapie entspricht. Die Patienten des Vergleichsarms erhielten für diese Chemotherapie somit keine angemessene antiemetogene Therapie. Zusammenfassend, auch unter Berücksichtigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen, ist die Studie NETU-08-18 für eine Ableitung eines Zusatznutzens bei mäßig emetogener Chemotherapie (Patientengruppe a) daher nicht geeignet.

Für den indirekten Vergleich zieht der pharmazeutische Unternehmer auf Netupitant/Palonosetron-Seite ein weiteres Mal die Studie NETU-08-18 heran. Da die Patienten wie beschrieben keine angemessene antiemetogene Therapie erhielten, kann auch der indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Somit lagen für die Bewertung des Zusatznutzens von Netupitant/Palonosetron zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie keine relevanten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

b) Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung

---

<sup>2</sup> Hesketh, PJ et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. Journal of Clinical Oncology, 2015; <http://jco.ascopubs.org/content/early/2015/10/26/JCO.2015.64.3635> (letzter Zugriff: 11.01.2016).

<sup>3</sup> Multinational Association of Supportive Care in Cancer / European Society for Medical Oncology: MASCC/ESMO-Antiemese-Leitlinie 2013; [http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc\\_antiemetic\\_german\\_2014.pdf](http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_german_2014.pdf) (letzter Zugriff: 11.01.2016).

<sup>4</sup> Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Version 3.0 2012; [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL\\_I\\_S3\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_I_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf) (letzter Zugriff: 11.01.2016).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Dreifachkombination aus Serotonin-Antagonist + Neurokinin-1-Rezeptorantagonist + Dexamethason:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Patientengruppe der Patienten mit stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis des Zusatznutzens die Ergebnisse der Studie NETU-10-29 heran. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde und vom pharmazeutischen Unternehmer gesponserte Studie, die weltweit in 59 Zentren durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene, chemotherapienaive Patienten, die eine moderat emetogene oder eine hoch emetogene Chemotherapie erhielten. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen auf Basis der Teilpopulation der Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie vor. Die in diese Auswertungen eingegangenen Patienten bilden die für die Fragestellung b) relevante Teilpopulation ab und wurden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Patienten konnten die Studienmedikation über mehrere Chemotherapiezyklen hinweg erhalten, die Anzahl der Chemotherapiezyklen pro Patient war nicht begrenzt. Im Interventionsarm erhielten die Patienten der relevanten Teilpopulation vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1 eine einmalige Dosis von Netupitant/Palonosetron (300 mg/0,5 mg) in Kombination mit 12 mg oral verabreichtem Dexamethason. Die Behandlung wurde an den Tagen 2 bis 4 mit 8 mg oral verabreichtem Dexamethason täglich fortgeführt. Patienten im Vergleichsarm erhielten vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1 eine einmalige Dosis von 125 mg oral verabreichtem Aprepitant in Kombination mit 0,5 mg oral verabreichtem Palonosetron und 12 mg oral verabreichtem Dexamethason. Die Behandlung wurde an den Tagen 2 bis 3 mit 80 mg oral verabreichtem Aprepitant und 8 mg oral verabreichtem Dexamethason täglich sowie an Tag 4 mit 8 mg oral verabreichtem Dexamethason fortgeführt. Dazu erhielten die Patienten in beiden Studienarmen Placebo, um die Verblindung aufrecht zu erhalten.

Palonosetron ist bei stark emetogener Chemotherapie nur in intravenöser, nicht jedoch in oraler Formulierung zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer argumentiert mit der vergleichbaren Wirksamkeit von oral und intravenös verabreichtem Palonosetron, die im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Netupitant/Palonosetron anhand der Studie PALO-10-01 gezeigt worden sei.<sup>5</sup>

Der GBA kann der Einschätzung der vergleichbaren Wirksamkeit folgen, sodass Palonosetron oral – obwohl für die stark emetogene Chemotherapie nicht zugelassen – hier als geeigneter Komparator akzeptiert wird. Mögliche Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit des Nebenwirkungsprofils verschiedener Applikationswege konnten durch die vorgelegten Daten nicht ausgeräumt werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

#### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich in der Studie NETU-10-29 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason.

---

<sup>5</sup> European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Akynzeo – Assessment report (EPAR), 2015. (letzter Zugriff: 21.01.2016): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003728/WC500188434.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003728/WC500188434.pdf)



## Morbidität

### *Übelkeit*

Für den Endpunkt Übelkeit waren im Dossier keine verwertbaren Daten vorhanden. Die Erhebung anhand einer visuellen Analogskala (VAS) ist grundsätzlich adäquat. Es ist jedoch unklar, worauf der für die Operationalisierung der „bedeutenden Übelkeit“ gewählte Grenzwert von 25 mm beruht; Literatur zur Validierung wurde nicht vorgelegt. Für die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen der maximalen Intensität der Übelkeit nimmt der pharmazeutische Unternehmer lediglich eine Nichtunterlegenheit von Netupitant/Palonosetron an. Es ergibt sich insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason.

### *Erbrechen*

Für den Endpunkt Erbrechen lagen nur Ergebnisse für den ersten Chemotherapiezyklus vor. Da Patienten in der Studie eine variable Anzahl Chemotherapiezyklen erhielten, ist für die Nutzenbewertung insbesondere relevant, ob ein antiemetogener Effekt über mehrere Chemotherapiezyklen bestehen bleibt. Die alleinige Betrachtung von Ergebnissen zum ersten Chemotherapiezyklus wird für die Bewertung des Zusatznutzens als zu unsicher und damit als nicht ausreichend angesehen. Eine separate Auswertung weiterer Zyklen wurde im Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Für die Nutzenbewertung wäre stattdessen eine Auswertung über die gesamte Studiendauer im Sinne einer Multizyklusanalyse relevant.

Für den ersten Chemotherapiezyklus zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason, eine Auswertung über die gesamte Studiendauer wurde jedoch nicht vorgelegt. Somit sind die vorgelegten Daten zu diesem Endpunkt nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens ausreichend.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie NETU-10-29 nicht untersucht. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## Nebenwirkungen

Die *Gesamtrate der Unerwünschten Ereignisse* wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Für den Endpunkt *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* zeigte sich in der Studie NETU-10-29 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Netupitant/Palonosetron im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt *Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse* zeigte sich in der Studie NETU-10-29 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Netupitant/Palonosetron im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt *Diarrhö* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Netupitant/Palonosetron. Die Chemotherapieregime in den beiden Behandlungsarmen unterschieden sich nicht wesentlich, sodass es unwahrscheinlich ist, dass der beobachtete Effekt auf die Chemotherapien zurückzuführen ist. Für die Ableitung eines Zusatznutzens allein aufgrund der Vermeidung von Nebenwirkungen wäre der Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit bezüglich der Wirksamkeit erforderlich, für die wie dargestellt keine ausrei-

chenden Daten vorliegen. Vor diesem Hintergrund kann das positive Ergebnis im Bereich der Nebenwirkungen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens berücksichtigt werden.

Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten, die eine stark emetogene Chemotherapie auf Cisplatin-Basis zur Prävention und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen erhalten, nicht belegt.

## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Die Angabe der Patientenzahlen folgt den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers. Dabei liegen Unsicherheiten u.a. die Größe der Anteile von Patienten mit Chemotherapie mit definiertem Emetogenitäts-Schweregrad oder die Zuordnung von Verordnungen zu spezifischen Indikationen vor. Daher besteht insgesamt eine Unsicherheit in der Größe der Zielpopulation.

Patientengruppe a)

ca. 77 800 – 136 700 Patienten

Patientengruppe b)

ca. 79 900 – 143 000 Patienten

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Akynzeo® (Wirkstoff: Netupitant/Palonosetron) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Januar 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003728/WC500188432.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003728/WC500188432.pdf)

Wegen der langen Halbwertszeit der Wirkstoffe und der bei Patienten über 75 Jahren begrenzten Erfahrungen ist bei Anwendung dieses Arzneimittels in dieser Patientengruppe Vorsicht geboten.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2016).

### a) **Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung**

#### Behandlungsdauer:

Die Kosten werden für einen Chemotherapie-Zyklus als rechnerische Vergleichsgröße dargestellt. Es werden nur ganze Packungen berücksichtigt. Die tatsächlichen Therapiekosten ergeben sich aus der in Abhängigkeit der Erkrankung individuellen Zykluszahl und aus der Auswahl entsprechend therapiegerechter Packungsgrößen, wobei evtl. ein Verwurf einzurechnen ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Netupitant/ Palonosetron + Dexamethason	1 x täglich	variabel <sup>6</sup>	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Ondansetron + Dexamethason	1–3 x täglich	variabel <sup>6</sup>	2 – 6
Granisetron + Dexamethason	1–3 x täglich	variabel <sup>6</sup>	2 – 8
Palonosetron + Dexamethason	1–3 x täglich	variabel <sup>6</sup>	2 – 4
Tropisetron + Dexamethason	1–3 x täglich	variabel <sup>6</sup>	2 – 6

<sup>6</sup> Abhängig von der Anzahl Chemotherapiezyklen, die patientenindividuell und je nach Erkrankung variieren kann. Unter Annahme 3-wöchiger Chemotherapiezyklen ergibt sich rechnerisch eine maximale Zahl von 17 Zyklen pro Jahr.

### Verbrauch:

Für die Berechnung wird von folgenden Therapieschemata ausgegangen. Dabei wird eine einmalige Gabe der Chemotherapie pro Zyklus angenommen. Die Behandlungsoptionen ergeben sich aus den Fachinformationen. Am Tag nach der Chemotherapie (Tag 2) erfolgt zumindest eine Dexamethason-Therapie. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie werden zur Darstellung eines Kostenbereichs jeweils das so ermittelte minimale (günstigste) und das maximale (kostenintensivste) durchzuführende Therapieschema angegeben, wobei sowohl intravenöse als auch orale Darreichungsformen berücksichtigt werden:

	Tag 1	Tag 2	Tag 3 / Tag 4	Tag 5 / Tag 6	Tag 7 / Tag 8
Zu bewertendes Arzneimittel					
Netupitant/Palonosetron					
	Netupitant/Palonosetron 300 mg / 0,5 mg + 12 mg Dexamethason (p.o.) <sup>7,8</sup>	-	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Ondansetron + Dexamethason					
minimal	8 mg Ondansetron (i.v.) + 10 mg Dexamethason (i.v.) <sup>8</sup>	2 x 4 mg Dexamethason (i.v.)	-	-	-
maximal	8 mg Ondansetron (i.v.) + 8 mg Ondansetron (p.o.) + 20 mg Dexamethason (i.v.) <sup>9</sup>	2 x 8 mg Ondansetron (p.o.) + 3 x 8 mg Dexamethason (i.v.)	2 x 8 mg Ondansetron (p.o.) + 3 x 8 mg Dexamethason (i.v.)	2 x 8 mg Ondansetron (p.o.)	-
Granisetron + Dexamethason					
minimal	1 mg Granisetron (i.v.) + 10 mg Dexamethason (i.v.) <sup>8</sup>	2 x 4 mg Dexamethason (i.v.)	-	-	-
maximal	2 mg Granisetron (p.o.) + 20 mg Dexamethason (i.v.) <sup>9</sup>	2 mg Granisetron (p.o.) + 3 x 8 mg Dexamethason (i.v.)	2 mg Granisetron (p.o.) + 3 x 8 mg Dexamethason (i.v.)	2 mg Granisetron (p.o.)	2 mg Granisetron (p.o.)
Palonosetron + Dexamethason					

<sup>7</sup> Netupitant/Palonosetron wird gemäß Fachinformation am ersten Tag mit 12 mg Dexamethason oral kombiniert.

<sup>8</sup> Für das Dosierungsschema entsprechend der Fachinformation wird für Dexamethason eine Dosisstärke von 4 mg zugrundegelegt.

<sup>9</sup> Für das Dosierungsschema entsprechend der Fachinformation wird für Dexamethason eine Dosisstärke von 8 mg zugrundegelegt.

minimal	250 µg Palonosetron (i.v.) + 10 mg Dexamethason (i.v.) <sup>8</sup>	2 x 4 mg Dexamethason (i.v.)	-	-	-
maximal	500 µg Palonosetron (p.o.) + 20 mg Dexamethason (i.v.) <sup>9</sup>	3 x 8 mg Dexamethason (i.v.)	3 x 8 mg Dexamethason (i.v.)	-	-
Tropisetron + Dexamethason					
minimal	5 mg Tropisetron (i.v.) <sup>10</sup> + 10 mg Dexamethason (i.v.) <sup>8</sup>	2 x 4 mg Dexamethason (i.v.)	-	-	-
maximal	5 mg Tropisetron (i.v.) <sup>10</sup> + 20 mg Dexamethason (i.v.) <sup>9</sup>	5 mg Tropisetron (p.o.) + 3 x 8 mg Dexamethason (i.v.)	5 mg Tropisetron (p.o.) + 3 x 8 mg Dexamethason (i.v.)	5 mg Tropisetron (p.o.)	-

<sup>10</sup> Tropisetron wird gemäß Fachinformation am ersten Tag intravenös, an den folgenden Tagen oral verabreicht.

Daraus ergeben sich die folgenden Angaben für den Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Verbrauch je Chemotherapie-Zyklus (Ampullen/Tabletten)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Netupitant/ Palonosetron	300 mg / 0,5 mg	1	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Ondansetron (i.v.)	8 mg	1	1
Ondansetron (p.o.)	8 mg	6	11
Granisetron (i.v.)	1 mg	1	1
Granisetron (p.o.)	2 mg	1; 5	8
Palonosetron (i.v.)	250 µg	1	1
Palonosetron (p.o.)	500 µg	1	1
Tropisetron (i.v.)	5 mg	1	1
Tropisetron (p.o.)	5 mg	5	5
Dexamethason (p.o.)	4 mg	20	3
Dexamethason (i.v.)	4 mg	10	5
Dexamethason (i.v.)	8 mg	3; 10	12

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Netupitant/ Palonosetron	169,03 €	158,51 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 8,75 € <sup>12</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Ondansetron 8 mg (1 Amp.)	29,16 €	26,52 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 0,87 € <sup>12</sup> ]
Ondansetron 8 mg (6 Tab.)	52,17 € <sup>13</sup>	47,14 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 3,26 € <sup>12</sup> ]
Granisetron 1 mg (1 Amp.)	27,42 €	21,05 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 4,60 € <sup>12</sup> ]
Granisetron 2 mg (1 Tab.)	30,19 € <sup>13</sup>	26,90 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 1,52 € <sup>12</sup> ]
Granisetron 2 mg (5 Tab.)	90,37 € <sup>13</sup>	82,32 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 6,28 € <sup>12</sup> ]
Palonosetron 250 µg (1 Amp.)	90,63 €	84,45 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 4,41 € <sup>12</sup> ]
Palonosetron 500 µg (1 Tab.)	103,28 €	96,40 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 5,11 € <sup>12</sup> ]
Tropisetron 5 mg (1 Amp.)	38,45 €	33,21 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 3,47 € <sup>12</sup> ]
Tropisetron 5 mg (5 Tab.)	84,32 € <sup>13</sup>	76,75 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 5,80 € <sup>12</sup> ]
Dexamethason 4 mg (20 Tab.)	24,28 € <sup>13</sup>	21,46 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 01,05 € <sup>12</sup> ]
Dexamethason 4 mg (10 Amp.)	16,59 € <sup>13</sup>	14,38 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 0,44 € <sup>12</sup> ]
Dexamethason 8 mg (3 Amp.)	13,92 € <sup>13</sup>	11,92 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 0,23 € <sup>12</sup> ]
Dexamethason 8 mg (10 Amp.)	20,05 € <sup>13</sup>	17,56 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 0,72 € <sup>12</sup> ]

Stand Lauer-Steuer: 15. Januar 2016

<sup>11</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>12</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

<sup>13</sup> Festbetrag.

**b) Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung**

Behandlungsdauer:

Die Kosten werden für einen Chemotherapie-Zyklus als rechnerische Vergleichsgröße dargestellt. Es werden nur ganze Packungen berücksichtigt. Die tatsächlichen Therapiekosten ergeben sich aus der in Abhängigkeit der Erkrankung individuellen Zykluszahl und aus der Auswahl entsprechend therapiegerechter Packungsgrößen, wobei evtl. ein Verwurf einzurechnen ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Netupitant/ Palonosetron + Dexamethason	1 x täglich	variabel <sup>14</sup>	4
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Ondansetron + Aprepitant + Dexamethason	1 x täglich	variabel <sup>14</sup>	4
Granisetron + Aprepitant + Dexamethason	1 x täglich	variabel <sup>14</sup>	4
Palonosetron + Aprepitant + Dexamethason	1 x täglich	variabel <sup>14</sup>	4
Tropisetron + Aprepitant + Dexamethason	1 x täglich	variabel <sup>14</sup>	4
Ondansetron + Fosaprepitant + Dexamethason	1 – 2 x täglich	variabel <sup>14</sup>	4
Granisetron + Fosaprepitant + Dexamethason	1 – 2 x täglich	variabel <sup>14</sup>	4
Palonosetron + Fosaprepitant + Dexamethason	1 – 2 x täglich	variabel <sup>14</sup>	4
Tropisetron + Fosaprepitant + Dexamethason	1 – 2 x täglich	variabel <sup>14</sup>	4

<sup>14</sup> Abhängig von der Anzahl Chemotherapiezyklen, die patientenindividuell und je nach Erkrankung variieren kann. Sofern die Fachinformation für Cisplatin für einzelne Indikationen eine Zykluszahl vorgibt, liegt diese bei maximal acht Zyklen pro Jahr (in der Indikation Endometriumkarzinome; Fachinformation Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac; Stand 01/2014).



### Verbrauch:

Für die Berechnung wird von folgenden Therapieschemata ausgegangen. Dabei wird von einer einmaligen Gabe der Chemotherapie pro Zyklus ausgegangen. Die Behandlungsoptionen ergeben sich aus den Fachinformationen von Aprepitant und Fosaprepitant. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie werden im Falle der Kombination mit Ondansetron oder Granisetron zur Darstellung eines Kostenbereichs jeweils das so ermittelte minimale (günstigste) und das maximale (kostenintensivste) durchzuführende Therapieschema angegeben, wobei sowohl intravenöse als auch orale Darreichungsformen berücksichtigt werden. Bei Kombinationen mit Palonosetron oder Tropisetron ergibt sich jeweils nur ein Therapieschema:

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
Zu bewertendes Arzneimittel				
Netupitant/Palonosetron				
	Netupitant/Palonosetron 300 mg / 0,5 mg + 12 mg Dexamethason (p.o.) <sup>15,16</sup>	8 mg Dexamethason (p.o.)	8 mg Dexamethason (p.o.)	8 mg Dexamethason (p.o.)
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Ondansetron + Aprepitant + Dexamethason				
minimal	8 mg Ondansetron (i.v.) + 125 mg Aprepitant + 12 mg Dexamethason (p.o.) <sup>16</sup>	80 mg Aprepitant + 8 mg Dexamethason (p.o.)	80 mg Aprepitant + 8 mg Dexamethason (p.o.)	8 mg Dexamethason (p.o.)
maximal	3 x 8 mg Ondansetron (i.v.) + 125 mg Aprepitant + 12 mg Dexamethason (p.o.) <sup>16</sup>	80 mg Aprepitant + 8 mg Dexamethason (p.o.)	80 mg Aprepitant + 8 mg Dexamethason (p.o.)	8 mg Dexamethason (p.o.)

<sup>15</sup> Netupitant/Palonosetron wird gemäß Fachinformation am ersten Tag mit 12 mg Dexamethason oral kombiniert; an den Tagen 2 – 4 erfolgt eine Monotherapie mit 8 mg Dexamethason.

<sup>16</sup> Für das Dosierungsschema entsprechend der Fachinformation wird für Dexamethason eine Dosisstärke von 8 mg oral zugrundegelegt.

Granisetron + Aprepitant + Dexamethason				
minimal	Granisetron 1 mg (i.v.) + 125 mg Aprepitant + 12 mg Dexamethason (p.o.) <sup>16</sup>	80 mg Aprepitant + 8 mg Dexamethason (p.o.)	80 mg Aprepitant + 8 mg Dexamethason (p.o.)	8 mg Dexamethason (p.o.)
maximal	Granisetron 2 mg (p.o.) + 125 mg Aprepitant + 12 mg Dexamethason (p.o.) <sup>16</sup>	80 mg Aprepitant + 8 mg Dexamethason (p.o.)	80 mg Aprepitant + 8 mg Dexamethason (p.o.)	8 mg Dexamethason (p.o.)
Palonosetron + Aprepitant + Dexamethason				
	Palonosetron 250 µg (i.v.) <sup>17</sup> + 125 mg Aprepitant + 12 mg Dexamethason (p.o.) <sup>16</sup>	80 mg Aprepitant + 8 mg Dexamethason (p.o.)	80 mg Aprepitant + 8 mg Dexamethason (p.o.)	8 mg Dexamethason (p.o.)
Tropisetron + Aprepitant + Dexamethason				
	5 mg Tropisetron (i.v.) <sup>18</sup> + 125 mg Aprepitant + 12 mg Dexamethason (p.o.) <sup>16</sup>	80 mg Aprepitant + 8 mg Dexamethason (p.o.)	80 mg Aprepitant + 8 mg Dexamethason (p.o.)	8 mg Dexamethason (p.o.)
Ondansetron + Fosaprepitant + Dexamethason				
minimal	8 mg Ondansetron (i.v.) + 150 mg Fosaprepitant (i.v.) + 12 mg Dexamethason (p.o.) <sup>16</sup>	8 mg Dexamethason (p.o.)	2 x 8 mg Dexamethason (p.o.)	2 x 8 mg Dexamethason (p.o.)
maximal	3 x 8 mg Ondansetron (i.v.) + 150 mg Fosaprepitant (i.v.) + 12 mg Dexamethason (p.o.) <sup>16</sup>	8 mg Dexamethason (p.o.)	2 x 8 mg Dexamethason (p.o.)	2 x 8 mg Dexamethason (p.o.)

<sup>17</sup> Bei stark emetogener Chemotherapie ist nur die intravenöse Darreichungsform von Palonosetron zugelassen.

<sup>18</sup> Tropisetron wird gemäß Fachinformation am ersten Tag intravenös verabreicht.

Granisetron + Fosaprepitant + Dexamethason				
minimal	1 mg Granisetron (i.v.) + 150 mg Fosaprepitant (i.v.) + 12 mg Dexamethason (p.o.) <sup>16</sup>	8 mg Dexamethason (p.o.)	2 x 8 mg Dexamethason (p.o.)	2 x 8 mg Dexamethason (p.o.)
maximal	2 mg Granisetron (p.o.) + 150 mg Fosaprepitant (i.v.) + 12 mg Dexamethason (p.o.) <sup>16</sup>	8 mg Dexamethason (p.o.)	2 x 8 mg Dexamethason (p.o.)	2 x 8 mg Dexamethason (p.o.)
Palonosetron + Fosaprepitant + Dexamethason				
	Palonosetron 250 µg (i.v.) <sup>17</sup> + 150 mg Fosaprepitant (i.v.) + 12 mg Dexamethason (p.o.) <sup>16</sup>	8 mg Dexamethason (p.o.)	2 x 8 mg Dexamethason (p.o.)	2 x 8 mg Dexamethason (p.o.)
Tropisetron + Fosaprepitant + Dexamethason				
	5 mg Tropisetron (i.v.) <sup>18</sup> + 150 mg Fosaprepitant (i.v.) + 12 mg Dexamethason (p.o.) <sup>16</sup>	8 mg Dexamethason (p.o.)	2 x 8 mg Dexamethason (p.o.)	2 x 8 mg Dexamethason (p.o.)

Daraus ergeben sich die folgenden Angaben für den Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Verbrauch je Chemotherapie-Zyklus (Ampullen/Tabletten)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Netupitant/ Palonosetron	300 mg / 0,5 mg	1	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Aprepitant (p.o.)	125 mg / 80 mg	3	3
Fosaprepitant (i.v.)	150 mg	1	1
Ondansetron (i.v.)	8 mg	1; 5	1 – 3
Granisetron (i.v.)	1 mg	1	1
Granisetron (p.o.)	2 mg	1	1
Palonosetron (i.v.)	250 µg	1	1
Tropisetron (i.v.)	5 mg	1	1
Dexamethason (p.o.)	8 mg	20	5 – 7

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Netupitant/ Palonosetron	169,03 €	158,51 € [1,77 € <sup>19</sup> ; 8,75 € <sup>20</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Aprepitant 125 mg / 80 mg	91,24 €	83,88 € [1,77 € <sup>19</sup> ; 5,59 € <sup>20</sup> ]
Fosaprepitant 150 mg	93,59 €	62,87 € [1,77 € <sup>19</sup> ; 28,95 € <sup>20</sup> ]
Ondansetron 8 mg (1 Amp.)	29,16 €	26,52 € [1,77 € <sup>19</sup> ; 0,87 € <sup>20</sup> ]
Ondansetron 8 mg (5 Amp.)	61,56 €	57,39 € [1,77 € <sup>19</sup> ; 2,40 € <sup>20</sup> ]
Granisetron 1 mg (1 Amp.)	27,42 €	21,05 € [1,77 € <sup>19</sup> ; 4,60 € <sup>20</sup> ]
Granisetron 2 mg (1 Tab.)	30,19 € <sup>21</sup>	26,90 € [1,77 € <sup>19</sup> ; 1,52 € <sup>20</sup> ]
Palonosetron 250 µg (1 Amp.)	90,63 €	84,45 € [1,77 € <sup>19</sup> ; 4,41 € <sup>20</sup> ]
Tropisetron 5 mg (1 Amp.)	38,45 €	33,21 € [1,77 € <sup>19</sup> ; 3,47 € <sup>20</sup> ]
Dexamethason 8 mg (20 Tab.)	32,96 € <sup>21</sup>	29,45 € [1,77 € <sup>19</sup> ; 1,74 € <sup>20</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2016

### **Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine**

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

<sup>19</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>20</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

<sup>21</sup> Festbetrag

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 13. Juni 2013, eingegangen am 19. Juni 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. August 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt und Fragen zu Endpunkten beantwortet. Am 5. November 2013 wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 3. Juni 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerFO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 16. Juli 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO der Wirkstoffkombination Netupitant/Palonosetron ist der 15. August 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Juli 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Netupitant/Palonosetron beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. November 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. November 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Dezember 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 21. Dezember 2015 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Januar 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	5. November 2013	Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	15. Dezember 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Januar 2016 19. Januar 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Februar 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

### **des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Netupitant/Palonosetron**

**Vom 4. Februar 2016**

*Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. Januar 2016 (BAnz AT 16.02.2016 B3), wie folgt zu ändern:*

**I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Netupitant/Palonosetron wie folgt ergänzt:**



## **Netupitant/Palonosetron**

Beschluss vom: 4. Februar 2016

In Kraft getreten am: 4. Februar 2016

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet<sup>22</sup>:**

Netupitant/Palonosetron (Akynzeo<sup>®</sup>) wird angewendet bei Erwachsenen zur

- Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung.
- Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung.

### **Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

a) Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Zweifachkombination aus Serotonin-Antagonist (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + Dexamethason

Die Anwendung der Zweifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie. Nach Tag 1 wird die Prävention entweder mit dem Serotonin-Antagonisten (außer Palonosetron), ggf. in Kombination mit Dexamethason, oder mit Dexamethason mono fortgeführt. Die Angaben der jeweiligen Fachinformation, insbesondere zur Dauer der Anwendung, sind zu beachten.

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Zweifachkombination aus Serotonin-Antagonist + Dexamethason:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Dreifachkombination aus Serotonin-Antagonist (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + Neurokinin-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant oder Fosaprepitant) + Dexamethason

Die Anwendung der Dreifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie. An den Tagen 2 – 4 wird die Prävention mit Dexamethason, an den Tagen 2 – 3 zusätzlich mit Aprepitant (falls Aprepitant an Tag 1; entfällt für Fosaprepitant an Tag 1), fortgeführt.

---

<sup>22</sup> Gemäß Zulassung vom 27.05.2015

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Dreifachkombination aus Serotonin-Antagonist + Neurokinin-1-Rezeptorantagonist + Dexamethason:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Ergebnisse der Studie NETU-10-29<sup>23</sup> nach Endpunkten:

Endpunktkategorie Endpunkt	Netupitant/ Palonosetron + Dexamethason		Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason		Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason	
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	p-Wert
<b>Mortalität</b>						
Gesamtmortalität	75	4 (5,3)	25	1 (4,0)	1,33 [0,16; 11,38]	0,870 <sup>c</sup>
Erster Zyklus	75	0 (0,0)	25	0 (0,0)	nicht berechenbar	
<b>Morbidität</b>						
Anteil Patienten ohne Übelkeit	keine verwertbaren Daten					
Anteil Patienten ohne Erbrechen						
Gesamte Studiendauer	Keine Angabe					
Erster Zyklus						
- Gesamte Phase <sup>e</sup>	74 <sup>d</sup>	64 (86,5)	26 <sup>d</sup>	16 (61,5)	1,40 [1,02; 1,92]	0,008 <sup>c</sup>
- Akute Phase <sup>f</sup>	74 <sup>d</sup>	70 (94,6)	26 <sup>d</sup>	25 (96,2)	0,98 [0,88; 1,10]	0,783 <sup>c</sup>
- Verzögerte Phase <sup>g</sup>	74 <sup>d</sup>	65 (87,8)	26 <sup>d</sup>	16 (61,5)	1,42 [1,03; 1,95]	0,005 <sup>c</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
	Der Endpunkt wurde nicht erhoben.					
<b>Nebenwirkungen</b>						
Unerwünschte Ereignisse <sup>h</sup>						
Gesamte Studiendauer	75	64 (85,3)	25	22 (88,0)		
Erster Zyklus	75	47 (62,7)	25	13 (52,0)		

<sup>23</sup> Daten der Studie NETU-10-29 aus der Dossierbewertung des IQWiG (A15-28)

Endpunktkategorie Endpunkt	Netupitant/ Palonosetron + Dexamethason		Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason		Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason	
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse <sup>h</sup>						
Gesamte Studiendauer	75	12 (16,0)	25	8 (32,0)	0,50 [0,23; 1,08]	0,107 <sup>c</sup>
Erster Zyklus:	75	2 (2,7)	25	2 (8,0)	0,34 [0,05; 2,25]	0,290 <sup>c</sup>
Abbruch wegen UE <sup>h</sup>						
Gesamte Studiendauer	75	7 (9,3)	25	4 (16,0)	0,58 [0,19; 1,83]	0,388 <sup>c</sup>
Erster Zyklus	75	1 (1,3)	25	1 (4,0)	0,33 [0,02; 5,09]	0,447 <sup>c</sup>
Diarrhö						
Gesamte Studiendauer	75	5 (6,7)	25	7 (28,0)	0,24 [0,08; 0,68]	0,007 <sup>c</sup>
Erster Zyklus	Keine Angabe					
<p>a: Anzahl der Patienten mit Cisplatin-Therapie: 72  b: Anzahl der Patienten mit Cisplatin-Therapie: 23  c: unbedingter exakter Test nach CSZ-Methode  d: Daten des Full-Analysis-Sets  e: umfasst die ersten 120h des Chemotherapiezyklus  f: umfasst die ersten 24h des Chemotherapiezyklus  g: umfasst ab 25h bis 120h des Chemotherapiezyklus  h: enthalten keine Ergebnisse mit den PTs Erbrechen und Übelkeit</p> <p>Verwendete Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: bevorzugte Benennung der MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities); RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

**Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Patientengruppe a)

ca. 77 800 – 136 700 Patienten

Patientengruppe b)

ca. 79 900 – 143 000 Patienten

## Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Akynzeo® (Wirkstoff: Netupitant/Palonosetron) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Januar 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003728/WC500188432.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003728/WC500188432.pdf)

Wegen der langen Halbwertszeit der Wirkstoffe und der bei Patienten über 75 Jahren begrenzten Erfahrungen ist bei Anwendung dieses Arzneimittels in dieser Patientengruppe Vorsicht geboten.

## Therapiekosten

Die Kosten werden für einen Chemotherapie-Zyklus als rechnerische Vergleichsgröße dargestellt. Es werden nur ganze Packungen berücksichtigt. Die tatsächlichen Therapiekosten ergeben sich aus der in Abhängigkeit der Erkrankung individuellen Zykluszahl und aus der Auswahl entsprechend therapiegerechter Packungsgrößen, wobei evtl. ein Verwurf einzurechnen ist.

- a) Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten pro Patient (Kosten für 1 Zyklus) <sup>24</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel	
Netupitant/Palonosetron + Dexamethason	179,97 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Ondansetron + Dexamethason	40,90 € – 150,28 €
Granisetron + Dexamethason	35,43 € – 192,50 €
Palonosetron + Dexamethason	98,83 € – 125,88 €
Tropisetron + Dexamethason	47,59 € – 139,44 €

Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Stand Lauer-Tabax: 15. Januar 2016

<sup>24</sup> Unter Annahme 3-wöchiger Chemotherapiezyklen ergibt sich rechnerisch eine maximale Zahl von 17 Zyklen pro Jahr.

- b) Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten pro Patient (Kosten für 1 Zyklus) <sup>25</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel	
Netupitant/Palonosetron + Dexamethason	187,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Ondansetron + Aprepitant + Dexamethason	139,85 € – 170,72 €
Granisetron + Aprepitant + Dexamethason	134,38 € – 140,23 €
Palonosetron + Aprepitant + Dexamethason	197,78 €
Tropisetron + Aprepitant + Dexamethason	146,54 €
Ondansetron + Fosaprepitant + Dexamethason	118,84 € – 149,71 €
Granisetron + Fosaprepitant + Dexamethason	113,37 € – 119,22 €
Palonosetron + Fosaprepitant + Dexamethason	176,77 €
Tropisetron + Fosaprepitant + Dexamethason	125,53 €

Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Stand Lauer-Tab: 15. Januar 2016

## II.

**Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 4. Februar 2016 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

<sup>25</sup> Sofern die Fachinformation für Cisplatin für einzelne Indikationen eine Zyklenzahl vorgibt, liegt diese bei maximal acht Zyklen im Jahr (in der Indikation Endometriumkarzinome; Fachinformation Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac; Stand 01/2014).

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Netupitant/Palonosetron**

Vom 4. Februar 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. Januar 2016 (BAnz AT 16.02.2016 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Netupitant/Palonosetron wie folgt ergänzt:

**Netupitant/Palonosetron**

Zugelassenes Anwendungsgebiet<sup>1</sup>:

Netupitant/Palonosetron (Akynzeo<sup>®</sup>) wird angewendet bei Erwachsenen zur

- Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung.
- Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Zweifachkombination aus Serotonin-Antagonist (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + Dexamethason

Die Anwendung der Zweifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie. Nach Tag 1 wird die Prävention entweder mit dem Serotonin-Antagonisten (außer Palonosetron), gegebenenfalls in Kombination mit Dexamethason, oder mit Dexamethason mono fortgeführt. Die Angaben der jeweiligen Fachinformation, insbesondere zur Dauer der Anwendung, sind zu beachten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Zweifachkombination aus Serotonin-Antagonist + Dexamethason:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Dreifachkombination aus Serotonin-Antagonist (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + Neurokinin-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant oder Fosaprepitant) + Dexamethason

Die Anwendung der Dreifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie. An den Tagen 2 bis 4 wird die Prävention mit Dexamethason, an den Tagen 2 bis 3 zusätzlich mit Aprepitant (falls Aprepitant an Tag 1; entfällt für Fosaprepitant an Tag 1), fortgeführt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Dreifachkombination aus Serotonin-Antagonist + Neurokinin-1-Rezeptorantagonist + Dexamethason:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Ergebnisse der Studie NETU-10-29<sup>2</sup> nach Endpunkten:

<sup>1</sup> Gemäß Zulassung vom 27. Mai 2015

<sup>2</sup> Daten der Studie NETU-10-29 aus der Dossierbewertung des IQWiG (A15-28)



Endpunktkategorie Endpunkt	Netupitant/Palonosetron + Dexamethason		Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason		Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason	
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Mortalität</b>						
Gesamt mortalität	75	4 (5,3)	25	1 (4,0)	1,33 [0,16; 11,38]	0,870 <sup>c</sup>
Erster Zyklus	75	0 (0,0)	25	0 (0,0)	nicht berechenbar	
<b>Morbidität</b>						
Anteil Patienten ohne Übelkeit	keine verwertbaren Daten					
Anteil Patienten ohne Erbrechen						
Gesamte Studiendauer	Keine Angabe					
<b>Erster Zyklus</b>						
– Gesamte Phase <sup>e</sup>	74 <sup>d</sup>	64 (86,5)	26 <sup>d</sup>	16 (61,5)	1,40 [1,02; 1,92]	0,008 <sup>c</sup>
– Akute Phase <sup>f</sup>	74 <sup>d</sup>	70 (94,6)	26 <sup>d</sup>	25 (96,2)	0,98 [0,88; 1,10]	0,783 <sup>c</sup>
– Verzögerte Phase <sup>g</sup>	74 <sup>d</sup>	65 (87,8)	26 <sup>d</sup>	16 (61,5)	1,42 [1,03; 1,95]	0,005 <sup>c</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
Der Endpunkt wurde nicht erhoben.						
<b>Nebenwirkungen</b>						
<b>Unerwünschte Ereignisse<sup>h</sup></b>						
Gesamte Studiendauer	75	64 (85,3)	25	22 (88,0)		
Erster Zyklus	75	47 (62,7)	25	13 (52,0)		
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse<sup>h</sup></b>						
Gesamte Studiendauer	75	12 (16,0)	25	8 (32,0)	0,50 [0,23; 1,08]	0,107 <sup>c</sup>
Erster Zyklus	75	2 (2,7)	25	2 (8,0)	0,34 [0,05; 2,25]	0,290 <sup>c</sup>
<b>Abbruch wegen UE<sup>h</sup></b>						
Gesamte Studiendauer	75	7 (9,3)	25	4 (16,0)	0,58 [0,19; 1,83]	0,388 <sup>c</sup>
Erster Zyklus	75	1 (1,3)	25	1 (4,0)	0,33 [0,02; 5,09]	0,447 <sup>c</sup>
<b>Diarrhö</b>						
Gesamte Studiendauer	75	5 (6,7)	25	7 (28,0)	0,24 [0,08; 0,68]	0,007 <sup>c</sup>
Erster Zyklus	Keine Angabe					

a: Anzahl der Patienten mit Cisplatin-Therapie: 72

b: Anzahl der Patienten mit Cisplatin-Therapie: 23

c: unbedingter exakter Test nach CSZ-Methode

d: Daten des Full-Analysis-Sets

e: umfasst die ersten 120 h des Chemotherapiezyklus

f: umfasst die ersten 24 h des Chemotherapiezyklus

g: umfasst ab 25 h bis 120 h des Chemotherapiezyklus

h: enthalten keine Ergebnisse mit den PTs Erbrechen und Übelkeit

Verwendete Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: bevorzugte Benennung der MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities); RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis





### 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientengruppe a)

ca. 77 800 bis 136 700 Patienten

Patientengruppe b)

ca. 79 900 bis 143 000 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Akynzeo® (Wirkstoff: Netupitant/Palonosetron) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Januar 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003728/WC500188432.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003728/WC500188432.pdf)

Wegen der langen Halbwertszeit der Wirkstoffe und der bei Patienten über 75 Jahren begrenzten Erfahrungen ist bei Anwendung dieses Arzneimittels in dieser Patientengruppe Vorsicht geboten.

### 4. Therapiekosten

Die Kosten werden für einen Chemotherapie-Zyklus als rechnerische Vergleichsgröße dargestellt. Es werden nur ganze Packungen berücksichtigt. Die tatsächlichen Therapiekosten ergeben sich aus der in Abhängigkeit der Erkrankung individuellen Zykluszahl und aus der Auswahl entsprechend therapiegerechter Packungsgrößen, wobei evtl. ein Verwurf einzurechnen ist.

a) Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten pro Patient (Kosten für 1 Zyklus) <sup>3</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel	
Netupitant/Palonosetron + Dexamethason	179,97 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Ondansetron + Dexamethason	40,90 € – 150,28 €
Granisetron + Dexamethason	35,43 € – 192,50 €
Palonosetron + Dexamethason	98,83 € – 125,88 €
Tropisetron + Dexamethason	47,59 € – 139,44 €

Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2016

b) Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten pro Patient (Kosten für 1 Zyklus) <sup>4</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel	
Netupitant/Palonosetron + Dexamethason	187,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Ondansetron + Aprepitant + Dexamethason	139,85 € – 170,72 €
Granisetron + Aprepitant + Dexamethason	134,38 € – 140,23 €
Palonosetron + Aprepitant + Dexamethason	197,78 €
Tropisetron + Aprepitant + Dexamethason	146,54 €
Ondansetron + Fosaprepitant + Dexamethason	118,84 € – 149,71 €
Granisetron + Fosaprepitant + Dexamethason	113,37 € – 119,22 €
Palonosetron + Fosaprepitant + Dexamethason	176,77 €
Tropisetron + Fosaprepitant + Dexamethason	125,53 €

Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2016

<sup>3</sup> Unter Annahme 3-wöchiger Chemotherapiezyklen ergibt sich rechnerisch eine maximale Zahl von 17 Zyklen pro Jahr.

<sup>4</sup> Sofern die Fachinformation für Cisplatin für einzelne Indikationen eine Zykluszahl vorgibt, liegt diese bei maximal acht Zyklen im Jahr (in der Indikation Endometriumkarzinome; Fachinformation Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac; Stand 01/2014).



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 4. Februar 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

---

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 16. Juli 2015 ein Dossier zum Wirkstoff Netupitant/Palonosetron eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. November 2015 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Netupitant/Palonosetron](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Netupitant/Palonosetron

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Netupitant/Palonosetron
- **Handelsname:** Akynzeo®
- **Therapeutisches Gebiet:** Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** RIEMSER Pharma GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.08.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.11.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.12.2015
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-08-15-D-172)

- [Modul 1 \(490.6 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-915/2015-07-15\\_Modul1\\_NetupitantPalonosetron.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-915/2015-07-15_Modul1_NetupitantPalonosetron.pdf))
- [Modul 2 \(549.8 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-916/2015-07-15\\_Modul2\\_NetupitantPalonosetron.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-916/2015-07-15_Modul2_NetupitantPalonosetron.pdf))

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/185/>

16.11.2015

- [Modul 3A \(1.6 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-917/2015-07-15\\_Modul3A\\_NetupitantPalonosetron.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-917/2015-07-15_Modul3A_NetupitantPalonosetron.pdf))
- [Modul 3B \(1.6 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-918/2015-07-15\\_Modul3B\\_NetupitantPalonosetron.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-918/2015-07-15_Modul3B_NetupitantPalonosetron.pdf))
- [Modul 4A \(5.5 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-919/2015-07-15\\_Modul4A\\_NetupitantPalonosetron.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-919/2015-07-15_Modul4A_NetupitantPalonosetron.pdf))
- [Modul 4B \(1.9 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-920/2015-07-15\\_Modul4B\\_NetupitantPalonosetron.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-920/2015-07-15_Modul4B_NetupitantPalonosetron.pdf))

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(202.3 kB, PDF\)](#) ([https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-185/2013-08-13\\_Informationen-zVT\\_Netupitant-Palonosetron.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-185/2013-08-13_Informationen-zVT_Netupitant-Palonosetron.pdf))

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Netupitant/Palonosetron (Akynzeo®)

Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung.

Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen, die durch Chemotherapie hervorgerufen werden, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie bei

- moderat emetogener Chemotherapie:  
Zweifachkombination aus Serotonin-Antagonist (Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Dolasetron, Palonosetron)  
+ Dexamethason  
Die Anwendung der Zweifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie. Nach Tag 1 wird die Prävention entweder mit dem Serotonin-Antagonisten (außer Palonosetron), ggf. in Kombination mit Dexamethason, oder mit Dexamethason mono fortgeführt. Die Angaben der jeweiligen Fachinformation, insbesondere zur Dauer der Anwendung, sind zu beachten.
- hoch emetogener Chemotherapie:  
Dreifachkombination aus Serotonin-Antagonist (Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Dolasetron, Palonosetron)  
+ Neurokinin-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant, Fosaprepitant)  
+ Dexamethason  
Die Anwendung der Dreifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie. An den Tagen 2-4 wird die Prävention mit Dexamethason, an den Tagen 2-3 zusätzlich mit Aprepitant (falls Aprepitant an Tag 1; entfällt für Fosaprepitant an Tag 1), fortgeführt.

Stand der Information: November 2013

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.11.2015 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(641,5 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-921/2015-11-12_Nutzenbewertung-IQWiG_Netupitant_Palonosetron.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-921/2015-11-12\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Netupitant\\_Palonosetron.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-921/2015-11-12_Nutzenbewertung-IQWiG_Netupitant_Palonosetron.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.12.2015
- Mündliche Anhörung: 21.12.2015

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Netupitant/Palonosetron - 2015-08-15-D-172*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird



darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.12.2015** elektronisch an den G-BA

([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Netupitant/Palonosetron - 2015-08-15-D-172*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs. 4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 21.12.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.12.2015 unter

[nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Februar 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung

### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 21.12.2015 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

### **Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Netupitant/Palonosetron**

Stand: 15.12.2015

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapien**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
RIEMSER Pharma GmbH	07.12.2015
BNGO e.V.	04.12.2015
Helsinn Healthcare SA	04.12.2015
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	07.12.2015
Prof. Dr. med. Petra Feyer (Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie)	07.12.2015
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	07.12.2015
Dr. med. Jörg Schilling	07.12.2015
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	07.12.2015
MSD SHARP & DOHME GMBH	07.12.2015
Matti S. Aapro, M.D. (Institut Multidisciplinaire d'Oncologie IMO)	07.12.2015

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
RIEMSER Pharma GmbH	von Alvensleben, Hr.
RIEMSER Pharma GmbH	Schneider, Hr. Dr.
RIEMSER Pharma GmbH	Rauscher, Hr. Dr.
RIEMSER Pharma GmbH	Kieck, Fr. Dr.
Helsinn Healthcare SA	Spinelli, Fr. Dr.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Wörmann, Hr. Prof. Dr. med.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Jordan, Fr. Prof. Dr. med.
Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) Arbeitskreis „Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)	Feyer, Fr. Prof. Dr. med.
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Rasch, Hr. Dr.
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Marquardt, Fr.
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Heimann, Hr. Dr.
MSD SHARP & DOHME GMBH	Tschiesner, Fr. Dr.
MSD SHARP & DOHME GMBH	Schulz, Hr. Dr.

#### 4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
RIEMSER Pharma GmbH						
von Alvensleben, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schneider, Hr. Dr.		Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Rauscher, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kieck, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Helsinn Healthcare SA						
Spinelli, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Wörmann, Hr. Prof. Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Jordan, Fr. Prof. Dr. med.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG)						
Arbeitskreis „Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Re-habilitation und Sozialmedizin (ASORS)						
Feyer, Fr. Prof. Dr. med.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Marquardt, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Heimann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Tschiesner, Fr. PD Dr. med.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schulz, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Riemser Pharma GmbH

Datum	07.12.2015
Stellungnahme zu	Netupitant/Palonsetron (Akyzeo®)
Stellungnahme von	<i>RIEMSER Pharma GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Sofern nicht anderweitig angegeben, beziehen sich Seitenzahlen im Folgenden auf den Nutzenbewertungsbericht des IQWiG vom 12.11.2015 [1].</i></p>	
<p>Die Stellungnahme von RIEMSER Pharma GmbH (im Weiteren: Riems-er) bezieht sich im Allgemeinen auf die folgenden 4 Sachverhalte der Nutzenbewertung von Netupitant/Palonosetron (im Weiteren: NEPA):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (<i>chemotherapy induced nausea and vomiting</i>, CINV), für dessen Prävention NEPA zugelassen ist, ist eine schwerwiegende Nebenwirkung vieler gegenwärtiger Chemotherapien. Unbehandelt kann CINV bei den betroffenen Patienten zu erheblichen gesundheitlichen Veränderungen wie der Dehydratation oder Verschiebungen des Säure-Base-Haushalts mit Beeinträchtigungen von Herz, Niere oder Lunge führen. Neben den physischen Einflüssen hat CINV zudem einen stark negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Chemotherapie-Patienten – von ihnen werden Übelkeit und Erbrechen mithin als größte Einschränkung ihrer Lebensqualität gesehen. Übelkeit und Erbrechen, die beiden namengebenden Hauptsymptome von CINV, sind daher als schwerwiegende Symptome i. S. v. § 5 Abs. 7 AM-NutzenV zu verstehen und als solche in der Nutzenbewertung von NEPA zu berücksichtigen. Selbst nach der allgemein vom G-BA nicht akzeptierten Methodik des IQWiG zur Bestimmung des Zusatznutzens (erstmal vom IQWiG angewendet in der Nutzenbewertung von Ticagrelor) ergibt sich daher aufgrund der Ergebnisse zum Endpunkt „Kein Erbrechen“ in den Studien NETU-08-18 und NETU-10-29 und zum End-</li> </ol>	<p>Übelkeit und Erbrechen wurden als patientenrelevante Endpunkte der Kategorie Morbidität im Beschluss über die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Die Studie NETU-08-18 ist für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da die Patienten des Vergleichsarms keine angemessene antiemetogene Therapie für ihre Chemotherapie erhielten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>punkt „Keine bedeutende Übelkeit“ in NETU-08-18 zumindest ein geringer Zusatznutzen. Tatsächlich ergibt sich nach Anwendung der gesetzlich verbindlich vorgegebenen Kriterien der AM-NutzenV sogar ein höherer Zusatznutzen als gering in beiden Anwendungsgebieten, da die beobachteten Effekte im Endpunkt Erbrechen einer Abschwächung schwerwiegender Symptome gleichzusetzen sind. Diese Abschwächung schwerwiegender Symptome aber stellt gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit einen beträchtlichen Zusatznutzen dar.</p> <p>2. In der Studie NETU-08-18 wurden Wirksamkeit und Sicherheit der Fixdosiskombination NEPA (in Kombination mit Dexamethason) zur Prävention von CINV im Vergleich zu einer Zweifachkombination aus Palonosetron und Dexamethason untersucht. Die Chemotherapie, die hierbei in der Studie angewandt wurde, bestand aus der Kombination eines Anthrazyklins mit Cyclophosphamid (AC). NETU-08-18 wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses von der European Medicines Agency (EMA) als einzig ausschlaggebende pivotale Studie zum Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit von NEPA in der Prävention von CINV nach <u>moderat</u> emetogener Chemotherapie (MEC) anerkannt. Der European Public Assessment Report (EPAR) bezeichnet die in NETU-08-18 eingesetzte AC-Kombination hierbei als „worst case“ MEC. Die Auffassung der Zulassungsbehörden in Bezug auf die Einordnung der in NETU-08-18 verwendeten Chemotherapie spiegelt sich überdies auch in der von der Europäischen Kommission akzeptierten Formulierung der Fachinformation wider, in der die Ergebnisse von NETU-08-18 im Abschnitt „<i>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</i>“ unter „<i>Studie bei mäßig emetogener Chemotherapie (MEC)</i>“ geführt werden.</p>	<p>Die vorgelegten Daten der Studie NETU-10-29 ergaben insgesamt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen durch Ergebnisse der Endpunkte Übelkeit oder Erbrechen.</p> <p>Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten, die eine mäßig emetogene oder stark emetogene Chemotherapie auf Cisplatin-Basis erhalten, zur Prävention und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nicht belegt</p> <p>Unabhängig von der formalen Einordnung dieser Chemotherapie empfehlen die Leitlinien auf Basis der zugrundeliegenden Evidenz übereinstimmend eine Dreifachkombination aus Serotonin-Rezeptorantagonist, Steroid und Neurokinin-1-Rezeptorantagonist, die damit der Empfehlung bei stark emetogener Chemotherapie entspricht. Die Studie NETU-08-18 ist damit für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da die Patienten des Vergleichsarms keine angemessene antiemetogene Therapie für ihre Chemotherapie erhielten.</p>

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entgegen der Auffassung des IQWiG stellt die Zulassung von NEPA in der Europäischen Union somit klar fest, dass es sich bei NETU-08-18 nicht um eine HEC-Studie, sondern um eine MEC-Studie handelt.</p> <p>Weiterhin war auch die Anwendung von Dexamethason in NETU-08-18 zulassungskonform, d.h. sie entsprach den Vorgaben in den Fachinformationen von NEPA bzw. Dexamethason. Aufgrund des identischen Therapieschemas in den beiden Therapiearmen der Studie<sup>26</sup> ist zudem weder mit einer Verzerrung der Ergebnisse zu Gunsten noch zu Ungunsten von NEPA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu rechnen.</p> <p>Riemser geht daher davon aus, dass die Ergebnisse der Studie NETU-08-18 vollständig in die Bewertung des Zusatznutzens von NEPA bei CINV nach moderat emetogener Chemotherapie einfließen.</p> <p>3. In seinem Bewertungsbericht des Wirkstoffs NEPA vertritt das IQWiG die Auffassung, dass für die Nutzenbewertung eines Wirkstoffs zur Prävention von CINV vorrangig die Ergebnisse über die gesamte Studiendauer, d.h. die Ergebnisse aus mehreren aufeinanderfolgenden Chemotherapiezyklen, zu berücksichtigen seien. Die alleinige Betrachtung der Ergebnisse des ersten Chemotherapiezyklus sei nicht ausreichend zur Beurteilung des Zusatznutzens. Auch wenn die Bedeutung der Multizyklusergebnisse in der vom IQWiG in diesem Zusammenhang zitierten Leitlinie der EMA zur klinischen Entwicklung neuer Antiemetika betont wird, kann sie die</p>	<p>Zusammenfassend ist die Studie NETU-08-18 für die Ableitung eines Zusatznutzens bei mäßig emetogener Chemotherapie nicht geeignet.</p>

<sup>26</sup> Es wurde lediglich (wie in der Fachinformation vorgeschrieben) die Dosierung im NEPA-Arm aufgrund der erhöhten Exposition von Dexamethason bei der gleichzeitigen Anwendung mit Netupitant verringert.



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vom Institut postulierte Vorrangstellung der Multizyklusergebnisse gegenüber den Ergebnissen des ersten Zyklus nicht bestätigt. Vielmehr lässt sich aus der gleichen Leitlinie das höhere Gewicht ableiten, dass den Ergebnissen des ersten Zyklus in der Beurteilung des Effekts von Antiemetika zugemessen wird.</p> <p>Auch aus methodischen Gründen ist die Vorrangstellung der Multizyklus-Ergebnisse als problematisch anzusehen. Studien zur Untersuchung der Antiemetika können zwangsläufig nur auf den ersten Chemotherapiezyklus verlässlich gepowert werden. Die statistische Aussagekraft in den weiteren Therapiezyklen kann damit nur zunehmend abnehmen und auch die Gefahr einer Verzerrung der Ergebnisse steigt mit jedem Zyklus. Insbesondere besteht hierbei die Gefahr, dass im Verlauf mehrerer Zyklen eine Selektion besonders responsiver Patienten stattfindet, die letztlich zu einer Nivellierung des ursprünglichen Therapieeffekts führen kann, der jedoch nichts mit einer Wirkverminderung im Laufe der Zeit zu tun hat. Die Gefahr dieses Selektionsbias besteht letztlich daher, da bei Patienten, bei denen die Antiemeseprevention in vergangenen Zyklen nicht erfolgreich war, davon auszugehen ist, dass sie sich mit höherer Wahrscheinlichkeit gegen eine Teilnahme an weiteren Zyklen entscheiden als Patienten, bei denen die Prävention erfolgreich war.</p> <p>Da die Ergebnisse des ersten Chemotherapiezyklus die höchste statistische Power aufweisen und überdies ein wichtiger Prädiktor für das Ansprechen in weiteren Zyklen sind, sollten sie daher auch hauptausschlaggebend für die Bewertung des Zusatznutzens von NEPA sein. Die Ergebnisse aus weiteren Chemotherapiezyklen können ergänzend in der Nutzenbewertung herangezogen werden, jedoch nur unter Berücksichtigung der damit verbundenen methodischen Limitationen. Insbesondere sollte eine abweichende Einschätzung zum Zusatznutzen nur dann vorgenommen werden,</p>	<p>Für den Endpunkt Erbrechen (Patientengruppe b) lagen nur Ergebnisse für den ersten Chemotherapiezyklus vor. Da Patienten in der Studie eine variable Anzahl Chemotherapiezyklen erhielten, ist für die Nutzenbewertung insbesondere relevant, ob ein antiemetogener Effekt über mehrere Chemotherapiezyklen bestehen bleibt. Die alleinige Betrachtung von Ergebnissen zum ersten Chemotherapiezyklus wird für die Bewertung des Zusatznutzens als zu unsicher und damit als nicht ausreichend angesehen. Eine separate Auswertung weiterer Zyklen wurde im Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Für die Nutzenbewertung wäre stattdessen eine Auswertung über die gesamte Studiendauer im Sinne einer Multizyklusanalyse relevant.</p> <p>Für den ersten Chemotherapiezyklus zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason, eine Auswertung über die gesamte Studiendauer wurde jedoch nicht vorgelegt. Somit sind die vorgelegten Daten zu diesem Endpunkt nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens ausreichend.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wenn die Ergebnisse weiterer Zyklen konsistent von den Ergebnissen des ersten Zyklus abweichen. Dies ist in der Nutzenbewertung von NEPA jedoch nicht der Fall.</p> <p>4. Das IQWiG kommt für das Anwendungsgebiet B (CINV nach hochemetogener Chemotherapie) zu dem Schluss, dass aufgrund „<i>eines positiven Effekts in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen</i>“ ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von NEPA im Vergleich zur zVT vorliegt. Dieser sei vor dem Hintergrund, dass die Nichtunterlegenheit in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht nachgewiesen sei, aber nicht sinnvoll interpretiert; ein Zusatznutzen von NEPA sei in der Gesamtschau daher nicht belegt.</p> <p>Es bleibt bei dieser Argumentation unklar, woraus das IQWiG die Notwendigkeit zum Nachweis der Nichtunterlegenheit in anderen Endpunktkategorien ableitet, der notwendig ist, einen Zusatznutzen aufgrund eines positiven Effekts in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zu begründen. In keiner der für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesetzestexte und untergeordneten Verordnungen (§ 35a SGB V, AM-NutzenV, VerfO des G-BA) finden sich Vorgaben, die einen solchen Nachweis der Nichtunterlegenheit notwendig erscheinen lassen. Wie das Beispiel der Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin aus 2013 (Jahr des Beschlusses) zeigt, entspricht die Forderung des IQWiG auch nicht der bisherigen Spruchpraxis des G-BA. Schließlich adressieren auch die allgemeinen Methoden des IQWiG die Notwendigkeit zum Nachweis der Nichtunterlegenheit in anderen Endpunktkategorien nicht.</p> <p>Unabhängig davon wird im Rahmen dieser Stellungnahme erläutert, warum die bereits im Dossier vorliegenden Daten zum Nachweis</p>	<p>Für den Endpunkt <i>Diarrhö</i> zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Netupitant/Palonosetron. Die Chemotherapieregime in den beiden Behandlungsarmen unterschieden sich nicht wesentlich, sodass es unwahrscheinlich ist, dass der beobachtete Effekt auf die Chemotherapien zurückzuführen ist. Für die Ableitung eines Zusatznutzens allein aufgrund der Vermeidung von Nebenwirkungen wäre der Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit bezüglich der Wirksamkeit erforderlich, für die wie dargestellt keine ausreichenden Daten vorliegen. Vor diesem Hintergrund kann das positive Ergebnis im Bereich der Nebenwirkungen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p> <p>Die vorgelegten Daten waren nicht ausreichend, um zu bestätigen, dass ein positiver Effekt in der Kategorie Nebenwirkungen nicht durch negative Effekte der anderen Endpunktkategorien relativiert wird.</p>

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Nichtunterlegenheit geeignet sind bzw. sogar eine Überlegenheit in den Endpunkten „Kein Erbrechen“ und „Keine bedeutende Übelkeit“ nachweisen. Es werden zudem weitere Analysen vorgelegt, die dies unterstreichen.</p> <p>Da die Nichtunterlegenheit bzw. Überlegenheit von NEPA in anderen Endpunktkategorien als den Nebenwirkungen daher sicher nachgewiesen ist, ist ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von NEPA in Anwendungsgebiet B (CINV nach HEC) anzuerkennen.</p>	
<p><u>Stellungnahme</u></p> <p><b>Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (<i>chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV</i>), für dessen Prävention NEPA zugelassen ist, ist eine schwerwiegende Nebenwirkung vieler gegenwärtiger Chemotherapien. Unbehandelt kann CINV bei den betroffenen Patienten zu erheblichen gesundheitlichen Veränderungen wie der Dehydratation oder Verschiebungen des Säure-Base-Haushalts mit Beeinträchtigungen von Herz, Niere oder Lunge führen. Neben den physischen Einflüssen hat CINV zudem einen stark negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Chemotherapie-Patienten – von ihnen werden Übelkeit und Erbrechen mithin als größte Einschränkung ihrer Lebensqualität gesehen.</b></p> <p><b>Übelkeit und Erbrechen, die beiden namengebenden Hauptsymptome von CINV, sind daher als schwerwiegende Symptome i. S. v. § 5 Abs. 7 AM-NutzenV zu verstehen und als solche in der Nutzenbewertung von NEPA zu berücksichtigen.</b></p> <p><b>Selbst nach der allgemein vom G-BA nicht akzeptierten Methodik des IQWiG zur Bestimmung des Zusatznutzens (erstmal vom IQWiG angewendet in der Nutzenbewertung von Ticagrelor) ergibt</b></p>	<p>Übelkeit und Erbrechen wurden als Endpunkte der Kategorie Morbidität im Beschluss über die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Die Studie NETU-08-18 ist für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da die Patienten des Vergleichsarms keine angemessene antiemetogene Therapie für ihre Chemotherapie erhielten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>sich daher aufgrund der Ergebnisse zum Endpunkt „Kein Erbrechen“ in den Studien NETU-08-18 und NETU-10-29 und zum Endpunkt „Keine bedeutende Übelkeit“ in NETU-08-18 zumindest ein geringer Zusatznutzen.</b></p> <p><b>Tatsächlich ergibt sich nach Anwendung der gesetzlich verbindlich vorgegebenen Kriterien der AM-NutzenV sogar ein höherer Zusatznutzen als gering in beiden Anwendungsgebieten, da die beobachteten Effekte im Endpunkt Erbrechen einer Abschwächung schwerwiegender Symptome gleichzusetzen sind. Diese Abschwächung schwerwiegender Symptome aber stellt gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit einen beträchtlichen Zusatznutzen dar.</b></p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Trotz der zunehmenden Verfügbarkeit neuer zielgerichteter Therapien ist Übelkeit und Erbrechen auch heute noch eine häufige Nebenwirkung vieler derzeit eingesetzter Chemotherapien. Die unzureichende Versorgung von CINV kann weitreichende gesundheitsschädliche Veränderungen zur Folge haben. Hierzu gehören u. a. die Dehydratation des Patienten, aber auch Verschiebungen des Elektrolyt- oder des Säure-Base-Haushalts [2], die in besonders schweren Fällen zur Beeinträchtigung von Herz, Nieren und Lunge und damit zu ventrikulären Arrhythmien führen können. Darüber hinaus können Spasmen und Krämpfe der Muskulatur sowie Muskelzucken auftreten. Zu den neurologischen Komplikationen zählen neben Parästhesien und Unruhe auch Müdigkeit, Benommenheit, Antriebslosigkeit und Verwirrung [2]. Mangelernährung infolge von CINV und gastrointestinaler Läsionen reduziert zudem die Lebenserwartung des Patienten.</p>	<p>Die vorgelegten Daten der Studie NETU-10-29 ergaben insgesamt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen durch Ergebnisse der Endpunkte Übelkeit oder Erbrechen.</p> <p>Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten, die eine mäßig emetogene oder stark emetogene Chemotherapie auf Cisplatin-Basis erhalten, zur Prävention und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nicht belegt</p> <p>Übelkeit und Erbrechen wurden als Endpunkte der Kategorie Morbidität im Beschluss über die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die CINV führt jedoch nicht ausschließlich nur zu einer körperlichen Symptomatik, sondern hat einen starken negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten – von den Chemotherapie-Patienten werden Übelkeit und Erbrechen mithin als größte Einschränkung ihrer Lebensqualität gesehen (vgl. die Ausführungen in Modul 3 des Nutzendossiers von NEPA). Abgesehen davon kann das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen zudem zum Abbruch bzw. zur zukünftigen Ablehnung potentiell kurativer Therapien samt der damit verbundenen gesundheitlichen Einschränkungen und finanziellen Belastung der Folgebehandlung führen.</p> <p>Das IQWiG hatte u.a. auf S. 25 der Dossierbewertung beschrieben, dass es den Endpunkt Erbrechen als Teil der Endpunktkategorie „<u>nicht</u> schwerwiegende/<u>nicht</u> schwere Symptome versteht. Wie in den vorherigen Abschnitten aufgeführt, handelt es sich bei Chemotherapie-induziertem Erbrechen (genauso wie bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit) aber um eine schwerwiegende Nebenwirkung der Chemotherapie, dessen unzureichende Kontrolle erhebliche gesundheitliche Veränderungen für den Patienten nach sich ziehen kann.</p> <p>Infolgedessen begründen die Ergebnisse des Endpunkts „Kein Erbrechen“ in NETU-08-18 und NETU-10-29 selbst unter Anwendung der (vom G-BA allgemein nicht anerkannten [3, 4]) Methodik des IQWiG zur Bestimmung des Zusatznutzens einen zumindest geringen Zusatznutzen [5]. Unter Anwendung der gleichen Methodik würden überdies auch die Ergebnisse zum Endpunkt „Keine bedeutende Übelkeit“ einen zumindest geringen Zusatznutzen begründen.</p> <p>Tatsächlich ergibt sich nach Anwendung der gesetzlich verbindlich vorgegebenen Kriterien der AM-NutzenV sogar ein höherer Zusatznutzen als gering in beiden Anwendungsgebieten, da die beobachteten Effekte</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie NETU-10-29 nicht untersucht.</p> <p>Die Studie NETU-08-18 ist für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da die Patienten des Vergleichsarms keine angemessene antiemetogene Therapie für ihre Chemotherapie erhielten.</p> <p>Die vorgelegten Daten der Studie NETU-10-29 ergaben insgesamt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen durch Ergebnisse der Endpunkte Übelkeit oder Erbrechen. Für den ersten Chemotherapiezyklus zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied im Endpunkt Erbrechen zugunsten von Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason, eine Auswertung über die gesamte Studiendauer wurde jedoch nicht vorgelegt. Somit sind die vorgelegten Daten zu diesem Endpunkt nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens ausreichend.</p>

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>im Endpunkt Erbrechen einer Abschwächung schwerwiegender Symptome gleichzusetzen sind. Diese Abschwächung schwerwiegender Symptome aber stellt gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b> dar.</p> <p>(Die diesem Zusatznutzen zugrundeliegende Relevanz der Studie NETU-08-18 [nur Anwendungsgebiet A, MEC] und der Ergebnisse des ersten Chemotherapiezyklus werden in den folgenden Stellungnahmepunkten erläutert.)</p>	<p>Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten, die eine mäßig emetogene oder stark emetogene Chemotherapie auf Cisplatin-Basis erhalten, zur Prävention und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nicht belegt.</p>
<p><u>Stellungnahme</u></p> <p><b>In der Studie NETU-08-18 wurden Wirksamkeit und Sicherheit der Fixdosiskombination NEPA (in Kombination mit Dexamethason) zur Prävention von CINV im Vergleich zu einer Zweifachkombination aus Palonosetron und Dexamethason untersucht. Die Chemotherapie, die hierbei in der Studie angewandt wurde, bestand aus der Kombination eines Anthrazyklins mit Cyclophosphamid (AC).</b></p> <p><b>NETU-08-18 wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses von der European Medicines Agency (EMA) als einzig ausschlaggebende pivotale Studie zum Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit von NEPA in der Prävention von CINV nach <u>moderat</u> emetogener Chemotherapie (MEC) anerkannt. Der European Public Assessment Report (EPAR) bezeichnet die in NETU-08-18 eingesetzte AC-Kombination hierbei als „worst case“ MEC. Die Auffassung der Zulassungsbehörden in Bezug auf die Einordnung der in NETU-08-18 verwendeten Chemotherapie spiegelt sich überdies auch in der von der Europäischen Kommission akzeptierten Formulierung der Fachinformation wider, in der die Ergebnisse von NETU-08-18 im Abschnitt „<i>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</i>“ unter „<i>Studie</i></b></p>	<p>Bei der Studie NETU-08-18 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde und vom pharmazeutischen Unternehmer gesponsorte Studie. Darin wurde Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason mit Palonosetron in Kombination mit Dexamethason verglichen. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die eine Kombinationschemotherapie aus Cyclophosphamid + Doxorubicin oder Cyclophosphamid + Epirubicin erhielten. In aktuellen Leitlinien besteht keine Übereinstimmung hinsichtlich der Einstufung dieser Kombinationen (Cyclophosphamid + Anthrazyklin) als mäßig oder stark emetogene Therapie. So wird diese Kombination in der ASCO-Leitlinie als stark emetogen, in der MASCC/ESMO-Leitlinie als mäßig emeto-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>bei mäßig emetogener Chemotherapie (MEC)<sup>27</sup>“ geführt werden.</b></p> <p><b>Entgegen der Auffassung des IQWiG stellt die Zulassung von NEPA in der Europäischen Union somit klar fest, dass es sich bei NETU-08-18 nicht um eine HEC-Studie, sondern um eine MEC-Studie handelt.</b></p> <p><b>Weiterhin war auch die Anwendung von Dexamethason in NETU-08-18 zulassungskonform, d. h. sie entsprach den Vorgaben in den Fachinformationen von NEPA bzw. Dexamethason. Aufgrund des identischen Therapieschemas in den beiden Therapiearmen der Studie<sup>27</sup> ist zudem weder mit einer Verzerrung der Ergebnisse zu Gunsten noch zu Ungunsten von NEPA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu rechnen.</b></p> <p><b>Riemser geht daher davon aus, dass die Ergebnisse der Studie NETU-08-18 vollständig in die Bewertung des Zusatznutzens von NEPA bei CINV nach moderat emetogener Chemotherapie einfließen.</b></p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zum Wirkstoff NEPA u. a. auf S. 8 des Bewertungsberichts zum Schluss, dass im Anwendungsgebiet A (CINV nach moderat emetogener Chemotherapie) ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt sei. Ausschlaggebend für diese Beurteilung sei hierbei, dass die im Dossier vorgelegte Studie NETU-08-18 zur Ableitung eines Zusatznutzens in diesem Anwendungsgebiet nicht geeignet sei. Nach Ansicht des</p>	<p>gen, jedoch mit einer Empfehlung für die Dreifachtherapie, eingeordnet. Als Beispiel für eine Leitlinie zu einer bestimmten onkologischen Indikation kann die AWMF-S3-Leitlinie zum Mammakarzinom herangezogen werden. Darin werden Kombinationen von Cyclophosphamid mit Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) als hoch emetogene Therapien eingestuft. Unabhängig von der formalen Einordnung dieser Chemotherapie empfehlen die Leitlinien auf Basis der zugrundeliegenden Evidenz übereinstimmend eine Dreifachkombination aus Serotonin-Rezeptorantagonist, Steroid und Neurokinin-1-Rezeptorantagonist, die damit der Empfehlung bei stark emetogener Chemotherapie entspricht. Die Patienten des Vergleichsarms erhielten für diese Chemotherapie somit keine angemessene antiemetogene Therapie. Zusammenfassend, auch unter Berücksichtigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen, ist die Studie NETU-08-18 für eine Ableitung eines Zusatznutzens bei mäßig emetogener Chemotherapie (Patientengruppe a) daher nicht geeignet.</p>

<sup>27</sup> Es wurde lediglich (wie in der Fachinformation vorgeschrieben) die Dosierung im NEPA-Arm aufgrund der erhöhten Exposition von Dexamethason bei der gleichzeitigen Anwendung mit Netupitant verringert.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG ist dies zum einen auf die Tatsache zurückzuführen, dass das in der Studie verwendete AC-haltige Chemotherapieschema nicht als moderat, sondern als hoch emetogene Chemotherapie zu werten sei (S. 11f). Zum anderen sei die Studie auch deswegen nicht geeignet, da die zVT in Bezug auf die Anwendung von Dexamethason nicht adäquat umgesetzt wurde (S. 12).</p> <p>In den folgenden beiden Abschnitten wird im Einzelnen dargelegt, dass es sich bei NETU-08-18 gemäß der Zulassung um eine MEC-Studie handelt und dass die Anwendung von Dexamethason in der Studie nicht im Widerspruch zur Festlegung der zVT steht bzw. dass selbst bei einer Abweichung aufgrund dessen nicht mit einer Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen ist.</p> <p><b>a. Bei NETU-08-18 handelt es sich gemäß der Zulassung von NE-PA um eine MEC-Studie</b></p> <p>In der Studie NETU-08-18 wurden Wirksamkeit und Sicherheit von NE-PA (in Kombination mit Dexamethason) zur Prävention von CINV im Vergleich zu einer Zweifachkombination aus Palonosetron und Dexamethason untersucht. Die Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden hierbei mit einer Chemotherapie behandelt, bei der Cyclophosphamid (in der Dosierung 500-1.500 mg/m<sup>2</sup>)<sup>28</sup> mit einem Anthrazyklin (Doxo- bzw. Epirubicin)<sup>29</sup> kombiniert wurde. In Bezug auf die Emetogenität dieser Wirkstoffkombination zeigen die aktuellen Leitlinien ein uneinheitliches Bild; teils wird diese Kombination in Leitlinien als hoch emetogene Chemotherapie eingeschätzt (z. B. aktuelle Leitli-</p>	<p>In aktuellen Leitlinien besteht keine Übereinstimmung hinsichtlich der Einstufung dieser Kombinationen (Cyclophosphamid + Anthrazyklin) als mäßig oder stark emetogene Therapie. So wird diese Kombination in</p>

<sup>28</sup> In der Dosierung von 500-1.500 mg wird Cyclophosphamid als moderat emetogen, ab einer Dosierung von 1.500 mg/m<sup>2</sup> als hoch emetogen eingestuft [6, 7].

<sup>29</sup> Beide Wirkstoffe werden nach aktuellen Leitlinien als moderat emetogen eingestuft [6, 7].



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nien des National Cancer Competence Networks (NCCN), die gleichzeitig aber auch in ihren Empfehlungen zur Anwendung von NEPA bei MEC die Studie NETU-08-18 zugrunde legt [6]), teils aber auch als moderat emetogene Chemotherapie (z. B. aktuelle Leitlinien der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) und der European Society for Medical Oncology (ESMO) von 2013 [7]). Aufgrund dieser Unsicherheit hatte Riemser im Beratungsgespräch zu NEPA explizit die Einschätzung des G-BA zu dieser Fragestellung erbeten. Die Geschäftsstelle des G-BA hatte daraufhin geantwortet, dass <i>„sollten diesbezüglich in medizinischer Wissenschaft und Praxis unterschiedliche Auffassungen vertreten werden, so ist der G-BA nicht die geeignete bzw. aufgerufene Institution, eine Klärung herbeizuführen“</i> [8].</p> <p>Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurde NETU-08-18 als zulassungsbegründende Studie für die Zulassung von NEPA zur Prävention von CINV nach moderat emetogener Chemotherapie durch Helsinn Birex Ltd, dem Zulassungsinhaber von NEPA, vorgelegt. Weitere pivotale Studien für dieses Anwendungsgebiet wurden nicht vorgelegt [9]. Dennoch hatte die EMA eine Empfehlung zur Zulassung von NEPA für die Prävention der CINV nach MEC ausgesprochen, der die Europäische Kommission in ihrer Zulassung der Fixdosiskombination schließlich auch gefolgt ist [9]. Der zuvor beschriebene Sachverhalt, dass das emetogene Potential AC-haltiger Chemotherapien in neueren Leitlinien mitunter als hoch eingestuft wird, wurde von der EMA bei ihrer Empfehlung durchaus berücksichtigt. Dies zeigt sich insbesondere in der Diskussion der Unsicherheiten, die in Bezug auf die Kenntnis vorteilhafter Effekte bestehen (EPAR, S. 149f [9]). Hierin greift die EMA zwar die Problematik der AC-haltigen Chemotherapie in NETU-08-18 auf, kommt jedoch zum Schluss, dass dieses Chemotherapieschema zum einen bereits in früheren pivotalen Studien als Goldstandard für moderat emetogene Chemotherapie gedient hat und zum anderen als „worst case“</p>	<p>der ASCO-Leitlinie als stark emetogen, in der MASCC/ESMO-Leitlinie als mäßig emetogen, jedoch mit einer Empfehlung für die Dreifachtherapie, eingeordnet. Als Beispiel für eine Leitlinie zu einer bestimmten onkologischen Indikation kann die AWMF-S3-Leitlinie zum Mammakarzinom herangezogen werden. Darin werden Kombinationen von Cyclophosphamid mit Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) als hoch emetogene Therapien eingestuft.</p> <p>Unabhängig von der formalen Einordnung dieser Chemotherapie empfehlen die Leitlinien auf Basis der zugrundeliegenden Evidenz übereinstimmend eine Dreifachkombination aus Serotonin-Rezeptorantagonist, Steroid und Neurokinin-1-Rezeptorantagonist, die damit der Empfehlung bei stark emetogener Chemotherapie entspricht.</p>

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>MEC angesehen werden kann. Die EMA führt weiterhin an, dass AC-haltige Chemotherapieschemen ungeachtet der gegenwärtigen Entwicklungen in den Leitlinien weiterhin ein für Ärzte gängiges Modell der moderat emetogenen Chemotherapie ist (EPAR, S. 115 [9]). Die EMA kommt schließlich zum Schluss, dass die Ergebnisse aus NETU-08-18 ausreichend sind, um eine Zulassung zur Prävention von CINV nach MEC zu befürworten [9].</p> <p>Um unter diesen Umständen dennoch eine transparente Information der behandelnden Ärzte zu ermöglichen, wurde auf Wunsch der EMA ein Zusatz in die Fachinformation aufgenommen, der beschreibt, dass in NETU-08-18 ein AC-haltiges Therapieschema verwendet wurde. Die vom IQWiG auf S. 11 der Dossierbewertung beschriebene Auflage, in der Fachinformation zu adressieren, „<i>dass die Zulassung von NEPA zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie auf einer Studie mit hoch emetogener Chemotherapie beruht</i>“ findet sich wiederum weder im EPAR noch ist sie in der Fachinformation von Akynzeo® in der vom IQWiG genannten Form umgesetzt [9, 10]. Stattdessen wird NETU-08-18 im Abschnitt 5.2 der Fachinformation unter „<i>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</i>“ (und im Übrigen auch durchgehend im EPAR) als „<i>Studie bei mäßig emetogener Chemotherapie (MEC)</i>“ geführt [9, 10]</p> <p>Die durch die Europäische Kommission erteilte Zulassung von NEPA stellt somit klar fest, dass es sich bei NETU-08-18 nicht wie vom IQWiG bewertet um eine HEC-Studie, sondern um eine MEC-Studie handelt. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass es nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichtes für den GKV-Versorgungskontext zuvorderst <u>nicht</u> auf die Leitlinien medizinischer Fachgesellschaften, sondern auf die arzneimittelrechtliche Zulassung ankommt [BSG, Urteil vom 30.06.2009 - B 1 KR 5/09 R („Methylphenidat“)].</p>	<p>Die Patienten des Vergleichsarms erhielten für diese Chemotherapie somit keine angemessene antiemetogene Therapie. Zusammenfassend, auch unter Berücksichtigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen, ist die Studie NETU-08-18 für eine Ableitung eines Zusatznutzens daher nicht geeignet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>b. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in NETU-08-18 auch in Bezug auf das Dexamethason-Regime adäquat umgesetzt</b></p> <p>Auf S. 12 der Dossierbewertung schreibt das IQWiG, dass aus seiner Sicht die Studie NETU-08-18 auch daher nicht für die Bestimmung des Zusatznutzens geeignet ist, da die zVT in der Studie nicht adäquat umgesetzt sei. Den Grund hierfür sieht das IQWiG im Anwendungsschema von Dexamethason, das in der Studie in beiden Therapiearmen ausschließlich an Tag 1 (entweder zusammen mit NEPA oder zusammen mit Palonosetron) verabreicht wurde. Im Gegensatz zu Riemsler, das die Festlegung der zVT durch den G-BA so auffasst, dass eine Fortführung der Dexamethason-Behandlung bei MEC-Patienten an den Tagen 2-4 fakultativ möglich, aber nicht obligatorisch vorgeschrieben ist, geht das IQWiG offensichtlich davon aus, dass die Behandlung zwingend an den darauffolgenden Tagen weitergeführt werden muss.</p> <p>Unterstützend führt das IQWiG an, dass auch die Fachinformation eine Weiterführung der Therapie bis zu 3 Tage nach Beginn der Chemotherapie ermöglicht. Der in diesem Zusammenhang in der Fachinformation verwendete Ausdruck „erforderlichenfalls“ zeigt jedoch, dass die Therapie nicht zwingenderweise über weitere Tage fortgeführt werden muss, sondern auch bereits nach der ersten Anwendung beendet werden kann [11]. Insofern ist auch die in NETU-08-18 vorgenommenen Anwendung von Dexamethason als zulassungskonform anzusehen.</p> <p>Weiterhin ergeben auch die aktuellen Leitlinien keine einheitliche Empfehlung, über welchen Zeitraum die Dexamethason-Anwendung durchzuführen ist. Während die Leitlinie von MASCC/ESMO aus 2013 tatsächlich wie vom IQWiG beschrieben empfehlen, die Anwendung von Dexamethason an den Tagen 2-3 fortzuführen [7], sind die Empfehlun-</p>	<p>Die Studie NETU-08-18 war aus oben genannten Gründen für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet. Eine detaillierte Betrachtung der Dexamethason-Therapieschemata der Studie wurde daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht vorgenommen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der verschiedenen Angaben zur Dauer der Anwendung der Serotonin-Antagonisten in der jeweiligen Fachinformation, kann die Dauer der Fortführung des Serotonin-Antagonisten über Tag 1 hinaus unterschiedlich ausfallen. Die Angaben der jeweiligen Fachinformation sind daher zu beachten. Andererseits ist die Fortführung einer Dexamethason-Monotherapie eine durchweg in den Leitlinien empfohlene sowie durch entsprechende Evidenz gestützte Prophylaxe zur Verhinderung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen infolge einer mäßig emetogenen Chemotherapie. Daher ist bei einem Behandlungsregime, in dem der Serotonin-Antagonist nur an Tag 1 gegeben wird, die Fortsetzung der Prophylaxe mit einer Dexamethason-Monotherapie angezeigt.</p>

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gen der aktuelleren NCCN-Leitlinie von 2015 dermaßen gestaltet, dass die fortgeführte Dexamethason-Gabe lediglich fakultativ ist (im Text verdeutlicht durch die Darstellung als „± Dexamethason“) [6]. Insofern wäre das in NETU-08-18 gewählte Therapieschema auch aus der Perspektive aktueller Leitlinienempfehlungen nicht zwangsläufig abzulehnen.</p> <p>Eine 2010 von Aapro und Kollegen veröffentlichte Studie konnte zudem nachweisen, dass die Prävention der CINV nach moderat emetogener Chemotherapie (AC-Regime) durch eine Behandlung mit Dexamethason nur an Tag 1 gegenüber der zusätzlichen Behandlung an den Tagen 2-3 nicht unterlegen ist [12]. Die Dexamethason-Behandlung in der Studie erfolgte hierbei ergänzend zur Behandlung mit Palonosetron.</p> <p>Wie bereits in Abschnitt 3.1 des Dossiers beschrieben, empfehlen aktuelle Leitlinien die Behandlung mit Dexamethason unabhängig vom konkret gewählten 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten (und vom gewählten NK1-Rezeptorantagonisten), so dass davon auszugehen ist, dass eine leitliniengerechte Behandlung mit NEPA ebenfalls eine gleichartige Behandlung mit Dexamethason miteinschließt. Diese Annahme bestätigt sich auch in der aktuellen Leitlinie der NCCN, die als bisher einzige Leitlinie bereits Empfehlungen zu NEPA enthält [6]. Insofern wäre die Behandlung mit Dexamethason in der vorliegenden Nutzenbewertung eher als Basistherapie zu verstehen. Dieser Umstand wird durch die Festlegung der zVT formal jedoch nicht erfasst, da der G-BA eine Festlegung für das Anwendungsgebiet und nicht für den Wirkstoff vornimmt (vgl. auch die im Verfahren für NEPA gewählte Formulierung zur Festlegung der zVT: „Zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen, die durch Chemotherapie hervorgerufen werden, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie bei [...] moderat emetogener Chemotherapie: [...]; bei hoch emetogener Chemotherapie: [...]“).</p>	<p>Die Studie NETU-08-18 war aus oben genannten Gründen für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet. Eine detaillierte Betrachtung der Dexamethason-Therapieschemata der Studie wurde daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht vorgenommen.</p>

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Konsistent zum Verständnis, dass es sich bei Dexamethason um eine Basistherapie handelt, war das in der Studie NETU-08-18 gewählte Therapieschema in Bezug auf die Dexamethason-Anwendung auch in beiden Therapiearmen identisch gestaltet (mit Ausnahme der durch die Fachinformation vorgeschriebenen Verringerung der Dosierung bei gleichzeitiger Anwendung mit Netupitant). Eine Verzerrung der Ergebnisse zu Gunsten oder zu Ungunsten von NEPA kann somit selbst im Fall einer möglichen Abweichung von der Festlegung der zVT ausgeschlossen werden, da diese Abweichungen beide Studienarme gleichermaßen betreffen würde.</p>	<p>Die Patienten des Vergleichsarms erhielten für ihre Chemotherapie keine angemessene antiemetogene Therapie. Die Studie NETU-08-18 ist daher für eine Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.</p>
<p><u>Stellungnahme</u></p> <p><b>In seinem Bewertungsbericht des Wirkstoffs NEPA vertritt das IQWiG die Auffassung, dass für die Nutzenbewertung eines Wirkstoffs zur Prävention von CINV vorrangig die Ergebnisse über die gesamte Studiendauer, d.h. die Ergebnisse aus mehreren aufeinanderfolgenden Chemotherapiezyklen, zu berücksichtigen seien. Die alleinige Betrachtung der Ergebnisse des ersten Chemotherapiezyklus sei nicht ausreichend zur Beurteilung des Zusatznutzens.</b></p> <p><b>Auch wenn die Bedeutung der Multizyklusergebnisse in der vom IQWiG in diesem Zusammenhang zitierten Leitlinie der EMA zur klinischen Entwicklung neuer Antiemetika betont wird, kann sie die vom Institut postulierte Vorrangstellung der Multizyklusergebnisse gegenüber den Ergebnissen des ersten Zyklus nicht bestätigen. Vielmehr lässt sich aus der gleichen Leitlinie das höhere Gewicht ableiten, dass den Ergebnissen des ersten Zyklus in der Beurteilung des Effekts von Antiemetika zugemessen wird.</b></p> <p><b>Auch aus methodischen Gründen ist die Vorrangstellung der Mul-</b></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>tizyklus-Ergebnisse als problematisch anzusehen. Studien zur Untersuchung der Antiemetika können zwangsläufig nur auf den ersten Chemotherapiezyklus verlässlich gepowert werden. Die statistische Aussagekraft in den weiteren Therapiezyklen kann damit nur zunehmend abnehmen und auch die Gefahr einer Verzerrung der Ergebnisse steigt mit jedem Zyklus. Insbesondere besteht hierbei die Gefahr, dass im Verlauf mehrerer Zyklen eine Selektion besonders responsiver Patienten stattfindet, die letztlich zu einer Nivellierung des ursprünglichen Therapieeffekts führen kann, der jedoch nichts mit einer Wirkminderung im Laufe der Zeit zu tun hat. Die Gefahr eines solchen Selektionsbias resultiert daher, dass bei Patienten, bei denen die Antiemeseprevention in vergangenen Zyklen nicht erfolgreich war, davon auszugehen ist, dass sie sich mit höherer Wahrscheinlichkeit gegen eine Teilnahme an weiteren Zyklen entscheiden als Patienten, bei denen die Prävention erfolgreich war.</b></p> <p><b>Da die Ergebnisse des ersten Chemotherapiezyklus die höchste statistische Power aufweisen und überdies ein wichtiger Prädiktor für das Ansprechen in weiteren Zyklen sind, sollten sie daher auch hauptausschlaggebend für die Bewertung des Zusatznutzens von NEPA sein. Die Ergebnisse aus weiteren Chemotherapiezyklen können ergänzend in der Nutzenbewertung herangezogen werden, jedoch nur unter Berücksichtigung der damit verbundenen methodischen Limitationen. Insbesondere sollte eine abweichende Einschätzung zum Zusatznutzen nur dann vorgenommen werden, wenn die Ergebnisse weiterer Zyklen konsistent von den Ergebnissen des ersten Zyklus abweichen. Dies ist in der Nutzenbewertung von NEPA jedoch nicht der Fall.</b></p> <p><u>Begründung</u></p>	<p>Für den Endpunkt Erbrechen lagen nur Ergebnisse für den ersten Chemotherapiezyklus vor. Da Patienten in der Studie eine variable Anzahl Chemotherapiezyklen erhielten, ist für die Nutzenbewertung insbesondere relevant, ob ein antiemetogener Effekt über mehrere Chemotherapiezyklen bestehen bleibt. Die alleinige Betrachtung von Ergebnissen zum ersten Chemotherapiezyklus wird für die Bewertung des Zusatznutzens als zu unsicher und damit als nicht ausreichend angesehen. Eine separate Auswertung weiterer Zyklen wurde im Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Für die Nutzenbewertung wäre stattdessen eine Auswertung über die gesamte Studiendauer im Sinne einer Multizyklusanalyse relevant.</p>

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach Auffassung des IQWiG, die es an verschiedenen Stellen in der Dossierbewertung äußert (z. B. S. 5, S. 23, S. 33f), ist für die Bewertung des Zusatznutzens eines Arzneimittels zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie insbesondere relevant, ob ein antiemetogener Effekt über mehrere Chemotherapiezyklen bestehen bleibt. Die alleinige Betrachtung der Ergebnisse des 1. Chemotherapiezyklus sei im Gegensatz dazu für die Bewertung des Zusatznutzens nicht ausreichend.</p> <p>Trotz der im Endpunkt „Kein Erbrechen“ in der HEC-Population der Studie NETU-10-29 gezeigten Überlegenheit von NEPA im Vergleich zur zVT, kommt das IQWiG daraufhin zum Schluss, dass die Nicht-Unterlegenheit von NEPA in der HEC-Population aufgrund des Fehlens von Multizyklus-Ergebnissen für diesen Endpunkt nicht ausreichend gezeigt sei und damit „<i>das positive Ergebnis im Bereich der Nebenwirkungen nicht sinnvoll interpretierbar [ist]</i>“ (S. 29). Der Zusatznutzen von NEPA im Anwendungsgebiet B (HEC) sei daher als nicht belegt anzusehen (zu weiteren Gründen siehe auch den folgenden Stellungnahmepunkt).</p> <p>Den Vorrang der Multizyklusergebnisse gegenüber dem Ergebnis des ersten Chemotherapiezyklus begründet das IQWiG durch die Leitlinie der EMA zur klinischen Entwicklung von Arzneimitteln zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach einer Krebstherapie [13]. Diese verlangt, dass Antiemetika in mehr als einem Chemotherapiezyklus evaluiert werden sollen. Zwar empfiehlt die genannte Leitlinie der EMA tatsächlich eine Untersuchung des neuen Antiemetikums in mehreren aufeinanderfolgenden Therapiezyklen, jedoch lediglich zusätzlich zu einer Untersuchung des ersten Chemotherapiezyklus. Eine Vorrangstellung der Multizyklus-Ergebnisse, wie sie vom IQWiG angenommen wird, erschließt sich aber in keinem Fall aus dieser Leitlinie. Die von der EMA</p>	<p>Für den ersten Chemotherapiezyklus zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason, eine Auswertung über die gesamte Studiendauer wurde jedoch nicht vorgelegt. Somit sind die vorgelegten Daten zu diesem Endpunkt nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens ausreichend.</p>

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in der Leitlinie gewählte Formulierung, dass „<i>die Kontrolle im ersten Chemotherapiezyklus ein wichtiger Prädiktor für die CINV in folgenden Zyklen ist</i>“<sup>30</sup> lässt vielmehr darauf schließen, dass den Ergebnissen des ersten Chemotherapiezyklus ein höheres Gewicht zugebilligt wird als den Ergebnissen der folgenden Zyklen.</p> <p>Das höhere Gewicht der Ergebnisse des ersten Chemotherapiezyklus spiegelt sich auch in der Formulierung der Fachinformation von NEPA wider [10]. In Abschnitt 5.1 dieser Fachinformation werden die Ergebnisse der entscheidenden Wirksamkeitsendpunkte für den ersten Chemotherapiezyklus ausführlich und in Tabellenform dargestellt, während die Ergebnisse der weiteren Zyklen lediglich kurz im Text zusammengefasst werden.</p> <p>Auch aus methodischen Gesichtspunkten ist die Vorrangstellung der Multizyklusergebnisse als problematisch anzusehen. Studien zur Untersuchung von Antiemetika können zwangsläufig nur auf den ersten Chemotherapiezyklus verlässlich gepowert werden, da die Anzahl der Patienten in aufeinanderfolgenden Zyklen zunehmend und nur schwer vorhersagbar abnimmt. Dies liegt insbesondere auch daran, dass die Teilnahme an weiteren Zyklen für den einzelnen Patienten medizinisch nicht sinnvoll sein kann. Beispielsweise wäre die Durchführung eines weiteren Therapiezyklus bei Patienten, deren Behandlung nach einer gewissen Anzahl von Zyklen eigentlich abgeschlossen ist, als ethisch äußerst fragwürdig anzusehen. Auch kann sich im weiteren Verlauf die Situation des Patienten dahingehend ändern, dass er die Selektionskriterien der Studie nicht mehr erfüllt, z.B. indem er in weiteren Zyklen statt moderat emetogener Therapie eine Therapie mit hoch emetoge-</p>	<p>Die alleinige Betrachtung von Ergebnissen zum ersten Chemotherapiezyklus wird für die Bewertung des Zusatznutzens als zu unsicher und damit als nicht ausreichend angesehen.</p>

<sup>30</sup> Engl. Originaltext: Control during the first chemotherapy cycle is an important predictor for CINV in subsequent cycles.



Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nem Potential erhalten soll. Letztlich können Patienten die Studie jederzeit auch aufgrund unerwünschter Ereignisse oder auf eigenen Wunsch (ggf. auch ohne Angabe von Gründen) verlassen und aufgrund dessen nicht mehr an weiteren Zyklen teilnehmen.</p> <p>Als Folge der fortwährenden Abnahme der Patientenzahlen in aufeinanderfolgenden Zyklen nimmt zum einen auch die statistische Aussagekraft zunehmend ab. Gleichzeitig steigt die Gefahr einer Verzerrung der Ergebnisse, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass über den Verlauf mehrerer Zyklen eine Selektion bestimmter Patientengruppen in der Studienpopulation stattfindet. Insbesondere besteht hierbei die Gefahr, dass besonders responsive Patienten selektiert werden, d.h. solche Patienten, bei denen die Antiemese-Prävention in vergangenen Zyklen wirksam war. Die Ursache hierfür ist, dass Patienten, bei denen die Antiemeseprävention in vergangenen Zyklen nicht erfolgreich war, sich mit höherer Wahrscheinlichkeit gegen eine Teilnahme an weiteren Zyklen entscheiden als Patienten, bei denen die Prävention erfolgreich war. Durch diesen Selektionsbias kann es letztlich zu einer Nivellierung des ursprünglich beobachteten Therapieeffekts kommen, der jedoch nichts mit einer Wirkminderung des Prüfpräparats im Laufe der Zeit zu tun hat.</p> <p>Da die Ergebnisse des ersten Chemotherapiezyklus die höchste statistische Power aufweisen und überdies wie von der EMA dargestellt auch ein wichtiger Prädiktor der Ergebnisse in weiteren Zyklen sind, sollten sie daher auch hauptausschlaggebend für die Bewertung des Zusatznutzens von NEPA sein. Die Ergebnisse aus weiteren Chemotherapiezyklen können ergänzend in der Nutzenbewertung herangezogen werden, jedoch nur unter Berücksichtigung der damit verbundenen methodischen Limitationen. Insbesondere sollte eine abweichende Einschätzung zum Zusatznutzen nur dann vorgenommen werden, wenn</p>	<p>Da Patienten in der Studie eine variable Anzahl Chemotherapiezyklen erhielten, ist für die Nutzenbewertung insbesondere relevant, ob ein antiemetogener Effekt über mehrere Chemotherapiezyklen bestehen bleibt. Die individuelle Zyklenzahl wäre bei einer entsprechenden Auswertung zu berücksichtigen.</p> <p>Für den ersten Chemotherapiezyklus zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason, eine Auswertung über die gesamte Studiendauer wurde jedoch nicht vorgelegt. Somit sind die vorgelegten Daten zu diesem Endpunkt nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens ausreichend.</p>

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die Ergebnisse weiterer Zyklen konsistent von den Ergebnissen des ersten Zyklus abweichen. Dies ist in der Nutzenbewertung von NEPA jedoch nicht der Fall (vgl. auch die nachgereichten Ergebnisse zu Multizyklus-Ergebnissen in den Studien NETU-08-18 und NETU-10-29).	
<p><u>Stellungnahme</u></p> <p><b>Das IQWiG kommt für das Anwendungsgebiet B (CINV nach hoch emetogener Chemotherapie) zu dem Schluss, dass aufgrund „eines positiven Effekts in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen“ ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von NEPA im Vergleich zur zVT vorliegt. Dieser sei vor dem Hintergrund, dass die Nichtunterlegenheit in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht nachgewiesen sei, aber nicht sinnvoll interpretiert; ein Zusatznutzen von NEPA sei in der Gesamtschau daher nicht belegt.</b></p> <p><b>Es bleibt bei dieser Argumentation unklar, woraus das IQWiG die Notwendigkeit zum Nachweis der Nichtunterlegenheit in anderen Endpunktkategorien ableitet, der notwendig ist, einen Zusatznutzen aufgrund eines positiven Effekts in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zu begründen. In keiner der für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesetzestexte und untergeordneten Verordnungen (§ 35a SGB V, AM-NutzenV, VerO des G-BA) finden sich Vorgaben, die einen solchen Nachweis der Nichtunterlegenheit notwendig erscheinen lassen. Wie das Beispiel der Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin aus 2013 (Jahr des Beschlusses) zeigt, entspricht die Forderung des IQWiG auch nicht der bisherigen Spruchpraxis des G-BA. Schließlich adressieren auch die allgemeinen Methoden des IQWiG die Notwendigkeit zum Nachweis der Nichtunterlegenheit in anderen Endpunktkategorien nicht.</b></p>	<p>Für die Ableitung eines Zusatznutzens allein aufgrund der Vermeidung von Nebenwirkungen wäre der Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit bezüglich der Wirksamkeit erforderlich, für die wie dargestellt keine ausreichenden Daten vorliegen.</p> <p>Bezüglich der Begründung des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin gegenüber dessen zweckmäßigen Vergleichstherapie wird auf die Tragenden Gründe zum Beschluss vom 02.05.2013 verwiesen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Unabhängig davon wird im Rahmen dieser Stellungnahme erläutert, warum die bereits im Dossier vorliegenden Daten zum Nachweis der Nichtunterlegenheit geeignet sind bzw. sogar eine Überlegenheit in den Endpunkten „Kein Erbrechen“ und „Keine bedeutende Übelkeit“ nachweisen. Es werden zudem weitere Analysen vorgelegt, die dies unterstreichen.</b></p> <p><b>Da die Nichtunterlegenheit bzw. Überlegenheit von NEPA in anderen Endpunktkategorien als den Nebenwirkungen daher sicher nachgewiesen ist, ist ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von NEPA in Anwendungsgebiet B (CINV nach HEC) anzuerkennen.</b></p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Auf S. 29 seiner Dossierbewertung beschreibt das IQWiG, dass nach Auswertung aller patientenrelevanter Endpunkte in Anwendungsgebiet B (CINV nach hoch emetogener Chemotherapie) ein positiver Effekt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen mit der Wahrscheinlichkeit „Anhaltspunkt“ und dem Ausmaß „beträchtlich“ verbleibt. Dabei sei jedoch zu beachten, dass für die Ableitung eines Zusatznutzens in der Endpunktkategorie „Nebenwirkungen“ der Nachweis der Nichtunterlegenheit in anderen Kategorien notwendig sei. Da für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität nach Ansicht des IQWiG keine bzw. keine verwertbaren Daten vorlagen, sei die Nichtunterlegenheit in den Wirksamkeitsendpunkten jedoch nicht gezeigt und im Gesamten ein Zusatznutzen für NEPA nicht gerechtfertigt.</p> <p>Es bleibt bei dieser Argumentation gemeinhin unklar, woraus das IQWiG die Notwendigkeit zum Nachweis der Nichtunterlegenheit in weiteren Endpunktkategorien ableitet, damit ein Zusatznutzen anhand</p>	<p>Für die Ableitung eines Zusatznutzens allein aufgrund der Vermeidung von Nebenwirkungen wäre der Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit bezüglich der Wirksamkeit erforderlich, für die wie dargestellt keine ausreichenden Daten vorliegen. Vor diesem Hintergrund kann das positive Ergebnis im Bereich der Nebenwirkungen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer weiteren Endpunktkategorie abgeleitet werden kann. Weder die Dossierbewertung selbst, noch die dem Bericht zugrundeliegenden Methoden des IQWiG [5] geben eine nähere Begründung, warum ein solches Vorgehen notwendig sei.</p> <p>Gleichsam finden sich auch in keiner der für die frühen Nutzenbewertung relevanten Gesetzestexte und untergeordneten Verordnungen (§ 35a SGB V, AM-NutzenV, VerfO des G-BA) Vorgaben, die die Begründung für die vom IQWiG geforderten Nachweis der Nichtunterlegenheit dienen können. Sowohl in § 5 Abs. 7 AM-NutzenV wie auch in der korrespondierenden Vorschrift in 5. Kapitel § 5 Abs. 7 VerfO G-BA ist rechtlich verbindlich vorgegeben, wie das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren ist. Dabei wird klargestellt, welche Verbesserungen des therapie relevanten Nutzens mit welchem Ausmaß eines Zusatznutzens zu bewerten sind. Ausdrücklich ist demnach auch für positive Effekte bei Nebenwirkungen ein Zusatznutzen zuzusprechen. Von diesen klaren gesetzlichen Vorgaben weicht das IQWiG jedoch in unzulässiger Weise ab, wenn es für die Ableitung eines Zusatznutzens darüber hinaus eine Nichtunterlegenheit in anderen Endpunktkategorien fordert. Dies gilt umso mehr, als die Wirksamkeit von NEPA bereits durch die arzneimittelrechtliche Zulassung belegt ist.</p> <p>Wie das Beispiel der Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin zeigt, entspricht die vom IQWiG vorgebrachte Forderung zudem auch nicht der bisherigen Spruchpraxis des G-BA. Bei grundsätzlich sehr ähnlicher Evidenzlage in den Wirksamkeitsendpunkten (keine verwertbarer Daten zur Morbidität, keine Daten zur Lebensqualität, nur wenige Mortalitätsereignisse) hatte der G-BA hier aufgrund einer Verringerung spezifischer Nebenwirkungen auf einen geringen Zusatznutzen entschieden [14].</p> <p>Unabhängig von der Frage, ob der Nachweis der Nichtunterlegenheit</p>	<p>Die vorgelegten Daten waren nicht ausreichend, um zu bestätigen, dass ein positiver Effekt in der Kategorie Nebenwirkungen nicht durch negative Effekte der anderen Endpunktkategorien relativiert wird.</p> <p>Bezüglich der Nichtunterlegenheit von Saxagliptin/Metformin gegenüber dessen zweckmäßigen Vergleichstherapie wird auf die Tragenden Gründe zum Beschluss vom 02.05.2013 verwiesen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wie vom IQWiG dargestellt zur Anerkennung eines Zusatznutzen überhaupt notwendig ist, sind die im Rahmen des Nutzendossiers und dieser Stellungnahme vorgelegten Daten zudem grundsätzlich geeignet eine Nichtunterlegenheit von NEPA gegenüber der zVT im Anwendungsgebiet B nachzuweisen. Zweiteres wird letztlich auch durch die Zulassung bestätigt, die ausschließlich bei Vorliegen eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses die Anwendung befürworten kann.</p> <p>Folgende Gründe führt das IQWiG in der Dossierbewertung von NEPA an, die aus seiner Sicht eine valide Bewertung verschiedener Morbiditätsendpunkte nicht möglich erscheinen lassen und die in der Folge zur Einschätzung geführt haben, dass die Nichtunterlegenheit in diesen Endpunkten nicht gezeigt sei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt Übelkeit vor (S. 25): Es liegen Daten zum Endpunkt „Keine bedeutende Übelkeit“ vor, der hierfür gewählte Grenzwert der VAS ist sinnvoll gewählt und allgemein anerkannt. Überdies wurde für die Stellungnahme eine zusätzliche Auswertung der maximalen Intensität der Übelkeit vorgenommen (untenstehend dargestellt), die die Nichtunterlegenheit von NEPA in diesem Endpunkt unterstreicht.</li> <li>• Der Endpunkt „Kein Einsatz von Rescue-Medikation“ und somit auch der kombinierte Endpunkt „Vollständiges Ansprechen“ sind nicht patientenrelevant (S. 44): Nach Ansicht von Riemsler sind beide Endpunkte patientenrelevant</li> <li>• Für den Endpunkt „Kein Erbrechen“ liegen nur Ergebnisse zum 1. Therapiezyklus vor (S. 25): Riemsler ist der Auffassung, dass die Ergebnisse des 1. Therapiezyklus die verlässlichsten Informationen zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens in der Prävention von CINV ermöglichen.</li> </ul>	<p>Für den Endpunkt Übelkeit liegen im Dossier keine verwertbaren Daten vor. Die Erhebung anhand einer visuellen Analogskala (VAS) ist grundsätzlich adäquat. Es ist jedoch unklar, worauf der für die Operationalisierung der „bedeutenden Übelkeit“ gewählte Grenzwert von 25 mm beruht; Literatur zur Validierung wurde nicht vorgelegt.</p> <p>Daten zur Validierung der Surrogatendpunkte in Hinblick auf Morbiditäts-/ Lebensqualitätsparameter wurden nicht vorgelegt. Für die Nutzenbewertung werden zur Bewertung der Morbidität die direkt erfassten Endpunkte Übelkeit und Erbrechen berücksichtigt.</p> <p>Die alleinige Betrachtung von Ergebnissen zum ersten Chemotherapiezyklus wird für die Bewertung des Zusatznutzens als zu unsicher und damit als nicht ausreichend angesehen. Eine separate Auswertung weiterer Zyklen wurde im Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Für die</p>

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>chen (siehe vorheriger Stellungnahmepunkt). Zusätzlich wurden die Multizyklusergebnisse für den Endpunkt „Kein Erbrechen“ in der HEC-Population der Studie NETU-10-29 berechnet und in dieser Stellungnahme dargestellt (untenstehend). Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse zum Endpunkt „Kein Erbrechen“ eine Überlegenheit von NEPA im Vergleich zur zVT.</p> <p>Da die Nichtunterlegenheit bzw. Überlegenheit von NEPA in anderen Endpunktkategorien als den Nebenwirkungen somit sicher nachgewiesen, ist ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von NEPA im Vergleich zur zVT aus Palonosetron, Aprepitant und Dexamethason anzuerkennen.</p>	<p>Nutzenbewertung wäre stattdessen eine Auswertung über die gesamte Studiendauer im Sinne einer Multizyklusanalyse relevant.</p> <p>Für den ersten Chemotherapiezyklus zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason, eine Auswertung über die gesamte Studiendauer wurde jedoch nicht vorgelegt. Somit sind die vorgelegten Daten zu diesem Endpunkt nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens ausreichend.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	
S. 50-60	<p><b>Anwendungsgebiet A: Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie</b></p> <p>Folgenden <b>Aussagen des IQWiG</b> wird bei der Neuberechnung der Kosten für das <b>Anwendungsgebiet A</b> (Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie) <b>gefolgt</b>:</p> <p><u>3.2.1.1 Behandlungsdauer, S. 57</u></p> <p><i>„Hiernach kann die intravenöse Gabe eines Serotonin-Antagonisten an Tag 1 ggf. mit einer oralen Form nach Tag 1 fortgesetzt werden (außer bei Palonosetron).“</i></p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>In der Neuberechnung durch den pU wird in der oberen Spanne davon ausgegangen, dass nach einer intravenösen Gabe eines Serotonin-Antagonisten an Tag 1 ein Wechsel stattfindet und die Therapie mit einer oralen Form nach Tag 1 fortgesetzt wird (außer bei Palonosetron).</p>	<p>Für die zweckmäßige Vergleichstherapie werden zur Darstellung eines Kostenbereichs jeweils das so ermittelte minimale (günstigste) und das maximale (kostenintensivste) durchzuführende Therapieschema angegeben, wobei sowohl intravenöse als auch orale Darreichungsformen (sowohl für die Serotoninantagonisten als auch für Dexamethason) berücksichtigt werden.</p>

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>3.2.1.2 Verbrauch, S. 57</u></p> <p><i>„Für Dexamethason berücksichtigt der pU ausschließlich die orale Form, obwohl ebenfalls eine intravenöse Applikation möglich ist.“</i></p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>In der Neuberechnung wird in der unteren Spanne von einer oralen Applikation Dexamethason ausgegangen, während in der oberen Spanne von einer intravenösen Applikation ausgegangen wird.</p> <p><u>3.2.1.5 Jahrestherapiekosten, S. 59</u></p> <p><i>„Nach Vorgabe des G-BA wird die Prävention jedoch nach Tag 1 entweder mit dem Serotonin-Antagonisten (außer Palonosetron), ggf. in Kombination mit Dexamethason, oder mit Dexamethason als Monotherapie fortgeführt. Dies hat der pU nicht berücksichtigt.“</i></p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Die Präventionstherapie nach Tag 1 findet in der Neuberechnung des pU Berücksichtigung, in dem in der oberen Spanne die Therapie mit einem Serotonin-Antagonisten in Kombination mit Dexamethason fortgeführt wird.</p>	<p>Berechnung der Therapiekosten:</p> <p>Für die zweckmäßige Vergleichstherapie werden zur Darstellung eines Kostenbereichs jeweils das so ermittelte minimale (günstigste) und das maximale (kostenintensivste) durchzuführende Therapieschema angegeben, wobei sowohl intravenöse als auch orale Darreichungsformen (sowohl für die Serotoninantagonisten als auch für Dexamethason) berücksichtigt werden.</p>



Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Folgenden <b>Aussagen des IQWiG</b> wird bei der Neuberechnung der Kosten für das <b>Anwendungsgebiet A</b> (Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie) <b>nicht gefolgt</b>:</p> <p><u>3.2.1.2 Verbrauch, S. 58</u></p> <p><i>„Im Gegensatz zum pU wird für die Neuberechnung nicht die Empfehlung der Fachinformation für zusätzliche intravenöse Gaben von Ondansetron nach der initialen Gabe von 8 mg berücksichtigt, da davon ausgegangen wird, dass sie während oder nach der Chemotherapie an Tag 1 verabreicht werden.“</i></p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Da die Fachinformation die Möglichkeit von zusätzlichen intravenösen Gaben von Ondansetron empfiehlt [15], werden in der oberen Spanne der intravenösen Gabe von Ondansetron die zusätzlichen Gaben berücksichtigt.</p> <p><u>3.2.1.5 Jahrestherapiekosten, S. 59</u></p> <p><i>„Die Kosten werden für einen Zyklus auf Basis einer Dauertherapie ermittelt, da die Anzahl der Zyklen variieren kann und die Fachinformationen keine Begrenzung der Therapie empfehlen. Es wird jeweils die wirtschaftlichste Packungsgröße für eine kontinuierliche Therapie ohne Verwurf berücksichtigt.“</i></p>	<p>Für die zweckmäßige Vergleichstherapie werden zur Darstellung eines Kostenbereichs jeweils das so ermittelte minimale (günstigste) und das maximale (kostenintensivste) durchzuführende Therapieschema angegeben, wobei sowohl intravenöse als auch orale Darreichungsformen (sowohl für die Serotoninantagonisten als auch für Dexamethason) berücksichtigt werden. Die Behandlungsoptionen ergeben sich aus den Fachinformationen.</p>

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Das Vorgehen vom IQWiG, das es sich hier um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, kann nicht nachvollzogen werden. Die Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen erfordert keine chronische, d.h. durchgängige Therapie, sondern endet bei jedem Patienten nach einer bestimmten Anzahl Chemotherapiezyklen. Beispielsweise sind in der Fachinformation zu Cisplatin [16] verschiedene Therapieschemata (mit dem Verweis auf aktuelle Behandlungsprotokolle) beschrieben: Für kleinzellige Bronchialkarzinome wird eine maximale Anzahl von 4 Zyklen beschrieben, während bei Zervixkarzinomen bei Lokalrezidiven oder Fernmetastasierung eine gesamte Zyklusanzahl von 6 Zyklen erwähnt wird. Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes, des angewendeten Therapieprotokolls sowie der individuellen Therapiesituation (allgemeiner Gesundheitszustand, Organfunktionen, Laborparameter). In gleicher Weise sind auch die Empfehlungen der vom IQWiG an anderer Stelle zitierten S3-Leitlinie zur Behandlung des Mammakarzinoms zu verstehen. Diese beschreiben in Abschnitt 8.4 „Empfehlung zur adjuvanten systemischen Therapie des Mammakarzinoms“ verschiedene Standard-Chemotherapien, wobei sich die Anzahl der notwendigen Zyklen in einem Bereich von 3 bis 6 Zyklen bewegt [17].</p> <p>Beide Beispiele zeigen, dass bezüglich der Antimesetherapie in</p>	<p>Die Kosten werden für einen Chemotherapie-Zyklus als rechnerische Vergleichsgröße dargestellt. Es werden nur ganze Packungen berücksichtigt. Die tatsächlichen Therapiekosten ergeben sich aus der in Abhängigkeit der Erkrankung individuellen Zykluszahl und aus der Auswahl entsprechend therapiegerechter Packungsgrößen, wobei evtl. ein Verwurf einzurechnen ist.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<p>keinem Fall von einer kontinuierlichen Dauertherapie auszugehen ist, und es ist daher auch nicht sachgerecht die Kosten einer solchen Therapie anzusetzen. Für die Neuberechnungen der Kosten durch den pU wird von einer befristeten Therapie ausgegangen. Daher werden entsprechend optimale Packungsgrößenkombinationen gewählt, um den Verwurf möglichst gering zu halten.</p> <p>In der nachfolgenden Tabelle ist das Ergebnis der Neuberechnung der Kosten für das Anwendungsgebiet A (Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie) unter der Berücksichtigung der oben erläuterten Aspekte dargestellt.</p> <p><b>Tabelle 1: Anwendungsgebiet A (CINV nach MEC) - Jahrestherapiekosten pro Patient nach Neuberechnung durch den pU (in €)</b></p> <table border="1" data-bbox="273 1066 1160 1369"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Jahrestherapiekosten pro Patient in € (für 5 Zyklen)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>Zu bewertendes Arzneimittel</b></td> </tr> <tr> <td>NEPA + Dexamethason oral</td> <td>811,66 €</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></td> </tr> <tr> <td>Ondansetron i. v./oral + Dexamethason oral/i. v.</td> <td>99,74 - 619,66 €</td> </tr> <tr> <td>Ondansetron oral + Dexamethason oral/i. v.</td> <td>87,71 - 489,29 €</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (für 5 Zyklen)	<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		NEPA + Dexamethason oral	811,66 €	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		Ondansetron i. v./oral + Dexamethason oral/i. v.	99,74 - 619,66 €	Ondansetron oral + Dexamethason oral/i. v.	87,71 - 489,29 €	<p>Kosten für einen Chemotherapie-Zyklus (als rechnerische Vergleichsgröße):</p> <table border="1" data-bbox="1205 865 2078 1327"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Therapiekosten pro Patient</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>Zu bewertendes Arzneimittel</b></td> </tr> <tr> <td>Netupitant/Palonosetron + Dexamethason</td> <td>179,97 €</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></td> </tr> <tr> <td>Ondansetron + Dexamethason</td> <td>40,90 € – 150,28 €</td> </tr> <tr> <td>Granisetron + Dexamethason</td> <td>35,43 € – 192,50 €</td> </tr> <tr> <td>Palonosetron + Dexamethason</td> <td>98,83 € – 125,88 €</td> </tr> <tr> <td>Tropisetron + Dexamethason</td> <td>47,59 € – 139,44 €</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten pro Patient	<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		Netupitant/Palonosetron + Dexamethason	179,97 €	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		Ondansetron + Dexamethason	40,90 € – 150,28 €	Granisetron + Dexamethason	35,43 € – 192,50 €	Palonosetron + Dexamethason	98,83 € – 125,88 €	Tropisetron + Dexamethason	47,59 € – 139,44 €
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (für 5 Zyklen)																													
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>																														
NEPA + Dexamethason oral	811,66 €																													
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>																														
Ondansetron i. v./oral + Dexamethason oral/i. v.	99,74 - 619,66 €																													
Ondansetron oral + Dexamethason oral/i. v.	87,71 - 489,29 €																													
Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten pro Patient																													
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>																														
Netupitant/Palonosetron + Dexamethason	179,97 €																													
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>																														
Ondansetron + Dexamethason	40,90 € – 150,28 €																													
Granisetron + Dexamethason	35,43 € – 192,50 €																													
Palonosetron + Dexamethason	98,83 € – 125,88 €																													
Tropisetron + Dexamethason	47,59 € – 139,44 €																													

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<table border="1" data-bbox="277 528 1153 751"> <tr> <td>Granisetron i. v./oral + Dexamethason oral/i. v.</td> <td>92,29 - 784,51 €</td> </tr> <tr> <td>Granisetron oral + Dexamethason oral/i. v.</td> <td>122,89 - 783,07 €</td> </tr> <tr> <td>Palonosetron i. v. + Dexamethason oral/i. v.</td> <td>462,82 - 546,76 €</td> </tr> <tr> <td>Palonosetron oral + Dexamethason oral/i. v.</td> <td>485,72 - 569,66 €</td> </tr> <tr> <td>Tropisetron i. v./oral + Dexamethason oral/i. v.</td> <td>169,76 - 666,45 €</td> </tr> </table> <p data-bbox="277 751 1153 882">Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgte unter Zuhilfenahme einer durchschnittlichen Anzahl an Chemotherapiezyklen. Grundlage der Durchschnittsberechnung war die von Riemser ermittelte Anzahl der Chemotherapiezyklen in einzelnen Krebsentitäten (siehe Abschnitt 3.3 des Nutzendossiers).</p> <p data-bbox="277 991 1153 1058"><b>Anwendungsgebiet B: Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis</b></p> <p data-bbox="277 1078 1153 1209">Folgenden <b>Aussagen des IQWiG</b> wird bei der Neuberechnung der Kosten für das <b>Anwendungsgebiet B</b> (Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis) <b>nicht gefolgt</b>:</p> <p data-bbox="277 1230 705 1262"><u>3.2.2.1 Behandlungsdauer, S. 61</u></p> <p data-bbox="277 1283 1153 1378"><i>„Er berücksichtigt nicht, dass nach Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die Gabe des Serotonin-Antagonisten ausschließlich an Tag 1 erfolgt. Er weist für Tropisetron und die</i></p>	Granisetron i. v./oral + Dexamethason oral/i. v.	92,29 - 784,51 €	Granisetron oral + Dexamethason oral/i. v.	122,89 - 783,07 €	Palonosetron i. v. + Dexamethason oral/i. v.	462,82 - 546,76 €	Palonosetron oral + Dexamethason oral/i. v.	485,72 - 569,66 €	Tropisetron i. v./oral + Dexamethason oral/i. v.	169,76 - 666,45 €	
Granisetron i. v./oral + Dexamethason oral/i. v.	92,29 - 784,51 €											
Granisetron oral + Dexamethason oral/i. v.	122,89 - 783,07 €											
Palonosetron i. v. + Dexamethason oral/i. v.	462,82 - 546,76 €											
Palonosetron oral + Dexamethason oral/i. v.	485,72 - 569,66 €											
Tropisetron i. v./oral + Dexamethason oral/i. v.	169,76 - 666,45 €											

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>orale Form von Granisetron und Ondansetron eine zu lange Behandlungsdauer als oberen Wert einer Spanne auf.“</i></p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Laut den jeweiligen Fachinformationen zu Tropisetron und den oralen Formen von Granisetron und Ondansetron ist eine Behandlungsdauer auch nach Tag 1 empfohlen und wird nicht ausgeschlossen [15, 18, 19]. Daher wird eine Behandlung über Tag 1 hinaus in der oberen Spanne für die Wirkstoffe Tropisetron und die orale Form von Granisetron und Ondansetron in der Berechnung der Therapiekosten berücksichtigt. Dabei wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Dosen und Behandlungsdauern als Berechnungsgrundlage herangezogen.</p> <p><u>3.2.2.2 Verbrauch, S. 63</u></p> <p><i>„Im Gegensatz zum pU wird für die Neuberechnung nicht die Empfehlung der Fachinformation für zusätzliche intravenöse Gaben von Ondansetron nach der initialen Gabe von 8 mg berücksichtigt, da davon ausgegangen wird, dass sie während oder nach der Chemotherapie an Tag 1 verabreicht werden.“</i></p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Da die Fachinformation die Möglichkeit von zusätzlichen intravenösen Gaben von Ondansetron empfiehlt [15], werden in der oberen</p>	<p>Die Behandlungsoptionen bei stark emetogener Chemotherapie ergeben sich aus den Angaben der Fachinformationen von Aprepitant und Fosaprepitant.</p> <p>Für die zweckmäßige Vergleichstherapie werden im Falle der Kombination mit Ondansetron oder Granisetron zur Darstellung eines</p>

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Spanne der intravenösen Gabe von Ondansetron die zusätzlichen Gaben berücksichtigt.</p> <p><u>3.2.2.5 Jahrestherapiekosten, S. 64</u></p> <p><i>„Die Kosten werden für einen Zyklus auf Basis einer Dauertherapie ermittelt, da die Anzahl der Zyklen variieren kann und die Fachinformationen keine Begrenzung der Therapie empfehlen. Es wird jeweils die wirtschaftlichste Packungsgröße für eine kontinuierliche Therapie ohne Verwurf berücksichtigt.“</i></p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Das Vorgehen vom IQWiG, das es sich hier um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, kann nicht nachvollzogen werden. Die Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen erfordert keine chronische, d.h. durchgängige Therapie, sondern endet bei jedem Patienten nach einer bestimmten Anzahl Chemotherapiezyklen. Beispielsweise sind in der Fachinformation zu Cisplatin [16] verschiedene Therapieschemata (mit dem Verweis auf aktuelle Behandlungsprotokolle) beschrieben: Für kleinzellige Bronchialkarzinome wird eine maximale Anzahl von 4 Zyklen beschrieben, während bei Zervixkarzinomen bei Lokalrezidiven oder Fernmetastasierung eine gesamte Zyklusanzahl von 6 Zyklen erwähnt wird. Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes, des angewendeten Thera-</p>	<p>Kostenbereichs jeweils das so ermittelte minimale (günstigste) und das maximale (kostenintensivste) durchzuführende Therapieschema angegeben, wobei sowohl intravenöse als auch orale Darreichungsformen berücksichtigt werden. Bei Kombinationen mit Palonosetron oder Tropisetron ergibt sich jeweils nur ein Therapieschema.</p> <p>Die Kosten werden für einen Chemotherapie-Zyklus als rechnerische Vergleichsgröße dargestellt. Es werden nur ganze Packungen berücksichtigt. Die tatsächlichen Therapiekosten ergeben sich aus der in Abhängigkeit der Erkrankung individuellen Zykluszahl und aus der Auswahl entsprechend therapiegerechter Packungsgrößen, wobei evtl. ein Verwurf einzurechnen ist.</p>

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pieprotokolls sowie der individuellen Therapiesituation (allgemeiner Gesundheitszustand, Organfunktionen, Laborparameter). In gleicher Weise sind auch die Empfehlungen der vom IQWiG an anderer Stelle zitierten S3-Leitlinie zur Behandlung des Mammakarzinoms zu verstehen. Diese beschreiben in Abschnitt 8.4 „Empfehlung zur adjuvanten systemischen Therapie des Mammakarzinoms“ verschiedene Standard-Chemotherapien, wobei sich die Anzahl der notwendigen Zyklen in einem Bereich von 3 bis 6 Zyklen bewegt [17].</p> <p>Beide Beispiele zeigen, dass bezüglich der Antiemetotherapie in keinem Fall von einer kontinuierlichen Dauertherapie auszugehen ist, und es ist daher auch nicht sachgerecht die Kosten einer solchen Therapie anzusetzen. Für die Neuberechnungen der Kosten durch den pU wird von einer befristeten Therapie ausgegangen. Daher werden entsprechend optimale Packungsgrößenkombinationen gewählt, um den Verwurf möglichst gering zu halten.</p> <p>In der nachfolgenden Tabelle ist das Ergebnis der Neuberechnung der Kosten für das Anwendungsgebiet B (Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis) unter der Berücksichtigung der oben erläuterten Aspekte dargestellt.</p>	

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
	<p><b>Tabelle 2: Anwendungsgebiet B (CINV nach HEC) - Jahrestherapiekosten pro Patient nach Neuberechnung durch den pU (in €)</b></p> <table border="1" data-bbox="277 657 1155 1378"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Jahrestherapiekosten pro Patient in € (für 4 Zyklen)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td>NEPA + Dexamethason oral</td> <td>663,49 - 663,49 €</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie</td> </tr> <tr> <td>Ondansetron i. v./oral + Aprepitant + Dexamethason oral/i. v.</td> <td>673,15 - 793,48 €</td> </tr> <tr> <td>Ondansetron i. v./oral + Fosaprepitant + Dexamethason oral/i. v.</td> <td>589,11 - 713,41 €</td> </tr> <tr> <td>Ondansetron oral + Aprepitant + Dexamethason oral/i. v.</td> <td>661,12 - 740,30 €</td> </tr> <tr> <td>Ondansetron oral + Fosaprepitant + Dexamethason oral/i. v.</td> <td>577,08 - 660,23 €</td> </tr> <tr> <td>Granisetron i. v./oral + Aprepitant + Dexamethason oral/i. v.</td> <td>929,72 - 969,86 €</td> </tr> <tr> <td>Granisetron i. v./oral + Fosaprepitant + Dexamethason oral/i. v.</td> <td>845,68 - 889,79 €</td> </tr> <tr> <td>Granisetron oral + Aprepitant + Dexamethason oral/i. v.</td> <td>960,32 - 968,42 €</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (für 4 Zyklen)	Zu bewertendes Arzneimittel		NEPA + Dexamethason oral	663,49 - 663,49 €	Zweckmäßige Vergleichstherapie		Ondansetron i. v./oral + Aprepitant + Dexamethason oral/i. v.	673,15 - 793,48 €	Ondansetron i. v./oral + Fosaprepitant + Dexamethason oral/i. v.	589,11 - 713,41 €	Ondansetron oral + Aprepitant + Dexamethason oral/i. v.	661,12 - 740,30 €	Ondansetron oral + Fosaprepitant + Dexamethason oral/i. v.	577,08 - 660,23 €	Granisetron i. v./oral + Aprepitant + Dexamethason oral/i. v.	929,72 - 969,86 €	Granisetron i. v./oral + Fosaprepitant + Dexamethason oral/i. v.	845,68 - 889,79 €	Granisetron oral + Aprepitant + Dexamethason oral/i. v.	960,32 - 968,42 €	<p>Kosten pro Chemotherapiezyklus:</p> <table border="1" data-bbox="1205 676 2069 1398"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Therapiekosten pro Patient</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td>Netupitant/Palonosetron + Dexamethason</td> <td>187,96 €</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie</td> </tr> <tr> <td>Ondansetron + Aprepitant + Dexamethason</td> <td>139,85 € – 170,72 €</td> </tr> <tr> <td>Granisetron + Aprepitant + Dexamethason</td> <td>134,38 € – 140,23 €</td> </tr> <tr> <td>Palonosetron + Aprepitant + Dexamethason</td> <td>197,78 €</td> </tr> <tr> <td>Tropisetron + Aprepitant + Dexamethason</td> <td>146,54 €</td> </tr> <tr> <td>Ondansetron + Fosaprepitant + Dexamethason</td> <td>118,84 € – 149,71 €</td> </tr> <tr> <td>Granisetron + Fosaprepitant +</td> <td>113,37 € – 119,22 €</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten pro Patient	Zu bewertendes Arzneimittel		Netupitant/Palonosetron + Dexamethason	187,96 €	Zweckmäßige Vergleichstherapie		Ondansetron + Aprepitant + Dexamethason	139,85 € – 170,72 €	Granisetron + Aprepitant + Dexamethason	134,38 € – 140,23 €	Palonosetron + Aprepitant + Dexamethason	197,78 €	Tropisetron + Aprepitant + Dexamethason	146,54 €	Ondansetron + Fosaprepitant + Dexamethason	118,84 € – 149,71 €	Granisetron + Fosaprepitant +	113,37 € – 119,22 €
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (für 4 Zyklen)																																											
Zu bewertendes Arzneimittel																																												
NEPA + Dexamethason oral	663,49 - 663,49 €																																											
Zweckmäßige Vergleichstherapie																																												
Ondansetron i. v./oral + Aprepitant + Dexamethason oral/i. v.	673,15 - 793,48 €																																											
Ondansetron i. v./oral + Fosaprepitant + Dexamethason oral/i. v.	589,11 - 713,41 €																																											
Ondansetron oral + Aprepitant + Dexamethason oral/i. v.	661,12 - 740,30 €																																											
Ondansetron oral + Fosaprepitant + Dexamethason oral/i. v.	577,08 - 660,23 €																																											
Granisetron i. v./oral + Aprepitant + Dexamethason oral/i. v.	929,72 - 969,86 €																																											
Granisetron i. v./oral + Fosaprepitant + Dexamethason oral/i. v.	845,68 - 889,79 €																																											
Granisetron oral + Aprepitant + Dexamethason oral/i. v.	960,32 - 968,42 €																																											
Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten pro Patient																																											
Zu bewertendes Arzneimittel																																												
Netupitant/Palonosetron + Dexamethason	187,96 €																																											
Zweckmäßige Vergleichstherapie																																												
Ondansetron + Aprepitant + Dexamethason	139,85 € – 170,72 €																																											
Granisetron + Aprepitant + Dexamethason	134,38 € – 140,23 €																																											
Palonosetron + Aprepitant + Dexamethason	197,78 €																																											
Tropisetron + Aprepitant + Dexamethason	146,54 €																																											
Ondansetron + Fosaprepitant + Dexamethason	118,84 € – 149,71 €																																											
Granisetron + Fosaprepitant +	113,37 € – 119,22 €																																											



Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="277 533 831 600">Granisetron oral + Fosaprepitant + Dexamethason oral/i. v.</td> <td data-bbox="831 533 1158 600">876,28 - 888,35 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 600 831 671">Palonosetron i. v. + Aprepitant + Dexamethason oral/i. v.</td> <td data-bbox="831 600 1158 671">721,88 - 729,98 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 671 831 743">Palonosetron i. v. + Fosaprepitant + Dexamethason oral/i. v.</td> <td data-bbox="831 671 1158 743">637,84 - 649,91 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 743 831 815">Tropisetron i. v./oral + Aprepitant + Dexamethason oral/i. v.</td> <td data-bbox="831 743 1158 815">595,82 - 851,57 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 815 831 887">Tropisetron i. v./oral + Fosaprepitant + Dexamethason oral/i. v.</td> <td data-bbox="831 815 1158 887">511,78 - 771,50 €</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="277 887 1158 1018">Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgte unter Zuhilfenahme einer durchschnittlichen Anzahl an Chemotherapiezyklen. Grundlage der Durchschnittsberechnung war die von Riemsers ermittelte Anzahl der Chemotherapiezyklen in einzelnen Krebsentitäten (siehe Abschnitt 3.3 des Nutzendossiers).</td> </tr> </table>	Granisetron oral + Fosaprepitant + Dexamethason oral/i. v.	876,28 - 888,35 €	Palonosetron i. v. + Aprepitant + Dexamethason oral/i. v.	721,88 - 729,98 €	Palonosetron i. v. + Fosaprepitant + Dexamethason oral/i. v.	637,84 - 649,91 €	Tropisetron i. v./oral + Aprepitant + Dexamethason oral/i. v.	595,82 - 851,57 €	Tropisetron i. v./oral + Fosaprepitant + Dexamethason oral/i. v.	511,78 - 771,50 €	Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgte unter Zuhilfenahme einer durchschnittlichen Anzahl an Chemotherapiezyklen. Grundlage der Durchschnittsberechnung war die von Riemsers ermittelte Anzahl der Chemotherapiezyklen in einzelnen Krebsentitäten (siehe Abschnitt 3.3 des Nutzendossiers).		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1200 533 1695 563">Dexamethason</td> <td data-bbox="1695 533 2078 563"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1200 563 1695 647">Palonosetron + Fosaprepitant + Dexamethason</td> <td data-bbox="1695 563 2078 647">176,77 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1200 647 1695 732">Tropisetron + Fosaprepitant + Dexamethason</td> <td data-bbox="1695 647 2078 732">125,53 €</td> </tr> </table>	Dexamethason		Palonosetron + Fosaprepitant + Dexamethason	176,77 €	Tropisetron + Fosaprepitant + Dexamethason	125,53 €
Granisetron oral + Fosaprepitant + Dexamethason oral/i. v.	876,28 - 888,35 €																			
Palonosetron i. v. + Aprepitant + Dexamethason oral/i. v.	721,88 - 729,98 €																			
Palonosetron i. v. + Fosaprepitant + Dexamethason oral/i. v.	637,84 - 649,91 €																			
Tropisetron i. v./oral + Aprepitant + Dexamethason oral/i. v.	595,82 - 851,57 €																			
Tropisetron i. v./oral + Fosaprepitant + Dexamethason oral/i. v.	511,78 - 771,50 €																			
Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgte unter Zuhilfenahme einer durchschnittlichen Anzahl an Chemotherapiezyklen. Grundlage der Durchschnittsberechnung war die von Riemsers ermittelte Anzahl der Chemotherapiezyklen in einzelnen Krebsentitäten (siehe Abschnitt 3.3 des Nutzendossiers).																				
Dexamethason																				
Palonosetron + Fosaprepitant + Dexamethason	176,77 €																			
Tropisetron + Fosaprepitant + Dexamethason	125,53 €																			
S. 43 + 44	<p><u>Aussage des IQWiG</u></p> <p>„Erbrechen [für die Studie NETU-10-29]: eingeschlossen [...]</p> <p><i>Der pU legt nur Daten für den 1. Chemotherapiezyklus und nicht für die gesamte Studiendauer vor. Er begründet dies damit, dass Erbrechen nur im 1. Chemotherapiezyklus als eigenständiger Endpunkt erhoben worden sei.</i></p> <p><i>Dies ist nicht nachvollziehbar. Für den kombinierten Endpunkt voll-</i></p>																			

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>ständiges Ansprechen (s. o.) liegen dem pU Auswertungen über die gesamte Studiendauer vor. In den kombinierten Endpunkt vollständiges Ansprechen gehen aber die Endpunkte Erbrechen und Einsatz von Rescue-Medikation ein. Somit sollten Auswertungen des Endpunkts Erbrechen über die gesamte Studiendauer möglich sein.“ (S. 43)</i></p> <p><i>„Der Endpunkt Übelkeit ist im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant und auch die Erhebung anhand einer VAS ist grundsätzlich adäquat. Allerdings legt der pU für den Endpunkt Übelkeit keine verwertbaren Daten vor. [...] Andere Arten der Auswertung der mit der VAS erhobenen Ergebnisse, beispielsweise auf Grundlage der stetigen Daten wären grundsätzlich möglich. Allerdings liegen die dazu notwendigen Daten im Dossier des pU nicht vor.“ (S. 44)</i></p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Die Darstellung der Multizyklus-Ergebnisse für den Endpunkt „Kein Erbrechen“ in der Studie NETU-10-29 erfolgte im Dossier daher nicht, da die Multizyklusanalyse auch für den Studienbericht nicht als prospektiv festgelegter Endpunkt in der Studie erhoben und ausgewertet wurde. Zudem wurden und werden auch weiterhin die Ergebnisse des ersten Chemotherapiezyklus von Riemser als geeignetere Evidenz zur Bestimmung des Zusatznutzens von NEPA angesehen (siehe auch vorheriger Stellungnahmepunkt).</p>	<p>Die alleinige Betrachtung von Ergebnissen zum ersten Chemotherapiezyklus wird für die Bewertung des Zusatznutzens als zu unsicher und damit als nicht ausreichend angesehen.</p>

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Um dennoch eine vollständige Bewertung der Evidenz zu ermöglichen, wurden die Multizyklus-Ergebnisse für den Endpunkt „Kein Erbrechen“ (post-hoc) ausgewertet und sind in Tabelle 3 dargestellt. Ergänzend sind auch die Multizyklusergebnisse für den von Riemsler als patientenrelevant angesehenen Endpunkt „Kein Einsatz von Rescue-Medikation“ (in Tabelle 4) und für die alternative Auswertung der Übelkeit als „Maximale Intensität der Übelkeit (in Tabelle 5) dargestellt. Ebenso wie im Dossier wurde die Darstellung der Ergebnisse auf den Zeitraum bis einschließlich Zyklus 4 beschränkt, da mindestens in den nachfolgenden Zyklen die geringe Zahl verbleibender Patienten eine valide Aussage zur Wirksamkeit von NEPA unmöglich macht. Aus Gründen der Übersicht sind zudem ausschließlich die Ergebnisse der Gesamtphase dargestellt. Die Ergebnisse von akuter und verzögerter Phase sind ergänzend in der angehängten Referenz enthalten [20]. Grundlage der Auswertung war die FAS-Population.</p>	<p>Eine separate Auswertung weiterer Zyklen wurden mit der Stellungnahme nachgereicht. Für die Nutzenbewertung wäre stattdessen eine Auswertung über die gesamte Studiendauer im Sinne einer Multizyklusanalyse relevant.</p> <p>Für den ersten Chemotherapiezyklus zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason, eine Auswertung über die gesamte Studiendauer wurde jedoch nicht vorgelegt. Somit sind die vorgelegten Daten zu diesem Endpunkt nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens ausreichend.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p><b>Tabelle 3: NETU-10-29 (HEC-Subgruppe), Endpunkt "Kein Erbrechen" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse (Gesamtphase)</b></p> <table border="1" data-bbox="280 657 1153 1321"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th>NEPA + Dexamethason</th> <th>Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason</th> <th rowspan="3">OR [95 % KI], p</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Patienten ohne Erbrechen</th> </tr> <tr> <th>n/N (%)</th> <th>n/N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zyklus 2</td> <td>58/68 (85,3%)</td> <td>18/22 (81,8%)</td> <td>1,27 [0,35; 4,57], p=0,7147</td> </tr> <tr> <td>Zyklus 3</td> <td>58/63 (92,1%)</td> <td>15/16 (93,8%)</td> <td>0,76 [0,08; 7,16], p=0,8124</td> </tr> <tr> <td>Zyklus 4</td> <td>45/52 (86,5%)</td> <td>12/14 (85,7%)</td> <td>1,07 [0,20; 5,84], p=0,9361</td> </tr> <tr> <td colspan="4">OR – Odds Ratio, KI – Konfidenzintervall</td> </tr> </tbody> </table>		NEPA + Dexamethason	Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason	OR [95 % KI], p	Patienten ohne Erbrechen		n/N (%)	n/N (%)	Zyklus 2	58/68 (85,3%)	18/22 (81,8%)	1,27 [0,35; 4,57], p=0,7147	Zyklus 3	58/63 (92,1%)	15/16 (93,8%)	0,76 [0,08; 7,16], p=0,8124	Zyklus 4	45/52 (86,5%)	12/14 (85,7%)	1,07 [0,20; 5,84], p=0,9361	OR – Odds Ratio, KI – Konfidenzintervall				Die zusätzliche Auswertung der weiteren Zyklen ersetzt nicht die Auswertung über die gesamte Studiendauer im Sinne einer Multizyklusanalyse.
	NEPA + Dexamethason		Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason	OR [95 % KI], p																						
	Patienten ohne Erbrechen																									
	n/N (%)	n/N (%)																								
Zyklus 2	58/68 (85,3%)	18/22 (81,8%)	1,27 [0,35; 4,57], p=0,7147																							
Zyklus 3	58/63 (92,1%)	15/16 (93,8%)	0,76 [0,08; 7,16], p=0,8124																							
Zyklus 4	45/52 (86,5%)	12/14 (85,7%)	1,07 [0,20; 5,84], p=0,9361																							
OR – Odds Ratio, KI – Konfidenzintervall																										

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Auswertung der Multizyklusergebnisse der HEC-Subgruppe in NETU-10-29 in Tabelle 3 zeigt, dass der Anteil der Patienten ohne Erbrechen in den Zyklen 2 und 4 im NEPA-Arm höher war als im Aprepitant+Palonosetron-Arm. Lediglich in Zyklus 3 wurde im NEPA-Arm eine niedrigere Ansprechrate erreicht als im Vergleichsarm. Zyklus 1 miteingeschlossen (Zahlen im Nutzendossier dargestellt) bewegte sich der Anteil der Patienten ohne Erbrechen über alle dargestellten Zyklen im NEPA-Arm hierbei in einem Bereich von 84-93%, während unter Aprepitant+Palonosetron über alle Zyklen 79-94% der Patienten ohne Erbrechen waren. Die Ergebnisse der weiteren Chemotherapiezyklen sind damit grundsätzlich konsistent mit den Ergebnissen des ersten Chemotherapiezyklus und bestätigen die Überlegenheit von NEPA gegenüber der zVT aus Aprepitant und Palonosetron im Endpunkt „Kein Erbrechen“.</p>	<p>Für den ersten Chemotherapiezyklus zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason, eine Auswertung über die gesamte Studiendauer wurde jedoch nicht vorgelegt. Somit sind die vorgelegten Daten zu diesem Endpunkt nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens ausreichend.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p><b>Tabelle 4: NETU-10-29 (HEC-Subgruppe), Endpunkt "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse (Gesamtphase)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th>NEPA + Dexamethason</th> <th>Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason</th> <th rowspan="3">OR [95 % KI], p</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Patienten ohne Einsatz von Rescue-Medikation</th> </tr> <tr> <th>n/N (%)</th> <th>n/N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zyklus 2</td> <td>58/68 (85,3 %)</td> <td>17/22 (77,3 %)</td> <td>1,69 [0,51; 5,64], p=0,3914</td> </tr> <tr> <td>Zyklus 3</td> <td>58/63 (92,1 %)</td> <td>14/16 (87,5 %)</td> <td>1,67 [0,28; 9,86], p=0,5720</td> </tr> <tr> <td>Zyklus 4</td> <td>46/52 (88,5 %)</td> <td>12/14 (85,7 %)</td> <td>1,28 [0,23; 7,20], p=0,7766</td> </tr> <tr> <td colspan="4">OR – Odds Ratio, KI – Konfidenzintervall</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle 4 zeigt den Anteil der Patienten in der HEC-Population von Studie NETU-10-29, bei denen in den Zyklen 2-4 kein Einsatz von</p>		NEPA + Dexamethason	Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason	OR [95 % KI], p	Patienten ohne Einsatz von Rescue-Medikation		n/N (%)	n/N (%)	Zyklus 2	58/68 (85,3 %)	17/22 (77,3 %)	1,69 [0,51; 5,64], p=0,3914	Zyklus 3	58/63 (92,1 %)	14/16 (87,5 %)	1,67 [0,28; 9,86], p=0,5720	Zyklus 4	46/52 (88,5 %)	12/14 (85,7 %)	1,28 [0,23; 7,20], p=0,7766	OR – Odds Ratio, KI – Konfidenzintervall				<p>Der Endpunkt „kein Einsatz von Rescue-Medikation“ wurde in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>
	NEPA + Dexamethason		Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason	OR [95 % KI], p																						
	Patienten ohne Einsatz von Rescue-Medikation																									
	n/N (%)	n/N (%)																								
Zyklus 2	58/68 (85,3 %)	17/22 (77,3 %)	1,69 [0,51; 5,64], p=0,3914																							
Zyklus 3	58/63 (92,1 %)	14/16 (87,5 %)	1,67 [0,28; 9,86], p=0,5720																							
Zyklus 4	46/52 (88,5 %)	12/14 (85,7 %)	1,28 [0,23; 7,20], p=0,7766																							
OR – Odds Ratio, KI – Konfidenzintervall																										

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>Rescue-Medikation notwendig war. Der Anteil der Patienten ohne Rescue-Medikation war hierbei in allen untersuchten Zyklen im NEPA-Arm konsistent höher als im Aprepitant+Palonosetron-Arm. Einschließlich Zyklus 1 (im Nutzendossier dargestellt) bewegte sich die Ansprechrate hierbei im NEPA-Arm in einem Bereich von 85-92% und im Vergleichsarm im Bereich von 77-88%. Die Ergebnisse der weiteren Chemotherapiezyklen sind damit grundsätzlich konsistent mit den Ergebnissen des ersten Chemotherapiezyklus und bestätigen insgesamt die Überlegenheit von NEPA gegenüber der zVT aus Aprepitant und Palonosetron im Endpunkt „Kein Einsatz von Rescue-Medikation“</p> <p><b>Tabelle 5: NETU-10-29 (HEC-Subgruppe), Endpunkt "Maximale Intensität der Übelkeit" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse (Gesamtphase)</b></p> <table border="1" data-bbox="275 1034 1160 1375"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="2">NEPA + Dexamethason</th> <th colspan="2">Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason</th> <th rowspan="3">MWD [SE], p</th> </tr> <tr> <th colspan="4">Maximale Intensität der Übelkeit</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>MW [SD]</th> <th>N</th> <th>MW [SD]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zyklus 1</td> <td>74</td> <td>10,9 [19,24]</td> <td>24</td> <td>14,8 [20,73]</td> <td>-3,9 [4,61], p=0,363</td> </tr> </tbody> </table>		NEPA + Dexamethason		Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason		MWD [SE], p	Maximale Intensität der Übelkeit				N	MW [SD]	N	MW [SD]	Zyklus 1	74	10,9 [19,24]	24	14,8 [20,73]	-3,9 [4,61], p=0,363	<p>Für die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen der maximalen Intensität der Übelkeit nimmt der pharmazeutische Unternehmer lediglich eine Nichtunterlegenheit von Netupi-</p>
	NEPA + Dexamethason		Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason		MWD [SE], p																	
	Maximale Intensität der Übelkeit																					
	N	MW [SD]	N	MW [SD]																		
Zyklus 1	74	10,9 [19,24]	24	14,8 [20,73]	-3,9 [4,61], p=0,363																	

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<table border="1" data-bbox="271 528 1155 783"> <tr> <td>Zyklus 2</td> <td>68</td> <td>9,6 [19,05]</td> <td>22</td> <td>12,1 [14,54]</td> <td>-2,4 [4,43], p=0,102</td> </tr> <tr> <td>Zyklus 3</td> <td>63</td> <td>7,3 [15,87]</td> <td>16</td> <td>7,4 [11,81]</td> <td>-0,1 [4,24], p=0,583</td> </tr> <tr> <td>Zyklus 4</td> <td>52</td> <td>10,7 [15,95]</td> <td>14</td> <td>11,7 [20,17]</td> <td>-1,0 [5,09], p=0,698</td> </tr> </table> <p data-bbox="271 799 1155 954">Die maximale Intensität der Übelkeit ist in mm VAS (visuelle Analogskala) angegeben. MW – Mittelwert, MWD – Mittelwertsdifferenz, SD – Standardabweichung, SE – Standardfehler</p> <p data-bbox="271 1023 1155 1190">Die obenstehende Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse der Multizyklusanalyse für den Endpunkt „Maximale Intensität der Übelkeit“ in der HEC-Subgruppe der Studie NETU-10-29. Dieser Endpunkt wurde post-hoc und als Reaktion auf das entsprechenden Kommentar des IQWiG in der Dossierbewertung (S. 44) ausgewertet.</p> <p data-bbox="271 1206 1155 1370">Die maximale Intensität der Übelkeit war in allen untersuchten Chemotherapiezyklen in der Gesamtphase im NEPA-Arm niedriger als im Aprepitant+Palonosetron-Arm. Die Mittelwertsdifferenz (NEPA - Aprepitant+Palonosetron) reichte hierbei in den Zyklen 1-4 von -0,1 bis -3,9 mm VAS. Insgesamt bestätigt die Analyse der maxima-</p> <td data-bbox="1173 528 2078 1370">tant/Palonosetron an. Es ergibt sich insgesamt in der Endpunktkategorie Morbidität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason.</td>							Zyklus 2	68	9,6 [19,05]	22	12,1 [14,54]	-2,4 [4,43], p=0,102	Zyklus 3	63	7,3 [15,87]	16	7,4 [11,81]	-0,1 [4,24], p=0,583	Zyklus 4	52	10,7 [15,95]	14	11,7 [20,17]	-1,0 [5,09], p=0,698	tant/Palonosetron an. Es ergibt sich insgesamt in der Endpunktkategorie Morbidität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason.
Zyklus 2	68	9,6 [19,05]	22	12,1 [14,54]	-2,4 [4,43], p=0,102																				
Zyklus 3	63	7,3 [15,87]	16	7,4 [11,81]	-0,1 [4,24], p=0,583																				
Zyklus 4	52	10,7 [15,95]	14	11,7 [20,17]	-1,0 [5,09], p=0,698																				



Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>len Intensität der Übelkeit (d.h. auf Grundlage von stetigen Daten) damit die Ergebnisse des Endpunkts „Keine bedeutende Übelkeit“. Eine Nichtunterlegenheit von NEPA im Vergleich zur zVT Aprepitant+Palonosetron für den patientenrelevante Endpunkt Übelkeit kann somit sicher ausgeschlossen werden. Vielmehr deuten die Ergebnisse beider Endpunkte sogar auf eine Überlegenheit von NEPA im Vergleich zur zVT hin.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich damit unter Berücksichtigung sämtlicher im Dossier und im Rahmen dieser Stellungnahme präsentierten Daten eine bedeutsame und klinisch relevante Vermeidung des schwerwiegenden Symptoms „Erbrechen“ (erkennbar an der klinisch relevanten Verbesserung der Endpunkte "Vollständiges Ansprechen", „Kein Erbrechen“ und „Kein Einsatz von Rescue-Medikation“), die mit einer spürbaren Linderung der Erkrankung gleichzusetzen ist.</p> <p>Gleichzeitig wurde im Rahmen dieser Stellungnahme zudem die Nichtunterlegenheit von NEPA in Bezug auf das schwerwiegende Symptom „Übelkeit“ nachgewiesen. Der in Bezug auf die Verringerung der Diarrhöe identifizierte positive Effekt in der Endpunktkategorie „Nebenwirkungen“ wäre somit auch nach der Auffassung des IQWiG sinnvoll interpretierbar.</p> <p>Insgesamt ist daher in Anwendungsgebiet B (CINV nach hoch emetogener Chemotherapie) von einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von NEPA auszugehen.</p>	<p>Die separate Auswertung der einzelnen Zyklen ersetzt nicht die Auswertung über die gesamte Studiendauer im Sinne einer Multizyklusanalyse.</p>

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 11	<p><u>Aussage des IQWiG</u></p> <p>„Für die patientenrelevanten Endpunkte lagen im Dossier des pU [für die Studie NETU-08-18] jeweils nur Analysen des 1. Chemotherapiezyklus vor.“</p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Für das Anwendungsgebiet A (CINV nach MEC) wurden im Nutzendossier von NEPA Ergebnisse der Multizyklusanalyse für die Endpunkte „Vollständiges Ansprechen“, „Kein Einsatz von Rescue-Medikation“, „Keine bedeutende Übelkeit“, „Unerwünschte Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“ vorgelegt. Unabhängig von der Situation, dass zwischen IQWiG und Riemser unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz einzelner Endpunkte bestehen, lagen daher zumindest für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen Ergebnisse der Multizyklusanalyse für patientenrelevante Endpunkte vor.</p> <p>Um eine vollständige Bewertung der Evidenz zu ermöglichen, wur-</p>	<p>Bei der Studie NETU-08-18 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde und vom pharmazeutischen Unternehmer gesponsorte Studie. Darin wurde Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason mit Palonosetron in Kombination mit Dexamethason verglichen. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die eine Kombinationschemotherapie aus Cyclophosphamid + Doxorubicin oder Cyclophosphamid + Epirubicin erhielten. In aktuellen Leitlinien besteht keine Übereinstimmung hinsichtlich der Einstufung dieser Kombinationen (Cyclophosphamid + Anthrazyklin) als mäßig oder stark emetogene Therapie. So wird diese Kombination in der ASCO-Leitlinie<sup>31</sup> als stark emetogen, in der MASCC/ESMO-Leitlinie<sup>32</sup> als mäßig emetogen, jedoch mit einer Empfehlung für die Dreifachtherapie, eingeordnet.</p>

<sup>31</sup> Hesketh, PJ et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. Journal of Clinical Oncology, 2015; <http://jco.ascopubs.org/content/early/2015/10/26/JCO.2015.64.3635> (letzter Zugriff: 11.01.2016).

<sup>32</sup> Multinational Association of Supportive Care in Cancer / European Society for Medical Oncology: MASCC/ESMO-Antiemese-Leitlinie 2013; [http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc\\_antiemetic\\_german\\_2014.pdf](http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_german_2014.pdf) (letzter Zugriff: 11.01.2016).

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)							
	<p>den zudem die Multizyklus-Ergebnisse für die Endpunkte „Kein Erbrechen“ (Tabelle 6), „Keine Übelkeit“ (Tabelle 7) und „Maximale Intensität der Übelkeit“ (Tabelle 8) bestimmt und sind untenstehend dargestellt. Ebenso wie im Dossier wurde die Darstellung der Ergebnisse hierbei auf den Zeitraum bis einschließlich Zyklus 4 beschränkt.</p> <p>Aus Gründen der Übersicht sind ausschließlich die Ergebnisse der Gesamtphase dargestellt. Die Ergebnisse von akuter und verzögerter Phase sind ergänzend in der angehängten Referenz enthalten [21]. Grundlage der Auswertung war die FAS-Population.</p> <p>Eine zusätzliche Darstellung der Multizyklusergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität, gemessen mit dem FLIE-Fragebogen“ war leider nicht möglich, da der Fragebogen ausschließlich in Zyklus 1 erhoben wurde.</p> <p><b>Tabelle 6: NETU-08-18, Endpunkt „Kein Erbrechen“ - Ergebnisse der Multizyklusanalyse (Gesamtphase)</b></p> <table border="1" data-bbox="277 1217 1155 1353"> <tr> <td data-bbox="277 1217 432 1302"></td> <td data-bbox="432 1217 669 1302">NEPA + Dexamethason</td> <td data-bbox="669 1217 907 1302">Palonosetron + Dexamethason</td> <td data-bbox="907 1217 1155 1302" rowspan="2">OR [95 % KI], p</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1302 432 1353"></td> <td colspan="2" data-bbox="432 1302 907 1353">Patienten ohne Erbrechen</td> </tr> </table>		NEPA + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason	OR [95 % KI], p		Patienten ohne Erbrechen		<p>Unabhängig von der formalen Einordnung dieser Chemotherapie empfehlen die Leitlinien auf Basis der zugrundeliegenden Evidenz übereinstimmend eine Dreifachkombination aus Serotonin-Rezeptorantagonist, Steroid und Neurokinin-1-Rezeptorantagonist, die damit der Empfehlung bei stark emetogener Chemotherapie entspricht. Die Patienten des Vergleichsarms erhielten für diese Chemotherapie somit keine angemessene antiemetogene Therapie. Zusammenfassend, auch unter Berücksichtigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen, ist die Studie NETU-08-18 für eine Ableitung eines Zusatznutzens bei mäßig emetogener Chemotherapie (Patientengruppe a) daher nicht geeignet.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie NETU-08-18 können aus o.g. Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>
	NEPA + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason	OR [95 % KI], p						
	Patienten ohne Erbrechen								

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<table border="1" data-bbox="277 528 1160 887"> <thead> <tr> <th></th> <th>n/N (%)</th> <th>n/N (%)</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zyklus 2</td> <td>543/635 (85,5%)</td> <td>480/651 (73,7%)</td> <td>2,09 [1,57; 2,77], p&lt;0,0001</td> </tr> <tr> <td>Zyklus 3</td> <td>528/598 (88,3%)</td> <td>468/606 (77,2%)</td> <td>2,27 [1,65; 3,12], p&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Zyklus 4</td> <td>481/551 (87,3%)</td> <td>445/560 (79,5%)</td> <td>1,83 [1,31; 2,55], p=0,0003</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="277 852 824 887">OR – Odds Ratio, KI – Konfidenzintervall</p> <p data-bbox="277 954 1160 1190">Wie die Multizyklusanalyse des Endpunkts „Kein Erbrechen“ in NETU-08-18 zeigt (Tabelle 6), ist der Anteil der Patienten ohne Erbrechen in den Zyklen 2-4 im NEPA-Arm (86-88%) konstant höher als im Palonosetron-Arm (74-80%). Obwohl die fortlaufend abnehmende Patientenzahl zu einer Verringerung der statistischen Power führt, ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen während allen untersuchten Chemotherapiezyklen statistisch signifikant.</p>				n/N (%)	n/N (%)		Zyklus 2	543/635 (85,5%)	480/651 (73,7%)	2,09 [1,57; 2,77], p<0,0001	Zyklus 3	528/598 (88,3%)	468/606 (77,2%)	2,27 [1,65; 3,12], p<0,001	Zyklus 4	481/551 (87,3%)	445/560 (79,5%)	1,83 [1,31; 2,55], p=0,0003	
	n/N (%)	n/N (%)																		
Zyklus 2	543/635 (85,5%)	480/651 (73,7%)	2,09 [1,57; 2,77], p<0,0001																	
Zyklus 3	528/598 (88,3%)	468/606 (77,2%)	2,27 [1,65; 3,12], p<0,001																	
Zyklus 4	481/551 (87,3%)	445/560 (79,5%)	1,83 [1,31; 2,55], p=0,0003																	

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p><b>Tabelle 7: NETU-08-18, Endpunkt "Keine Übelkeit" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse (Gesamtphase)</b></p> <table border="1" data-bbox="277 611 1155 1090"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th>NEPA + Dexamethason</th> <th>Palonosetron + Dexamethason</th> <th rowspan="3">OR [95 % KI], p</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Patienten ohne bedeutende Übelkeit<sup>1</sup></th> </tr> <tr> <th>n/N (%)</th> <th>n/N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zyklus 2</td> <td>353/635 (55,6%)</td> <td>312/651 (47,9%)</td> <td>1,37 [1,10; 1,71], p=0,0056</td> </tr> <tr> <td>Zyklus 3</td> <td>347/598 (58,0%)</td> <td>317/606 (52,3%)</td> <td>1,28 [1,02; 1,61], p=0,0366</td> </tr> <tr> <td>Zyklus 4</td> <td>320/551 (58,1%)</td> <td>300/560 (53,6%)</td> <td>1,22 [0,96; 1,55], p=0,1091</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="277 1106 1155 1222">1) "Keine Übelkeit" war definiert als Übelkeit von weniger als 5 mm auf der visuellen Analogskala (VAS). OR – Odds Ratio, KI – Konfidenzintervall</p> <p data-bbox="277 1294 1155 1382">Tabelle 7 zeigt den Anteil der Patienten in NETU-08-18, die im Verlauf der Zyklen 2-4 ohne Übelkeit waren (keine Übelkeit war hierbei definiert als Übelkeit von weniger als 5 mm auf der VAS). Konsis-</p>			NEPA + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason	OR [95 % KI], p	Patienten ohne bedeutende Übelkeit <sup>1</sup>		n/N (%)	n/N (%)	Zyklus 2	353/635 (55,6%)	312/651 (47,9%)	1,37 [1,10; 1,71], p=0,0056	Zyklus 3	347/598 (58,0%)	317/606 (52,3%)	1,28 [1,02; 1,61], p=0,0366	Zyklus 4	320/551 (58,1%)	300/560 (53,6%)	1,22 [0,96; 1,55], p=0,1091	Die Ergebnisse der Studie NETU-08-18 können aus o.g. Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.
	NEPA + Dexamethason		Palonosetron + Dexamethason	OR [95 % KI], p																		
	Patienten ohne bedeutende Übelkeit <sup>1</sup>																					
	n/N (%)	n/N (%)																				
Zyklus 2	353/635 (55,6%)	312/651 (47,9%)	1,37 [1,10; 1,71], p=0,0056																			
Zyklus 3	347/598 (58,0%)	317/606 (52,3%)	1,28 [1,02; 1,61], p=0,0366																			
Zyklus 4	320/551 (58,1%)	300/560 (53,6%)	1,22 [0,96; 1,55], p=0,1091																			

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tent zu den Ergebnissen des ersten Chemotherapiezyklus war der Anteil der Patienten ohne Übelkeit unter NEPA-Arm in allen Zyklen durchgehend höher als bei den Patienten, die mit Palonosetron behandelt wurden. Im Gegensatz zum ersten Zyklus war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in den Zyklen 2 und 3 statistisch signifikant. Einschließlich des ersten Zyklus (im Nutzen-dossier dargestellt) waren in der Multizyklusanalyse 50-58% der Patienten im NEPA-Arm ohne Übelkeit, während unter Palonosetron 47-54% der Patienten ohne Übelkeit blieben. Die Ergebnisse der Multizyklusanalyse sind somit konsistent zu den Ergebnissen des ersten Zyklus und deuten auf eine Überlegenheit von NEPA gegenüber der zVT Palonosetron hin.</p>	

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
<p><b>Tabelle 8: NETU-08-18, Endpunkt "Maximale Intensität der Übelkeit" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse (Gesamtphase)</b></p> <table border="1" data-bbox="277 608 1155 1054"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="2">NEPA + Dexamethason</th> <th colspan="2">Palonosetron + Dexamethason</th> <th rowspan="3">MWD [SE], p</th> </tr> <tr> <th colspan="4">Maximale Intensität der Übelkeit</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>MW [SD]</th> <th>N</th> <th>MW [SD]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zyklus 2</td> <td>635</td> <td>14,3 [21,91]</td> <td>651</td> <td>19,7 [27,08]</td> <td>-5,4 [1,38], p=0,002</td> </tr> <tr> <td>Zyklus 3</td> <td>598</td> <td>13,9 [21,59]</td> <td>606</td> <td>18,3 [26,78]</td> <td>-4,5 [1,40], p=0,009</td> </tr> <tr> <td>Zyklus 4</td> <td>551</td> <td>13,0 [20,94]</td> <td>560</td> <td>16,2 [24,14]</td> <td>-3,2 [1,36], p=0,018</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="277 1054 1155 1222">Die maximale Intensität der Übelkeit ist in mm VAS (visuelle Analogskala) angegeben. MW – Mittelwert, MWD – Mittelwertsdifferenz, SD – Standardabweichung, SE – Standardfehler</p> <p data-bbox="277 1289 1155 1386">Die obenstehende Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse der Multizyklusanalyse für den Endpunkt „Maximale Intensität der Übelkeit“ in der Studie NETU-08-18. Dieser Endpunkt wurde post-hoc und als</p>			NEPA + Dexamethason		Palonosetron + Dexamethason		MWD [SE], p	Maximale Intensität der Übelkeit				N	MW [SD]	N	MW [SD]	Zyklus 2	635	14,3 [21,91]	651	19,7 [27,08]	-5,4 [1,38], p=0,002	Zyklus 3	598	13,9 [21,59]	606	18,3 [26,78]	-4,5 [1,40], p=0,009	Zyklus 4	551	13,0 [20,94]	560	16,2 [24,14]	-3,2 [1,36], p=0,018	Die Ergebnisse der Studie NETU-08-18 können aus o.g. Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.
	NEPA + Dexamethason		Palonosetron + Dexamethason		MWD [SE], p																													
	Maximale Intensität der Übelkeit																																	
	N	MW [SD]	N	MW [SD]																														
Zyklus 2	635	14,3 [21,91]	651	19,7 [27,08]	-5,4 [1,38], p=0,002																													
Zyklus 3	598	13,9 [21,59]	606	18,3 [26,78]	-4,5 [1,40], p=0,009																													
Zyklus 4	551	13,0 [20,94]	560	16,2 [24,14]	-3,2 [1,36], p=0,018																													

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Reaktion auf das entsprechenden Kommentar des IQWiG in der Dossierbewertung (S. 44) ausgewertet.</p> <p>Die maximale Intensität der Übelkeit war in allen untersuchten Chemotherapiezyklen in der Gesamtphase im NEPA-Arm niedriger als im Palonosetron-Arm. Die Mittelwertsdifferenz (NEPA - Palonosetron) reichte hierbei in den Zyklen 1-4 (die Ergebnisse von Zyklus 1 sind im Dossier dargestellt) von -3,2 bis -5,4 mm VAS. In allen untersuchten Zyklen war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant. Insgesamt bestätigt die Analyse der maximalen Intensität der Übelkeit (d.h. auf Grundlage von stetigen Daten) damit die Ergebnisse der Endpunkte „Keine bedeutende Übelkeit“ und „Keine Übelkeit“.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich damit unter Berücksichtigung sämtlicher im Dossier und im Rahmen dieser Stellungnahme präsentierten Daten eine bedeutsame und klinisch relevante Vermeidung der schwerwiegenden Symptome „Erbrechen“ (erkennbar an der klinisch relevanten Verbesserung der Endpunkte "Vollständiges Ansprechen" und "Kein Erbrechen") und „Übelkeit“ (erkennbar an der klinisch relevanten Verbesserung der Endpunkte „Keine bedeutende Übelkeit“, „Maximale Intensität der Übelkeit“ und der zumindest numerischen Überlegenheit im Endpunkt „Keine Übelkeit“). Diese Verbesserung ist mit einer spürbaren Linderung der Erkrankung gleichzusetzen. Gleichzeitig führt NEPA zu einer klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Netupitant/Palonosetron zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie lagen keine relevanten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>



Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fragebogen) im Vergleich zur zVT.</p> <p>Insgesamt ist daher in Anwendungsgebiet A (CINV nach moderat emetogener Chemotherapie) von einem Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von NEPA auszugehen.</p>	
S. 42	<p><u>Aussage des IQWiG</u></p> <p><i>„Die Endpunkte Gesamtmortalität, SUE, Abbruch wegen UE sowie Diarrhö wurden bis zu 21 Tagen nach Behandlungsende erhoben. Es liegen keine Angaben zu fehlenden Werten, beispielsweise durch Studien- und Therapieabbrecher, in der interessierenden Teilpopulation vor. In der gesamten Studienpopulation brachen ca. 6 % der Teilnehmer die Behandlung vorzeitig ab. In der für die Bewertung relevanten Teilpopulation der Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie kann dieser Anteil jedoch deutlich höher und ggf. auch differenziell zwischen den Therapiearmen sein. Angaben dazu liegen nicht vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte mit hoch bewertet.“</i></p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Während der Studie NETU-10-29 brachen in der HEC-Subgruppe 6,8% der Patienten unter NEPA und 7,7% der Patienten unter Aprepitant+Palonosetron die Therapie nach der Randomisierung oder während eines geplanten Chemotherapiezyklus ab [22]. Die Rate der Therapieabbrecher in der HEC-Subgruppe ist damit nicht wesentlich unterschiedlich zur Rate in der Gesamtstudienpopulation</p>	<p>Die Angaben zum Verzerrungspotenzial werden zur Kenntnis genommen. Insgesamt ergibt sich in der Patientengruppe b) in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.</p>

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und ist insbesondere auch nicht differenziell zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Alle fehlenden Informationen, die in der Konsequenz für die Endpunkte „Gesamt mortalität“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“ zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials durch das IQWiG geführt haben, liegen somit vor und lassen keinen Grund für eine relevante Verzerrung der Ergebnisse erkennen. Es ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential für die genannten Endpunkte auszugehen.</p>	
S. 42	<p><u>Aussage des IQWiG</u></p> <p><i>„Der Endpunkt Erbrechen wurde mittels Tagebüchern erhoben, die von den Patienten auszufüllen waren. Fehlende Werte wurden als Nichtansprechen gewertet. Es gibt keine Angaben zur Rücklaufquote und wie lange die Patienten unter Beobachtung standen. Daher ergibt sich für den Endpunkt Erbrechen ein hohes Verzerrungspotenzial.“</i></p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Nach Informationen von Helsinn Healthcare SA, dem verantwortlichen Sponsor der Studie NETU-10-29, gab es keine fehlenden Patiententagebücher. Die Rücklaufquote beträgt demnach 100 %.</p> <p>Wie bereits in der Operationalisierung des Endpunkts „Vollständi-</p>	<p>Die Angaben zum Verzerrungspotenzial werden zur Kenntnis genommen. Insgesamt ergibt sich in der Patientengruppe b) in der Endpunktkategorie Morbidität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.</p>

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ges Ansprechen“ in Tabelle 4-13 von Modul 4B ausgeführt, wurden den Patienten die Patiententagebücher an Tag 1 ausgehändigt und während der Studienuntersuchung 4, d.h. an Tag 6 wieder eingesammelt. Daraus ergibt sich als Zeitraum, in dem die Patienten unter Beobachtung standen, eine Dauer von 120 Stunden.</p> <p>Alle fehlenden oder vermeintlich fehlenden Informationen, die in der Konsequenz für den Endpunkt „Kein Erbrechen“ zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials durch das IQWiG geführt haben, liegen somit vor und lassen keinen Grund für eine relevante Verzerrung der Ergebnisse erkennen. Es ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential für den Endpunkt „Kein Erbrechen“ auszugehen.</p>	
S. 45	<p><u>Aussage des IQWiG</u></p> <p><i>„Der pU stellt in seinem Dossier für die relevante Teilpopulation [HEC-Subgruppe in NETU-10-29] keine UE von speziellem Interesse dar. Für SUE und Abbruch wegen UE lagen im Dossier des pU keine Informationen zu häufigen Ereignissen in der relevanten Teilpopulation vor. Auch Informationen zu den einzelnen PTs für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE, aus denen man die häufigsten UE hätte berechnen können, lagen nicht vor.“</i></p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Die Aufteilung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach System-Organ-Klasse (<i>system organ class, SOC</i>) und bevor-</p>	Die Angaben zu schwerwiegenen unerwünschten Ereignissen so-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p>zugter Bezeichnung (<i>preferred term</i>, PT) für die HEC-Subgruppe in NETU-10-29 ist in Tabelle 9 dargestellt. In keinem der betrachteten PT ergab sich ein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Grundlage der Auswertung war die Sicherheitspopulation.</p> <p><b>Tabelle 9: NETU-10-29 (HEC-Subgruppe), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die über die gesamte Studiendauer bei mehr als 2 Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten waren, aufgeteilt nach SOC und PT</b></p> <table border="1" data-bbox="275 900 1160 1390"> <thead> <tr> <th></th> <th>NEPA + Dexamethason</th> <th>Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>75</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td><b>MedDRA SOC</b> PT</td> <td>Patienten mit min. einem SUE, n (%)</td> <td>Patienten mit min. einem SUE, n (%)</td> </tr> <tr> <td><b>Störungen des Bluts und des lymphatischen Systems</b></td> <td><b>2 (2,7)</b></td> <td><b>2 (8,0)</b></td> </tr> <tr> <td>Anämie</td> <td>1 (1,3)</td> <td>2 (8,0)</td> </tr> <tr> <td><b>Gastrointestinale Störungen</b></td> <td><b>4 (5,3)</b></td> <td><b>1 (4,0)</b></td> </tr> <tr> <td>Erbrechen</td> <td>2 (2,7)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		NEPA + Dexamethason	Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason	N	75	25	<b>MedDRA SOC</b> PT	Patienten mit min. einem SUE, n (%)	Patienten mit min. einem SUE, n (%)	<b>Störungen des Bluts und des lymphatischen Systems</b>	<b>2 (2,7)</b>	<b>2 (8,0)</b>	Anämie	1 (1,3)	2 (8,0)	<b>Gastrointestinale Störungen</b>	<b>4 (5,3)</b>	<b>1 (4,0)</b>	Erbrechen	2 (2,7)	0	<p>wie Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse werden zur Kenntnis genommen. Für die Bewertung wird Diarrhö als Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse betrachtet.</p>
	NEPA + Dexamethason	Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason																					
N	75	25																					
<b>MedDRA SOC</b> PT	Patienten mit min. einem SUE, n (%)	Patienten mit min. einem SUE, n (%)																					
<b>Störungen des Bluts und des lymphatischen Systems</b>	<b>2 (2,7)</b>	<b>2 (8,0)</b>																					
Anämie	1 (1,3)	2 (8,0)																					
<b>Gastrointestinale Störungen</b>	<b>4 (5,3)</b>	<b>1 (4,0)</b>																					
Erbrechen	2 (2,7)	0																					

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<table border="1"> <tr> <td><b>Generelle Störungen und Beschwerden am Anwendungs-ort</b></td> <td><b>2 (2,7)</b></td> <td><b>0</b></td> </tr> <tr> <td><b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b></td> <td><b>2 (2,7)</b></td> <td><b>1 (4,0)</b></td> </tr> <tr> <td><b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b></td> <td><b>3 (4,0)</b></td> <td><b>1 (4,0)</b></td> </tr> <tr> <td><b>Störungen der Niere und der Harnwege</b></td> <td><b>1 (1,3)</b></td> <td><b>2 (8,0)</b></td> </tr> <tr> <td>Nierenversagen</td> <td><b>1 (1,3)</b></td> <td><b>2 (8,0)</b></td> </tr> </table> <p>Dargestellt sind nur solche SOC und PT, die bei mehr als 2 Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten waren. Die vollständige Darstellung der Aufteilung der SUE nach SOC und PT ist der Stellungnahme angehängt [23].</p> <p>SUE – schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, SOC – System-Organ-Klasse (<i>system organ class</i>), PT – Bevorzugte Bezeichnung (<i>preferred term</i>)</p>	<b>Generelle Störungen und Beschwerden am Anwendungs-ort</b>	<b>2 (2,7)</b>	<b>0</b>	<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>2 (2,7)</b>	<b>1 (4,0)</b>	<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	<b>3 (4,0)</b>	<b>1 (4,0)</b>	<b>Störungen der Niere und der Harnwege</b>	<b>1 (1,3)</b>	<b>2 (8,0)</b>	Nierenversagen	<b>1 (1,3)</b>	<b>2 (8,0)</b>	<p>Zudem wurden für die HEC-Subgruppe der Studie NETU-10-29 auch die Therapieabbrüche wegen UE nach SOC und PT analysiert. Diese Analyse ergab, dass bei den insgesamt 11 Patienten (7</p>	<p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.</p>
<b>Generelle Störungen und Beschwerden am Anwendungs-ort</b>	<b>2 (2,7)</b>	<b>0</b>																
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>2 (2,7)</b>	<b>1 (4,0)</b>																
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	<b>3 (4,0)</b>	<b>1 (4,0)</b>																
<b>Störungen der Niere und der Harnwege</b>	<b>1 (1,3)</b>	<b>2 (8,0)</b>																
Nierenversagen	<b>1 (1,3)</b>	<b>2 (8,0)</b>																

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unter NEPA, 4 unter Aprepitant+Palonosetron), die in der gesamten Studienphase wegen eines UE die Therapie mit der Studienmedikation abbrechen, kein PT bei mehr als einem Patienten in jedem Studienarm beobachtet wurde [24]. Die am häufigsten beobachteten SOC waren „Gastrointestinale Beschwerden“ (2 Patienten unter NEPA, 1 Patient Aprepitant+Palonosetron) und „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ (2 Patienten unter NEPA, 1 Patient Aprepitant+Palonosetron). Es sind somit auch in der Betrachtung der Therapieabbrüche wegen UE keine relevanten Unterschiede in Bezug auf spezifische UE zu beobachten.</p>	<p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.</p>
S. 45	<p><u>Aussage des IQWiG</u> „Vorgelegte Analysen</p> <p><i>Die in Modul 4 B dargestellten Ergebnisse beruhen teilweise auf vom pU post hoc berechneten Analysen. Für diese lagen die originalen Quelldokumente nicht vor.“</i></p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Die genannten Quelldokumente wurden dem G-BA mit den Antworten auf die Nachforderungen fehlender Unterlagen (gemäß 5. Kapitel, § 17 Abs. 1 VerfO) vom 17.08.2015 und vom 02.09.2015 vollständig übermittelt.</p> <p>Die Quelldokumente enthalten zudem keine wesentlichen über die Darstellung der Post-Hoc-Analysen im Dossier hinausgehenden</p>	<p>Die Dokumente werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung.</p>

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Informationen.	
S. 45	<p><u>Aussage des IQWiG</u></p> <p><i>„Als zusätzliche Operationalisierungen stellt der pU in Modul 4 B auch UE mit Beziehung zur Studienmedikation und UE schwerer Intensität dar. Diese beiden Operationalisierungen sind nicht relevant. Die Einschätzung der Beziehung zur Studienmedikation erfolgt durch den Studienarzt und lässt keine Aussagen zur Kausalität der UE zu. Der Schweregrad der UE wird durch die Auswertungen der SUE abgebildet.“</i></p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Die Darstellung der schweren unerwünschten Ereignisse erfolgte aufgrund der Vorgaben des G-BA. Dieser hatte im Beratungsgespräch die Auswertung der unerwünschten Ereignisse nach Schweregrad vorgegeben [8].</p> <p>Wichtig festzuhalten ist auch, dass die Auswertung der SUE den Schweregrad eines UE nicht vollständig wiedergibt. SUE sind allgemein definiert als jegliche Ereignisse, die eine bedeutende Gefährdung, Kontraindikation, Nebenwirkung oder Vorsichtsmaßnahme bedeuteten, die entweder zum Tod führen, lebensbedrohlich sind, eine stationäre Aufnahme notwendig machen, zu anhaltender</p>	Einschätzungen des Studienarztes, wie kausale Beziehungen zur Studienmedikation, und Schweregrad werden für die Bewertung nicht herangezogen.

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behinderung oder Einschränkung des Patienten führen, ein Geburtsfehler sind oder die nach Einschätzung des Prüfarztes den Patienten gefährden oder eine medizinische oder chirurgische Intervention nötig machen.</p> <p>Im Gegensatz dazu beschreibt die Klassifizierung eines UE als schweres UE die Intensität dieses Ereignisses (Bsp.: leichte, moderate, schwere Kopfschmerzen).</p> <p>Die Einteilung als schweres UE schließt hierbei die Beurteilung als SUE nicht aus und umgekehrt schließt auch die Bewertung als SUE nicht aus, dass gleichzeitig ein schweres UE vorliegt. Eine vollständige Beschreibung des Schweregrads der UE erfordert daher die gemeinsame Darstellung von SUE und schweren UE.</p>	
S. 44f	<p><u>Aussage des IQWiG</u></p> <p><i>„UE wurden in der Studie NETU-10-29 von Tag 1 bis Tag 21 nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben. Die PTs Erbrechen und Übelkeit wurden in den ersten 5 Tagen eines Chemotherapiezyklus nicht als UE erhoben. Dies ist nachvollziehbar, da Erbrechen und Übelkeit in den ersten 5 Tagen jedes Zyklus als separate Endpunkte erfasst sind. Aus den Auswertungen zu UE über den gesamten Beobachtungszeitraum hat der pU jedoch auch diejenigen Ereignisse zu den PTs Erbrechen und Übelkeit ausgeschlossen, die in den Tagen 6 bis 21 aufgetreten sind, jedoch nur für die relevante Teilpopulation. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar.</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben



Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Somit bleibt für diese Population unklar, in welchem Umfang diese PTs in die Endpunkte UE, SUE und Abbruch wegen UE hätten eingehen müssen. Für die Gesamtpopulation werden die Ergebnisse zu Nebenwirkungen im Dossier jedoch sowohl mit als auch ohne die PTs Erbrechen und Übelkeit dargestellt. Da anhand dieser Ergebnisse abgeschätzt werden kann, dass nur wenige Ereignisse mit den PTs Erbrechen und Übelkeit erfasst wurden und somit kein großer Informationsverlust besteht, können die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation in der vorliegenden Auswertung herangezogen werden.“</i></p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Es sei an dieser Stelle zunächst darauf hingewiesen, dass die Auswertung der UE unter Ausschluss der PT „Erbrechen“ und „Übelkeit“ auf expliziten Wunsch des G-BA vorgenommen wurde. Der G-BA hatte hierzu im Beratungsgespräch zu NEPA ausgeführt, dass „<i>bezüglich der Auswertung der unerwünschten Ereignisse [...] zu berücksichtigen [sei], dass die Wirksamkeitseindpunkte, insbesondere Übelkeit und Erbrechen, nicht miteinbezogen werden.</i>“ [8]</p> <p>Wie die Auswertung der Gesamtstudienpopulation in NETU-10-29 zeigt, beträgt der Unterschied zwischen den Patienten mit mindestens einem UE unter Einschluss der PT „Übelkeit“ und „Erbrechen“ und der Patienten mit mindestens einem UE exklusive der genannten PT lediglich 2 Patienten (bei einer Gesamtzahl von 412 Patienten in der Studie). Der Einschätzung des IQWiG, dass in der HEC-</p>	<p>sich keine Konsequenzen für die Bewertung.</p>

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Population kein relevanter Einfluss durch den Ausschluss der PT zu erwarten ist, wird daher grundsätzlich gefolgt.	
S. 33	<p><u>Aussage des IQWiG</u></p> <p><i>„Der pU legt als Intervention Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason fest. Entgegen der Angaben des pU muss Netupitant/Palonosetron laut Fachinformation jedoch nicht zwingend in Kombination mit Dexamethason gegeben werden. Daher ist es ausreichend, die Intervention auf Netupitant/Palonosetron einzuschränken.“</i></p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Die Aufnahme der Dexamethason-Behandlung in das Einschlusskriterium zur Intervention im Nutzendossier war nicht durch die Angaben in der Fachinformation von NEPA begründet, sondern erfolgte wie in Abschnitt 3.1 des Dossiers dargestellt aufgrund der Annahme von Dexamethason als einer Basistherapie zur Prävention der CINV, wodurch sie auch für die Anwendung in Kombination mit NEPA relevant sein sollte.</p> <p>Unabhängig davon wurde die Informationsbeschaffung in beiden Anwendungsgebieten dahingehend überprüft, ob ein Ausschluss von Studien anhand des Ausschlusskriteriums A2 („Prüfintervention nicht definiert“) stattgefunden hatte. Wie anhand der Informationen in den entsprechenden Abschnitten des Nutzendossiers (4.3.1.1, Anhang D) ersichtlich ist, wurde keine der Studien anhand des Kri-</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Da keine zusätzlich relevanten Studien identifiziert wurden, ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung.

Stellungnehmer: RIEMSER Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	teriums A2 ausgeschlossen. Die Aufnahme der Dexamethason-Behandlung in das Einschlusskriterium E2 hatte somit keine Auswirkung auf die Selektion der Studien und damit auch nicht auf die Nutzenbewertung.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

Neben den untenstehend angegebenen Referenzen wurden auch das Nutzendossier von NEPA (Akynzeo®) und die dort zitierten Studienberichte zur Zulassung von NEPA als Quellen herangezogen. Aufgrund der Größe der entsprechenden Dateien und der Tatsache, dass die genannten Dokumente dem G-BA bereits vorliegen, wurde auf eine erneute Übersendung verzichtet.

Aus dem folgenden Literaturverzeichnis handelt es sich bei den Referenzen **20-24** um Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse. Riemser bittet um entsprechende Berücksichtigung dieser Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse im Stellungnahmeverfahren. Die entsprechenden Volltexte der betroffenen Referenzen sind zusätzlich mit dem Kürzel "\_BG" gekennzeichnet.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015): Netupitant/Palonosetron - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung, Auftrag A15-28. [Zugriff: 16.11.2015]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-28\\_Netupitant-Palonosetron\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-28_Netupitant-Palonosetron_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. Bender CM, McDaniel RW, Murphy-Ende K, Pickett M, Rittenberg CN, Rogers MP, et al. (2002): Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clinical journal of oncology nursing*; 6(2):94-102.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2011): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ticagrelor. [Zugriff: 20.11.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1828/2011-12-15\\_AM-RL-XII\\_Ticagrelor\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1828/2011-12-15_AM-RL-XII_Ticagrelor_TrG.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib. [Zugriff: 20.11.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3424/2015-11-05\\_AM-TL-XII\\_Afatinib\\_2015-05-15-D-163\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3424/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163_TrG.pdf).
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015): Allgemeine Methoden Version 4.2. [Zugriff: 22.04.2015]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).
6. National Comprehensive Cancer Network (2015): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Antiemesis. [Zugriff: 14.04.2015]. URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf).
7. Multinational Association of Supportive Care in Cancer, European Society for Medical Oncology (2013): MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2013. [Zugriff: 17.01.2013]. URL: [http://www.mascc.org/assets/documents/mascc\\_guidelines\\_english\\_2013.pdf](http://www.mascc.org/assets/documents/mascc_guidelines_english_2013.pdf).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-054 und Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Schreiben vom 11.11.2013
9. European Medicines Agency (2015): Assessment report - Akynzeo. International non-proprietary name: netupitant/palonosetron - Procedure No. EMEA/H/C/003728/0000. [Zugriff: 18.11.2015]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003728/WC500188434.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003728/WC500188434.pdf).
10. RIEMSER Pharma GmbH (2015): Akynzeo® 300 mg / 0,5 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Juni 2015 [Zugriff: 16.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

11. AbZ Pharma GmbH (2004): Dexa-CT 4 mg Tabletten / 8 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2015 [Zugriff: 16.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Aapro M, Fabi A, Nole F, Medici M, Steger G, Bachmann C, et al. (2010): Double-blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*; 21(5):1083-8.
13. European Medicines Agency (2006): Guideline on non-clinical and clinical development of medicinal products for the prevention of nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy. [Zugriff: 19.11.2015]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/12/WC500017746.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017746.pdf).
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin/Metformin. [Zugriff: 25.11.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02\\_AM-RL-XII\\_Saxagliptin%20Metformin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf).
15. Novartis Pharma (1990): Zofran®; Fachinformation. Stand: September 2015 [Zugriff: 16.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. medac (1983): Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac; Fachinformation. Stand: Januar 2014 [Zugriff: 03.12.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) (2012): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. [Zugriff: 04.12.2015]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL\\_I\\_S3\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_I_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf).
18. Novartis Pharma (1993): Navoban® 5 mg/5 ml, Navoban® 5 mg; Fachinformation. Stand: Februar 2008. [Zugriff: 16.11.2015]. URL: [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de).
19. Roche (1997): Kevatriel® Filmtabletten 2 mg; Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 16.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Helsinn Healthcare SA (2015): NETU-10-29 (HEC-Subgruppe): Ergebnisse der Multizyklusanalyse. VERTRAULICH.
21. Helsinn Healthcare SA (2015): NETU-08-18: Ergebnisse der Multizyklusanalyse. VERTRAULICH.
22. Helsinn Healthcare SA (2015): NETU-10-29 (HEC-Subgruppe): Analyse der Therapieabbrecher. VERTRAULICH.
23. Helsinn Healthcare SA (2015): NETU-10-29 (HEC-Subgruppe): Aufteilung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach System-Organ-Klasse und bevorzugter Bezeichnung. VERTRAULICH.
24. Helsinn Healthcare SA (2015): NETU-10-29 (HEC-Subgruppe): Aufteilung der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nach System-Organ-Klasse und bevorzugter Bezeichnung. VERTRAULICH.

## 5.2 Stellungnahme des Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V.

Datum	04.12.2015
Stellungnahme zu	Netupitant/Palonosetron
Stellungnahme von	<i>Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V.</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>IQWiG:</b></p> <p>„Die Studie (Aapro et al., Anm. der Red.) ist zur Ableitung des Zusatznutzens von Netupitant/Palonosetron ungeeignet, da die Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entspricht: In die Studie NETU-08-18<sup>33</sup> wurden Patienten eingeschlossen, die eine Kombinationschemotherapie aus Cyclophosphamid + Doxorubicin oder Cyclophosphamid + Epirubicin erhielten. Eine derartige Chemotherapie wird in aktuellen Leitlinien als hoch emetogen eingestuft. Darüber hinaus erhielten die Patienten der Vergleichsgruppe nicht die für sie empfohlene Therapie. Im Vergleichsarm der Studie wurde eine Zweifachkombination aus Serotonin-Antagonist und Dexamethason als Vergleichstherapie eingesetzt. In aktuellen Leitlinien wird für die in der Studie verabreichte Chemotherapie jedoch eine Dreifachkombination aus Serotonin-Rezeptorantagonist, Steroid und Neurokinin-1-Rezeptorantagonist empfohlen.“</p> <p><b>Stellungnahme</b></p> <p>In den aktuellen MASCC-Leitlinien wird Cyclophosphamid + Doxorubicin oder Cyclophosphamid + Epirubicin (AC) nach wie vor als moderat emetogen ein-</p>	<p>In die Studie NETU-08-18 wurden Patienten eingeschlossen, die eine Kombinationschemotherapie aus Cyclophosphamid + Doxorubicin oder Cyclophosphamid + Epirubicin erhielten. In aktuellen Leitlinien besteht</p>

<sup>33</sup> Aapro M., Rugo H, Rossi G et al. Ann Oncol 2014;25 1328–33



Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gestuft, allerdings in einer eigenen Kategorie, die AC eine Sonderstellung zwischen MEC und HEC zubilligt. Zur antiemetischen Behandlung dieser Sondergruppe wird in den aktuellen Leitlinien eine Dreifachkombination aus Serotonin-Rezeptorantagonist, Steroid und Neurokinin-1-Rezeptorantagonist empfohlen<sup>34</sup>.</p> <p>Allerdings: Zum Zeitpunkt des Studienbeginns im Jahr 2008 gab es diese Sonderklasse nicht. Die Einzelsubstanzen (Anthrazykline und Cyclophosphamid &lt; 1500 mg/m<sup>2</sup>) waren seinerzeit jeweils als moderat emetogen klassifiziert<sup>35</sup>. Die in der Studie verwendete Zweifachkombination aus einem Setron plus Dexamethason war damals die antiemetischer Standardprophylaxe für Patienten unter MEC und wurde zu Recht vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt. Der Hinweis des IQWiG, dass die Patienten der Vergleichsgruppe nicht die für sie empfohlene Therapie erhielten, ist also im Hinblick auf den Studienzeitraum nicht richtig.</p> <p>Da in der Studie geklärt werden sollte, ob das seinerzeit unbefriedigende antiemetische Outcome der Patienten durch die zusätzliche Gabe eines NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten (hier Netupitant) verbessert werden kann, wurde für die Beantwortung dieser Fragestellung in der Behandlungsgruppe eine Dreifach-</p>	<p>keine Übereinstimmung hinsichtlich der Einstufung dieser Kombinationen (Cyclophosphamid + Anthrazyklin) als mäßig oder stark emetogene Therapie. So wird diese Kombination in der ASCO-Leitlinie als stark emetogen, in der MASCC/ESMO-Leitlinie als mäßig emetogen, jedoch mit einer Empfehlung für die Dreifachtherapie, eingeordnet.</p> <p>Unabhängig von der formalen Einordnung dieser Chemotherapie empfehlen die Leitlinien auf Basis der zugrundeliegenden Evidenz übereinstimmend eine Dreifachkombination aus Serotonin-Rezeptorantagonist, Steroid und Neurokinin-1-Rezeptorantagonist, die damit der Empfehlung bei stark emetogener Chemotherapie entspricht. Die Patienten des Vergleichsarms erhielten für diese Chemotherapie somit keine angemessene antiemetogene Therapie. Zusammenfassend, auch unter Berücksichtigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen, ist die Studie NETU-08-18 für eine Ableitung eines Zusatznutzens bei mäßig emetogener Chemotherapie (Patientengruppe a) daher nicht geeignet.</p>

<sup>34</sup> Roila F et al. Ann Oncol. 2010;21(Suppl 5): v232-43.

<sup>35</sup> Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J et al. Ann Oncol 2006; 17: 20–28.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kombination (Akynzeo plus Dexamethason) gewählt.</p> <p><b>IQWIG:</b></p> <p>„[...] Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für mäßig emetogene Chemotherapie nicht adäquat, da Dexamethason nur an Tag 1 der Chemotherapie gegeben werden durfte.“</p> <p><b>Stellungnahme</b></p> <p>Dem G-BA zufolge soll die antiemetische Prävention nach Tag 1 mit einem Setron und/oder Dexamethason fortgeführt werden; laut aktuellen Leitlinien solle Dexamethason auch an den Tagen 2 und 3 gegeben werden<sup>34</sup>. Laut G-BA gilt dies allerdings nur dann, wenn ein anderes Setron als Palonosetron eingesetzt wurde, und auch dann nicht notwendigerweise, sondern „gegebenenfalls“ bzw. „erforderlichenfalls“. Die aktuellen Empfehlungen des NCCN<sup>36</sup> geben für MEC-Regime an Folgetagen ein Setron oder Dex oder einen NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten vor. Den Empfehlungen zufolge ist durch den Einsatz von Palonosetron mit seiner verlängerten Wirkung bis in die verzögerte Phase hinein die Abdeckung an Folgetagen gegeben.</p> <p>Pharmakologisch erscheint die Gabe eines Setrons an Folgetagen der CTx</p>	<p>Da das Anwendungsgebiet die Prävention von akuter als auch verzögerter Übelkeit und Erbrechen umfasst, ist die Fortführung der Prävention über Tag 1 der Chemotherapie hinaus angezeigt. Hierfür kommt, den Leitlinienempfehlungen als auch der Zulassung der Serotonin-Antagonisten entsprechend, einerseits die Fortführung des Serotonin-Antagonisten in Betracht, ggf. in Kombination mit Dexamethason. Diese Option entfällt für Palonosetron, das laut Zulassung nur an Tag 1 gegeben wird. Unter Berücksichtigung der verschiedenen Angaben zur Dauer der Anwendung der Serotonin-Antagonisten in der jeweiligen Fachinformation, kann die Dauer der Fortführung des Serotonin-Antagonisten über Tag 1 hinaus unterschiedlich ausfallen. Die Angaben der jeweiligen Fachinformation sind daher zu beachten. Andererseits ist die Fortführung einer Dexamethason-Monotherapie eine durchweg in den Leitlinien empfohlene sowie durch entsprechende Evidenz gestützte Pro-</p>

<sup>36</sup> Ettinger et al. National comprehensive cancer network: antiemesis. Clinical Practice Guidelines in Oncology. 1st ed. Jenkintown: NCCN; 2013.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ohnehin wenig sinnvoll, da es nur die akute Phase der CINV (bis 24 h nach Chemotherapie) abdeckt. Im Falle von Palonosetron mit der langen Halbwertszeit und Rezeptorbindung ist ohne hin keine Mehrfachgabe indiziert<sup>37</sup>.</p>			<p>phylaxe zur Verhinderung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen infolge einer mäßig emetogenen Chemotherapie. Daher ist bei einem Behandlungsregime, in dem der Serotonin-Antagonist nur an Tag 1 gegeben wird, die Fortsetzung der Prophylaxe mit einer Dexamethason-Monotherapie angezeigt.</p>
Chemotherapie-Regime	Akute Emesis (< 24 h)	Verzögerte Emesis (> 24 h)	
hoch emetogen (> 90 %) AC-basierte Chemotherapie	5-HT <sub>3</sub> -RA + Dexamethason + Aprepitant an Tag 1 + 2 (oder Fosaprepitant nur an Tag 1)	Dexamethason über 3 Tage + Aprepitant über 2 Tage	
moderat emetogen (30–90 %)	5-HT <sub>3</sub> -RA (bevorzugt Palonosetron) + Dexamethason	Dexamethason oder alternativ 5-HT <sub>3</sub> -RA (falls Palonosetron nicht an Tag 1 gegeben wurde) über 3 Tage	
gering emetogen (0–30 %)	Monotherapie mit Dexamethason	keine Behandlung	
minimal emetogen (< 10 %)	keine Behandlung	keine Behandlung	
<p>Prophylaxe von CINV<sup>38</sup></p>			

<sup>37</sup> Fachinformation Aloxi®, Stand April 2014

<sup>38</sup> Jordan K et al. Eur J Pharmacol. 2014;722:197-202.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Antiemese bei hoch emetogener Chemotherapie</b></p> <p><b>IQWiG</b></p> <p>„[...] Der pU legt Auswertungen des 1. Chemotherapiezyklus und Auswertungen über die gesamte Studiendauer vor. Da Patienten mehrere Chemotherapiezyklen erhalten, ist für die Nutzenbewertung insbesondere relevant, ob ein antiemetogener Effekt über mehrere Chemotherapiezyklen bestehen bleibt. Daher wurden vorrangig die Ergebnisse für die gesamte Studiendauer für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die alleinige Betrachtung von Ergebnissen zum 1. Chemotherapiezyklus wurde für die Bewertung des Zusatznutzens jedoch nicht als ausreichend angesehen.“</p> <p>und</p> <p>„Der pU beschreibt in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2) pauschal, dass die Studienpopulation überwiegend weiß sei und daher aus physiologischer/genetischer Sicht eine vollständige Übertragbarkeit gegeben sei. Da Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums in der Studie NETU-10-29 innerhalb enger Grenzen vorgegeben war, könnten nur sehr geringe Variationen zwischen den an der Studie beteiligten Ländern bestehen. Zudem würden die verwendeten Chemotherapeutika auch in Deutschland üblicherweise eingesetzt. Der pU führt jedoch keine Quellen an, anhand derer sich diese Aussagen überprüfen ließen.“</p> <p><b>Stellungnahme</b></p>	<p>Für den Endpunkt Erbrechen lagen nur Ergebnisse für den ersten Chemotherapiezyklus vor. Da Patienten in der Studie eine variable An-</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es liegen Daten auch für weitere Chemotherapiezyklen (n=6) vor, die im Gutachten des IQWiG nicht enthalten sind. Diese Daten belegen eine wirksame antiemetische Kontrolle mit Akynzeo über alle 6 Chemotherapiezyklen<sup>39</sup>. Die Studiendaten sind auch für die deutsche Versorgungsrealität relevant, da deutsche Zentren an der Studie beteiligt waren. Es wurden Chemotherapieprotokolle verwendet, die nationalen Leitlinien und Empfehlungen entsprechen<sup>40 41 42 43</sup> 44.</p> <p>In der Studie hatten 413 Chemotherapie-naive Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren folgende antiemetische Medikation erhalten: An Tag 1: Akynzeo (300 mg Netupitant / 0,50 mg Palonosetron) oder (Randomisation 3:1) 125 mg Aprepitant plus 0,50 mg Palonosetron; Tag 2-3: 80 mg Aprepitant an den Tagen 2 und 3. Die zusätzliche Gabe von Dexamethason in beiden Armen richtete sich nach der Emetogenität der Chemotherapie. Patienten unter HEC erhielten 12 mg an Tag 1 und 8 mg an den Tagen 2-4, Patienten unter MEC 12</p>	<p>zahl Chemotherapiezyklen erhielten, ist für die Nutzenbewertung insbesondere relevant, ob ein antiemetogener Effekt über mehrere Chemotherapiezyklen bestehen bleibt. Die alleinige Betrachtung von Ergebnissen zum ersten Chemotherapiezyklus wird für die Bewertung des Zusatznutzens als zu unsicher und damit als nicht ausreichend angesehen. Eine separate Auswertung weiterer Zyklen wurde im Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Für die Nutzenbewertung wäre stattdessen eine Auswertung über die gesamte Studiendauer im Sinne einer Multizyklusanalyse relevant.</p>

<sup>39</sup> Gralla RJ et al. Ann Oncol 2014;25:1333-9.

<sup>40</sup> Leitlinie\_onkopedia\_lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc

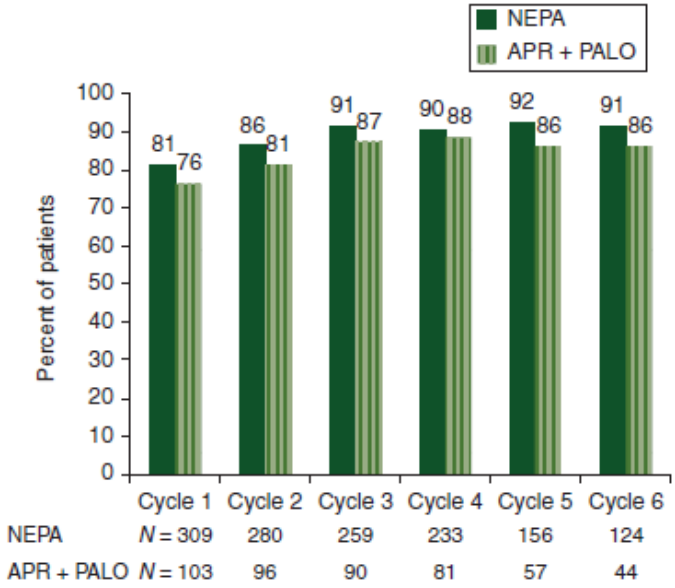
<sup>41</sup> Leitlinie\_onkopedia\_kolonkarzinom

<sup>42</sup> Leitlinie\_onkopedia\_rektumkarzinom

<sup>43</sup> [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D\\_Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_Alle_aktuellen_Empfehlungen.pdf)

<sup>44</sup> <http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/ovar/S3-Ovarialkarzinom-OL-Langversion.pdf>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
<p>mg an Tag 1. Insgesamt waren die Komplettansprechraten (Complete Response (CR), definiert als kein Erbrechen, keine Rescue-Medikation) in beiden untersuchten Studienarmen (Aprepitant + Palonosetron vs. Akynzeo über die 6 Chemotherapiezyklen hoch, dabei zeigte Akynzeo in allen Zyklen einen numerischen, aber nicht signifikanten Vorteil von 2-7% gegenüber Aprepitant plus Palonosetron.</p>  <table border="1" data-bbox="197 667 869 1257"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cycle 1</th> <th>Cycle 2</th> <th>Cycle 3</th> <th>Cycle 4</th> <th>Cycle 5</th> <th>Cycle 6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NEPA</td> <td>81</td> <td>86</td> <td>91</td> <td>90</td> <td>92</td> <td>91</td> </tr> <tr> <td>APR + PALO</td> <td>76</td> <td>81</td> <td>87</td> <td>88</td> <td>86</td> <td>86</td> </tr> <tr> <td>NEPA N</td> <td>309</td> <td>280</td> <td>259</td> <td>233</td> <td>156</td> <td>124</td> </tr> <tr> <td>APR + PALO N</td> <td>103</td> <td>96</td> <td>90</td> <td>81</td> <td>57</td> <td>44</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Komplettes Ansprechen im Gesamtzeitraum (0-120 h) über 6 Zyklen</i></p> <p><b>IQWiG</b></p>		Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	NEPA	81	86	91	90	92	91	APR + PALO	76	81	87	88	86	86	NEPA N	309	280	259	233	156	124	APR + PALO N	103	96	90	81	57	44	<p>Die separate Auswertung der einzelnen Zyklen ersetzt nicht die Auswertung über die gesamte Studiendauer im Sinne einer Multizyklusanalyse.</p>
	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6																														
NEPA	81	86	91	90	92	91																														
APR + PALO	76	81	87	88	86	86																														
NEPA N	309	280	259	233	156	124																														
APR + PALO N	103	96	90	81	57	44																														

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Für den Endpunkt Übelkeit waren keine verwertbaren Daten vorhanden. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p> <p><b>Stellungnahme</b></p> <p>Die Daten einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, parallel-group Phase-II-Dosisfindungsstudie an 44 teilnehmenden Zentren in Russland und der Ukraine liefern verwertbare Aussagen über den Parameter Übelkeit<sup>45</sup>. Die Daten sind im Gutachten des IQWiG nicht enthalten. In der Studie hatten 694 Chemotherapie-naive Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren eine Cisplatin-basierte HEC mit einer medianen Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin erhalten. Die Studie war zur Dosisfindung der optimalen Dosis von Netupitant in Kombination mit 0,50 mg Palonosetron für die orale Fixkombination NEPA ausgelegt. Drei verschiedene Dosen von Netupitant (NETU) für die spätere klinische Prüfung der Phase III wurden geprüft: 100, 200 und 300 mg NETU. Außerdem gab es einen Palonosetron-Arm mit Dexamethason (Dex) ohne NK<sub>1</sub>-RA und einen exploratorischen Arm mit einem 3-tägigen Standardregime mit Aprepitant, Ondansetron und Dexamethason. Primärer Endpunkt war das komplette An-</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens sind grundsätzlich vergleichende Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Die dargestellten Ergebnisse der Studie bieten keinen derartigen Vergleich.</p>

<sup>45</sup> Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G et al. Ann Oncol 2014;25:1340-6

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																					
<p>sprechen (Complete Response, CR = kein Erbrechen, keine Rescue-Medikation) während des gesamten Risikozeitraums (0-120 h) nach der Chemotherapie. Zudem wurden die Parameter „kein Erbrechen“, „<b>keine signifikante Übelkeit</b>“ und „<b>kompletter Schutz</b>“ (complete protection, CP = CR plus keine signifikante Übelkeit) erfasst. Die Komplettansprechraten im 5-tägigen Risikozeitraum waren unter allen getesteten NETU-Dosierungen höher als im Palonosetron-Arm, auch in der verzögerten Phase. Im NETU-300 mg-Arm waren die CR-Raten außerdem auch in der akuten Phase signifikant höher. Bei allen sekundären Endpunkten (kein Erbrechen, keine signifikante Übelkeit und kompletter Schutz war NETU-300 mg alleinigem Palonosetron überlegen.</p>																																																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PALO</th> <th>NEPA (100 mg)</th> <th>NEPA (200 mg)</th> <th>NEPA (300 mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Komplettes Ansprechen (CR) (%)</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>• Akute Phase</td> <td>89,7</td> <td>93,3</td> <td>92,7</td> <td>98,5**</td> </tr> <tr> <td>• Verzögerte Phase</td> <td>80,1</td> <td>90,4*</td> <td>91,2**</td> <td>90,4*</td> </tr> <tr> <td>• Gesamtzeitraum</td> <td>76,5</td> <td>87,4*</td> <td>87,6*</td> <td>89,6**</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Kein Erbrechen (%)</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>• Akute Phase</td> <td>89,7</td> <td>93,3</td> <td>92,7</td> <td>98,5**</td> </tr> <tr> <td>• Verzögerte Phase</td> <td>80,1</td> <td>90,4*</td> <td>91,2**</td> <td>91,9**</td> </tr> <tr> <td>• Gesamtzeitraum</td> <td>76,5</td> <td>87,4*</td> <td>87,6</td> <td>91,1**</td> </tr> </tbody> </table>		PALO	NEPA (100 mg)	NEPA (200 mg)	NEPA (300 mg)	<b>Komplettes Ansprechen (CR) (%)</b>					• Akute Phase	89,7	93,3	92,7	98,5**	• Verzögerte Phase	80,1	90,4*	91,2**	90,4*	• Gesamtzeitraum	76,5	87,4*	87,6*	89,6**						<b>Kein Erbrechen (%)</b>					• Akute Phase	89,7	93,3	92,7	98,5**	• Verzögerte Phase	80,1	90,4*	91,2**	91,9**	• Gesamtzeitraum	76,5	87,4*	87,6	91,1**	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung: Dreifachkombination aus Serotonin-Antagonist (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + Neurokinin-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant oder Fosaprepitant) + Dexamethason</p> <p>Die Anwendung der Dreifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie. An den Tagen 2 – 4 wird die Prävention mit Dexamethason, an den Tagen 2 – 3 zusätzlich mit Aprepitant (falls Aprepitant an Tag 1; entfällt für Fosaprepitant an Tag 1), fortgeführt.</p>			
	PALO	NEPA (100 mg)	NEPA (200 mg)	NEPA (300 mg)																																																		
<b>Komplettes Ansprechen (CR) (%)</b>																																																						
• Akute Phase	89,7	93,3	92,7	98,5**																																																		
• Verzögerte Phase	80,1	90,4*	91,2**	90,4*																																																		
• Gesamtzeitraum	76,5	87,4*	87,6*	89,6**																																																		
<b>Kein Erbrechen (%)</b>																																																						
• Akute Phase	89,7	93,3	92,7	98,5**																																																		
• Verzögerte Phase	80,1	90,4*	91,2**	91,9**																																																		
• Gesamtzeitraum	76,5	87,4*	87,6	91,1**																																																		



Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<b>Keine signifikante Übelkeit (%)</b>									
• Akute Phase	93,4	94,1	94,2	98,5*					
• Verzögerte Phase	80,9	81,5	89,8*	90,4**					
• Gesamtzeitraum	79,4	80,0	86,1	89,6*					
<b>Kompletter Schutz (CP) (%)</b>									
• Akute Phase	87,5	89,6	88,3	97,0**					
• Verzögerte Phase	73,5	80,0	87,6**	84,4*					
• Gesamtzeitraum	69,9	76,3	80,3*	83,0**					
<p>* = <math>p \leq 0.05</math> versus Palonosetron</p> <p>** = <math>p \leq 0.01</math> versus Palonosetron</p> <p><b>IQWiG</b></p> <p>„Für den Endpunkt Erbrechen lagen nur Ergebnisse für den 1. Chemotherapiezyklus vor. Es liegen somit keine ausreichenden Daten zu diesem Endpunkt vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p> <p><b>Stellungnahme</b></p> <p>Die bereits oben erwähnten Studienergebnisse von Gralla et al. belegen eine wirksame antiemetische Kontrolle mit Akynzeo über alle 6 Chemotherapiezyk-</p>									

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>len hinweg<sup>39</sup>. Dabei wurde der Parameter Erbrechen im der ermittelten Komplettansprechrates (CR, definiert als kein Erbrechen, keine Rescue-Medikation) mit erfasst.</p> <p><b>IQWiG</b></p> <p>„Für den 1. Chemotherapiezyklus zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason. Das Ausmaß war jedoch bei diesem Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig.“</p> <p><b>Stellungnahme</b></p> <p>Übelkeit und Erbrechen gelten laut <a href="#">GCP-Verordnung</a> und deutschem <a href="#">Arzneimittelgesetz</a> bzw. <a href="#">Medizinproduktegesetz</a> als nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen. Die Verminderung der Lebensqualität oder die Beurteilung der Beeinträchtigung der Lebensqualität seitens der Patienten sind nicht vorgesehen.</p> <p>Es muss aber in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden, dass Übelkeit und Erbrechen nicht nur die Lebensqualität der Patienten deutlich beeinträchtigen<sup>46 47 48</sup>, was unter Umständen eine Unterbrechung oder einen Abbruch der</p>	

<sup>46</sup> Lindley CM et al. Qual Life Res 1992;1:331-40.

<sup>47</sup> O'Brien BJ et al. Can Med Assoc J.1993;149:296-302.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Chemotherapie erforderlich macht<sup>48</sup>, sondern es kann auch zu Dehydrierung und Elektrolyt-Imbalancen<sup>49 50 51</sup> sowie zu muskulären und neurologischen Konsequenzen<sup>51</sup> kommen. Patienten mit schwerer Übelkeit nehmen bis zu 80 % weniger Kalorien auf als Patienten ohne Übelkeit,<sup>52</sup> wodurch Gewichtsabnahme, Anorexie und Kachexie begünstigt werden. Dadurch kann die Lebenserwartung der Patienten eingeschränkt und die Durchführbarkeit der aktiven Tumorthherapie in Frage gestellt werden. Eine adäquate antiemetische Prävention kann der tumor- und tumorthapiebedingten Mangelernährung entgegenwirken, wie eine prospektive Studie bei 50 Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen und initial normalem Ernährungszustand unter einer Mehrtages-Chemotherapie und antiemetischer Prophylaxe zeigt. Die antiemetische Prophylaxe führte nicht nur zu einer sehr guten Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen (Komplettansprechen und komplette Kontrolle) über sechs Zyklen der mehrtägigen Chemotherapie, sondern auch zu einer signifikant gesteigerten Nahrungsaufnahme bei den Patienten<sup>52</sup>.</p>	<p>Übelkeit und Erbrechen werden grundsätzlich als patientenrelevante Endpunkte bewertet. Die vorliegende separate Auswertung der einzelnen Zyklen ersetzt jedoch nicht die Auswertung über die gesamte Studiendauer im Sinne einer Multizyklusanalyse.</p>

<sup>48</sup> Noonan KA. Adv Stud Nurs 2005;3(1):16-21.

<sup>49</sup> ASHP Commission on Therapeutics. Am J Health Syst Pharm 1999;56:729-64.

<sup>50</sup> Hesketh PJ. Cancer Invest. 2000;18:163-73.

<sup>51</sup> Bender CM et al. Clin J Oncol Nurs 2002;6(2):94-102.

<sup>52</sup> Lorusso V, et al. Support Care Cancer 2009;17:1469-73.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Anmerkungen zur Antiemese allgemein und zur Leitlinienadhärenz</b></p> <p>Übelkeit und Erbrechen gehören weiterhin zu den meistgefürchteten Nebenwirkungen einer Chemotherapie<sup>34</sup>. Aus verschiedenen Studien ist bekannt, dass die Dreifachkombination bei dem in der Zulassung von Akynzeo spezifizierten Patientenkollektiv eine klinisch relevante Verbesserung der vollständigen Emesis-Kontrolle bedeutet. Dies betrifft besonders Patienten/Patientinnen unter einer die hoch emetogenen Chemotherapie mit Cisplatin<sup>45</sup> und Patientinnen mit Mammakarzinom unter AC<sup>33</sup>, nach letzten Ergebnissen auch die Patientinnen unter einer Carboplatin-basierten Chemotherapie<sup>38</sup>. Bei dem letztgenannten Patientinnenkollektiv handelt es sich im Wesentlichen um junge Patientinnen mit BRCA-positivem Mammakarzinom, die ein Hochrisikokollektiv darstellen. Diese jungen Frauen haben Angst und sollten nicht noch zusätzlich mit Übelkeit und Erbrechen belastet werden, ganz abgesehen davon, dass sie aufgrund der angstbelasteten Situation besonders gefährdet sind, ein antizipatorisches Erbrechen zu entwickeln. Deshalb sollte bei diesen jungen Frauen unbedingt eine komplette Kontrolle der CINV durch eine Dreifach-Antiemese angestrebt werden. Dies gilt auch und gerade für Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die Stadium FIGO III/IV eine schlechte Prognose aufweisen und neben ihrer psychisch sehr belastenden Situation nicht noch zusätzlich unter Übelkeit und Erbrechen leiden sollten.</p>	<p>Zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und die genannten Endpunkte zum Ernährungszustand wurden in der bewerteten Studie NETU-10-29 nicht betrachtet. Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, es ergeben sich jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Umsetzung antiemetischer Leitlinien verbessert Outcome</b></p> <p>Zwei große Beobachtungsstudien zeigen, dass bei Patienten, die eine leitliniengerechte Antiemese erhalten, eine bessere klinische Kontrolle der CINV erreicht werden kann. So zeigt eine große europäische Beobachtungsstudie mit über 1000 Patienten, dass bei 60 % der Patienten unter leitliniengerechter Antiemese eine komplette Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen erreicht werden kann, dagegen nur bei 51 % der nicht leitliniengerecht behandelten (p=0,008)<sup>53</sup>. Diese Daten werden von einer großen US-amerikanischen Beobachtungsstudie in onkologischen Praxen mit 1295 Patienten bestätigt<sup>54</sup>, ebenso von einer kleineren Single-Center Beobachtungsstudie aus UK mit 102 Patienten<sup>55</sup>.</p> <p>Obwohl alle drei Studien belegen, dass eine klare Assoziation zwischen einer leitliniengerechten antiemetischen Prophylaxe und einer verbesserten CINV-Kontrolle besteht, zeigen die Studiendaten auf der anderen Seite, dass die Leitlinienadhärenz aktuell nicht sehr ausgeprägt ist. In der europäischen Studie betrug die Leitlinienadhärenz in der gesamten Patientenpopulation 29 %, in der US-amerikanischen Studie 29 % für Patienten unter HEC und 73 % für Patien-</p>	<p>Der Endpunkt „Anteil der Patienten ohne Erbrechen“ wurde in der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.</p>

<sup>53</sup> Apro M, Molassiotis A, Dicato M et al. Ann Oncol 2012;23:1986-92.

<sup>54</sup> Gilmore JW, Peacock NW, Gu A et al. J Oncol Pract 2014;10:68-74

<sup>55</sup> Molassiat A, Saunders MP, Valle J et al. Support Care Cancer 2008;16:201-8.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ten unter MEC<sup>53</sup> <sup>54</sup>. Ähnliche Resultate zeigt eine Studie aus dem Asia-Pazifikraum mit 648 Patienten<sup>56</sup>. Einige Studien untersuchten verschiedene Ansätze, die zum Ziel hatten, die Implementierung antiemetischer Leitlinien in den klinischen Alltag zu verbessern, doch war der Erfolg dieser Maßnahmen gering<sup>57</sup> <sup>58</sup> <sup>59</sup>. Eine Verbesserung der Umsetzung einer leitliniengerechten Antiemese ist deshalb nach wie vor eine große Herausforderung in der klinischen Onkologie (vgl. <sup>60</sup>). Unkontrollierte Nausea und Emesis sind zudem mit hohen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden.<sup>61</sup></p> <p><b>Umfrage des BNGO bestätigt suboptimale Leitlinienadhärenz</b></p> <p>Der Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland (BNGO e.V.) ist der Leitlinienadhärenz seiner Mitglieder in einer Umfrage unter niedergelassenen Gynäko-Onkologen in Deutschland nachgegangen. Die Mehrzahl der in einer gynäko-onkologischen Praxis behandelten Frauen sind Brustkrebspatientinnen, die einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemo-</p>	

<sup>56</sup> Yu S, Barke TA, Chan A et al. Support Care Cancer 2015;23:273-82.

<sup>57</sup> Mertens WC, Higby DJ, Brown D et al. J Clin Oncol 2003;21:1373-8

<sup>58</sup> Dranitsaris G, Leung P, Warr D et al. Support Care Cancer 2001;9:611-8.

<sup>59</sup> Roila F. Support Care Cancer 2004;12:446-53.

<sup>60</sup> Jordan K, Jahn F, Apro M. Ann Oncol 2015;26:1081-90

<sup>61</sup> Shih Y-C T, Xu Y, Elting LS. Cancer 2007;110:678-85

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>therapie bedürfen und dabei sehr häufig Anthrazykline, z. B. Adriamycin (A) oder Epirubicin (E), und Cyclophosphamid (C) erhalten. Seit 2011 die ASCO-Leitlinien aktualisiert wurden, erfordern AC-basierte Chemotherapie-Regime eine antiemetische Dreifachkombination, obgleich sowohl Anthrazykline als auch Cyclophosphamid als Einzelsubstanzen nur als moderat emetogen klassifiziert sind<sup>62</sup>.</p> <p>Die Umfrage bezieht sich auf einen Zeitraum von Oktober 2012 bis August 2013. In 49 deutschen gynäko-onkologischen Praxen wurden sowohl demografische Daten als auch Daten zur tatsächlich durchgeführten Antiemese von 246 Patientinnen mit Mammakarzinom</p> <p>retrospektiv erfasst. Die Patientinnen waren median 58 Jahre alt und hatten sich einer adjuvanten (80 %) bzw. neoadjuvanten (20 %) AC-basierten Chemotherapie unterzogen<sup>63</sup>.</p> <p>Die ASCO-Leitlinien waren der Umfrage zufolge 82 % der Ärzte in den teilnehmenden BNGO-Praxen bekannt. Die Neueinstufung AC-basierter Chemotherapieregimes war nach eigenen Angaben 94 % der Ärzte bekannt und 84 % von ihnen gaben an,</p>	<p>Die Endpunkte „Anteil der Patienten ohne Übelkeit“ und „Anteil der Patienten ohne Erbrechen“ wurden in der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.</p>

<sup>62</sup> Basch E et al. J Clin Oncol 2911;29:4189-98

<sup>63</sup> Schilling J, Hindenburg HJ. . ASORS-Jahreskongress, Munich 2015;Abstr. 21.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die empfohlene Dreifachantiemese mit 5-HT<sub>3</sub>-RA, NK<sub>1</sub>-RA und Dexamethason bei diesen Therapieregimen in ihrer Praxis auch umzusetzen. Tatsächlich verschrieben jedoch nur 33 % der teilnehmenden BNGO-Ärzte ihren Patientinnen im ersten Therapiezyklus tatsächlich eine Dreifachkombination gemäß den Leitlinien, während 46 % lediglich eine Zweifachantiemese unter Verzicht auf einen NK<sub>1</sub>-RA realisierten. Die Umfrage des BNGO offenbart, dass neue Leitlinien immer noch mit starker Verzögerung erst den Patienten erreichen, wenn überhaupt. Dabei ist eine leitliniengerechte Antiemese gerade bei hoch und moderat emetogenen Regimen wichtig, nicht zuletzt wegen der Gefahr von antizipatorischem Erbrechen in den Folgezyklen. Die Diskrepanz zwischen theoretischem Wissen und der Umsetzung der Leitlinien in der Praxis in dieser Umfrage legt nahe, dass es im Hinblick auf die Implementierung der aktuellen antiemetischen Leitlinien in den klinischen Alltag noch Optimierungspotenzial gibt<sup>64</sup>.</p> <p>Die Fixkombination Akynzeo könnte nach Auffassung des BNGO aufgrund ihrer einfachen Anwendbarkeit dazu beitragen, die Umsetzung einer leitliniengerechten Antiemese in den klinischen Alltag zu unterstützen – eine Auffassung, die von Experten geteilt wird (vgl.<sup>60</sup>). Auch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) betont in seiner Zulassungsempfehlung für</p>	<p>In aktuellen Leitlinien besteht keine Übereinstimmung hinsichtlich der Einstufung der Kombinationen Cyclophosphamid + Anthrazyklin als mäßig oder stark emetogene Therapie. So wird diese Kombination in der ASCO-Leitlinie als stark emetogen, in der MASCC/ESMO-Leitlinie als mäßig emetogen, jedoch mit einer Empfehlung für die Dreifachtherapie, eingeordnet. Als Beispiel für eine Leitlinie zu einer bestimmten onkologischen Indikation kann die AWMF-S3-Leitlinie zum Mammakarzinom herangezogen werden. Darin werden Kombinationen von Cyclophosphamid mit Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) als hoch emetogene Therapien eingestuft. Unabhängig von der formalen Einordnung dieser Chemotherapie empfehlen die Leitlinien auf Basis der zugrundeliegenden Evidenz übereinstimmend eine Dreifachkombination aus Serotonin-Rezeptorantagonist, Steroid und Neurokinin-1-Rezeptorantagonist, die damit der Empfehlung bei stark emetogener Chemotherapie entspricht.</p>

<sup>64</sup> Schilling J, Hindenburg H-J. Im Focus Onkologie 2015;18:44-6.



Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Akynzeo, dass die Vereinfachung der antiemetischen Therapie in Form einer oralen Einmalgabe dazu beitragen könnte, die Compliance der Patienten zu verbessern<sup>65</sup>.</p> <p>Auch aus Sicht des BNGO könnte Akynzeo dazu beitragen, die Implementierung antiemetischer Leitlinien zu verbessern. Derzeit läuft eine nicht-interventionelle Studie (NIS) mit der Fixkombination, die diese Fragestellung weiter beleuchtet.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Die Bewertung erfolgt auf der Grundlage von patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p>

---

<sup>65</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/003728/WC500184907.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/003728/WC500184907.pdf)

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> Apro M., Rugo H, Rossi G et al. Ann Oncol 2014;25 1328–33
- <sup>1</sup> Roila F et al. Ann Oncol. 2010;21(Suppl 5): v232-43.
- <sup>1</sup> Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J et al. Ann Oncol 2006; 17: 20–28.
- <sup>1</sup> Ettinger et al. National comprehensive cancer network: antiemesis. Clinical Practice Guidelines in Oncology. 1st ed. Jenkintown: NCCN; 2013.
- <sup>1</sup> Fachinformation Aloxi®, Stand April 2014
- <sup>1</sup> Jordan K et al. Eur J Pharmacol. 2014;722:197-202.
- <sup>1</sup> Gralla RJ et al. Ann Oncol 2014;25:1333-9.
- <sup>1</sup> Leitlinie\_onkopedia\_lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nscl
- <sup>1</sup> Leitlinie\_onkopedia\_kolonkarzinom
- <sup>1</sup> Leitlinie\_onkopedia\_rektumkarzinom
- <sup>1</sup> [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D\\_Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_Alle_aktuellen_Empfehlungen.pdf)
- <sup>1</sup> <http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/ovar/S3-Ovarialkarzinom-OL-Langversion.pdf>
- <sup>1</sup> Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G et al. Ann Oncol 2014;25:1340-6
- <sup>1</sup> Lindley CM et al. Qual Life Res 1992;1:331-40.
- <sup>1</sup> O'Brien BJ et al. Can Med Assoc J.1993;149:296-302.
- <sup>1</sup> Noonan KA. Adv Stud Nurs 2005;3(1):16-21.
- <sup>1</sup> ASHP Commission on Therapeutics. Am J Health Syst Pharm 1999;56:729-64.
- <sup>1</sup> Hesketh PJ. Cancer Invest. 2000;18:163-73.
- <sup>1</sup> Bender CM et al. Clin J Oncol Nurs 2002;6(2):94-102.
- <sup>1</sup> Lorusso V, et al. Support Care Cancer 2009;17:1469-73.
- <sup>1</sup> Apro M, Molassiotis A, Dicato M et al. Ann Oncol 2012;23:1986-92.
- <sup>1</sup> Gilmore JW, Peacock NW, Gu A et al. J Oncol Pract 2014;10:68-74
- <sup>1</sup> Molassiatos A, Saunders MP, Valle J et al. Support Care Cancer 2008;16:201-8.
- <sup>1</sup> Yu S, Barke TA, Chan A et al. Support Care Cancer 2015;23:273-82.
- <sup>1</sup> Mertens WC, Higby DJ, Brown D et al. J Clin Oncol 2003;21:1373-8
- <sup>1</sup> Dranitsaris G, Leung P, Warr D et al. Support Care Cancer 2001;9:611-8.
- <sup>1</sup> Roila F. Support Care Cancer 2004;12:446-53.
- <sup>1</sup> Jordan K, Jahn F, Apro M. Ann Oncol 2015;26:1081-90
- <sup>1</sup> Shih Y-C T, Xu Y, Elting LS. Cancer 2007;110:678-85
- <sup>1</sup> Basch E et al. J Clin Oncol 2011;29:4189-98
- <sup>1</sup> Schilling J, Hindenburg HJ. . ASORS-Jahreskongress, Munich 2015;Abstr. 21.
- <sup>1</sup> Schilling J, Hindenburg H-J. Im Focus Onkologie 2015;18:44-6.
- <sup>1</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/003728/WC500184907.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/003728/WC500184907.pdf)

### 5.3 Stellungnahme Helsinn Healthcare SA

Datum	04.12.2015
Stellungnahme zu	Netupitant/Palonosetron (Akynzeo®)
Stellungnahme von	Helsinn Healthcare SA

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Helsinn Healthcare SA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Das patientenrelevante Symptom Übelkeit wurden in den Studien zu Netupitant/Palonosetron (NEPA) mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS) gemessen, ein VAS-Wert von maximal 25 mm wurde hierbei als „keine bedeutende Übelkeit“ gewertet. Es handelt sich um ein geeignetes Instrument zur Beurteilung der Übelkeit.</b></p> <p>Obwohl insgesamt mehr als 20 Instrumente zur Beurteilung von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV) existieren (1), war die visuelle Analogskala (VAS) das in vergangenen Studien zur klinischen Entwicklung neuer antiemetischer Arzneimittel fast ausschließlich verwendete Instrument zur Erhebung der Übelkeit (dies gilt insbesondere für die Entwicklung aller bisherigen NK1-Rezeptorantagonisten). Aprepitant war der erste Wirkstoff aus der Klasse der NK1-Rezeptorantagonisten, bei dem die VAS zur Erhebung der Übelkeit zum Einsatz kam. Zudem wurde im Rahmen der Entwicklung dieses NK1-Rezeptorantagonisten auch erstmalig der Grenzwert für „keine bedeutende Übelkeit“ als &lt;25 mm definiert. Doch nicht nur bei Aprepitant, sondern auch in der Entwicklung von Casopitant sowie bei NEPA und Rolapitant wurde die VAS zur Erhebung der Übelkeit eingesetzt.</p> <p>Auch wenn die Vergleichbarkeit von Ergebnissen zwischen verschiedenen Studien aus unterschiedlichsten Gründen limitiert sein</p>	<p>Für den Endpunkt Übelkeit waren im Dossier keine verwertbaren Daten vorhanden. Die Erhebung anhand einer visuellen Analogskala (VAS) ist grundsätzlich adäquat. Es ist jedoch unklar, worauf der für die Operationalisierung der „bedeutenden Übelkeit“ gewählte Grenzwert von 25 mm beruht; Literatur zur Validierung wurde nicht vorgelegt. Für die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen der maximalen Intensität der Übelkeit nimmt der pharmazeutische Unternehmer lediglich eine Nichtunterlegenheit von Netupitant/Palonosetron an. Es ergibt sich insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason.</p>

Stellungnehmer: Helsinn Healthcare SA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kann, wird die Vergleichbarkeit von Ergebnissen, die im Kontext unterschiedlicher Wirkstoffe erhoben wurden, dadurch sehr vereinfacht, wenn die verwendeten Wirksamkeitsendpunkte bzw. Erhebungsinstrumente möglichst ähnlich gewählt werden.</p> <p>In einer Studie von Borjeson und Kollegen wurde die Übereinstimmung einer vierteiligen verbalen Rating-Skala mit der VAS zur Beurteilung der Intensität der Übelkeit bei Chemotherapie-Patienten überprüft (2). Diese Analyse, die auf der Auswertung von 348 zeitgleichen Beurteilungen bei 104 Frauen über vier Chemotherapiezyklen beruht, ergab, dass zwischen beiden Skalen eine hohe Übereinstimmung bestand. Die Mittelwerte der VAS (Spannweite 0-100 mm), die sich aus der Zuordnung zu den vier Verbalkategorien ergaben, teilten die Skala in vier nahezu gleich große Anteile (Keine Übelkeit = 0,7mm, milde Übelkeit = 24,8mm, moderate Übelkeit = 48,3mm, schwere Übelkeit =75,1 mm).</p> <p>Die Autoren der Studie kamen darauf hin zu dem Schluss, dass die VAS die vorzuziehende Wahl zur Erhebung der Übelkeit darstellt, da sie besser als die verbale Rating-Skala dazu geeignet ist Veränderungen über die Zeit zu messen. Bestätigt werden die Ergebnisse von Borjeson durch eine Studie von Russo et al., denen es gelang eine starke Korrelation zwischen VAS und den vier Verbalkategorien der Übelkeit und damit auch die Validität des Grenzwertes von 25 mm zur Abgrenzung der „bedeutenden Übelkeit“ nachzuweisen (3).</p>	
<b>Wenn auch die Kontrolle der Übelkeit weiterhin den größ-</b>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>ten bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf während der Prävention von CINV darstellt, besteht auch in Bezug auf die Kontrolle des Erbrechens noch Verbesserungsbedarf in der Antiemetotherapie. Erbrechen ist ein schwerwiegendes Symptom, das nicht nur einen beträchtlichen Einfluss auf die Lebensqualität der Chemotherapie-Patienten hat, sondern auch auf die Chemotherapie selbst und damit auf das Überleben der Patienten.</b></p> <p>Durch die Entwicklung neuer Antiemetika konnte die Prävention der CINV in den vergangenen Jahren deutlich verbessert werden. Dies spiegelt sich auch in den Ergebnissen einer weltweiten, von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) durchgeführten Online-Umfrage aus 2014 wider, in der die Fortschritte im Zusammenhang mit der Antiemese von Ärzten, Patienten und der Öffentlichkeit zu einer der „Top-5-Verbesserungen in 50 Jahren Moderner Onkologie“ gewählt wurden (4). Es konnte gezeigt werden, dass durch die Anwendung der korrekten Antiemese-Prophylaxe bis zu 80% der Patienten weder Übelkeit noch Erbrechen während der Chemotherapie erleiden müssen. Unglücklicherweise wird nicht in jedem Fall eine ausreichende Antiemese-Prävention verordnet; zudem zeigen auch nicht alle Patienten eine vollständige Therapieadhärenz. Beide Faktoren erhöhen aber in der Konsequenz das Risiko der CINV.</p> <p>Ausgehend von zwei aktuellen Analysen, die als Umfrage in 5 europäischen Ländern durchgeführt wurde, konnte nachgewiesen werden, dass bei 60% der untersuchten Patienten während der Chemotherapie Übelkeit auftrat, während 18% zusätzlich erbre-</p>	<p>Die Endpunkte „Anteil der Patienten ohne Übelkeit“ und „Anteil der Patienten ohne Erbrechen“ wurden in der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Helsinn Healthcare SA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>chen mussten (5). Eine vergleichbare, in 6 asiatisch-pazifischen Ländern durchgeführte Beobachtungsstudie berichtete einen Anteil von 20-25 % bzw. 50-62 % der Patienten, bei denen Übelkeit und Erbrechen nach moderat bzw. hoch emetogener Chemotherapie aufgetreten waren (6). Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass auch im Bereich der präventiven Therapie des Erbrechens nach Chemotherapie durchaus noch Verbesserungsbedarf besteht.</p> <p>Beim Chemotherapie-induzierten Erbrechen handelt es sich um eine schwerwiegende Nebenwirkung der Chemotherapie. Als mögliche Folgen des Erbrechens können Störungen des Stoffwechselgleichgewichts auftreten, aber auch Mangelernährung und Anorexie (7) sowie eingeschränkte Fähigkeit zur Ausführung alltäglicher Aktivitäten und verminderte Lebensqualität (7, 8). Schließlich können auch die Verschiebung zusätzlich notwendiger Chemotherapiezyklen oder Dosisreduktionen innerhalb des antineoplastischen Therapieregimen ebenso Folge einer suboptimalen Prävention des Chemotherapie-induzierten Erbrechens sein, wie auch ein erhöhter Ressourcenverbrauch und zusätzliche Folgekosten (8).</p> <p>Eine signifikante Korrelation zwischen der Kontrolle der CINV und der Therapieadhärenz zur Chemotherapie konnte kürzlich durch Palli und Kollegen nachgewiesen werden (9). Es konnte hierbei gezeigt werden, dass Patienten, die Palonosetron als Teil ihrer antiemetischen Prophylaxe erhielten, signifikant weniger von CINV betroffen waren und gleichzeitig die Therapieadhärenz dieser Patienten zur antineoplastischen Therapie signifikant höher</p>	<p>Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde in der bewerteten Studie NETU-10-29 nicht betrachtet. Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, es ergeben sich jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens.</p>



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
war, als Patienten in der Vergleichsgruppe.	
<p><b>Der Einsatz von Rescue-Medikation ist ein relevanter Faktor für die Patienten.</b></p> <p>Die Analyse der Verwendung von Rescue-Medikation ist insbesondere aus Patientensicht eine valide Analyse. Aus ethischen Gesichtspunkten ist es inakzeptabel einem Patienten, der das Auftreten von Erbrechen in der unmittelbaren Zukunft befürchtet, die Verwendung von Rescue-Medikation in Rahmen einer Studie zu untersagen. Da diese Patienten ohne die Anwendung der Rescue-Medikation Erbrechen erleben würden, muss der Einsatz von Rescue-Medikation ebenso als Scheitern der Therapie gewertet werden wie das Erbrechen selbst.</p> <p>In Anbetracht der Tatsache, dass der Einsatz von Rescue-Medikation dem Patienten aus ethischen Gesichtspunkten nicht untersagt werden kann, kann die Auswertung der Rate der Patienten ohne Erbrechen alleine (d.h. ohne Berücksichtigung des Einsatzes der Rescue-Medikation) zur Verzerrung der Ergebnisse führen. Es ist z.B. vorstellbar, dass zwei Behandlungsgruppen nahezu identische Raten für "Kein Erbrechen" zeigen, gleichzeitig der Anteil der Patienten ohne Einsatz von Rescue-Medikation in einer der beiden Gruppen aber bedeutend größer ist als in der anderen Gruppe. Der Anteil der Patienten mit „Vollständigem Ansprechen“ – einem Endpunkt, der sowohl die Faktoren „Kein Erbrechen“ als auch „Kein Einsatz von Rescue-Medikation“ berücksichtigt – bildet somit sehr viel vollständiger den tatsächlichen Therapieerfolg eines antiemetischen Arzneimittels ab. Aus die-</p>	<p>Die Bewertung erfolgt auf der Grundlage von patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p> <p>Vorteile der Intervention, die sich aus der Reduktion von Rescue-medikation ergeben, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln.</p>

Stellungnehmer: Helsinn Healthcare SA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sem Grund verlangen regulatorische Behörden wie z. B. FDA und EMA, dass der Endpunkt „Vollständiges Ansprechen“ als primärer Endpunkt in den Zulassungsstudien untersucht wird.</p> <p>Zudem wurde „Vollständiges Ansprechen“ auch in vielen Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit weiterer NK1-Rezeptorantagonisten als primärer Endpunkt verwendet (Rolapitant: (10, 11), Aprepitant: (12-15)). Insofern ermöglicht der Endpunkt „Vollständiges Ansprechen“ den im Gesundheitswesen agierenden Personen eine vollständige und faire Beurteilung der Wirksamkeit von Wirkstoffen auch über unterschiedliche Studien hinweg.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Wood JM, Chapman K, Eilers J. Tools for assessing nausea, vomiting, and retching. *Cancer nursing*. 2011;34(1):E14-24. Epub 2010/12/29.
2. Borjeson S, Hursti TJ, Peterson C, Fredikson M, Furst CJ, Avall-Lundqvist E, et al. Similarities and differences in assessing nausea on a verbal category scale and a visual analogue scale. *Cancer nursing*. 1997;20(4):260-6. Epub 1997/08/01.
3. Russo M, Haiderali A, Dalal M, Arondekar B. A nausea categorical scale is an effective instrument to measure the severity of nausea in patients receiving chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2008;19 (S8):viii273.
4. ASCO. Pressemitteilung: ASCO 50th Anniversary Poll Names the Top 5 Advances from the Past 50 Years. 2014 [03.12.2015]; Available from: <http://www.asco.org/press-center/asco-50th-anniversary-poll-names-top-5-advances-past-50-years>.
5. Vidall C, Fernandez-Ortega P, Cortinovis D, Jahn P, Amlani B, Scotte F. Impact and management of chemotherapy/radiotherapy-induced nausea and vomiting and the perceptual gap between oncologists/oncology nurses and patients: a cross-sectional multinational survey. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2015;23(11):3297-305. Epub 2015/05/09.
6. Hsieh RK, Chan A, Kim HK, Yu S, Kim JG, Lee MA, et al. Baseline patient characteristics, incidence of CINV, and physician perception of CINV incidence following moderately and highly emetogenic chemotherapy in Asia Pacific countries. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2015;23(1):263-72. Epub 2014/08/15.
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Antiemesis. 2015 [03.12.2015]; Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf).
8. Viale PH, Grande C, Moore S. Efficacy and cost: avoiding undertreatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clinical journal of oncology nursing*. 2012;16(4):E133-41. Epub 2012/07/31.
9. Palli SR, Grabner M, Quimbo RA, Rugo HS. The impact of 5-hydroxytryptamine-receptor antagonists on chemotherapy treatment adherence, treatment delay, and nausea and vomiting. *Cancer management and research*. 2015;7:175-88. Epub 2015/07/01.
10. Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, Urban L, Modiano MR, Schnadig ID, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *The Lancet Oncology*. 2015;16(9):1079-89. Epub 2015/08/15.
11. Schwartzberg LS, Modiano MR, Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, Urban L, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(9):1071-8. Epub 2015/08/15.
12. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(22):4112-9. Epub 2003/10/16.
13. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy

improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer*. 2003;97(12):3090-8. Epub 2003/06/05.

14. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, Taylor A, Brown C, Hardwick JS, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2010;18(4):423-31. Epub 2009/07/02.

15. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(12):2822-30. Epub 2005/04/20.

#### 5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	7. Dezember 2015
Stellungnahme zu	Netupitant Palonosetron
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Das Verfahren zu Netupitant/Palonosetron (Akynzeo®) ist die erste frühe Nutzenbewertung für ein Arzneimittel zur Prophylaxe von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen. Der G-BA hat zwei Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen der vorliegenden Daten. Einen Überblick über die Subgruppen und die Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1" data-bbox="150 850 1196 1193"> <thead> <tr> <th data-bbox="150 850 557 938">G-BA</th> <th colspan="2" data-bbox="557 850 875 938">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2" data-bbox="875 850 1196 938">IQWiG</th> </tr> <tr> <th data-bbox="150 938 557 1015">Subgruppen</th> <th data-bbox="557 938 725 1015">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="725 938 875 1015">Ergebnis-sicherheit</th> <th data-bbox="875 938 1043 1015">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="1043 938 1196 1015">Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="150 1015 557 1102">moderat emetogene Chemotherapie</td> <td data-bbox="557 1015 725 1102">beträchtlich</td> <td data-bbox="725 1015 875 1102">Anhaltspunkt</td> <td data-bbox="875 1015 1043 1102">kein</td> <td data-bbox="1043 1015 1196 1102">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 1102 557 1193">hoch emetogene Chemotherapie auf Cisplatin-Basis</td> <td data-bbox="557 1102 725 1193">beträchtlich</td> <td data-bbox="725 1102 875 1193">Hinweis</td> <td data-bbox="875 1102 1043 1193">kein</td> <td data-bbox="1043 1102 1196 1193">-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Kombination von Netupitant/Palonosetron ist hoch wirksam bei Chemotherapie-induzierter</li> </ul>	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	moderat emetogene Chemotherapie	beträchtlich	Anhaltspunkt	kein	-	hoch emetogene Chemotherapie auf Cisplatin-Basis	beträchtlich	Hinweis	kein	-	
G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																		
Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																	
moderat emetogene Chemotherapie	beträchtlich	Anhaltspunkt	kein	-																	
hoch emetogene Chemotherapie auf Cisplatin-Basis	beträchtlich	Hinweis	kein	-																	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Übelkeit und Erbrechen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die festgelegten Subgruppen des G-BA sind klinisch relevant, die zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen der Behandlungsrealität.</li> <li>In der Indikation „moderat emetogene Chemotherapie“ hat sich nach Beginn der Zulassungsstudie ein Problem in der Auswahl der Patienten ergeben. Es wurden fast ausschließlich Patientinnen mit Mammakarzinom unter Therapie mit Anthrazyklin/Cyclophosphamid eingeschlossen. Diese Kombination wird mittlerweile als hoch emetogen eingestuft. Aufgrund der ursprünglichen Klassifikation wurde die Zulassung für Netupitant/Palonosetron in den USA und Europa für die moderat emetogene Chemotherapie erteilt. Für die &gt;20 weiteren Onkologika in dieser Indikation liegen deswegen nunmehr nur wenige, verwertbare Daten vor.</li> <li>In der Indikation „hoch emetogene Chemotherapie auf Cisplatin-Basis“ ist Netupitant/Palonosetron der festgelegten Vergleichstherapie im primären Endpunkt „keine relevante Übelkeit und Erbrechen“ gleichwertig. Bei einigen sekundären Endpunkten zeigt sich eine leichte Überlegenheit.</li> </ul> <p>Die Kombination von Netupitant und Palonosetron ist hochwirksam und gut verträglich. Der größte Gewinn für den Patienten liegt vermutlich in der fixen Kombination und der Einmalgabe. Die Daten des Dossiers bilden diesen Zusatznutzen nicht ab.</p>	<p>In aktuellen Leitlinien besteht keine Übereinstimmung hinsichtlich der Einstufung dieser Kombinationen (Cyclophosphamid + Anthrazyklin) als mäßig oder stark emetogene Therapie. So wird diese Kombination in der ASCO-Leitlinie als stark emetogen, in der MASCC/ESMO-Leitlinie als mäßig emetogen, jedoch mit einer Empfehlung für die Dreifachtherapie, eingeordnet. Als Beispiel für eine Leitlinie zu einer bestimmten onkologischen Indikation kann die AWMF-S3-Leitlinie zum Mammakarzinom3F herangezogen werden. Darin werden Kombinationen von Cyclophosphamid mit Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) als hoch emetogene Therapien eingestuft. Unabhängig von der formalen Einordnung dieser Chemotherapie empfehlen die Leitlinien auf Basis der zugrundeliegenden Evidenz übereinstimmend eine Dreifachkombination aus Serotonin-Rezeptorantagonist, Steroid und Neurokinin-1-Rezeptorantagonist, die damit der Empfehlung bei stark emetogener Chemotherapie entspricht.</p>
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen nach medikamentöser Tumortherapie sind ein zusammenhängender Symptomkomplex. Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen werden nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Symptomatik in 3 Formen unterschieden:</p> <p>akut                                      Auftreten innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Chemotherapie</p>	



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verzögert                      Auftreten später als 24 Stunden nach Beginn der Chemotherapie und Dauer bis zu 5 Tage</p> <p>antizipatorisch              ausgelöst durch externe Faktoren wie Geruch, Geschmack und visuelle Eindrücke, durch psychische Faktoren wie Angst und Anspannung, oder geprägt durch Übelkeit und Erbrechen bei einer vorherigen Chemotherapie im Sinne einer klassischen Konditionierung.</p> <p>Übelkeit und Erbrechen sind häufige Nebenwirkungen der medikamentösen Tumortherapie. Erbrechen ist ein komplexer Vorgang. Dem motorischen Reflex des Erbrechens geht in der Regel eine unterschiedlich lang und unterschiedliche intensive Phase von Übelkeit und abdominellen Unwohlsein voraus. Bei der medikamentösen Tumortherapie kann Erbrechen pathophysiologisch durch unterschiedliche Mechanismen ausgelöst werden. Gut charakterisiert sind diese Signalwege:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- peripher durch Freisetzung von Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen im Dünndarm. Serotonin bindet an die 5-HT<sub>3</sub> Rezeptoren der benachbarten afferenten Vagusnerven und leitet stimulierende Impulse an den „Central Pattern Generator“, früher Brechzentrum genannt, in der Medulla oblongata weiter. Der periphere Signalweg induziert vor allem das akute Erbrechen.</li> <li>- zentral durch Freisetzung von Substanz P, einem Peptid aus der Gruppe der Neurokinine, und Bindung an NK<sub>1</sub> Rezeptoren im Gehirn. Die Substanz P/NK<sub>1</sub> Rezeptor-Bindung spielt auch eine zentrale Rolle in der Schmerzwahrnehmung und ist vor allem für das verzögerte Erbrechen nach medikamentöser Tumortherapie verantwortlich.</li> </ul> <p>Die Rolle und Interaktion anderer Signaltransduktionswege unter Beteiligung von Dopamin, Histamin oder Acetylcholin ist nicht vollständig geklärt.</p>	<p>Die Endpunkte „Anteil der Patienten ohne Übelkeit“ und „Anteil der Patienten ohne Erbrechen“ wurden in der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.</p>
<p><b>3.                      Stand des Wissens</b></p> <p>Der klinische Durchbruch in der Reduktion von Chemotherapie-assoziiertes Übelkeit und Erbrechen wurde zu Beginn der 90er Jahre durch die Einführung der 5HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten erreicht. Gleichzeitig wurde die Prophylaxe als Standard etabliert. Ein weiterer Fortschritt war die Einführung der NK<sub>1</sub>-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
<p>Rezeptor-Antagonisten vor etwa 10 Jahren.</p> <p>Trotz leitliniengerechter Therapie tritt bei ca. 20-30% der Patienten nach wie vor Erbrechen während der Chemotherapie auf [1]. Besonders oft treten Übelkeit und Erbrechen nach Anwendung von klassischen Zytostatika wie Cisplatin auf, aber auch bei anderen Formen der medikamentösen Tumorthherapie wie monoklonalen Antikörpern oder gezielten Inhibitoren. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Übelkeit und Erbrechen wird vor allem beeinflusst durch die Tumorthherapie selbst, sowohl medikamentös als auch durch Bestrahlung. Eine weitere wichtige Rolle spielen patientenindividuelle Faktoren, die das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen fördern oder verhindern können [1].</p> <p>Die Erstlinienprophylaxe richtet sich nach dem emetogenen Potenzial der geplanten Therapie. Die in Tabelle 2 zusammengefasste Klassifikation dient als Basis für klinische Studien und für den klinischen Alltag.</p> <p><b>Tabelle 2: Klassifikation des emetogenen Risikos medikamentöser Tumorthherapie</b></p> <table border="1" data-bbox="150 900 1391 1219"> <thead> <tr> <th>Stufe</th> <th>Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ohne Prophylaxe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hoch</td> <td>&gt;90%</td> </tr> <tr> <td>moderat</td> <td>30-90%</td> </tr> <tr> <td>gering</td> <td>10-30%</td> </tr> <tr> <td>minimal</td> <td>&lt;10%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die aktuellen Therapieempfehlungen für antiemetische Prophylaxe sind in Tabelle 3 dargestellt [2].</p>	Stufe	Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ohne Prophylaxe	hoch	>90%	moderat	30-90%	gering	10-30%	minimal	<10%	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Stufe	Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ohne Prophylaxe										
hoch	>90%										
moderat	30-90%										
gering	10-30%										
minimal	<10%										

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																						
<p><b>Tabelle 3: Empfehlungen für die antiemetische Prophylaxe bei medikamentöser Tumortherapie</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Emetogenes Potenzial</th> <th>Akute Phase (bis 24 h nach Chemotherapie)</th> <th>Verzögerte Phase (ab Stunde 24 bis Tag 5 nach Chemotherapie)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hoch</td> <td>5HT<sub>3</sub>-RA + Steroid + NK<sub>1</sub>-RA</td> <td>Steroid + NK<sub>1</sub>-RA (Aprepitant)</td> </tr> <tr> <td>moderat</td> <td>5HT<sub>3</sub>-RA + Steroid</td> <td>Steroid</td> </tr> <tr> <td>gering</td> <td>Steroid oder 5HT<sub>3</sub>-RA oder MCP</td> <td>Steroid</td> </tr> <tr> <td>minimal</td> <td>keine Routineprophylaxe</td> <td>keine Routineprophylaxe</td> </tr> </tbody> </table> <p>NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten sind besonders wirksam in der Prophylaxe von verzögerter Übelkeit und Erbrechen unter medikamentöser Tumortherapie. Drei Arzneimittel aus dieser Substanzklasse sind in Deutschland, Österreich und der Schweiz in dieser Indikation zugelassen. Die Arzneimittel und die empfohlenen Dosierungen sind in Tabelle 4 zusammengestellt.</p> <p><b>Tabelle 4: NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Arzneimittel</th> <th>Handelsname</th> <th>Zulassung</th> <th>Applikation</th> <th>Empfohlene Dosis</th> <th>Tag</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Aprepitant</td> <td rowspan="2">Emend®</td> <td>FDA 3/2003</td> <td rowspan="2">oral</td> <td>125 mg</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>EMA 11/2003</td> <td>80 mg</td> <td>2-3</td> </tr> <tr> <td>Fosaprepitant</td> <td>Ivemend®</td> <td>FDA 1/2008 EMA 8/2009</td> <td>intravenös</td> <td>150 mg</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>						Emetogenes Potenzial	Akute Phase (bis 24 h nach Chemotherapie)	Verzögerte Phase (ab Stunde 24 bis Tag 5 nach Chemotherapie)	hoch	5HT <sub>3</sub> -RA + Steroid + NK <sub>1</sub> -RA	Steroid + NK <sub>1</sub> -RA (Aprepitant)	moderat	5HT <sub>3</sub> -RA + Steroid	Steroid	gering	Steroid oder 5HT <sub>3</sub> -RA oder MCP	Steroid	minimal	keine Routineprophylaxe	keine Routineprophylaxe	Arzneimittel	Handelsname	Zulassung	Applikation	Empfohlene Dosis	Tag	Aprepitant	Emend®	FDA 3/2003	oral	125 mg	1	EMA 11/2003	80 mg	2-3	Fosaprepitant	Ivemend®	FDA 1/2008 EMA 8/2009	intravenös	150 mg	1
Emetogenes Potenzial	Akute Phase (bis 24 h nach Chemotherapie)	Verzögerte Phase (ab Stunde 24 bis Tag 5 nach Chemotherapie)																																							
hoch	5HT <sub>3</sub> -RA + Steroid + NK <sub>1</sub> -RA	Steroid + NK <sub>1</sub> -RA (Aprepitant)																																							
moderat	5HT <sub>3</sub> -RA + Steroid	Steroid																																							
gering	Steroid oder 5HT <sub>3</sub> -RA oder MCP	Steroid																																							
minimal	keine Routineprophylaxe	keine Routineprophylaxe																																							
Arzneimittel	Handelsname	Zulassung	Applikation	Empfohlene Dosis	Tag																																				
Aprepitant	Emend®	FDA 3/2003	oral	125 mg	1																																				
		EMA 11/2003		80 mg	2-3																																				
Fosaprepitant	Ivemend®	FDA 1/2008 EMA 8/2009	intravenös	150 mg	1																																				

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Netupitant (in fixer Kombination mit Palonosetron 0,5 mg), NEPA	Akynzeo®	FDA 10/2014 EMA 6/2015	oral	300 mg	1	
Rolapitant	Vaburi™	FDA 9/2015	oral	180 mg	1	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Netupitant/Palonosetron</b></p> <p><b>4. 1. Moderat emetogene Chemotherapie</b></p> <p><b>4. 1. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Für Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie ist die Kombination eines 5HT3-Rezeptorantagonisten + Dexamethason die zweckmäßige Vergleichstherapie, entsprechend der Festlegung des G-BA.</p>	
	<p><b>4. 1. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage des Dossiers ist die multinationale, randomisierte, doppelblinde Studie NETU-08-18. Primärer Endpunkt war das komplette Ansprechen in der verzögerten Phase des ersten Zyklus der Chemotherapie. Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [3].</p> <p>Das Problem der Zulassungsstudie als Basis der jetzigen frühen Nutzenbewertung liegt darin, dass sie fast ausschließlich Patientinnen (97,5%) mit Mammakarzinom unter Chemotherapie mit einem Anthrazyklin und Cyclophosphamid einschloss. Diese Chemotherapie wurde zum Zeitpunkt des Designs der Zulassungsstudie als moderat emetogen eingestuft, gilt heute aber als hoch emetogen [2].</p> <p>In der Studie NETU-10-29 erhielten 76% der Patienten eine moderat emetogene, 24% der Patienten eine hoch emetogene Chemotherapie, siehe auch Kapitel 4. 2. 2. Allerdings liegt keine voll publizierte Auswertung der Subgruppen vor, sondern nur ein entsprechendes Abstract [6]. Die Vergleichsgruppe bestand in dieser Studie aus der Kombination Aprepitant, Palonosetron und Dexamethason. Insgesamt zeigen sich für</p>	<p>Unabhängig von der formalen Einordnung dieser Chemotherapie (Anthrazyklin + Cyclophosphamid) empfehlen die Leitlinien auf Basis der zugrundeliegenden Evidenz übereinstimmend eine Dreifachkombination aus Serotonin-Rezeptorantagonist, Steroid und Neurokinin-1-Rezeptorantagonist, die damit der Empfehlung bei stark emetogener Chemotherapie entspricht.</p> <p>Die Studie NETU-08-18 wurde in der</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	beide Prophylaxe-Gruppen hohe Ansprechraten in allen Zyklen der moderat emetogenen Chemotherapie.	Bewertung des Zusatznutzens bei moderat emetogener Chemotherapie berücksichtigt, war jedoch für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.  Die Studie NETU-10-29 war für die Ableitung eines Zusatznutzens bei moderat emetogener Chemotherapie nicht zu berücksichtigen.
	<p><b>4. 1. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 1. 3. 1. Ansprechen</b></p> <p>Das erste Therapieziel bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen ist das vollständige Vermeiden von Übelkeit und Erbrechen. In den meisten klinischen Studien hat sich das komplette Ansprechen (Complete Response) durchgesetzt, definiert als „vollständiges Vermeiden von Erbrechen und keine Notwendigkeit einer Rescue-Therapie“. Die in früheren Studien gewählte Total Control, definiert als „kein Erbrechen, keine Übelkeit“ hat sich nicht durchgesetzt, da bei fast allen Patienten bei moderat und hoch emetogener Chemotherapie leichte Übelkeit persistiert und somit eine Bewertung des Symptoms Erbrechen vollständig in den Hintergrund trat. Ergebnisse mit Netupitant/Palonosetron sind in Tabelle 5 zusammengefasst.</p>	Die Zweifachtherapie ist für Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie bzw. mit Anthrazyklin-Cyclophosphamid-Chemotherapie nicht angemessen. Die Studie NETU-08-18 ist für eine Ableitung eines Zusatznutzens bei mäßig emetogener Chemotherapie daher nicht geeignet.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Tabelle 5: Netupitant/Palonosetron zur Prophylaxe von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen</b>								
Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	<b>Kontrolle</b>	<b>Neue Therapie</b>	N <sup>1</sup>	gesamt CR <sup>2</sup>	akut CR	verzögert CR	
Aapro, 2014 [3]	Anthrazyklin/ Cyclophosphamid- basierte Chemotherapie  (früher moderat, heute hoch emetogen)	<b>Palonosetron + Dexamethason</b>	<b>Palonosetron + Dexamethason + Netupitant</b>	1450	<b>66,6 vs 74,3<sup>3</sup></b>  p = 0,001	<b>85,0 vs 88,4</b>  p = 0,047	<b>69,5 vs 76,9</b>  p = 0,001	
Hesketh, 2014 [5]	hoch emetogene Chemotherapie	<b>Palonosetron + Dexamethason + Aprepitant</b>	<b>Palonosetron + Dexamethason + Netupitant</b>	269	<b>86,6 vs 89,6</b>	<b>94,8 vs 98,5</b>	<b>88,8 vs 90,4</b>	
Hesketh, 2014 [5]	hoch emetogene Chemotherapie	<b>Palonosetron + Dexamethason</b>	<b>Palonosetron + Dexamethason + Netupitant</b>	271	<b>76,5 vs 89,6</b>  p = 0,004	<b>89,7 vs 98,5</b>  p < 0,01	<b>89,6 vs 91,9</b>  p < 0,05	
Gralla,	hoch und mo-	<b>Palonosetron +</b>	<b>Palonosetron +</b>	412	<b>75,7 vs 80,6</b>	<b>94,2 vs 92,9</b>	<b>77,7 vs 83,2</b>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	2015 [4]	derat emeto- gene Chemo- therapie	<b>Dexamethason + Aprepitant</b>	<b>Dexamethason + Netupitant</b>					
Jordan, 2013 [6]	moderat eme- togene Chemo- therapie	<b>Palonosetron + Dexamethason + Aprepitant</b>	<b>Palonosetron + Dexamethason + Netupitant</b>	312	<b>82 vs 80</b>				
Jordan, 2015 [6]	hoch emetoge- ne Chemothe- rapie	<b>Palonosetron + Dexamethason + Aprepitant</b>	<b>Palonosetron + Dexamethason + Netupitant</b>	100	<b>58 vs 84</b>				
<p><sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> CR –Patienten ohne Erbrechen und ohne Gebrauch von Rescue Therapie, in %; <sup>3</sup> <b>Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie</b>; <sup>4</sup> n.s. – nicht signifikant</p> <p>Bei moderat emetoger Chemotherapie ist die Rate der Patienten ohne bedeutende Übelkeit unter Netupitant/Palonosetron statistisch signifikant höher als im Vergleichsarm.</p>									



Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 1. 3. 2. Weitere Endpunkte</b></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert signifikante Unterschiede bei weiteren Endpunkten, die mit Chemotherapie-assoziiertes Übelkeit und Erbrechen assoziiert sind. Dazu gehören Bedarf an Rescue-Medikation oder Zeit bis zum ersten emetischen Ereignis. Allerdings waren dies keine primären Endpunkte der Zulassungsstudie.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung wurden Übelkeit und Erbrechen als patientenrelevante Endpunkte herangezogen.</p> <p>Die Studie NETU-08-18 konnte für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.</p>
	<p><b>4. 1. 3. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Zur Erfassung der spezifischen Symptomatik durch die Patienten wurde der Functional Living Index-Emesis (FLIE)-Fragebogen eingesetzt. Dabei berichteten mehr Patienten im Netupitant- als im Kontroll-Arm, dass ihre täglichen Aktivitäten nicht durch Erbrechen und Übelkeit eingeschränkt seien (p=0,005).</p>	
	<p><b>4. 1. 3. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten sind gut verträglich. Weil sie in der Regel in Kombination mit 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten und Dexamethason eingesetzt werden, sind medikamentenspezifische Nebenwirkungen nicht immer klar zuzuordnen. Die fixe Kombination Netupitant/Palonosetron (NEPA) ist gut verträglich. Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen (3,6%), Obstipation (3,0%) und Fatigue (1,2%).</p>	<p>Für die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten ereignisse und der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zeigten sich in der Studie NETU-10-29 keine statistisch signifikanten Unterschiede. Das positive Ergebnis im Ereignis „Diarrhö“ konnte nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 2. Hoch emetogene Chemotherapie</b></p> <p><b>4. 2. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Für Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie ist die Kombination eines NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten mit einem 5HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten + Dexamethason die zweckmäßige Vergleichstherapie, entsprechend der Festlegung des G-BA.</p>	
	<p><b>4. 2. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage des Dossiers ist die multinationale, randomisierte, doppelblinde Studie NETU-10-29 bei Patienten mit Cisplatin-basierter Chemotherapie. Der Vergleichsarm enthielt den NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten Aprepitant und den 5HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten Palonosetron. Die Randomisierung erfolgte 3:1. Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie war Sicherheit, sekundärer Endpunkt war das vollständige Ansprechen. Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4]. Weiterhin wurde in der multinationalen, randomisierten, doppelblinden Studie NETU-07-07 bei Patienten mit Cisplatin-basierter Chemotherapie verschiedene Netupitant Dosierungen und Palonosetron (fix 0,5 mg) mit Aprepitant und Palonosetron verglichen. Diese Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [5], siehe auch Tabelle 5.</p>	
	<p><b>4. 2. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 2. 3. 1. Ansprechen</b></p> <p>Trotz aller Erfolge der antiemetischen Therapie bleibt die vollständige Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen unter hoch emetogener Chemotherapie eine Herausforderung. Die aktuelle Liste der MASCC enthält 8 Einzelsubstanzen und die Kombination Anthrazyklin/Cyclophosphamid. Als Einzelsubstanz wird Cisplatin aus dieser Liste am häufigsten und in unterschiedlichen Entitäten eingesetzt. Die Ergebnisse der fixen</p>	<p>Übelkeit und Erbrechen werden als patientenrelevante Endpunkte angesehen. Für den Endpunkt Übelkeit waren im Dossier keine verwertbaren Daten vorhanden. Die Erhebung anhand einer visuellen Analogskala (VAS) ist grundsätzlich adäquat. Es</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kombination Netupitant/Palonosetron aus der Zulassungsstudie sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Soweit bei der relativ kleinen Zahl von Patienten im Kontrollarm beurteilbar, ist die Netupitant-haltige Kombination dem Aprepitant-Kontrollarm gleichwertig, dem „alten“ Standard aus 5HT <sup>3</sup> -Rezeptor-Antagonist und Dexamethason signifikant überlegen.	ist jedoch unklar, worauf der für die Operationalisierung der „bedeutenden Übelkeit“ gewählte Grenzwert von 25 mm beruht; Literatur zur Validierung wurde nicht vorgelegt.
	<p><b>4. 2. 3. 2. Weitere Endpunkte</b></p> <p>In einer weiteren Studie wurde die fixe Kombination Netupitant/Palonosetron an Tag 1 mit einem exploratorischen Arm aus Aprepitant/Palonosetron über drei Tage verglichen [Gralla, 2015]. Ergebnisse dieser Studie mit Verlaufsbeobachtung über bis zu 6 Zyklen pro Patienten und insgesamt 1961 Therapiezyklen sind in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p><b>Abbildung 1: Vergleich von Netupitant/Palonosetron versus Aprepitant/Palonosetron bei wiederholten Chemotherapie-Zyklen [4]</b></p>	Für den Endpunkt Erbrechen lagen nur Ergebnisse für den ersten Chemotherapiezyklus vor. Da Patienten in der Studie eine variable Anzahl Chemotherapiezyklen erhielten, ist für die Nutzenbewertung insbesondere relevant, ob ein antiemetogener Effekt über mehrere Chemotherapiezyklen bestehen bleibt. Die alleinige Betrachtung von Ergebnissen zum ersten Chemotherapiezyklus wird für die Bewertung des Zusatznutzens als zu unsicher und damit als nicht ausreichend angesehen. Eine separate Auswertung weiterer Zyklen wurde im Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Für die Nutzenbewertung wäre

Stellungnehmer: DGHO

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																										
	<div data-bbox="577 539 1249 1109" data-label="Figure"> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cycle</th> <th>NEPA (%)</th> <th>APR + PALO (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cycle 1</td> <td>81</td> <td>76</td> </tr> <tr> <td>Cycle 2</td> <td>86</td> <td>81</td> </tr> <tr> <td>Cycle 3</td> <td>91</td> <td>87</td> </tr> <tr> <td>Cycle 4</td> <td>90</td> <td>88</td> </tr> <tr> <td>Cycle 5</td> <td>92</td> <td>86</td> </tr> <tr> <td>Cycle 6</td> <td>91</td> <td>86</td> </tr> </tbody> </table>   <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Cycle 1</th> <th>Cycle 2</th> <th>Cycle 3</th> <th>Cycle 4</th> <th>Cycle 5</th> <th>Cycle 6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NEPA</td> <td>N = 309</td> <td>280</td> <td>259</td> <td>233</td> <td>156</td> <td>124</td> </tr> <tr> <td>APR + PALO</td> <td>N = 103</td> <td>96</td> <td>90</td> <td>81</td> <td>57</td> <td>44</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Die Auswertung zeigt, dass der Effekt von Netupitant/Palonosetron nachhaltig ist. Kritisch ist anzumerken, dass in diese Studie auch Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie eingeschlossen wurden, und dass der Kontrollarm exploratorisch war.</p>	Cycle	NEPA (%)	APR + PALO (%)	Cycle 1	81	76	Cycle 2	86	81	Cycle 3	91	87	Cycle 4	90	88	Cycle 5	92	86	Cycle 6	91	86	Group	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	NEPA	N = 309	280	259	233	156	124	APR + PALO	N = 103	96	90	81	57	44	<p>stattdessen eine Auswertung über die gesamte Studiendauer im Sinne einer Multizyklusanalyse relevant.</p> <p>Für den ersten Chemotherapiezyklus zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason, eine Auswertung über die gesamte Studiendauer wurde jedoch nicht vorgelegt. Somit sind die vorgelegten Daten zu diesem Endpunkt nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens ausreichend.</p>
Cycle	NEPA (%)	APR + PALO (%)																																										
Cycle 1	81	76																																										
Cycle 2	86	81																																										
Cycle 3	91	87																																										
Cycle 4	90	88																																										
Cycle 5	92	86																																										
Cycle 6	91	86																																										
Group	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6																																						
NEPA	N = 309	280	259	233	156	124																																						
APR + PALO	N = 103	96	90	81	57	44																																						

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 2. 3. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Zur Erfassung der spezifischen Symptomatik durch die Patienten wurde der Functional Living Index-Emesis (FLIE)-Fragebogen eingesetzt. Dabei berichteten mehr signifikant mehr Patienten im Netupitant- als im Kontroll-Arm, dass ihre täglichen Aktivitäten nicht durch Erbrechen und Übelkeit eingeschränkt seien.</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der für die Nutzenbewertung relevanten Studie NETU-10-29 nicht untersucht.</p>
	<p><b>4. 2. 3. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Siehe Kapitel 4. 1. 3. 4.</p>	
	<p><b>4. 3. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Das IQWiG lehnt die Bewertung der Morbidität ab, da „die alleinige Betrachtung von Ergebnissen zum 1. Chemotherapiezyklus für die Bewertung des Zusatznutzens jedoch nicht als ausreichend angesehen wurde“. Das ist eine Meinung. Eine wissenschaftlich fundierte Begründung fehlt.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung wäre eine Auswertung über die gesamte Studiendauer im Sinne einer Multizyklusanalyse relevant.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Das Verfahren ist das erste zur prophylaktischen Antiemese von Onkologika. Die Fixkombination von Netupitant/Palonosetron ist der offenen Kombination von NK1-RA/5HT3-RA bei hoch emetogener Therapie mit Anthrazyklin/Cyclophosphamid oder Cisplatin mindestens gleichwertig. Hinweise auf Überlegenheit sind methodisch nicht sauber belegt.</p> <p>Für moderat emetogene Chemotherapie fehlt nach der neuen Definition der Nachweis der Überlegenheit, da die dort eingesetzte Zytostatikakombination heute als hoch emetogen eingestuft wird.</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Dreifachkombination aus Serotonin-Antagonist + Neurokinin-1-Rezeptorantagonist + Dexamethason:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Literaturverzeichnis

1. Jordan K, Jahn F, Aapro M: Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review. *Ann Oncol* 26:1081-1090, 2015. DOI:[10.1093/annonc/mdv138](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv138)
2. Roila F, Herrstedt J, Aapro M et al.: Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus Conference. *Ann Oncol* 21 (Supplement 5):v232–v243, 2010. DOI:[10.1093/annonc/mdq194](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq194)
3. Aapro M, Rugo H, Rossi G et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 25: 1328–1333, 2014. DOI: [10.1093/annonc/mdu101](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu101)
4. Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol* 25: 1333–1339, 2014. DOI: [10.1093/annonc/mdu096](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu096)
5. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized doseranging pivotal study. *Ann Oncol* 25: 1340–1346, 2014. DOI: [10.1093/annonc/mdu110](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu110)
6. Jordan K, Rizzi G, Borroni ME, Palmas M, Gralla R: Phase 3 study of NEPA (fixed-dose combination of netupitant and palonosetron) for prevention of CINV following repeated moderately (MEC) and highly (HEC) emetogenic chemotherapy cycles. *Support Care Cancer* 21 (Suppl 1):S152, 2013 (Abstract)

**5.5 Stellungnahme der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. / des Arbeitskreises  
„Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin**

Datum	07.12.2015
Stellungnahme zu	Netupitant/Palonosetron-2015-08-15-D-172
Stellungnahme von	<i>Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) Arbeitskreis „Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Re- habilitation und Sozialmedizin (ASORS)</i>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Petra Feyer (Vorsitzende ASORS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Übelkeit und Erbrechen sind mögliche Nebenwirkungen einer Chemotherapie und/oder Strahlentherapie abhängig vom Risikoprofil der Substanz sowie der Risikoeinstufung der Radiotherapie. Diese Nebenwirkungen beeinträchtigen erheblich die Lebensqualität der Patienten und können u. U. zur Dosisreduktion oder Therapieabbruch führen. Leitliniengerecht werden risikoadaptiert 5HT3-Antagonisten + NK1R-Antagonisten + Dexamethason bei hoch emetogener sowie entsprechend adaptiert bei moderat emetogener Chemotherapie eingesetzt. Akynzeo (NEPA; Fixkombination aus Netupitant + Palonosetron) ist die erste Kombination, die einen 5HT3-Antagonisten und einen NK1-R-Antagonisten vereint. Damit kommt man dem Prinzip der Polydrug Pill einen wesentlichen Schritt näher. NEPA stellt einen Vorteil sowohl für Ärzte und Pflegepersonal als auch für den Patienten dar.</p> <p>Es gibt derzeit einen unmet medical need, da viele Patienten, durch eine leitliniengerechte Antiemese ein bessere Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen erreichen können, aber in der klinischen Realität keine leitliniengerechte Antiemese erhalten<sup>66</sup> <sup>67</sup>. Durch die besonders einfache Anwendung von NEPA ist zu erwarten, dass die Adhärenz aktueller Leitlinien verbessert werden könnte.</p>	<p>Der vorliegenden Evidenz und den Leitlinienempfehlungen entsprechend, stellt die Dreifachkombination aus Serotonin-Antagonist, Neurokinin-1-Rezeptorantagonist und Dexamethason den Therapiestandard bei stark emetogener Chemotherapie dar.</p> <p>Die Bewertung erfolgt auf der Grundlage von patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p>

<sup>66</sup> Aapro M, Molassiotis A, Dicato M et al. Ann Oncol 2012;23:1986-92

<sup>67</sup> Gilmore JW, Peacock NW, Gu A et al. J Oncol Pract 2014;10:68-74

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Petra Feyer (Vorsitzende ASORS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Übertragbarkeit bekannter Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext</b></p> <p>Anmerkung IQWiG:  <i>„Der pU beschreibt in Modul 4B, Abschnitt 4.3.1.2, dass die verwendeten Chemotherapeutika in der Studie NETU-10-29 auch in Deutschland üblicherweise eingesetzt werden. Der pU führt jedoch keine Quellen an, anhand derer sich die Aussage überprüfen ließe.“</i> (S. 41f IQWiG Nutzenbewertung)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:            Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Chemotherapien, wie sie in der Studie verwendet wurden, werden so auch in Deutschland eingesetzt und entsprechen nationalen Empfehlungen und Leitlinien<sup>68 69 70 71 72</sup>. An der Studie nahmen auch deutsche Zentren teil.</p>	<p>Die Studie NETU-10-29 wurde für die Bewertung des Zusatznutzens bei stark emetogener Chemotherapie berücksichtigt.</p>

<sup>68</sup> [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@_@view/html/index.html)

<sup>69</sup> [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D\\_Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_Alle_aktuellen_Empfehlungen.pdf)

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Einstufung von Erbrechen als nicht schwerwiegendes Ereignis</b></p> <p>Anmerkung IQWiG:  <i>„Für den 1. Chemotherapiezyklus zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason. Das Ausmaß war jedoch bei diesem Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegender/nicht schwerer Symptome/Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig“ (Seite 6 + 25 IQWiG Nutzenbewertung).</i></p> <p>Erbrechen ist für die Patienten ein schwerwiegendes Ereignis als Nebenwirkung einer Chemotherapie oder Strahlentherapie, eingestuft nach den CTC-Kriterien, Grad 0-4 (0-IV)<sup>73</sup>. Erbrechen kann in Abhängigkeit vom Schweregrad zu erheblichen Einschränkungen des Allgemeinzustandes des Patienten führen. Dehydratation und Elektrolytentgleisung sind mögliche Folgezustände, die Herz-, Leber- und Nierenfunktion negativ beeinflussen. Patienten mit unzu-</p>	<p>Für den Endpunkt Erbrechen lagen nur Ergebnisse für den ersten Chemotherapiezyklus vor. Da Patienten in der Studie eine variable Anzahl Chemotherapiezyklen erhielten, ist für die Nutzenbewertung insbesondere relevant, ob ein antiemetogener Effekt über mehrere Chemotherapiezyklen bestehen bleibt. Die alleinige Betrachtung von Ergebnissen zum ersten Chemotherapiezyklus wird für die Bewertung des Zusatznutzens als zu unsicher und damit als nicht ausreichend angesehen. Eine separate Auswertung weiterer Zyklen wurde im Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Für die Nutzenbewertung wäre stattdessen eine Auswertung über die gesamte Studiendauer im Sinne einer Multizyklusanalyse relevant.</p>

<sup>70</sup> <http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/ovar/S3-Ovarialkarzinom-OL-Langversion.pdf>

<sup>71</sup> [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@_@view/html/index.html)

<sup>72</sup> [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@_@view/html/index.html)

<sup>73</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); Version 4.0, Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010), U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, National Institutes of Health, National Cancer Institute

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>reichender Prävention von CINV weisen eine deutlich eingeschränkterer Lebensqualität im Vergleich zu Patienten ohne CINV auf und die zusätzliche Notfallversorgung dieser Patienten führt darüber hinaus zu Folgekosten<sup>74 75 76 77 78</sup>.</p> <p><b>Beurteilung des Einsatzes von Rescue-Medikation</b></p> <p>Anmerkung IQWiG:</p> <p><i>„Der pU argumentiert, dass der Endpunkt in dieser Definition eine direkte Aussage zu den patientenrelevanten Ereignissen, Erbrechen und Übelkeit ermögliche, da Rescue-Medikamente laut Studienprotokoll nur dann eingesetzt werden sollten, mindestens eines der beiden Ereignisse in signifikantem Ausmaß aufgetreten war. Die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sind direkt messbar und wurden in der Studie NETU-10-29 als Endpunkte erhoben.“ (Seite 44 IQWiG Nutzenbewertung).</i></p>	

<sup>74</sup> Sun CC, Bodurka DC, Weaver CB et al. Support Care Cancer (2005) 13:219–27.

<sup>75</sup> McKenzie H, Hayes L, White K et al. Support Care Cancer (2011) 19:963–9.

<sup>76</sup> Haiderali A, Menditto L, Good M et al. Support Care Cancer (2011) 19:843–51.

<sup>77</sup> Fernandez-Ortega P, Caloto MT, Chirveches E et al. Support Care Cancer (2012) 20:3141–8

<sup>78</sup> Turini M, Piovesana V, Ruffo P et al. Drugs in Context (2015);4:212285. DOI: 10.7573/dic.212285.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Einsatz einer Rescue-Medikation ist patientenrelevant, da damit eine Aussage über die Wirksamkeit des Medikamentes getroffen werden kann und bei ungenügender Wirksamkeit der antiemetischen Prophylaxe rasch eine Rescue-Medikation eingesetzt wird.</p> <p>Die Verwendung der Rescue-Medikation in Studien ist gängige Praxis. Schon in Zulassungsstudien für den ersten NK1-RA wurde die Rescue-Medikation als gängiges und valides Instrument genutzt<sup>79 80 81</sup>.</p> <p>Der Endpunkt Rescue-Medikation ist ein wichtiger Parameter in allen CINV-Protokollen und bringt aus klinische Sicht einen Mehrwert dahingehend, dass die Bewertung der Wirksamkeit einer CINV-Prävention unter Berücksichtigung aller Endpunkte (Erbrechen, Übelkeit und Einsatz einer Rescue-Medikation) erfolgen sollte. Beim Vergleich zweier Vergleichsgruppen, die eine ähnliche Emesis-Rate haben, kann nämlich in einer Gruppe vermehrt Rescue-Medikation zum Einsatz gekommen sein, was das Ergebnis</p>	<p>Die Bewertung erfolgt auf der Grundlage von patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p> <p>Vorteile der Intervention, die sich aus der Reduktion von Rescue-medikation ergeben, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln.</p>

<sup>79</sup> Van Belle S, Lichinitser MR, Navari RM et al. Cancer (2002);94:3032–41

<sup>80</sup> Poli-Bigelli, S, Rodrigues-Pereira, J, Carides AD et al. Cancer (2003);97:3090–8.

<sup>81</sup> Hesketh J, Grunberg SM, Gralla R et al. J Clin Oncol (2003) 21:4112-9.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verfälschen würde. Die CR-Rate allein gibt dagegen nur die wider, wie das Ansprechen ohne Emesis und ohne Rescue Medikation war. Es müssen demnach alle drei genannten Endpunkte berücksichtigt und für die auswertende Analyse herangezogen werden.</p>	
	<p><b>Beurteilung des Grenzwertes für bedeutende Übelkeit (25 mm VAS)</b> Anmerkung IQWiG: <i>„Für den Endpunkt Übelkeit waren keine verwertbaren Daten vorhanden.“ (Seite 25 IQWiG Nutzenbewertung).</i></p> <p><i>Der Endpunkt Übelkeit ist im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant und auch die Erhebung einer VAS ist adäquat und praxisrelevant.</i> <i>Es ist unklar, worauf der für die Operationalisierung „bedeutende Übelkeit“ gewählte Grenzwert von 25 mm VAS beruht und der pU legt auch keine Literatur, beispielsweise zur Validierung dieses Grenzwertes, vor. Die im Dossier des pU vorliegende Auswertung kann daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Andere Arten der Auswertung der mit der VAS erhobenen Ergebnisse, beispielsweise auf Grundlage der stetigen Daten, wären</i></p>	<p>Für den Endpunkt Übelkeit waren im Dossier keine verwertbaren Daten vorhanden. Die Erhebung anhand einer visuellen Analogskala (VAS) ist grundsätzlich adäquat. Es ist jedoch unklar, worauf der für die Operationalisierung der „bedeutenden Übelkeit“ gewählte Grenzwert von 25 mm beruht; Literatur zur Validierung wurde nicht vorgelegt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>grundsätzlich möglich. Allerdings liegen die dazu notwendigen Daten im Dossier des pU nicht vor.“ (S. 44 IQWiG Nutzenbewertung)</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das VAS (visual analogue scale)-System ist eine etablierte Methode zur Quantifizierung von Übelkeit und wurde bereits in zahlreichen Studien zur Thematik CINV eingesetzt. Dies gilt auch für den gewählten Grenzwert von 25 mm auf der VAS. Den Ursprung hat die VAS in der Schmerztherapie und ist hier ein tägliches Visiteninstrument. Die Wahl 25 mm VAS als Grenzwert beruht auf der Tatsache, dass dies der Wert ist, bei dem 25 % des täglichen Lebens durch die Symptome Übelkeit erheblich beeinträchtigt werden<sup>82 83 84</sup>.</p>	

<sup>82</sup> Martin AR, Pearson JD, Cai B et al. Support Care Cancer (2003);11:522-7.

<sup>83</sup> Shmueli A. Health and Quality of Life Outcomes 2005, 3:71. DOI:10.1186/1477-7525-3-71

<sup>84</sup> Brearley SG, Clements CV, Molassiotis A. Support Care Cancer (2008);16:1213-29



## Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> Aapro M, Molassiotis A, Dicato M et al. Ann Oncol 2012;23:1986-92
- <sup>1</sup> Gilmore JW, Peacock NW, Gu A et al. J Oncol Pract 2014;10:68-74
- <sup>1</sup> [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@_@view/html/index.html)
- <sup>1</sup> [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D\\_Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_Alle_aktuellen_Empfehlungen.pdf)
- <sup>1</sup> <http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/ovar/S3-Ovarialkarzinom-OL-Langversion.pdf>
- <sup>1</sup> [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclcl/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclcl/@_@view/html/index.html)
- <sup>1</sup> [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@_@view/html/index.html)
- <sup>1</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); Version 4.0, Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010), U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, National Institutes of Health, National Cancer Institute
- <sup>1</sup> Sun CC, Bodurka DC, Weaver CB et al. Support Care Cancer (2005) 13:219–27.
- <sup>1</sup> McKenzie H, Hayes L, White K et al. Support Care Cancer (2011) 19:963–9.
- <sup>1</sup> Haiderali A, Menditto L, Good M et al. Support Care Cancer (2011) 19:843–51.
- <sup>1</sup> Fernandez-Ortega P, Caloto MT, Chirveches E et al. Support Care Cancer (2012) 20:3141–8
- <sup>1</sup> Turini M, Piovesana V, Ruffo P et al. Drugs in Context (2015);4:212285. DOI: 10.7573/dic.212285.
- <sup>1</sup> Van Belle S, Lichinitser MR, Navari RM et al. Cancer (2002);94:3032–41
- <sup>1</sup> Poli-Bigelli, S, Rodrigues-Pereira, J, Carides AD et al. Cancer (2003);97:3090–8.
- <sup>1</sup> Hesketh J, Grunberg SM, Gralla R et al. J Clin Oncol (2003) 21:4112-9.
- <sup>1</sup> Martin AR, Pearson JD, Cai B et al. Support Care Cancer (2003);11:522-7.
- <sup>1</sup> Shmueli A. Health and Quality of Life Outcomes 2005, 3:71. DOI:10.1186/1477-7525-3-71
- <sup>1</sup> Brearley SG, Clements CV, Molassiotis A. Support Care Cancer (2008);16:1213-29

## 5.6 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.12.2015
Stellungnahme zu	Netupitant/Palonosetron (Aknzeo®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Netupitant/Palonosetron als Fixkombination wird angewendet bei Erwachsenen zur Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei (1) mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung oder (2) stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung.</p> <p>Für Teilpopulation (1) sieht das IQWiG den Zusatznutzen gegenüber der Zweifachkombination aus Palonosetron + Dexamethason als nicht belegt an. Der Hersteller hatte eine direkt vergleichende Studie sowie einen indirekten Vergleich vorgelegt. Nach Aussagen des IQWiG war die vorgelegte Evidenz ungeeignet, weil u. a. die Patientenpopulation der Studien nicht dem Anwendungsgebiet entsprechen würde.</p> <p>Für Teilpopulation (2) sieht das IQWiG den Zusatznutzen gegenüber der Dreifachkombination aus Palonosetron + Aprepitant + Dexamethason ebenfalls als nicht belegt an. Zwar ergab sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden beim Endpunkt Diarrhö, dieser Vorteil wäre jedoch nicht sinnvoll interpretierbar, ohne einen Nachweis der Nichtunterlegenheit in anderen Endpunktkategorien (z. B. bei Erbrechen). Einen vorliegenden statistisch signifikanten Vorteil beim Erbrechen wird dabei vom IQWiG mit Blick</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf „Geringfügigkeit“ sowie begrenzte Aussagekraft des Datenschnitts allerdings nicht berücksichtigt.</p>	
<p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht nachvollziehbar dargelegt</b></p> <p>Die in diesem Verfahren geltende zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA wie folgt fest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>„moderat emetogener Chemotherapie:</i>  <i>Zweifachkombination aus Serotonin-Antagonist (Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Dolasetron, Palonosetron)</i>  <i>+ Dexamethason</i>  <i>Die Anwendung der Zweifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie. Nach Tag 1 wird die Prävention entweder mit dem Serotonin-Antagonisten (außer Palonosetron), ggf. in Kombination mit Dexamethason, oder mit Dexamethason mono fortgeführt. Die Angaben der jeweiligen Fachinformation, insbesondere zur Dauer der Anwendung, sind zu beachten.</i></li>   <li>• <i>hoch emetogener Chemotherapie:</i>  <i>Dreifachkombination aus Serotonin-Antagonist (Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Dolasetron, Palonosetron) + Neurokinin-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant, Fosaprepitant)</i></li> </ul>	<p>Die Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfo und Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für stark bzw. moderat emetogene Chemotherapie findet sich in den Tragenden Gründen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>+ Dexamethason</i></p> <p><i>Die Anwendung der Dreifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie. An den Tagen 2-4 wird die Prävention mit Dexamethason, an den Tagen 2-3 zusätzlich mit Aprepitant (falls Aprepitant an Tag 1; entfällt für Fosaprepitant an Tag 1), fortgeführt.“</i></p> <p>Generell ist hier anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Intransparent Einordnung der Endpunkte Erbrechen und Diarrhö in die Kategorie „nicht schwerwiegend“</b></p> <p>Das IQWiG stellt für die Endpunkte „Anteil Patienten ohne Erbrechen“ (1. Zyklus) und Diarrhö (gesamte Studiendauer) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Netupitant/Palonosetron fest. Der Effekt beim Endpunkt Erbrechen sei jedoch „nicht mehr als geringfügig“ und der Endpunkt Diarrhö (Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen) nicht ausreichend für das Ableiten eines Zusatznutzens, da ein Nachweis der Nichtunterlegenheit in anderen Endpunktkategorien als nicht erfüllt angesehen wird. Dieses Vorgehen ist nach Auffassung des vfa nicht nachvollziehbar.</p> <p>Der Endpunkt Erbrechen wird vom IQWiG der Endpunktkategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen“ zugeteilt. Diese wertende Zuteilung bei einer bei stark emetogenen Chemotherapie sollte vom G-BA kritisch überprüft werden, insb. da das Institut hierzu keinerlei Begründung vorgelegt hat. Diese Vorgehensweise ist weder nachvollziehbar, noch transparent.</p> <p>Die Schlussfolgerung des IQWiG erfolgt anschließend lediglich aufgrund der Anwendung einer willkürlich festgelegten „Relevanzschwelle“, wodurch der Effekt als „nicht mehr als geringfügig“ eingestuft wird. Da der G-BA in allen abgeschlossenen Verfahren auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik zur Feststellung eines Zusatznutzenausmaßes explizit nicht abgestellt hat, sollte auch diese Einschätzung vom G-BA kritisch hinterfragt werden.</p>	<p>Die Endpunkte „Übelkeit“ und „Erbrechen“ wurden in der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.</p> <p><i>Übelkeit</i></p> <p>Für den Endpunkt Übelkeit waren im Dossier keine verwertbaren Daten vorhanden. Die Erhebung anhand einer visuellen Analogskala (VAS) ist grundsätzlich adäquat.</p> <p><i>Erbrechen</i></p> <p>Für den Endpunkt Erbrechen lagen nur Ergebnisse für den ersten Chemotherapiezyklus vor. Da Patienten in der Studie eine variable Anzahl Chemotherapiezyklen erhielten, ist für die Nutzenbewertung insbesondere relevant, ob ein antiemetogener Effekt über mehrere Chemotherapiezyklen bestehen bleibt. Die alleinige Betrachtung von Ergebnissen zum ersten Chemotherapiezyklus wird für die Bewertung des Zusatznutzens als zu unsicher und damit als nicht ausreichend angesehen. Eine separate Auswertung weiterer Zyklen wurde im Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Für die Nutzenbewertung wäre stattdessen eine Auswertung über die gesamte Studiendauer im Sinne einer Multizyklusanalyse relevant.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für den Endpunkt Diarrhö stellt das IQWiG einen Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen fest. Auch dieser Endpunkt wurde seitens des IQWiG kommentarlos der Endpunktkategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen“ zugeteilt. Auch diese Einschätzung des IQWiG bei einer bei stark emetogenen Chemotherapie sollte vom G-BA kritisch überprüft werden, da diese Vorgehensweise nicht nachvollziehbar und intransparent ist.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme



## 5.7 Stellungnahme Dr. med. Jörg Schilling

Datum	04.12.2015
Stellungnahme zu	Netupitant/Palonosetron
Stellungnahme von	<i>Dr. med. Jörg Schilling</i>

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>IQWIG:</b></p> <p>„Die Studie (Aapro et al., Anm. der Red.) ist zur Ableitung des Zusatznutzens von Netupitant/Palonosetron ungeeignet, da die Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entspricht: In die Studie NETU-08-18<sup>85</sup> wurden Patienten eingeschlossen, die eine Kombinationschemotherapie aus Cyclophosphamid + Doxorubicin oder Cyclophosphamid + Epirubicin erhielten. Eine derartige Chemotherapie wird in aktuellen Leitlinien als hoch emetogen eingestuft. Darüber hinaus erhielten die Patienten der Vergleichsgruppe nicht die für sie empfohlene Therapie. Im Vergleichsarm der Studie wurde eine Zweifachkombination aus Serotonin-Antagonist und Dexamethason als Vergleichstherapie eingesetzt. In aktuellen Leitlinien wird für die in der Studie verabreichte Chemotherapie jedoch eine Dreifachkombination aus Serotonin-Rezeptorantagonist, Steroid und Neurokinin-1-Rezeptorantagonist empfohlen.“</p> <p><b>Stellungnahme</b></p>	

---

<sup>85</sup> Aapro M., Rugo H, Rossi G et al. Ann Oncol 2014;25 1328–33

<p>In den aktuellen MASCC-Leitlinien wird Cyclophosphamid + Doxorubicin oder Cyclophosphamid + Epirubicin (AC) nach wie vor als moderat emetogen eingestuft, allerdings in einer eigenen Kategorie, die AC eine Sonderstellung zwischen MEC und HEC zubilligt. Zur antiemetischen Behandlung dieser Sondergruppe wird in den aktuellen Leitlinien eine Dreifachkombination aus Serotonin-Rezeptorantagonist, Steroid und Neurokinin-1-Rezeptorantagonist empfohlen<sup>86</sup>.</p> <p>Allerdings: Zum Zeitpunkt des Studienbeginns im Jahr 2008 gab es diese Sonderklasse nicht. Die Einzelsubstanzen (Anthrazykline und Cyclophosphamid &lt; 1500 mg/m<sup>2</sup>) waren seinerzeit jeweils als moderat emetogen klassifiziert<sup>87</sup>. Die in der Studie verwendete Zweifachkombination aus einem Setron plus Dexamethason war damals die antiemetischer Standardprophylaxe für Patienten unter MEC und wurde zu Recht vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt. Der Hinweis des IQWiG, dass die Patienten der Vergleichsgruppe nicht die für sie empfohlene Therapie erhielten, ist also im Hinblick auf den Studienzeitraum nicht richtig.</p> <p>Da in der Studie geklärt werden sollte, ob das seinerzeit unbefriedigende antiemetische Outcome der Patienten durch die zusätzliche Gabe eines NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten (hier Netupitant) verbessert werden kann, wurde für die</p>	<p>In aktuellen Leitlinien besteht keine Übereinstimmung hinsichtlich der Einstufung dieser Kombinationen (Cyclophosphamid + Anthrazyklin) als mäßig oder stark emetogene Therapie. So wird diese Kombination in der ASCO-Leitlinie<sup>1F</sup> als stark emetogen, in der MASCC/ESMO-Leitlinie als mäßig emetogen, jedoch mit einer Empfehlung für die Dreifachtherapie, eingeordnet. Als Beispiel für eine Leitlinie zu einer bestimmten onkologischen Indikation kann die AWMF-S3-Leitlinie zum Mammakarzinom<sup>118</sup> herangezogen werden. Darin werden Kombinationen von Cyclophosphamid mit Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) als hoch emetogene Therapien eingestuft. Unabhängig von der formalen Einordnung dieser Chemotherapie empfehlen die Leitlinien auf Basis der zugrundeliegenden Evidenz übereinstimmend eine Dreifachkombination aus Serotonin-Rezeptorantagonist, Steroid und Neurokinin-1-Rezeptorantagonist, die damit der Empfehlung bei stark emetogener Chemotherapie entspricht. Die Patienten des Vergleichsarms erhielten für diese Chemotherapie somit keine angemessene antiemetogene Therapie.</p>
---	---

<sup>86</sup> Roila F et al. Ann Oncol. 2010;21(Suppl 5): v232-43.

<sup>87</sup> Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J et al. Ann Oncol 2006; 17: 20–28.

<sup>118</sup> Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Version 3.0 2012; [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL\\_I\\_S3\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_I_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf) (letzter Zugriff: 11.01.2016).

Beantwortung dieser Fragestellung in der Behandlungsgruppe eine Dreifachkombination (Akynzeo plus Dexamethason) gewählt.

**IQWIG:**

„[...] Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für mäßig emetogene Chemotherapie nicht adäquat, da Dexamethason nur an Tag 1 der Chemotherapie gegeben werden durfte.“

**Stellungnahme**

Dem G-BA zufolge soll die antiemetische Prävention nach Tag 1 mit einem Setron und/oder Dexamethason fortgeführt werden; laut aktuellen Leitlinien solle Dexamethason auch an den Tagen 2 und 3 gegeben werden<sup>34</sup>. Laut G-BA gilt dies allerdings nur dann, wenn ein anderes Setron als Palonosetron eingesetzt wurde, und auch dann nicht notwendigerweise, sondern „gegebenenfalls“ bzw. „erforderlichenfalls“. Die aktuellen Empfehlungen des NCCN<sup>88</sup> geben für MEC-Regime an Folgetagen ein Setron oder Dex oder einen NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten vor. Den Empfehlungen zufolge ist durch den Einsatz von Palonosetron mit seiner verlängerten Wirkung bis in die verzögerte Phase hinein die Abdeckung an Folgetagen gegeben.

Pharmakologisch erscheint die Gabe eines Setrons an Folgetagen der CTx ohnehin wenig sinnvoll, da es nur die akute Phase der CINV (bis 24 h nach

Unter Berücksichtigung der verschiedenen Angaben zur Dauer der Anwendung der Serotonin-Antagonisten in der jeweiligen Fachinformation, kann die Dauer der Fortführung des Serotonin-Antagonisten über Tag 1 hinaus unterschiedlich ausfallen. Die Angaben der jeweiligen Fachinformation sind daher zu beachten. Andererseits ist die Fortführung einer Dexamethason-Monotherapie eine durchweg in den Leitlinien empfohlene sowie durch entsprechende Evidenz gestützte Prophylaxe zur Verhinderung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen infolge einer mäßig emetogenen Chemotherapie. Daher ist bei einem Behandlungsregime, in dem der Serotonin-Antagonist nur an Tag 1 gegeben wird, die Fortsetzung der Prophylaxe mit einer Dexamethason-Monotherapie angezeigt.

<sup>88</sup> Ettinger et al. National comprehensive cancer network: antiemesis. Clinical Practice Guidelines in Oncology. 1st ed. Jenkintown: NCCN; 2013.

Chemotherapie) abdeckt. Im Falle von Palonosetron mit der langen Halbwertszeit und Rezeptorbindung ist ohne hin keine Mehrfachgabe indiziert<sup>89</sup>.

Chemotherapie-Regime	Akute Emesis (< 24 h)	Verzögerte Emesis (> 24 h)
hoch emetogen (> 90 %) AC-basierte Chemotherapie	5-HT <sub>3</sub> -RA + Dexamethason + Aprepitant an Tag 1 + 2 (oder Fosaprepitant nur an Tag 1)	Dexamethason über 3 Tage + Aprepitant über 2 Tage
moderat emetogen (30–90 %)	5-HT <sub>3</sub> -RA (bevorzugt Palonosetron) + Dexamethason	Dexamethason oder alternativ 5-HT <sub>3</sub> -RA (falls Palonosetron nicht an Tag 1 gegeben wurde) über 3 Tage
gering emetogen (0–30 %)	Monotherapie mit Dexamethason	keine Behandlung
minimal emetogen (< 10 %)	keine Behandlung	keine Behandlung

Prophylaxe von CINV<sup>90</sup>

### Antiemese bei hoch emetogener Chemotherapie

#### IQWiG

„[...] Der pU legt Auswertungen des 1. Chemotherapiezyklus und Auswertungen über die gesamte Studiendauer vor. Da Patienten mehrere Chemotherapiezyklen erhalten, ist für die Nutzenbewertung insbesondere relevant, ob ein

<sup>89</sup> Fachinformation Aloxi®, Stand April 2014

<sup>90</sup> Jordan K et al. Eur J Pharmacol. 2014;722:197-202.

antiemetogener Effekt über mehrere Chemotherapiezyklen bestehen bleibt. Daher wurden vorrangig die Ergebnisse für die gesamte Studiendauer für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die alleinige Betrachtung von Ergebnissen zum 1. Chemotherapiezyklus wurde für die Bewertung des Zusatznutzens jedoch nicht als ausreichend angesehen.“

und

„Der pU beschreibt in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2) pauschal, dass die Studienpopulation überwiegend weiß sei und daher aus physiologischer/genetischer Sicht eine vollständige Übertragbarkeit gegeben sei. Da Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums in der Studie NETU-10-29 innerhalb enger Grenzen vorgegeben war, könnten nur sehr geringe Variationen zwischen den an der Studie beteiligten Ländern bestehen. Zudem würden die verwendeten Chemotherapeutika auch in Deutschland üblicherweise eingesetzt. Der pU führt jedoch keine Quellen an, anhand derer sich diese Aussagen überprüfen ließen.“

#### **Stellungnahme**

Es liegen Daten auch für weitere Chemotherapiezyklen (n=6) vor, die im Gutachten des IQWiG nicht enthalten sind. Diese Daten belegen eine wirksame

Für den Endpunkt Erbrechen lagen nur Ergebnisse für den ersten Chemotherapiezyklus vor. Da Patienten in der Studie eine variable An-

<p>antiemetische Kontrolle mit Akynzeo über alle 6 Chemotherapiezyklen<sup>91</sup>. Die Studiendaten sind auch für die deutsche Versorgungsrealität relevant, da deutsche Zentren an der Studie beteiligt waren. Es wurden Chemotherapieprotokolle verwendet, die nationalen Leitlinien und Empfehlungen entsprechen<sup>92 93 94 95 96</sup>.</p> <p>In der Studie hatten 413 Chemotherapie-naive Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren folgende antiemetische Medikation erhalten: An Tag 1: Akynzeo (300 mg Netupitant / 0,50 mg Palonosetron) oder (Randomisation 3:1) 125 mg Aprepitant plus 0,50 mg Palonosetron; Tag 2-3: 80 mg Aprepitant an den Tagen 2 und 3. Die zusätzliche Gabe von Dexamethason in beiden Armen richtete sich nach der Emetogenität der Chemotherapie. Patienten unter HEC erhielten 12 mg an Tag 1 und 8 mg an den Tagen 2-4, Patienten unter MEC 12 mg an Tag 1. Insgesamt waren die Komplettansprechraten (Complete Response (CR), definiert als kein Erbrechen, keine Rescue-Medikation) in beiden untersuchten Studienarmen (Aprepitant + Palonosetron vs. Akynzeo über die 6 Chemotherapiezyklen hoch, dabei zeigte Akynzeo in allen Zyklen einen numerischen, aber nicht signifikanten Vorteil von 2-7% gegenüber Aprepitant plus Palonosetron.</p>	<p>zahl Chemotherapiezyklen erhielten, ist für die Nutzenbewertung insbesondere relevant, ob ein antiemetogener Effekt über mehrere Chemotherapiezyklen bestehen bleibt. Die alleinige Betrachtung von Ergebnissen zum ersten Chemotherapiezyklus wird für die Bewertung des Zusatznutzens als zu unsicher und damit als nicht ausreichend angesehen. Eine separate Auswertung weiterer Zyklen wurde im Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Für die Nutzenbewertung wäre stattdessen eine Auswertung über die gesamte Studiendauer im Sinne einer Multizyklusanalyse relevant.</p>
---	---

<sup>91</sup> Gralla RJ et al. Ann Oncol 2014;25:1333-9.

<sup>92</sup> Leitlinie\_onkopedia\_lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc

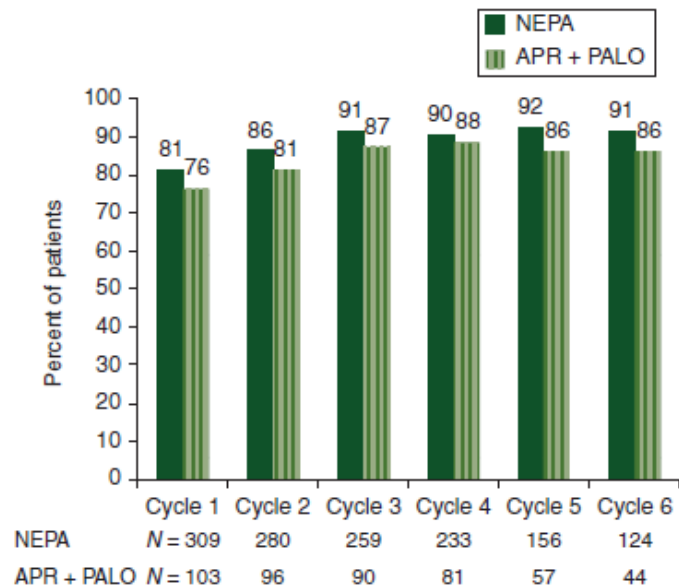
<sup>93</sup> Leitlinie\_onkopedia\_kolonkarzinom

<sup>94</sup> Leitlinie\_onkopedia\_rektumkarzinom

<sup>95</sup> [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D\\_Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_Alle_aktuellen_Empfehlungen.pdf)

<sup>96</sup> <http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/ovar/S3-Ovarialkarzinom-OL-Langversion.pdf>





*Komplettes Ansprechen im Gesamtzeitraum (0-120 h) über 6 Zyklen*

#### **IQWiG**

„Für den Endpunkt Übelkeit waren keine verwertbaren Daten vorhanden. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“

#### **Stellungnahme**

Die Daten einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, parallel-group

<p>Phase-II-Dosisfindungsstudie an 44 teilnehmenden Zentren in Russland und der Ukraine liefern verwertbare Aussagen über den Parameter Übelkeit<sup>97</sup>. Die Daten sind im Gutachten des IQWiG nicht enthalten. In der Studie hatten 694 Chemotherapie-naive Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren eine Cisplatin-basierte HEC mit einer medianen Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin erhalten. Die Studie war zur Dosisfindung der optimalen Dosis von Netupitant in Kombination mit 0,50 mg Palonosetron für die orale Fixkombination NEPA ausgelegt. Drei verschiedene Dosen von Netupitant (NETU) für die spätere klinische Prüfung der Phase III wurden geprüft: 100, 200 und 300 mg NETU. Außerdem gab es einen Palonosetron-Arm mit Dexamethason (Dex) ohne NK<sub>1</sub>-RA und einen exploratorischen Arm mit einem 3-tägigen Standardregime mit Aprepitant, Ondansetron und Dexamethason. Primärer Endpunkt war das komplette Ansprechen (Complete Response, CR = kein Erbrechen, keine Rescue-Medikation) während des gesamten Risikozeitraums (0-120 h) nach der Chemotherapie. Zudem wurden die Parameter „kein Erbrechen“, „<b>keine signifikante Übelkeit</b>“ und „<b>kompletter Schutz</b>“ (complete protection, CP = CR <b>plus keine signifikante Übelkeit</b>) erfasst. Die Komplettansprechraten im 5-tägigen Risikozeitraum waren unter allen getesteten NETU-Dosierungen höher als im Palonosetron-Arm, auch in der verzögerten Phase. Im NETU-300 mg-Arm waren die CR-Raten außerdem auch in der akuten Phase signifikant höher. Bei allen sekundären Endpunkten (kein Erbrechen, keine signifikante Übelkeit und kompletter Schutz) war NETU-300 mg alleinigem Palonosetron überlegen.</p>	<p>Für den Endpunkt Übelkeit waren im Dossier keine verwertbaren Daten vorhanden. Die Erhebung anhand einer visuellen Analogskala (VAS) ist grundsätzlich adäquat. Es ist jedoch unklar, worauf der für die Operationalisierung der „bedeutenden Übelkeit“ gewählte Grenzwert von 25 mm beruht; Literatur zur Validierung wurde nicht vorgelegt. Für die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen der maximalen Intensität der Übelkeit nimmt der pharmazeutische Unternehmer lediglich eine Nichtunterlegenheit von Netupitant/Palonosetron an. Es ergibt sich insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason.</p>
---	---

<sup>97</sup> Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G et al. Ann Oncol 2014;25:1340-6

	PALO	NEPA (100 mg)	NEPA (200 mg)	NEPA (300 mg)
<b>Komplettes Ansprechen (CR) (%)</b>				
• Akute Phase	89,7	93,3	92,7	98,5**
• Verzögerte Phase	80,1	90,4*	91,2**	90,4*
• Gesamtzeitraum	76,5	87,4*	87,6*	89,6**
<b>Kein Erbrechen (%)</b>				
• Akute Phase	89,7	93,3	92,7	98,5**
• Verzögerte Phase	80,1	90,4*	91,2**	91,9**
• Gesamtzeitraum	76,5	87,4*	87,6	91,1**
<b>Keine signifikante Übelkeit (%)</b>				
• Akute Phase	93,4	94,1	94,2	98,5*
• Verzögerte Phase	80,9	81,5	89,8*	90,4**
• Gesamtzeitraum	79,4	80,0	86,1	89,6*
<b>Kompletter Schutz (CP) (%)</b>				
• Akute Phase	87,5	89,6	88,3	97,0**
• Verzögerte Phase	73,5	80,0	87,6**	84,4*
• Gesamtzeitraum	69,9	76,3	80,3*	83,0**

\* =  $p \leq 0.05$  versus Palonosetron

\*\* =  $p \leq 0.01$  versus Palonosetron

#### **IQWiG**

„Für den Endpunkt Erbrechen lagen nur Ergebnisse für den 1. Chemotherapiezyklus vor. Es liegen somit keine ausreichenden Daten zu diesem Endpunkt

Für den Endpunkt Erbrechen lagen nur Ergebnisse für den ersten Chemotherapiezyklus vor. Da Patienten in der Studie eine variable Anzahl Chemotherapiezyklen erhielten, ist für die Nutzenbewertung insbe-

vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“

#### **Stellungnahme**

Die bereits oben erwähnten Studienergebnisse von Gralla et al. belegen eine wirksame antiemetische Kontrolle mit Akynzeo über alle 6 Chemotherapiezyklen hinweg<sup>39</sup>. Dabei wurde der Parameter Erbrechen im der ermittelten Komplettansprechrate (CR, definiert als kein Erbrechen, keine Rescue-Medikation) mit erfasst.

#### **IQWiG**

„Für den 1. Chemotherapiezyklus zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu-gunsten von Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason. Das Ausmaß war jedoch bei diesem Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig.“

#### **Stellungnahme**

Übelkeit und Erbrechen gelten laut [GCP-Verordnung](#) und deutschem [Arznei-mittelgesetz](#) bzw. [Medizinproduktegesetz](#) als nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen. Die Verminderung der Lebensqualität oder die Beurteilung der Beein-

sondere relevant, ob ein antiemetogener Effekt über mehrere Chemotherapiezyklen bestehen bleibt. Die alleinige Betrachtung von Ergebnissen zum ersten Chemotherapiezyklus wird für die Bewertung des Zusatznutzens als zu unsicher und damit als nicht ausreichend angesehen. Eine separate Auswertung weiterer Zyklen wurde im Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Für die Nutzenbewertung wäre stattdessen eine Auswertung über die gesamte Studiendauer im Sinne einer Multizyklusanalyse relevant.

Für den ersten Chemotherapiezyklus zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason, eine Auswertung über die gesamte Studiendauer wurde jedoch nicht vorgelegt. Somit sind die vorgelegten Daten zu diesem Endpunkt nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens ausreichend.

<p>trächtigung der Lebensqualität seitens der Patienten sind nicht vorgesehen.</p> <p>Es muss aber in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden, dass Übelkeit und Erbrechen nicht nur die Lebensqualität der Patienten deutlich beeinträchtigen<sup>98 99 100</sup>, was unter Umständen eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Chemotherapie erforderlich macht<sup>48</sup>, sondern es kann auch zu Dehydrierung und Elektrolyt-Imbalancen<sup>101 102 103</sup> sowie zu muskulären und neurologischen Konsequenzen<sup>51</sup> kommen. Patienten mit schwerer Übelkeit nehmen bis zu 80 % weniger Kalorien auf als Patienten ohne Übelkeit,<sup>104</sup> wodurch Gewichtsabnahme, Anorexie und Kachexie begünstigt werden. Dadurch kann die Lebenserwartung der Patienten eingeschränkt und die Durchführbarkeit der aktiven Tumorthherapie in Frage gestellt werden. Eine adäquate antiemetische Prävention kann der tumor- und tumortherapiebedingten Mangelernährung entgegenwirken, wie eine prospektive Studie bei 50 Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen und initial normalem Ernährungszustand unter einer Mehrtages-Chemotherapie und antiemetischer Prophylaxe zeigt. Die antiemetische Prophylaxe führte nicht nur zu einer sehr guten Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen (Komplettansprechen und komplette Kontrolle) über sechs Zyklen der</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie NETU-10-29 nicht untersucht.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich in der Studie NETU-10-29 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten, die eine stark emetogene Chemotherapie auf Cisplatin-Basis zur Prävention und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen erhalten, nicht belegt.</p>
---	--

<sup>98</sup> Lindley CM et al. Qual Life Res 1992;1:331-40.

<sup>99</sup> O'Brien BJ et al. Can Med Assoc J.1993;149:296-302.

<sup>100</sup> Noonan KA. Adv Stud Nurs 2005;3(1):16-21.

<sup>101</sup> ASHP Commission on Therapeutics. Am J Health Syst Pharm 1999;56:729-64.

<sup>102</sup> Hesketh PJ. Cancer Invest. 2000;18:163-73.

<sup>103</sup> Bender CM et al. Clin J Oncol Nurs 2002;6(2):94-102.

<sup>104</sup> Lorusso V, et al. Support Care Cancer 2009;17:1469-73.

mehrtägigen Chemotherapie, sondern auch zu einer signifikant gesteigerten Nahrungsaufnahme bei den Patienten<sup>52</sup>.

### **Anmerkungen zur Antiemese allgemein und zur Leitlinienadhärenz**

Übelkeit und Erbrechen gehören weiterhin zu den meistgefürchteten Nebenwirkungen einer Chemotherapie<sup>34</sup>. Aus verschiedenen Studien ist bekannt, dass die Dreifachkombination bei dem in der Zulassung von Akynzeo spezifizierten Patientenkollektiv eine klinisch relevante Verbesserung der vollständigen Emesis-Kontrolle bedeutet. Dies betrifft besonders Patienten/Patientinnen unter einer die hoch emetogenen Chemotherapie mit Cisplatin<sup>45</sup> und Patientinnen mit Mammakarzinom unter AC<sup>33</sup>, nach letzten Ergebnissen auch die Patientinnen unter einer Carboplatin-basierten Chemotherapie<sup>38</sup>. Bei dem letztgenannten Patientinnenkollektiv handelt es sich im Wesentlichen um junge Patientinnen mit BRCA-positivem Mammakarzinom, die ein Hochrisikokollektiv darstellen. Diese jungen Frauen haben Angst und sollten nicht noch zusätzlich mit Übelkeit und Erbrechen belastet werden, ganz abgesehen davon, dass sie aufgrund der angstbelasteten Situation besonders gefährdet sind, ein antizipatorisches Erbrechen zu entwickeln. Deshalb sollte bei diesen jungen Frauen unbedingt eine komplette Kontrolle der CINV durch eine Dreifach-Antiemese angestrebt werden. Dies gilt auch und gerade für Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die Stadium FIGO III/IV eine schlechte Prognose aufweisen und neben ihrer psychisch sehr belastenden Situation nicht noch zusätzlich unter Übelkeit und Erbrechen leiden sollten.

### **Umsetzung antiemetischer Leitlinien verbessert Outcome**

Die genannten Patientengruppen sind von der Zulassung von Netupitant/Palonosetron umfasst.

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Netupitant/Palonosetron (Akynzeo®) gemäß Fachinformation:

Netupitant/Palonosetron (Akynzeo®) wird angewendet bei Erwachsenen zur

- Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung.
- Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung.

Zwei große Beobachtungsstudien zeigen, dass bei Patienten, die eine leitliniengerechte Antiemese erhalten, eine bessere klinische Kontrolle der CINV erreicht werden kann. So zeigt eine große europäische Beobachtungsstudie mit über 1000 Patienten, dass bei 60 % der Patienten unter leitliniengerechter Antiemese eine komplette Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen erreicht werden kann, dagegen nur bei 51 % der nicht leitliniengerecht behandelten (p=0,008)<sup>105</sup>. Diese Daten werden von einer großen US-amerikanischen Beobachtungsstudie in onkologischen Praxen mit 1295 Patienten bestätigt<sup>106</sup>, ebenso von einer kleineren Single-Center Beobachtungsstudie aus UK mit 102 Patienten<sup>107</sup>.

Obwohl alle drei Studien belegen, dass eine klare Assoziation zwischen einer leitliniengerechten antiemetischen Prophylaxe und einer verbesserten CINV-Kontrolle besteht, zeigen die Studiendaten auf der anderen Seite, dass die Leitlinienadhärenz aktuell nicht sehr ausgeprägt ist. In der europäischen Studie betrug die Leitlinienadhärenz in der gesamten Patientenpopulation 29 %, in der

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Die Nutzenbewertung erfolgt grundsätzlich anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

---

<sup>105</sup> Aapro M, Molassiotis A, Dicato M et al. Ann Oncol 2012;23:1986-92.

<sup>106</sup> Gilmore JW, Peacock NW, Gu A et al. J Oncol Pract 2014;10:68-74

<sup>107</sup> Molassiatos A, Saunders MP, Valle J et al. Support Care Cancer 2008;16:201-8.

US-amerikanischen Studie 29 % für Patienten unter HEC und 73 % für Patienten unter MEC<sup>53 54</sup>. Ähnliche Resultate zeigt eine Studie aus dem Asien-Pazifikraum mit 648 Patienten<sup>108</sup>. Einige Studien untersuchten verschiedene Ansätze, die zum Ziel hatten, die Implementierung antiemetischer Leitlinien in den klinischen Alltag zu verbessern, doch war der Erfolg dieser Maßnahmen gering<sup>109 110 111</sup>. Eine Verbesserung der Umsetzung einer leitliniengerechten Antiemese ist deshalb nach wie vor eine große Herausforderung in der klinischen Onkologie (vgl. <sup>112</sup>). Unkontrollierte Nausea und Emesis sind zudem mit hohen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden.<sup>113</sup>

#### **Umfrage des BNGO bestätigt suboptimale Leitlinienadhärenz**

Der Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland (BNGO e.V.) ist der Leitlinienadhärenz seiner Mitglieder in einer Umfrage unter niedergelassenen Gynäko-Onkologen in Deutschland nachgegangen. Die Mehrzahl der in einer gynäko-onkologischen Praxis behandelten Frauen sind Brustkrebspatientinnen, die einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie bedürfen und dabei sehr häufig Anthrazykline, z. B. Adriamycin (A) oder Epirubicin (E), und Cyclophosphamid (C) erhalten. Seit 2011 die ASCO-

---

<sup>108</sup> Yu S, Barke TA, Chan A et al. Support Care Cancer 2015;23:273-82.

<sup>109</sup> Mertens WC, Higby DJ, Brown D et al. J Clin Oncol 2003;21:1373-8

<sup>110</sup> Dranitsaris G, Leung P, Warr D et al. Support Care Cancer 2001;9:611-8.

<sup>111</sup> Roila F. Support Care Cancer 2004;12:446-53.

<sup>112</sup> Jordan K, Jahn F, Aapro M. Ann Oncol 2015;26:1081-90

<sup>113</sup> Shih Y-C T, Xu Y, Elting LS. Cancer 2007;110:678-85



<p>Leitlinien aktualisiert wurden, erfordern AC-basierte Chemotherapie-Regime eine antiemetische Dreifachkombination, obgleich sowohl Anthrazykline als auch Cyclophosphamid als Einzelsubstanzen nur als moderat emetogen klassifiziert sind<sup>114</sup>.</p> <p>Die Umfrage bezieht sich auf einen Zeitraum von Oktober 2012 bis August 2013. In 49 deutschen gynäko-onkologischen Praxen wurden sowohl demografische Daten als auch Daten zur tatsächlich durchgeführten Antiemese von 246 Patientinnen mit Mammakarzinom retrospektiv erfasst. Die Patientinnen waren median 58 Jahre alt und hatten sich einer adjuvanten (80 %) bzw. neoadjuvanten (20 %) AC-basierten Chemotherapie unterzogen<sup>115</sup>.</p> <p>Die ASCO-Leitlinien waren der Umfrage zufolge 82 % der Ärzte in den teilnehmenden BNGO-Praxen bekannt. Die Neueinstufung AC-basierter Chemotherapieregimes war nach eigenen Angaben 94 % der Ärzte bekannt und 84 % von ihnen gaben an,</p> <p>die empfohlene Dreifachantiemese mit 5-HT<sub>3</sub>-RA, NK<sub>1</sub>-RA und Dexamethason bei diesen Therapieregimen in ihrer Praxis auch umzusetzen. Tatsächlich verschrieben jedoch nur 33 % der teilnehmenden BNGO-Ärzte ihren Patientinnen im ersten Therapiezyklus tatsächlich eine Dreifachkombination gemäß den Leitlinien, während 46 % lediglich eine Zweifachantiemese unter Verzicht auf einen NK<sub>1</sub>-RA realisierten. Die Umfrage des BNGO offenbart, dass neue Leitli-</p>	<p>Unabhängig von der formalen Einordnung dieser Chemotherapie empfehlen die Leitlinien auf Basis der zugrundeliegenden Evidenz übereinstimmend eine Dreifachkombination aus Serotonin-Rezeptorantagonist, Steroid und Neurokinin-1-Rezeptorantagonist, die damit der Empfehlung bei stark emetogener Chemotherapie entspricht.</p>
---	---

<sup>114</sup> Basch E et al. J Clin Oncol 29:4189-98

<sup>115</sup> Schilling J, Hindenburg HJ. . ASORS-Jahreskongress, Munich 2015;Abstr. 21.

<p>nien immer noch mit starker Verzögerung erst den Patienten erreichen, wenn überhaupt. Dabei ist eine leitliniengerechte Antiemese gerade bei hoch und moderat emetogenen Regimen wichtig, nicht zuletzt wegen der Gefahr von antizipatorischem Erbrechen in den Folgezyklen. Die Diskrepanz zwischen theoretischem Wissen und der Umsetzung der Leitlinien in der Praxis in dieser Umfrage legt nahe, dass es im Hinblick auf die Implementierung der aktuellen antiemetischen Leitlinien in den klinischen Alltag noch Optimierungspotenzial gibt<sup>116</sup>.</p> <p>Die Fixkombination Akynzeo könnte nach Auffassung des BNGO aufgrund ihrer einfachen Anwendbarkeit dazu beitragen, die Umsetzung einer leitliniengerechten Antiemese in den klinischen Alltag zu unterstützen – eine Auffassung, die von Experten geteilt wird (vgl.<sup>60</sup>). Auch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) betont in seiner Zulassungsempfehlung für Akynzeo, dass die Vereinfachung der antiemetischen Therapie in Form einer oralen Einmalgabe dazu beitragen könnte, die Compliance der Patienten zu verbessern<sup>117</sup>.</p> <p>Auch aus Sicht des BNGO könnte Akynzeo dazu beitragen, die Implementierung antiemetischer Leitlinien zu verbessern. Derzeit läuft eine nicht-interventionelle Studie (NIS) mit der Fixkombination, die diese Fragestellung weiter beleuchtet.</p>	<p>Die Nutzenbewertung erfolgt grundsätzlich anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p>
---	---

<sup>116</sup> Schilling J, Hindenburg H-J. Im Focus Onkologie 2015;18:44-6.

<sup>117</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/003728/WC500184907.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/003728/WC500184907.pdf)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> Apro M., Rugo H, Rossi G et al. Ann Oncol 2014;25 1328–33
- <sup>1</sup> Roila F et al. Ann Oncol. 2010;21(Suppl 5): v232-43.
- <sup>1</sup> Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J et al. Ann Oncol 2006; 17: 20–28.
- <sup>1</sup> Ettinger et al. National comprehensive cancer network: antiemesis. Clinical Practice Guidelines in Oncology. 1st ed. Jenkintown: NCCN; 2013.
- <sup>1</sup> Fachinformation Aloxi®, Stand April 2014
- <sup>1</sup> Jordan K et al. Eur J Pharmacol. 2014;722:197-202.
- <sup>1</sup> Gralla RJ et al. Ann Oncol 2014;25:1333-9.
- <sup>1</sup> Leitlinie\_onkopedia\_lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc
- <sup>1</sup> Leitlinie\_onkopedia\_kolonkarzinom
- <sup>1</sup> Leitlinie\_onkopedia\_rektumkarzinom
- <sup>1</sup> [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D\\_Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_Alle_aktuellen_Empfehlungen.pdf)
- <sup>1</sup> <http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/ovar/S3-Ovarialkarzinom-OL-Langversion.pdf>
- <sup>1</sup> Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G et al. Ann Oncol 2014;25:1340-6
- <sup>1</sup> Lindley CM et al. Qual Life Res 1992;1:331-40.
- <sup>1</sup> O'Brien BJ et al. Can Med Assoc J.1993;149:296-302.
- <sup>1</sup> Noonan KA. Adv Stud Nurs 2005;3(1):16-21.
- <sup>1</sup> ASHP Commission on Therapeutics. Am J Health Syst Pharm 1999;56:729-64.
- <sup>1</sup> Hesketh PJ. Cancer Invest. 2000;18:163-73.
- <sup>1</sup> Bender CM et al. Clin J Oncol Nurs 2002;6(2):94-102.
- <sup>1</sup> Lorusso V, et al. Support Care Cancer 2009;17:1469-73.
- <sup>1</sup> Apro M, Molassiotis A, Dicato M et al. Ann Oncol 2012;23:1986-92.
- <sup>1</sup> Gilmore JW, Peacock NW, Gu A et al. J Oncol Pract 2014;10:68-74
- <sup>1</sup> Molassiatos A, Saunders MP, Valle J et al. Support Care Cancer 2008;16:201-8.
- <sup>1</sup> Yu S, Barke TA, Chan A et al. Support Care Cancer 2015;23:273-82.
- <sup>1</sup> Mertens WC, Higby DJ, Brown D et al. J Clin Oncol 2003;21:1373-8
- <sup>1</sup> Dranitsaris G, Leung P, Warr D et al. Support Care Cancer 2001;9:611-8.
- <sup>1</sup> Roila F. Support Care Cancer 2004;12:446-53.
- <sup>1</sup> Jordan K, Jahn F, Apro M. Ann Oncol 2015;26:1081-90
- <sup>1</sup> Shih Y-C T, Xu Y, Elting LS. Cancer 2007;110:678-85
- <sup>1</sup> Basch E et al. J Clin Oncol 2011;29:4189-98
- <sup>1</sup> Schilling J, Hindenburg HJ. . ASORS-Jahreskongress, Munich 2015;Abstr. 21.
- <sup>1</sup> Schilling J, Hindenburg H-J. Im Focus Onkologie 2015;18:44-6.
- <sup>1</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/003728/WC500184907.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/003728/WC500184907.pdf)

## 5.8 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	<i>07. Dezember 2015</i>
Stellungnahme zu	<i>Netupitant/Palonosetron / AKYNZEO®</i>
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Nachweis der Nicht-Unterlegenheit in anderen Endpunktkategorien zur Anerkennung eines vorhandenen Zusatznutzens aufgrund eines Vorteils bei Nebenwirkungen</b></p> <p>Auf den S. 7 und 29 seines Bewertungsberichts beschreibt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für das Anwendungsgebiet B (Übelkeit und Erbrechen nach stark emetogener Chemotherapie) einen positiven Effekt zugunsten von Netupitant/Palonosetron in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Dieser positive Effekt (vom IQWiG als „beträchtlich“ eingeschätzt) sei allein stehend für die Anerkennung eines Zusatznutzens jedoch nicht ausreichend, da nach Ansicht des Instituts die Ableitung eines Zusatznutzens aufgrund der Endpunktkategorie Nebenwirkungen den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit in einer der anderen Endpunktkategorien erfordert. Dies sei im vorliegenden Fall jedoch nicht gezeigt worden.</p> <p>Die rechtliche Grundlage, auf der die vom IQWiG vorgebrachte Forderung zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit als Voraussetzung zur Anerkennung eines Zusatznutzens basiert, wird in der Dossierbewertung nicht erläutert. Auch das Methodenpapier des Instituts greift den Sachverhalt nicht auf, so dass sich auch hieraus eine Begründung für das vom IQWiG gewählte Vorgehen nicht ableiten lässt.</p> <p>Andererseits ist jedoch festzustellen, dass die für die Nutzenbewertung relevante AM-NutzenV (ebenso wie die entsprechenden Abschnitte der VerfO des G-BA) den oben beschriebenen Nachweis der Nicht-Unterlegenheit nicht kennt. Die Vorgaben der AM-NutzenV sind für die frühe Nutzenbewertung jedoch bindend. In der Konsequenz bedeutet</p>	<p>Für den Endpunkt <i>Diarrhö</i> zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Netupitant/Palonosetron. Die Chemotherapieregime in den beiden Behandlungsarmen unterschieden sich nicht wesentlich, sodass es unwahrscheinlich ist, dass der beobachtete Effekt auf die Chemotherapien zurückzuführen ist. Für die Ableitung eines Zusatznutzens allein aufgrund der Vermeidung von Nebenwirkungen wäre der Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit bezüglich der Wirksamkeit erforderlich, für die wie dargestellt keine ausreichenden Daten vorliegen. Vor diesem Hintergrund kann das positive Ergebnis im Bereich der Nebenwirkungen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dies, dass das Vorgehen des IQWiG als unzulässige Ausweitung der rechtlichen Vorgaben der frühen Nutzenbewertung zu werten ist.</p> <p>Um eine rechtssichere Durchführung der frühen Nutzenbewertung zu gewährleisten, sollte dem Vorgehen des IQWiG vom G-BA zum einen nicht gefolgt und zum anderen im Beschluss zu Netupitant/Palonosetron über die Akzeptanz des Zusatznutzens im Bereich der Nebenwirkungen seitens des G-BA zum Ausdruck gebracht werden werden, dass der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit in anderen Endpunktkategorien keine zwingende Voraussetzung für die Anerkennung eines Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist.</p>	
<p><b>Die obligatorische Anwendung von Dexamethason nach MEC an den Tagen 2-3 deckt sich nicht mit der Zulassung von Dexamethason</b></p> <p>Auf S. 12 des Bewertungsberichts schreibt das IQWiG, dass die für Anwendungsgebiet A (Übelkeit und Erbrechen nach mäßig emetogener Chemotherapie) vorgelegte Studie NETU-08-18 unter anderem deswegen nicht für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Netupitant/Palonosetron geeignet sei, da die Anwendung von Dexamethason in der Studie nicht der Festlegung der zVT durch den G-BA entspräche. Während Dexamethason in der genannten Studie in beiden Therapie-Armen ausschließlich an Tag 1 der Chemotherapie verabreicht wurde, geht das IQWiG von einer zwingenden Anwendung auch an den Tagen 2-3 aus. Zusätzlich zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezieht sich das IQWiG in diesem Zusammenhang auch auf die Fachinformation von Dexamethason, nach der die Behandlung – wie auch vom Institut beschrieben – erforderlichenfalls bis zu 3 Tage fortgeführt werden kann (1) (Fachinformation Dexamethason, auf die auch in</p>	<p>Da das Anwendungsgebiet die Prävention von akuter als auch verzögerter Übelkeit und Erbrechen umfasst, ist die Fortführung der Prävention über Tag 1 der Chemotherapie hinaus angezeigt. Hierfür kommt, den Leitlinienempfehlungen als auch der Zulassung der Serotonin-Antagonisten entsprechend, einerseits die Fortführung des Serotonin-Antagonisten in Betracht, ggf. in Kombination mit Dexamethason. Diese Option entfällt für Palonosetron, das laut Zulassung nur an Tag 1 gegeben wird. Unter Berücksichtigung der verschiedenen Angaben zur Dauer der Anwendung der Serotonin-Antagonisten in der jeweiligen Fachinformation, kann die Dauer der Fortführung des Serotonin-Antagonisten über Tag 1 hinaus unterschiedlich ausfallen. Die Angaben der jeweiligen Fachinformation sind daher zu beachten. Andererseits ist die Fortführung einer Dexamethason-Monotherapie eine durchweg in den Leitlinien empfohlene sowie durch entsprechende Evidenz gestützte Prophylaxe zur Verhinderung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen in-</p>



Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der IQWiG-Dossierbewertung referenziert wurde). Die gleiche Fachinformation beschreibt unter Art der Anwendung jedoch auch, dass während der Behandlung mit Dexamethason je nach Grunderkrankung, klinischer Symptomatik und Ansprechen auf die Therapie „grundsätzlich [...] Dosis und Behandlungsdauer so hoch bzw. lang wie nötig aber so gering bzw. kurz wie möglich gehalten werden [sollte]“.</p> <p>Die Auslegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch das IQWiG steht damit im Gegensatz zu den Vorgaben der Fachinformation, die eine auf die Erkrankungssituation abgestimmte Dosierung und Behandlungsdauer von Dexamethason vorsieht, denn eine obligatorische, d. h. für den Patienten verpflichtende Behandlung auch an den Tagen 2-3, würde zwangsläufig bedeuten, dass einige Patienten über einen Zeitraum behandelt würden, der länger als für sie unbedingt notwendig ist.</p> <p>Die Nutzenbewertung darf der Zulassung der Arzneimittel jedoch auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht widersprechen. Dies ist im vorliegenden Verfahren zu berücksichtigen.</p>	<p>folge einer mäßig emetogenen Chemotherapie. Daher ist bei einem Behandlungsregime, in dem der Serotonin-Antagonist nur an Tag 1 gegeben wird, die Fortsetzung der Prophylaxe mit einer Dexamethason-Monotherapie angezeigt.</p>
<p><b>Die Chemotherapie erfolgt innerhalb einer festgelegten Anzahl von Zyklen und nicht als Dauertherapie. Die Kostendarstellung muss dies berücksichtigen (z. B. Berücksichtigung von Verwurf)</b></p> <p>Im Rahmen seiner Dossierbewertung nimmt das IQWiG eine Neuberechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel (zbA) und die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) vor. Einer der augenscheinlichen Unterschiede zwischen dem Vorgehen des IQWiG und dem des pU war hierbei die Einschätzung, ob es sich bei der Antiemese-Prävention um eine zeitlich begrenzte Therapie oder um eine Dauertherapie handelt.</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ausweislich der Dossierbewertung vertritt das IQWiG die Auffassung, dass die Kosten von zbA und zVT im Sinne einer Dauertherapie zu berechnen sind. In der Konsequenz bedeutet dies, dass möglicher Verwurf im Gegensatz zur Darstellung des pU bei der Verwendung bestimmter Arzneimittel nicht zu berücksichtigen ist. Als Gründe für sein Vorgehen führt das IQWiG an, dass zum einen die Anzahl der Zyklen der Chemotherapie variieren kann und zum anderen die Fachinformationen der Antiemetika keine Begrenzung der Therapie empfehlen.</p> <p>Tatsächlich ist es jedoch so, dass jegliche Chemotherapie nur über eine begrenzte Anzahl von Zyklen durchgeführt wird. Zwar kann die Anzahl der Zyklen - wie vom IQWiG beschrieben - je nach Patient und gewähltem Chemotherapieregime variieren, in keinem Fall wird die Chemotherapie jedoch dauerhaft und über einen unbestimmten Zeitraum durchgeführt. Auch das vordergründig korrekte Argument des IQWiG, dass die Fachinformationen der Antiemetika keine Begrenzung der Therapiedauer beschreiben, ist in diesem Zusammenhang nicht ausschlaggebend, da deren Behandlungsdauer zwingend durch die zugrundeliegende Chemotherapie vorgegeben ist (die Anwendung der Antiemetika ist ausschließlich im direkten Zusammenhang mit der emetogenen Chemotherapie erlaubt). Somit ist in einem gewissen Rahmen auch die Antiemese-Prävention an die Bedingungen gebunden, die in den Fachinformationen der antineoplastischen Arzneimittel genannt werden. Beispielsweise beschreibt die Fachinformation von Cisplatin (2), dessen Anwendung Grundlage für Anwendungsgebiet B der vorliegenden Zusatznutzenbewertung ist, sehr wohl eine begrenzte Anzahl von Zyklen.</p> <p>In Anbetracht der vorgebrachten Argumente sollte die endgültige Bestimmung der Jahrestherapiekosten durch den G-BA daher die Tatsache berücksichtigen, dass es sich bei der Antiemetotherapie gerade nicht um eine Dauertherapie, sondern um eine zeitlich begrenzte The-</p>	<p>Die Kosten werden für einen Chemotherapie-Zyklus als rechnerische Vergleichsgröße dargestellt.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
rapie handelt. Eine solche zeitlich begrenzte Therapie setzt bei wirtschaftlicher Verordnung jedoch auch die Berücksichtigung von Verwurf voraus.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## **Literaturverzeichnis**

- 1. Fachinformation Dexamethason 4 mg / 8 mg Tabletten**
- 2. Fachinformation Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung**

## 5.9 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	07.12.2015
Stellungnahme zu	Netupitant/Palonosetron (Akynzeo®)
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kurz- fas- sung S.6, Zeile 34	<p><u>Anmerkung:</u> In der Nutzenbewertung stellt das IQWiG für den Endpunkt Diarrhö einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Netupitant/Palonosetron (NePa) fest. Dieser Effekt ergibt sich laut dem IQWiG-Bericht weder aus den entsprechenden Fachinformationen noch aus möglichen Unterschieden im Chemotherapieregime der beiden Behandlungsarme.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Herausnahme dieses Punktes wegen hohen Verzerrungspotentials und sehr großer Unsicherheit.</p> <p><u>Begründung:</u> Das IQWiG zieht zum Vergleich zwischen NePa und Aprepitant nur Patienten heran, die mehrere Chemotherapiezyklen durchlaufen haben. Dadurch basiert der Vergleich letztlich auf nur 75 NePa- und 25 Aprepitant-Patienten. Von den 25 Aprepitant-Patienten haben 7 Diarrhö entwickelt. Aus Sicht des pU handelt es sich hier um ein Zufallsergebnis bei einer sehr geringen Fallzahl, das weder mit den</p>	<p>Für den Endpunkt <i>Diarrhö</i> zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Netupitant/Palonosetron. Die Chemotherapieregime in den beiden Behandlungsarmen unterschieden sich nicht wesentlich, sodass es unwahrscheinlich ist, dass der be-</p>



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daten aus den Zulassungsstudien noch den Fachinformationen übereinstimmt.</p> <p>Zudem möchten wir anregen, neben Fachinformationen und Chemotherapieregime auch die zugrundeliegenden Erkrankungen mit zu berücksichtigen: Im Dossier und in der Zulassungsstudie für Netupitant, NETU-10-29 [1] findet sich für die Gesamtpopulation z.B. eine höhere Rate an gastrointestinalen Tumoren (Magen, Kolon, Kolorektal, Rektal) in der Apreptiant- Gruppe (23,1%) als in der NePa-Gruppe (18,5%). Die zugrundeliegende Grunderkrankung kann einen Einfluss auf die unerwünschte Wirkung Diarrhö haben. Es ist nicht berichtet, wie die Grunderkrankungen in der analysierten Subgruppe mit 104 NePa- und 25 Apreptiant-Patienten verteilt sind.</p> <p>Ergänzend möchten wir anmerken, dass Diarrhö als Nebenwirkung mit den von der Europäischen Kommission/EMA am 14.06.2011 bzw. 24.10.2011 genehmigten Änderungsanzeigen (II/0012, Ivemend (siehe WC500037157) [2] und II/0029, Emend; siehe WC500026536) [3] aus der Fach-und Gebrauchsinformation von Aprepitant gestrichen wurde, da die Ergebnisse einer gepoolten Analyse aus 4 Studien mit Daten von 2808 Patienten keinen Kausalzusammenhang zwischen Diarrhö und Aprepitant vermuten lassen.</p> <p>Wir bitten daher diesen Punkt weiter aufzuklären und die seitens des IQWiGs gemachte Aussage bezüglich der Nebenwirkung Diar-</p>	<p>obachtete Effekt auf die Chemotherapien zurückzuführen ist. Für die Ableitung eines Zusatznutzens allein aufgrund der Vermeidung von Nebenwirkungen wäre der Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit bezüglich der Wirksamkeit erforderlich, für die wie dargestellt keine ausreichenden Daten vorliegen. Vor diesem Hintergrund kann das positive Ergebnis im Bereich der Nebenwirkungen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	rhö im Verfahren zu überprüfen und ggfs. richtigzustellen.	

## Literaturverzeichnis

[1] Gralla, R.J.; Bosnjak, S.M., Hontsa, A., Balsler, C., Rizzi, C., Rossi, G., Borroni, M.E. and Jordan, K.; A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for preventing of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Annals of Oncology* 25:1333-1339, 2014  
URL: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/7/1333.full.pdf+html> (Zugriff am 7.12.2015)

[2] European Medicines Agency (EMA). Ivemend – Procedural steps taken and scientific information after authorization. URL:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR -  
Procedural steps taken and scientific information after authorisation/human/000743/WC500037157.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000743/WC500037157.pdf) (Zugriff am 7.12.2015)

[3] European Medicines Agency (EMA). Emend – Procedural steps taken and scientific information after authorization. URL  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR -  
Procedural steps taken and scientific information after authorisation/human/000527/WC500026536.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000527/WC500026536.pdf) (Zugriff am 7.12.2015)

### 5.10 Stellungnahme Dr. Matti Aapro

Datum	04.12.2015
Stellungnahme zu	NEPA/Akynzeo
Stellungnahme von	Matti Aapro, MD Multidisziplinäres Institut für Onkologie, Clinique de Genolier Route du Muids 3, Genolier, Vaud CH-1272, Schweiz

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Matti Aapro

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																								
Diese Stellungnahme bezieht sich auf die folgenden 4 Sachverhalte der Nutzenbewertung von Netupitant/Palonosetron (NEPA):																																																																									
<p>1. <b>NEPA erhöht die Compliance der Antiemese</b>            Wo immer angemessen, empfehlen internationale Leitlinien, verschiedene molekulare Signalwege der Übelkeit und des Erbrechens therapeutisch anzusprechen; und zwar mit der Ko-Administration von NK<sub>1</sub>RA, 5-HT<sub>3</sub>RA und Dexamethason (DEX). Mit NEPA ist zum ersten Mal eine fixe antiemetische Kombinationstherapie auf dem Markt. Sie vereint den neuen NK<sub>1</sub>RA Netupitant (NETU) mit dem 5-HT<sub>3</sub> RA Palonosetron (PALO) in einer Kapsel. Damit wird die separate Dosierung jeder Einzelkomponente überflüssig. Darüber hinaus wird NEPA nur einmalig am Tag der Chemotherapie verabreicht. Im Vergleich ist dies eine sehr viel einfachere und angenehmere Antiemese-Prävention als andere orale Regime, in denen NK<sub>1</sub>RA und 5-HT<sub>3</sub>RA separat verabreicht werden müssen; je nach Emetogenität der Chemotherapie sogar in einer über mehrere Tage andauernden Dosierung (Tab. 1).</p> <table border="1" data-bbox="197 954 1099 1396"> <thead> <tr> <th colspan="9">Hoch Emetogene Chemotherapie</th> </tr> <tr> <th></th> <th>NEPA</th> <th>DEX</th> <th>APR</th> <th>5-HT<sub>3</sub>RA</th> <th>DEX</th> <th>ROL</th> <th>5-HT<sub>3</sub>RA</th> <th>DEX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tag 1</td> <td>1 KAP</td> <td>PO</td> <td>1 KAP</td> <td>IV</td> <td>PO</td> <td>2 TAB</td> <td>IV</td> <td>PO</td> </tr> <tr> <td>Tag 2</td> <td></td> <td>Tägl.</td> <td>1 KAP</td> <td></td> <td>Tägl.</td> <td></td> <td></td> <td>2x Tägl.</td> </tr> <tr> <td>Tag 3</td> <td></td> <td>Tägl.</td> <td>1 KAP</td> <td></td> <td>Tägl.</td> <td></td> <td></td> <td>2x Tägl.</td> </tr> <tr> <td>Tag 4</td> <td></td> <td>Tägl.</td> <td></td> <td></td> <td>Tägl.</td> <td></td> <td></td> <td>2x Tägl.</td> </tr> <tr> <th colspan="9">Moderat Emetogene Chemotherapie</th> </tr> <tr> <td>Tag</td> <td>1 KAP</td> <td>PO</td> <td>1 KAP</td> <td>IV</td> <td>PO</td> <td>2</td> <td>IV</td> <td>PO</td> </tr> </tbody> </table>	Hoch Emetogene Chemotherapie										NEPA	DEX	APR	5-HT <sub>3</sub> RA	DEX	ROL	5-HT <sub>3</sub> RA	DEX	Tag 1	1 KAP	PO	1 KAP	IV	PO	2 TAB	IV	PO	Tag 2		Tägl.	1 KAP		Tägl.			2x Tägl.	Tag 3		Tägl.	1 KAP		Tägl.			2x Tägl.	Tag 4		Tägl.			Tägl.			2x Tägl.	Moderat Emetogene Chemotherapie									Tag	1 KAP	PO	1 KAP	IV	PO	2	IV	PO	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>
Hoch Emetogene Chemotherapie																																																																									
	NEPA	DEX	APR	5-HT <sub>3</sub> RA	DEX	ROL	5-HT <sub>3</sub> RA	DEX																																																																	
Tag 1	1 KAP	PO	1 KAP	IV	PO	2 TAB	IV	PO																																																																	
Tag 2		Tägl.	1 KAP		Tägl.			2x Tägl.																																																																	
Tag 3		Tägl.	1 KAP		Tägl.			2x Tägl.																																																																	
Tag 4		Tägl.			Tägl.			2x Tägl.																																																																	
Moderat Emetogene Chemotherapie																																																																									
Tag	1 KAP	PO	1 KAP	IV	PO	2	IV	PO																																																																	

Stellungnehmer: Matti Aapro

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
1						TAB			
Tag 2			1 KAP				Tägl.		
Tag 3			1 KAP				Tägl.		
Tag 4									
<p>Tab. 1: Antiemese-Regime im Überblick; DEX = Dexamethason; APR = Aprepitant; ROL = Rolapitant ; PO = per os; IV = intravenös; KAP = Kapsel; TAB = Tablette Die Anzahl der einzunehmenden Medikamente ist ein relevanter Faktor in Bezug auf die Einhaltung der Behandlung. Cramer et al konnten zeigen, dass 87% der Patienten eine Medikation aus maximal einmal täglicher Einnahme einhielten. Bereits bei zweimal täglicher Einnahme sank die Compliance auf 81%, bei dreimal täglicher Einnahme auf 77% und bei auf nur noch 39% bei viermal täglicher Einnahme [1].</p>									
<p><b>2. NEPA verbessert die Einhaltung antiemetischer Leitlinien</b></p> <p>Obwohl antiemetische Leitlinien breit verfügbar sind und Daten die Auffassung unterstützen, dass eine Leitlinien-konforme Antiemese die Kontrolle der Chemotherapie-assoziierte Übelkeit und Erbrechen (<i>chemotherapy-induced nausea and vomiting</i>, CINV) bei den Patienten verbessern, bleibt die klinische Anwendung dieser Leitlinien inakzeptablerweise sehr gering. Es sind weitere Studien notwendig, die explizit die Hürden für die breite Anwendung der Antiemese-Leitlinien in individuellen Kliniken identifizieren und Maßnahmen für eine verstärkte Einhaltung dieser untersuchen. Wahrscheinlich spielen mehrere Faktoren eine Rolle und facettenreiche Strategien sind nötig um die Leitlinien-Adhärenz zu steigern. Die Komplexität und unbequeme Anwendung des oralen Aprepitant-Regimes (3 Tage lang Einnahme einer Kapsel, zusätzlich 1-3 Tage 5-HT<sub>3</sub>RA plus 1-4 Tage Dexamethason) könnte eine Ursache für die geringe Anwendung von NK<sub>1</sub>RAs in besonders CINV-gefährdeten Risikogruppen sein. Aufgrund seiner Einfachheit hat NEPA das Potential, diese Barriere für eine Leitlinien-Einhaltung zu überwinden. Eine Leitlinien-gerechte antiemetische Prävention ist nun mit nur einer einzigen oralen Kapsel möglich, die nur einmal</p>							<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>		

Stellungnehmer: Matti Aapro

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
pro Chemotherapie-Zyklus eingenommen wird.	
<p><b>3. NEPA verbessert die Kontrolle der Chemotherapie-induzierten Übelkeit</b></p> <p>Die Entwicklung neuer Antiemetika in den letzten Jahrzehnten hat zu neuen Strategien in der antiemetischen Prävention geführt und CINV ist mittlerweile besser kontrolliert. Jedoch beeinflusst CINV nach wie vor die Lebensqualität der Patienten, wie in einer prospektiven, multinationalen Studie gezeigt werden konnte. Erbrechen wurde von 36,4% der Patienten berichtet (13,2% in der akuten, 32,5% in der verzögerten Phase), während sogar 59,7% über Übelkeit klagten (36,2% in der akuten Phase, 54,3% in der verzögerten Phase) [2]. Übelkeit wird heute als „<i>unmet medical need</i>“ betrachtet [3].</p> <p>Verglichen mit PALO war NEPA in den Zulassungsstudien deutlich wirksamer in der Kontrolle von Übelkeit in verzögerter und Gesamtphase. Patienten in den 3 randomisierten, doppelblinden Zulassungsstudien bekamen vor ihrer Chemotherapie (verschiedene hoch –Studie 1 &amp; 3– oder moderat –Studie 2 &amp; 3– emetogene Regime) eine einzige Dosis NEPA plus DEX. Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie erhielten zusätzlich DEX an den Tagen 2-4. Übelkeit wurde täglich anhand einer 100 mm visuellen Analogscala (VAS) bestimmt, welche nach derzeitigem Stand am besten geeignet ist, die Intensität von Übelkeit unter antiemetischer Therapie zu ermitteln. Der Anteil der Patienten mit keiner bedeutenden Übelkeit (maximaler VAS-Score &lt;25 mm) war in den Studien 1 und 2 in der verzögerten und der Gesamtphase signifikant geringer unter NEPA-Behandlung im Vergleich zu PALO (Tab. 2). Die beste Kontrolle der Übelkeit wurde bei Patienten mit nicht-AC MEC und HEC beobachtet.</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der zu bewertenden Studie NETU-10-29 nicht untersucht.</p> <p>Übelkeit wird als patientenrelevanter Endpunkt gewertet.</p> <p>Für den Endpunkt Übelkeit waren im Dossier keine verwertbaren Daten vorhanden. Die Erhebung anhand einer visuellen Analogskala (VAS) ist grundsätzlich adäquat. Es ist jedoch unklar, worauf der für die Operationalisierung der „bedeutenden Übelkeit“ gewählte Grenzwert von 25 mm beruht; Literatur zur Validierung wurde nicht vorgelegt.</p>

Stellungnehmer: Matti Aapro

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>Studie 1 (HEC)</b>		<b>Studie 2 (AC MEC)</b>		<b>Studie 3# (HEC &amp; nicht-AC MEC)</b>
<b>“Keine signifi- kante Übel- keit” (% Pati- enten)</b>	<b>NEPA + DEX  N=135</b>	<b>Oral PALO + DEX  N=136</b>	<b>NEPA + DEX  N=724</b>	<b>Oral PALO + DEX  N=725</b>	<b>NEPA + DEX   N = 309</b>
<b>Akut</b>	99%	93%	87%	88%	91%
<b>Verzö- gert</b>	90%*	81%	77%*	71%	85%
<b>Gesamt</b>	90%*	79%	75%*	69%	84%

Tab 2: Zusammenfassung der Daten aus den Zulassungsstudien zum Endpunkt “keine signifikante Übelkeit” \*p ≤0.05 NEPA vs PALO; #Primäres Studienziel war die Bestimmung des Sicherheitsprofils, deshalb erfolgte kein formaler Vergleich der Wirksamkeit ggü. der Vergleichstherapie; HEC = hoch emetogene Chemotherapie; MEC = moderat emetogene Chemotherapie AC = Anthrazyklin/ Cyclophosphamid; PALO = Palonosetron; DEX = Dexamethason



Stellungnehmer: Matti Aapro

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<b>“Kein Erbrechen”, Gesamtphase (0-120h) (% Patienten)</b>	<b>Aprepitant Regime</b>	<b>Rolapitant Regime</b>	<b>NEPA Regime</b>		
	<b>(APR + OND + DEX)</b>	<b>(ROL + GRAN + DEX)</b>	<b>(NEPA + DEX)</b>		
	<b>HEC</b>				
	Studie 1	66% <sup>1</sup>	75% <sup>4</sup>		91% <sup>6</sup>
	Studie 2	78% <sup>2</sup>	71% <sup>4</sup>		NA
	<b>AC/MEC</b>				
Studie 1	76% <sup>3</sup>	79% <sup>5</sup>	80% <sup>7</sup>		
<p>Tab 3: Zusammenfassung verfügbarer Daten zum Endpunkt “Kein Erbrechen”; <sup>1</sup>Poli-Bigelli et al, Cancer 2003 [4]; <sup>2</sup>Hesketh et al, J Clin Oncol 2003 [5]; <sup>3</sup>Warr et al, J Clin Oncol 2005 [6]; <sup>4</sup>Rapoport et al, Lancet Oncol 2015 [7]; <sup>5</sup>Schwartzberg et al, Lancet Oncol 2015 [8]; <sup>6</sup>Hesketh et al, Annals Oncol 2014 [9]; <sup>7</sup>Aapro et al, Annals Oncol 2014 [10]; HEC = hoch emetogene Chemotherapie; MEC = moderat emetogene Chemotherapie; AC = Anthrazyklin/ Cyclophosphamid; APR: Aprepitant; OND: Ondansetron; DEX: Dexamethason; ROL: Rolapitant; GRAN: Granisetron; NEPA: Netupitant/Palonosetron</p> <p>Die Ergebnisse konnten kürzlich in einer großen Beobachtungsstudie im asiatischen Raum bestätigt werden, in der insgesamt die Raten für „kein Erbrechen“</p>				<p>Erbrechen wird als patientenrelevanter Endpunkt gewertet.</p> <p>Für den Endpunkt Erbrechen lagen nur Ergebnisse für den ersten Chemotherapiezyklus vor. Da Patienten in der Studie eine variable Anzahl Chemotherapiezyklen erhielten, ist für die Nutzenbewertung insbesondere relevant, ob ein antiemetogener Effekt über mehrere Chemotherapiezyklen bestehen bleibt. Die alleinige Betrachtung von Ergebnissen zum ersten Chemotherapiezyklus wird für die Bewertung des Zu-</p>	

Stellungnehmer: Matti Aapro

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei 75% in der HEC Population bzw. bei 80% in der MEC population lagen [11]. Gleichmaßen zeigte jüngst eine europäische Umfrage mit Patienten und onkologischen Fachkräften (Ärzte und Pflegepersonal), dass 18% der Patienten unter Erbrechen und sogar 74% unter Übelkeit leiden [12]. Die Umfrage demonstrierte darüber hinaus eine Lücke in der Wahrnehmung zwischen Patienten und Fachkräften, bei der die Fachkräfte die CINV-Inzidenz überschätzen, jedoch den Einfluss dieser auf das tägliche Leben und die Lebensqualität der Patienten unterschätzen. Obwohl sich die Kontrolle des Erbrechens seit der Einführung der 5-HT<sub>3</sub>RA und NK<sub>1</sub>RA substantiell verbessert hat, bleibt immer noch ein medizinischer Bedarf in der weiteren Prävention von Emesis bei Patienten unter emetogener Chemotherapie.</p>	<p>satznutzens als zu unsicher und damit als nicht ausreichend angesehen. Eine separate Auswertung weiterer Zyklen wurde im Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Für die Nutzenbewertung wäre stattdessen eine Auswertung über die gesamte Studiendauer im Sinne einer Multizyklusanalyse relevant.</p>
<p><b>4. Es gibt Unterschiede in der Wirksamkeit im Vergleich zu Aprepitant</b></p> <p>Während es momentan keine direkt vergleichenden Daten von NEPA und Aprepitant gibt, wurde in der Phase II- Studie (Dosisfindung) zu exploratorischen Zwecken ein Aprepitant/5-HT<sub>3</sub>RA/DEX- Regime einbezogen. Obwohl kein formaler Vergleich durchgeführt wurde und die Unterschiede klein waren, zeigte NEPA numerisch höhere Response-Raten als das Mehrtages-Regime mit Aprepitant, und zwar in allen Wirksamkeits-Endpunkten (Tab. 4). In Post-hoc-Analysen zeigten sich darüber hinaus für den Vergleich mit PALO im Aprepitant/Ondansetron/DEX-Arm signifikant höhere Raten für die Endpunkte "Komplettansprechen" und "Kein Erbrechen" in der verzögerten und Gesamtphase, nicht jedoch in der akuten Phase. Die Unterschiede in den Endpunkten "keine signifikante Übelkeit" und "Komplette Kontrolle" waren in allen Phasen der</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie bei Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis ist die Dreifachkombination aus Serotonin-Antagonist (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + Neurokinin-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant oder Fosaprepitant) + Dexamethason.</p> <p>Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten, die eine stark emetogene Chemotherapie auf Cisplatin-Basis zur Prävention und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen erhalten, nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Matti Aapro

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
CINV nicht statistisch signifikant – im Gegenteil zur Überlegenheit von NEPA ggü. PALO in diesen Endpunkten.		Für die Patientengruppe der Patienten mit stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis wurde zur Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studie NETU-10-29 herangezogen.		
	<b>PALO</b> (N = 136)	<b>NEPA</b> (N = 135)	<b>APR + OND</b> (N = 134)	
<b>Komplettansprechen</b>				
Akut (0-24h)	89.7%	<b>98.5% †</b>	94.8%	
Verzögert (25-120h)	80.1%	<b>90.4%*</b>	<b>88.8% ‡</b>	
Gesamt (0-120h)	76.5%	<b>89.6% †</b>	<b>86.6% ‡</b>	
<b>Kein Erbrechen</b>				
Akut	89.7%	<b>98.5% †</b>	94.8%	
Verzögert	80.1%	<b>91.9% †</b>	<b>89.6% ‡</b>	
Gesamt	76.5%	<b>91.1% †</b>	<b>87.3% ‡</b>	

Stellungnehmer: Matti Aapro

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
<b>Keine signifikante Übelkeit</b>							
Akut	93.4%	<b>98.5%*</b>	94.0%				
Verzögert	80.9%	<b>90.4% †</b>	88.1%				
Gesamt	79.4%	<b>89.6%*</b>	85.8%				
<b>Komplette Kontrolle</b>							
Akut	87.5%	<b>97.0% †</b>	89.6%				
Verzögert	73.5%	<b>84.4%*</b>	82.1%				
Gesamt	69.9%	<b>83.0% †</b>	78.4%				
<p>Tab 4: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten aus der Dosisfindungsstudie; *<math>P \leq 0.05</math> Logistische Regression vs. Palonosetron; keine Adjustierung für multiple Vergleiche, außer beim primären Endpunkt (Komplettansprechen, Gesamtphase); † <math>P \leq 0.01</math> Logistische Regression vs. Palonosetron; keine Adjustierung für multiple Vergleiche, außer beim primären Endpunkt (Komplettansprechen, Gesamtphase); ‡ <math>P \leq 0.05</math> Post-hoc Logistische Regression vs. Palonosetron; PALO = Palonosetron; DEX = Dexamethason; APR = Aprepitant; OND = Ondansetron</p>							

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Cramer, J.A., et al., *How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique*. JAMA, 1989. **261**(22): p. 3273-7.
2. Bloechl-Daum, B., et al., *Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment*. J Clin Oncol, 2006. **24**(27): p. 4472-8.
3. Jordan, K., F. Jahn, and M. Aapro, *Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review*. Ann Oncol, 2015. **26**(6): p. 1081-90.
4. Poli-Bigelli, S., et al., *Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America*. Cancer, 2003. **97**(12): p. 3090-8.
5. Hesketh, P.J., et al., *The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group*. J Clin Oncol, 2003. **21**(22): p. 4112-9.
6. Warr, D.G., et al., *Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy*. J Clin Oncol, 2005. **23**(12): p. 2822-30.
7. Rapoport, B.L., et al., *Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials*. Lancet Oncol, 2015. **16**(9): p. 1079-89.
8. Schwartzberg, L.S., et al., *Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2015. **16**(9): p. 1071-8.
9. Hesketh, P.J., et al., *Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study*. Ann Oncol, 2014. **25**(7): p. 1340-6.
10. Aapro, M., et al., *A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy*. Ann Oncol, 2014. **25**(7): p. 1328-33.
11. Hsieh, R.K., et al., *Baseline patient characteristics, incidence of CINV, and physician perception of CINV incidence following moderately and highly emetogenic chemotherapy in Asia Pacific countries*. Support Care Cancer, 2015. **23**(1): p. 263-72.
12. Vidall, C., et al., *Impact and management of chemotherapy/radiotherapy-induced nausea and vomiting and the perceptual gap between oncologists/oncology nurses and patients: a cross-sectional multinational survey*. Support Care Cancer, 2015. **23**(11): p. 3297-305.

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Netupitant/Palonosetron**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 21. Dezember 2015

von 12.05 Uhr bis 13.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **RIEMSER Pharma GmbH:**

Frau Dr. Kieck  
Herr Dr. Rauscher  
Herr Dr. Schneider  
Herr von Alvensleben

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Tschiesner  
Herr Dr. Schulz

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **Helsinn Healthcare SA:**

Frau Dr. Spinelli

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Frau Prof. Dr. Jordan  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmerin für die **Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und den Arbeitskreis „Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin“ (ASORS):**

Frau Prof. Dr. Feyer

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI):**

Herr Dr. Heimann  
Frau Marquardt

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner (nicht anwesend)



Beginn der Anhörung: 12.05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen beim Gemeinsamen Bundesausschuss zur mündlichen Anhörung im frühen Nutzenbewertungsverfahren für Akynzeo® zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie.

Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. November 2015. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen: zum einen der pharmazeutische Unternehmer RIEMSER Pharma GmbH, dann die DGHO, die Deutsche Krebsgesellschaft, der BNGO, vfa, BPI, Herr Dr. Schilling als Praxisarzt für Gynäkologie und gynäkologische Onkologie, Herr Dr. Aapro, MSD Sharp & Dohme und Helsinn Healthcare.

Ich begrüße heute hier zunächst Herrn Dr. Rasch – Herr Dr. Werner fehlt noch –, dann Herrn Dr. Heimann und Frau Marquardt, dann Frau Professor Jordan und Herrn Professor Wörmann von der DGHO, dann Frau Professor Feyer, dann Frau Dr. Tschiesner und Herrn Dr. Schulz von MSD, dann Frau Dr. Kieck, Herrn Dr. Rauscher, Herrn Dr. Schneider und Herrn von Alvensleben von RIEMSER sowie Frau Dr. Spinelli von Helsinn Healthcare. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Seien Sie uns alle herzlich willkommen!

Hinweis zum Verfahren: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte jeweils das Mikrofon benutzen und entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft sowie Ihren Namen nennen.

Ich möchte zunächst RIEMSER die Gelegenheit geben, kurz zu den wesentlichen Punkten der Nutzen- und Dossierbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen. Uns interessiert hier ganz besonders die Frage, ob die im Anwendungsgebiet A, also in der Studie NETU-08-18, gewählte Studienpopulation ausschließlich als Gruppe mit stark emetogener Chemotherapie einzustufen ist. Des Weiteren interessiert uns die Patientenrelevanz von Ergebnissen, die sich nur auf den ersten Chemotherapiezyklus beziehen. Das ist aber bei weitem nicht abschließend. Sie können auch alle anderen Punkte ansprechen.

Wer von RIEMSER möchte beginnen? – Herr von Alvensleben, bitte schön.

**Herr von Alvensleben (RIEMSER Pharma):** Schönen guten Tag! Ich möchte kurz vorstellen: Frau Dr. Kieck ist bei uns zuständig für die Business Unit Onkologie, Herr Dr. Rauscher ist der Leiter unserer Medizin, ich selbst bin der Geschäftsführer des Unternehmens, und Herr Dr. Schneider zu meiner Linken ist der Dossierverantwortliche. Frau Dr. Spinelli von Helsinn sitzt leider hinter uns, kann aber sicher auch noch einige Fragen beantworten.

Akynzeo®, kurz NEPA, also Netupitant und Palonosetron, ist ein Kombinationstherapiepräparat, das der Patient eine Stunde vor der Chemotherapie einnimmt und das aufgrund der langen Halbwertszeiten und der guten Wirkung den Patienten über einen Chemotherapiezyklus vor Übelkeit und Erbrechen mit einer Rate von bis zu 90 Prozent schützt. Patienten leiden bei hoch emetogener Chemotherapie – hier genannt HEC – fast alle unter diesen schwerwiegenden Nebenwirkungen. Bei moderat emetogener Chemotherapie – hier genannt MEC – gibt es eine Bandbreite zwischen 30 und 70 Prozent.

Ich möchte vier Argumente aus unserer Stellungnahme aufgreifen, die uns wichtig sind und die wir gerne erläutern möchten.

Zum Ersten: Übelkeit und Erbrechen sind schwerwiegende Nebenwirkungen der Chemotherapie. So jedenfalls sehen wir das.

Der zweite Punkt – den haben Sie ja bereits aufgenommen – ist: Die Zulassung bestätigt, dass die in der Studie NETU-08-18 verwendete Kombinationschemotherapie aus einem Anthrazyklin und einem Cyclophosphamid, AC, eine MEC-Studie ist. Dazu wird Herr Schneider gleich ausführen.

Dritter Punkt: Ein Zusatznutzen bei HEC wird trotz positiver Effekte aus rein formalen Gründen abgelehnt; das verstehen wir nicht ganz.

Der vierte Punkt ist, dass Multizyklus-Ergebnisse sicherlich wichtig, aber nicht allein ausschlaggebend sind. Die Ergebnisse des ersten Zyklus haben unserer Meinung nach den höchsten Stellenwert bzw. die höchste Aussagekraft.

Vielleicht beginnen wir mit Dr. Schneider zum Thema 08-18, weil das, denke ich, auch einer der Knackpunkte für Sie ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Herr Dr. Schneider, bitte.

**Herr Dr. Schneider (RIEMSER Pharma):** Vielen Dank. – Ich würde gerne den ersten Punkt, den Sie angesprochen haben, direkt aufgreifen. Die Frage, ob es sich bei der Kombination aus einem Anthrazyklin und Cyclophosphamid letztlich um ein Chemotherapieschema handelt, das ein hoch emetogenes Potenzial hat, oder ob es ein Chemotherapieschema ist, das ein moderat emetogenes Potenzial hat, ist auch für uns eine wirklich ausschlaggebende Frage in der Nutzenbewertung. Nebenbei erwähnt: Das war übrigens auch der Grund dafür, warum wir das in dem vorbereitenden Beratungsgespräch mit dem G-BA damals thematisiert hatten. Damals ist die Antwort des G-BA dazu aber noch offengeblieben. Grundsätzlich denke ich, haben wir zwei Möglichkeiten, wie wir uns einer Antwort auf diese Frage nähern können.

Die eine Möglichkeit ist, dass wir uns anschauen, was die Leitlinien dazu sagen. Ich will nicht meinem Kollegen Herrn Dr. Rauscher vorgreifen, der das gleich noch ein bisschen näher erläutern kann, aber unserer Ansicht nach ist es auch heute noch so, dass die Leitlinien in diesem Punkt durchaus heterogen sind und nicht so homogen, wie in der Dossierbewertung berichtet wurde.

Die zweite Möglichkeit ist, zu fragen: Wie geht die EMA letztlich in der Zulassung mit dieser Frage um? – Hier ist es, denke ich, klar so: Die EMA drückt mit und durch die Zulassung aus, dass sie davon ausgeht, dass die NETU-08-18-Studie eine Studie mit moderat emetogener Chemotherapie ist. Es ist natürlich so, dass auch die EMA ganz klar wahrgenommen hat, dass es dazu in der wissenschaftlichen Gemeinschaft Diskussionen gibt und dass in neueren Leitlinien durchaus dazu übergegangen wird, diese Kombination aus Anthrazyklin und Cyclophosphamid als hoch emetogen einzustufen. Dennoch geht die EMA davon aus – ich denke, das geht sehr klar aus der Diskussion im European Public Assessment Report über die klinische Wirksamkeit hervor –, dass es moderat emetogen ist. In dem Zusammenhang spricht die EMA auch davon, dass die AC-Kombination sozusagen Worst-Case-MEC ist, also die stärkste Ausprägung der moderat emetogenen Chemotherapie. Gleichzeitig – das ist zumindest mein Gefühl; ich kann es nicht genauer sagen, ich bin ja nicht bei der EMA dafür zuständig – war auch ausschlaggebend für die EMA, dass auch heute noch von sehr

vielen Ärzten diese Kombination aus Anthrazyklin und Cyclophosphamid als Goldstandard für moderat emetogene Chemotherapie angesehen wird.

Der EPAR spiegelt im Endeffekt die Haltung der EMA sehr gut wider; denn an jeder Stelle, an der die Studie NETU-08-18 thematisiert wird, wird sie auch immer ganz klar als Studie mit moderat emetogener Chemotherapie bezeichnet. Genauso zieht sich das auch durch die Fachinformation. Auch dort ist die Studie unter der Überschrift „Studie mit moderat emetogener Chemotherapie“ dargestellt, übrigens als einzige Studie.

Ich denke, es ist für uns wichtig, noch einen Punkt bezüglich der Vorgaben der EMA in diesem Zusammenhang festzuhalten: Eine solche Aussage, wie sie vom IQWiG in der Dossierbewertung beschrieben wurde, nämlich dass die Zulassung von NEPA bei moderat emetogener Chemotherapie auf einer Studie mit hoch emetogener Chemotherapie beruht, findet sich in der Form definitiv weder im EPAR noch in der Fachinformation. Es gibt zwar tatsächlich eine nähere Erläuterung; die greift aber letztlich auch nur die Diskussion auf, die es halt gibt, und drückt aus, dass es neuere Leitlinien gibt, die diese Kombination anders einordnen. Aber das ist, wie ich denke, immer noch eine qualitativ unterschiedliche Aussage zu der, dass die EMA davon ausgeht, dass die Studie hoch emetogen ist.

So viel zur Zulassung. – Zu den Leitlinien kann, wie gesagt, Herr Dr. Rauscher noch etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Rauscher, bitte.

**Herr Dr. Rauscher (RIEMSER Pharma):** Ich möchte die Ausführungen von Herrn Dr. Schneider gerne um einige Punkte ergänzen, vor allem zum Thema Leitlinien. Wir haben auch bezüglich der Leitlinien ein sehr uneinheitliches Bild. Die MASCC/ESMO-Guidelines aus dem Jahr 2013 – sprich: in der aktuell gültigen Fassung – stufen diese AC-Therapie nach wie vor als moderat emetogene Chemotherapie ein. Die NCCN-Guidelines aus dem Jahr 2015 stufen zwar die AC-Therapie mittlerweile nur als hoch emetogene Chemotherapie ein, jedoch wird die Studie NETU-08-18 zur Empfehlung bei der Anwendung im Bereich moderat emetogener Chemotherapie ebenfalls herangezogen. Somit widersprechen sich die Leitlinien in diesem Punkt. Die ASCO-Guideline von 2011 stuft zwar die AC-Chemotherapie als hoch emetogen ein; jedoch ist diese Einstufung nur als Fußnote im Bereich der Tabelle vorgenommen worden.

Weiter möchte ich dazu ausführen, dass in dem Beratungsgespräch mit dem G-BA zu dieser Thematik keine Festlegung erfolgt ist, wie die AC-Chemotherapie einzuordnen ist. Man hat jedoch gemäß unserer Auffassung, dass AC eine moderat emetogene Chemotherapie ist, die Zweifachkombination aus einem 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten und Dexamethason als Vergleichstherapie gewählt. Wir sind jedoch überzeugt davon – genau diesen Umstand belegt auch die Studie NETU-08-18 –, dass alle Patienten von der Dreifachkombination NEPA plus Dexamethason profitieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Anmerkungen vom pU? – Nein. – Dann bitte Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte direkt auf diesen Punkt eingehen. Sie haben recht, dass die Leitlinien nicht ganz einheitlich in der Frage sind, ob das jetzt eine hoch emetogene oder eine moderat emetogene Chemotherapie ist.

In Ihrer Stellungnahme haben Sie gerade gesagt, dass das insbesondere in der MASCC/ESMO-Leitlinie noch als moderat emetogene Chemotherapie angesehen wird. Dennoch muss man sagen, dass gerade auch in dieser Leitlinie steht, dass die adäquate Therapie bei dieser Chemotherapie eine Dreifachtherapie ist. Es geht, glaube ich, weniger darum, ob es eine MEC oder eine HEC ist, sondern es geht um die Frage, was die adäquate Therapie ist, die die Patienten bekommen müssen. Und da kommen wir dann zu Ihrer Studie.

In der Studie ist die Dreifachkombination NEPA plus Dexamethason verglichen worden mit Palonosetron plus Dexamethason, und zwar nur am ersten Tag. Auch bei Dexamethason wird zumindest empfohlen, dass es an den Folgetagen gegeben werden kann. Das war in Ihrer Studie ausgeschlossen. In Ihrer Studie durfte Dexamethason nur am ersten Tag gegeben werden. Sie haben in der Stellungnahme auch geschrieben, wir hätten gesagt, es wäre obligat für die Folgetage. Das haben wir in unserer Bewertung so nicht geschrieben, sondern, dass es für den Patienten möglich sein soll; das heißt, dem Patienten muss Dexamethason an den Folgetagen angeboten werden. Das ist in Ihrer Studie nicht passiert. Und wenn es sich um eine hoch emetogene Chemotherapie handelt, ist die Dreifachkombination sowieso Stand der Dinge. Die Frage ist also: Für was soll diese Studie Aussagen liefern?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Wörmann, dann Herr Dr. Rauscher.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** In der Tat sehe ich hier jetzt eine Vermischung eines inhaltlichen Problems mit einem Definitionsproblem. Auch wir sind der Meinung, dass Frauen – das ist die Therapie hier; das sind alles Brustkrebspatientinnen gewesen –, welche die Kombination Anthrazyklin und Cyclophosphamid bekommen, ein hohes Risiko für Übelkeit haben. Einmal ist es bedingt durch die Chemotherapie, und dazu kommen dann die Risikofaktoren: Frauen und jüngere Personen haben ein höheres Risiko für Übelkeit. Das passt zusammen.

Das Problem, das wir haben, ist: Als die Studie angelegt wurde, galt das als moderat, heute würden wir das als hoch emetogene Therapie machen. Das Problem, was wir in der Vermischung sehen, ist: Für alle anderen mäßig emetogenen Präparate – das sind über 20 – gibt es keine Daten, dass diese Therapie überlegen ist, weil sie in der Studie nicht eingeschlossen waren. Wenn wir inhaltlich vorgehen, heißt das: Wir denken, dass das hoch emetogene Präparate sind, egal wie man es definiert, und dann wäre die Dreifachkombination richtig. Dann ist die Frage – genau wie es bei hoch Emetogenen diskutiert wird –: Ist es der bisher vorhandenen Dreifachkombination überlegen? Dagegen ist es aber nicht verglichen worden.

Wir würden gerne inhaltlich vorgehen. Sie haben moderat und hoch emetogen in der Vorgabe ja auch zusammengebracht. Wir denken, wenn wir bei der Definition „mäßig emetogen“ und „moderat emetogen“ bleiben, dann müssen wir trennen: EC als eine Gruppe gegen alle anderen. Und diese eine Gruppe mit EC würden wir heute als hoch emetogen betrachten. – Ich hoffe, es ist klar geworden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zur Ergänzung Frau Professor Jordan, dann Herr Rauscher und Frau Professor Feyer.

**Frau Prof. Dr. Jordan (DGHO):** Ich darf vielleicht ergänzend zu der AC-basierten Chemotherapie sagen, was die aktuellen Empfehlungen sind, und zwar zu den Tagen 2 und 3. MASCC empfiehlt tatsächlich Dexamethason an den Tagen 2 und 3 nicht, im Gegensatz zur ASCO-Leitlinie. Das hat den folgenden Hintergrund: Die Daten, die es dazu gibt, sind aus

der Warr-Studie von 2005, die exklusiv AC-basierte Patienten einschloss. In dem Studienschema war Dexamethason an den Tagen 2 und 3 nicht vorgesehen, sodass die MASCC/ESMO-Leitlinie zu der Einschätzung gekommen ist, Dexamethason dann nicht zu empfehlen, analog zur Phase-III-Studie. Durch die Höherklassifizierung hat die ASCO das damals im Rahmen des Expertenkonvents anders entschieden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Jordan. – Ich würde Frau Professor Feyer vorziehen. Dann können Sie, Herr Rauscher, es zusammenbringen.

**Frau Prof. Dr. Feyer (DKG/ASORS):** Kurz ergänzend zu MEC und HEC: Wir wissen, dass die moderat emetogene Chemotherapie für eine große Gruppe von 30 bis 90 Prozent ohne Therapie ein Emesis-Risiko beinhaltet. Die AC-Therapie oder die EC-Therapie ist in den aktuellen MASCC-Leitlinien derzeit noch in der obersten Kategorie angesiedelt. Was in den Leitlinien generell nicht berücksichtigt wird, sind individuelle Risikofaktoren, und das betrifft – das hat Herr Wörmann sehr schön ausgeführt – die jüngeren Frauen. Diese haben ein erhöhtes Risiko für Übelkeit und Emesis und sollten deswegen die Dreifachkombination bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Feyer. – Herr Dr. Rauscher, bitte.

**Herr Dr. Rauscher (RIEMSER Pharma):** Wie schon angesprochen, sind wir ebenfalls der Meinung, dass AC-Patienten von dieser Dreifachkombination durchaus profitieren. Das entspricht ja auch der aktuellen Zulassung von Akynzeo® und wird ebenfalls in den NCCN-Guidelines von 2015 so empfohlen.

Zum zweiten Punkt, nämlich der Gabe von Dexamethason, möchte ich nur sagen, dass die Anwendung von Dexamethason in allen genannten Studien zulassungskonform erfolgt ist. Die Gabe an den Tagen 2 bis 4 ist nämlich laut Fachinformation erforderlichenfalls durchzuführen, somit als fakultativ zu betrachten und damit auch nicht zwingend vorgeschrieben. Genau in diesem Sinne haben wir auch die Festlegung der Vergleichstherapie verstanden. Die diesbezüglich veröffentlichten Leitlinien zeigen auch hier wieder ein sehr uneinheitliches Bild: Einerseits ist laut NCCN-Guidelines von 2015 bei moderat emetogener Chemotherapie die Gabe von Dexamethason an den Tagen 2 bis 3 ebenfalls nicht zwingend erforderlich. Die MASCC-Guidelines von 2013 empfehlen tatsächlich – das wurde auch schon gesagt – die Gabe über 2 bis 3 Tage. Ich möchte in diesem Sinne aber noch auf eine Studie aus dem Jahr 2010 hinweisen, ebenfalls von Professor Aapro, die zeigt, dass eine Dexamethason-Gabe am Tag 1 dieser zusätzlichen Gabe an den Tagen 2 und 3 nicht unterlegen ist. Auch in dieser Studie wird die AC-Therapie übrigens als moderat emetogen eingestuft.

Des Weiteren möchte ich noch hinzufügen, dass in beiden Studienarmen gleichermaßen behandelt wurde und folglich auch von keiner Verzerrung der Studienergebnisse auszugehen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Rauscher. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Noch einmal zu der Gabe von Dexamethason. Sie haben gerade gesagt, dass Dexamethason fakultativ eingesetzt werden soll und nicht obligat. Genau das sagen wir auch. Wahrscheinlich ist es nun einmal so, dass es Patienten gibt, die eine Gabe von Dexamethason an den Tagen 2 bis 4 benötigen. Das heißt, denen muss das auch angebo-

ten werden. In der Studie ist das aber nicht erfolgt. Alle Patienten haben es an Tag 1 bekommen; danach war es nicht mehr möglich. Wenn es fakultativ ist – das heißt, es soll nach Bedarf gegeben werden –, dann bedeutet das auch, dass es Patienten gibt, die es gegebenenfalls benötigen. Wenn das in der Studie nicht möglich ist, ist das eine Ungleichbehandlung und stellt natürlich einen verzerrenden Effekt dar, und zwar zugunsten der Intervention, in dem Fall zu Netupitant/Palonosetron.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Schneider, bitte.

**Herr Dr. Schneider (RIEMSER Pharma):** Ich würde vorneweg auf das eben Gesagte eingehen, komme danach aber gerne noch einmal auf die Dexamethason-Frage zurück.

Zuerst zu der Frage: Ist die AC-Kombination moderat emetogen oder ist sie hoch emetogen? Sie haben hier tatsächlich den entscheidenden Punkt genannt, kommen aber zu einem anderen Schluss. Sie haben gesagt, es sei nicht die Frage, ob es moderat oder hoch emetogen ist. Aber ich denke, dass es schon entscheidend ist; denn letztendlich gibt es – da muss ich jetzt tatsächlich formal sprechen – eine Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, an die wir insofern gebunden sind. Wir widersprechen ja auch nicht, dass bei hoch emetogener Chemotherapie eine Dreifachtherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Aber hier haben wir einfach ein Schema, von dem wir ausgehen, dass die Zulassung ganz klar feststellt: Es ist moderat emetogen. Insofern müssen wir diese Daten dann natürlich auch entsprechend des vom G-BA festgelegten Komparators gegenüber der Zweifachtherapie darstellen. Ob das heute noch zeitgemäß ist, dass auch Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie mit Zweifachtherapie behandelt werden sollten oder nicht, ist eine andere Frage, aber für die Nutzenbewertung hier ist, wie ich denke, der Vergleich gegenüber dem vom G-BA festgelegten Komparator relevant.

Dann zu Dexamethason: Hier möchte ich nur etwas zum Verzerrungspotenzial sagen. Ich denke, dass hier tatsächlich kein Verzerrungspotenzial vorhanden ist, weil wir in beiden Studienarmen die gleiche Behandlung haben. Auch wenn Sie sagen, es würde eine Rolle spielen, ob man nur am ersten Tag behandelt oder ob man dem Patienten die Möglichkeit gibt, am zweiten oder am dritten Tag auch noch Dexamethason zu nehmen, dann würde man das ja immer gleichermaßen bei der Intervention durchführen. Hier müssen wir auch festhalten, dass Dexamethason in diesem Sinne nicht nur eine Vergleichstherapie ist, sondern im Prinzip auch eine Basistherapie, auf der behandelt wird. Insofern: Egal, wie das Dexamethason-Regime angewendet wird – an Tag 1, an Tag 2, an Tag 3 –, es kann eigentlich kein Verzerrungspotenzial geben, weil die Therapie immer gleich ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich denke, dass in der Tat für diese Gruppe von Patienten in der formal moderat emetogenen Gruppe mit dem hohen Risiko für Übelkeit als Vergleichstherapie die Dreifachtherapie korrekt gewesen wäre, und nicht das, wie wir es früher gemacht haben. Das ist auch die klinische Routine. Wenn nicht Netupitant, dann setzen wir ein anderes von den Präparaten, die wir haben, ein, zum Beispiel Emend®. Wir setzen also die Dreifachtherapie ein. Insofern ist diese Gruppe im Vergleich hier relativ unterdosiert in der Vergleichstherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Fragen? – Bitte schön.

**Frau Dr. M. Urban:** Wir wollten nach der Übertragbarkeit der Daten auf nicht therapienaive Patienten fragen, weil in den Studien nur therapienaive Patienten untersucht wurden.

**Herr Dr. Rauscher (RIEMSER Pharma):** Wir sind grundsätzlich der Meinung, dass die Studienergebnisse durchaus auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind, da in den Studien zahlreiche deutsche und europäische Zentren wie auch Zentren aus den USA eingeschlossen waren. Wir haben in der Studie NETU-08-18 zum Beispiel 58 europäische, 8 deutsche Zentren drin, was insgesamt 40 Prozent der teilnehmenden Zentren entspricht. In der Studie NETU-10-29 haben wir 30 europäische, 8 deutsche Zentren, was in diesem Fall sogar 51 Prozent der teilnehmenden Zentren entspricht. Außerdem haben wir in der Studienpopulation dieser Studien – entschuldigen Sie bitte diesen politisch etwas fragwürdigen Ausdruck, aber er wurde in den Studien auch so verwendet – 80 Prozent weiße Patienten, was ebenfalls dem Versorgungsalltag in Deutschland entspricht. Aufgrund dieser hohen Beteiligung europäischer und deutscher Zentren sind wir davon überzeugt, dass die Ergebnisse dieser Studien auf den deutschen Versorgungsalltag absolut übertragbar sind.

Was nun den klinischen Alltag betrifft, würde ich die Frage gerne an einen klinisch erfahrenen Arzt weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Professor Jordan, bitte.

**Frau Prof. Dr. Jordan (DGHO):** Hier würde ich gerne noch etwas ergänzen, Frau Urban. Dass nur chemotherapienaive Patienten in die Studien eingeschlossen wurden, ist in der Tat richtig. Aber es ist so, dass bisher in allen Antiemese-Zulassungsstudien – das galt schon damals für die Setrone, das hat sich dann fortgesetzt mit dem Aprepitant – immer nur chemotherapienaive Patienten eingeschlossen wurden. Das hat den ganz einfachen Grund, dass individuelle Erfahrung mit der Chemotherapie ein ganz starker Risikofaktor ist, sodass man sich entsprechend dafür entschieden hat, nur chemotherapienaive Patienten aufzunehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Professor Feyer, dann Nachfrage Frau Urban und dann noch einmal Herr Schneider.

**Frau Prof. Dr. Feyer (DKG/ASORS):** Eine kurze Ergänzung zum Versorgungsalltag in Deutschland. Das Studiendesign entspricht durchaus meiner klinischen Erfahrung, was die Medikation, das Handling und auch die Patientenzusammensetzung angeht. Das ist also durchaus auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Urban.

**Frau Dr. M. Urban:** Ich habe eine Nachfrage zu der Aussage von Frau Jordan: Nichtsdestotrotz ist mir nicht klar, wie ich das auf nicht chemotherapienaive Patienten übertragen kann, wenn der Faktor Vortherapie oder Nicht-Vortherapie tatsächlich die Therapie beeinflusst. Wie kann ich dann, wenn das doch beeinflusst, entscheiden, ob ein Zusatznutzen auch bei nicht chemotherapienaiven Patienten vorliegt?

**Frau Prof. Dr. Jordan (DGHO):** Wir wissen aus Investigator-initiated Studies, die sich im Weiteren anschließen, dass sich da ein Delta ergeben hat, dass Patienten, die eben nicht chemotherapienaiv waren, praktisch von der Antiemese-Zusatztherapie profitiert haben, obgleich eben dieser ausgeprägte individuelle Risikofaktor da ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht zur Ergänzung, warum das geht. Frau Urban, Sie wollen vermutlich darauf hinaus, was der Unterschied zwischen den Patienten, die vortherapiert sind, und denen in der Erstlinientherapie ist. Der Hauptgrund ist das antizipatorische Erbrechen. Das heißt, Patienten, die mit einer schlechten Vorerfahrung aus der ersten Therapie in die zweite hineingehen, rechnen im Grunde schon damit, dass es wieder so schlecht geht wie beim ersten Mal. Das ist einer der Gründe, warum wir sagen: Lieber am Anfang etwas übertherapieren, damit diese schlechte Erfahrung gar nicht erst aufkommt.

Antizipatorisches Erbrechen wird durch NK1-Rezeptorantagonisten nicht beeinflusst. Dafür brauchen wir andere Medikamente. Deswegen wird, wie ich glaube, der Effekt nicht dadurch beeinflusst, weil es ein anderer Pathomechanismus ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Ermisch, dann Herr Schneider. Wir sammeln jetzt, Herr Schneider, weil es ja immer um das Gleiche geht.

**Herr Dr. Ermisch:** Ich würde gerne noch einmal auf Dexamethason zurückkommen. Korrigieren Sie mich, falls ich das jetzt falsch rausgesucht habe. War es nicht so, dass die Studienlage besagte: Wenn man einen 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten mit Dexamethason kombiniert, ist es von der Wirksamkeit her gleichgültig, ob man den 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten weiter über den Tag 1 hinaus gibt, wichtig ist nur, dass Dexamethason beibehalten wird. Das hat sich auch durch Palonosetron nicht geändert; da ist es ja nur so, dass aufgrund der langen Halbwertszeit sowieso eine wiederholte Gabe unnötig ist. Insofern ist doch die Weitergabe von Dexamethason überhaupt nicht zur Disposition zu stellen, auch wenn in der Fachinformation „bei Bedarf“ steht. Also nach meinem Kenntnisstand ist es Standard, dass man es bis Tag 3, Tag 4 auf jeden Fall weitergeben sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schneider, dann Herr Wörmann, der mit dem Kopf schüttelt, oder Frau Jordan. – Herr Schneider.

**Herr Dr. Schneider (RIEMSER Pharma):** Ich denke, zur Frage „Dexamethason länger als Tag 1“ können sicherlich die anwesenden Experten mehr sagen. Ich wollte noch einmal kurz auf den Punkt davor zurückkommen, auf die Frage der Übertragbarkeit auf chemotherapienaive Patienten. Auch das haben die anwesenden Experten eigentlich schon gut zusammengefasst. Ich möchte nur ergänzen – und hier kommen wir eigentlich auch zu einem anderen Thema, welches uns wichtig ist, nämlich Ergebnisse des ersten Zyklus vs. Ergebnisse des Multizyklus –, dass zum Beispiel auch die EMA-Linie klar ausdrückt, dass die Ergebnisse des ersten Zyklus ein sehr starker Prädiktor sind für den Erfolg in weiteren Zyklen. Das sind ja im Prinzip die Patienten, die dann schon nicht mehr chemotherapienaiv sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann oder Frau Jordan.



**Frau Prof. Dr. Jordan (DGHO):** Noch einmal zurück zur Frage nach der Gabe von Dexamethason. Die Daten beziehen sich auf eine Metaanalyse, die 2005 im *JCO* von Herrn Ioannidis veröffentlicht wurde und tatsächlich besagte, dass die Weitergabe von 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten keinen Sinn macht und die Weitergabe von Dexamethason durchaus sinnvoll ist. Darauf beziehen sie sich. Die Metaanalyse ist damals – das muss man auch sagen – sehr kritisch diskutiert worden, aber sie hat sich in der Tat im klinischen Alltag erst einmal so durchgesetzt.

Ein Punkt, warum das Ganze weiter kritisch diskutiert wurde: Es gibt die Daten von Herrn Apro von 2010, und von Celio ist eine weitere Studie veröffentlicht worden. Es waren Nichtunterlegenheitsstudien bei AC-basierter Chemotherapie, die tatsächlich nahelegen, dass man an den Tagen 2 und 3 auf das Dexamethason möglicherweise verzichten kann.

Punkt zwei: Zu weiteren Diskussionen hat eine Studie aus 2006 von Janette Vardy geführt, die in einer Arbeit zeigen konnte, dass Dexamethason, obgleich kurzfristig gegeben, bei der emetogenen Chemotherapie durchaus auch Nebenwirkungen hat, unter anderem eben Schlaflosigkeit und gastrointestinale Nebenwirkungen. So wird Dexamethason heutzutage insgesamt etwas kritischer gesehen, obwohl es nur über den kurzen Zeitraum gegeben wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Beantwortet das Ihre Frage Herr Ermisch? – Ja. Weitere Fragen? – Frau Urban noch einmal.

**Frau Dr. M. Urban:** Ich habe noch eine Frage zu den Effekten auf das akute bzw. auf das verzögerte Erbrechen, nämlich ob man das in irgendeiner Form anhand der Daten differenzieren kann. Sie haben ja einmal eine Zulassung für das akute und einmal eine für das verzögerte Erbrechen. Anhand der Daten war das so jetzt erst einmal nicht erkennbar.

**Herr Dr. Schneider (RIEMSER Pharma):** Die Daten für akute und verzögerte Phase sind definitiv auch im Dossier dargestellt. Wir haben den Zusatznutzen aber nicht darauf begründet, weil auch der G-BA – das geht im Prinzip auch aus der Niederschrift zum Beratungsgespräch hervor; so haben wir es zumindest verstanden – den Fokus hier ganz klar auf die gesamte Phase legt, da es eine Zulassung für akute und verzögerte Phase ist, also nicht für das eine oder das andere. Ich glaube, es ist auch in den Fachinformationen zu allen anderen Produkten so, dass nicht differenziert wird bzw. dass es – anders gesagt – eine Zulassung zum Beispiel nicht nur für akute oder nur für verzögerte Phase gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Fiß, bitte.

**Herr Dr. Fiß:** Ich habe den Stellungnahmen entnommen, dass die Lebensqualität ein relevanter Faktor bei der Chemotherapie ist und dementsprechend auch bei der Behandlung des chemotherapieinduzierten Erbrechens. Warum haben Sie die Lebensqualität jetzt nicht miterfasst?

**Herr Dr. Rauscher (RIEMSER Pharma):** Bezüglich der Lebensqualität möchte ich sagen, dass die Lebensqualität in der NETU-08-18 sehr wohl mithilfe des FLIE-Fragebogens untersucht wurde und in allen Phasen der Chemotherapie auch signifikant besser war. Da wir von RIEMSER aber ebenfalls der Auffassung sind, dass die Erhebung der Lebensqualität von Patienten, welche NEPA als Prävention gegen CINV erhalten, ausgesprochen wichtig ist, erheben wir diese Lebensqualität jetzt auch im Zuge einer nichtinterventionellen Studie an circa 2.500 Patienten, die über die nächsten zwei Jahre laufen wird. Die erfolgreiche Kontrol-

le von Übelkeit und Erbrechen hat letztendlich auch den größten Einfluss auf die Lebensqualität dieser Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Urban, Sie hatten eben mit dem Kopf geschüttelt. Hatten Sie noch eine Nachfrage? – Frau Urban, dann Herr Ermisch.

**Frau Dr. M. Urban:** Ich wollte noch einmal auf die Aussage zurückkommen, dass bei den anderen Wirkstoffen keine Unterscheidung gemacht wird. Soweit ich weiß, ist Palonosetron i.v. nur zur Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen zugelassen bei hoch emetogener Chemotherapie.

**Frau Prof. Dr. Feyer (DKG/ASORS):** Bei dem Kombinationsprodukt 5-HT<sub>3</sub>-Antagonist plus NK1-Antagonist muss man berücksichtigen, dass der NK1-Antagonist primär für die verzögerte Phase eingesetzt wird, der 5-HT<sub>3</sub>-Antagonist für die Akutphase. Man bewertet bei einem Kombinationspräparat also die Gesamtphase 0 bis 120 Stunden; aber natürlich kann man sehr wohl trennen, was in den ersten 24 Stunden in der akuten Phase passiert und was in der verzögerten Phase passiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schneider, ergänzend dazu.

**Herr Dr. Schneider (RIEMSER Pharma):** Ich müsste es zugegebenermaßen jetzt auch in der Fachinformation von Palonosetron prüfen. Aber es würde mich schon sehr wundern, wenn dort nur eine Zulassung für die akute Phase vorgesehen worden wäre, weil Palonosetron letztendlich ja auch ein sogenanntes Setron der zweiten Generation ist und sich von den anderen Setronen insbesondere dadurch unterscheidet, dass es auch noch eine gewisse Wirkung in der verzögerten Phase hat. Ich denke, es wäre nicht logisch, wenn ein solches Arzneimittel nur die Zulassung für die akute Phase hat. Aber ich kann das gerne noch parallel prüfen, wenn das wichtig ist. Im Zweifelsfall könnte auch Frau Spinelli von Helsinn noch etwas dazu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Spinelli, möchten Sie ergänzen? Sie hatten ja genickt.

**Frau Dr. Spinelli (Helsinn Healthcare):** Es ist richtig, dass in den USA das Medikament bei der moderat emetogenen Chemotherapie für akut und verzögerte Wirkung zugelassen ist, in der hoch emetogenen für die akute. Soweit ich mich erinnern kann, wird das in Europa nicht unterschieden. Hier ist es einfach bei der hoch emetogenen Therapie zugelassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Ermisch, bitte.

**Herr Dr. Ermisch:** Das Thema bringt mich noch auf einen anderen Punkt, und zwar auf die Fachinformation von Aloxi®-Weichkapseln: zugelassen bei mäßig emetogener Chemotherapie, nicht bei der hoch emetogenen. Das bringt mich dann zu der Studie NETU-10-29, wo das Palonosetron oral eingesetzt wird, auch im Vergleichsarm. Das heißt, nach meiner Maßgabe ist der Einsatz von Palonosetron in dieser Studie im Vergleichsarm nicht zulassungskonform. Oder gibt es da irgendeinen Ausweg?

**Herr Dr. Schneider (RIEMSER Pharma):** Es ist tatsächlich so, dass Palonosetron in der oralen Form derzeit in Europa nicht zur Behandlung bei hoch emetogener Chemotherapie

zugelassen ist. Nichtsdestotrotz wurde das aber natürlich auch in der Zulassung von NEPA berücksichtigt, indem eine Äquivalenzstudie zwischen Palonosetron oral und Palonosetron i.v. durchgeführt wurde, die wir, nebenbei gesagt, per Studienbericht dem Dossier beigelegt haben. Ich denke, dass auch das IQWiG – vielleicht kann das Herr Vervölgyi noch bestätigen – dieses Vorgehen im Prinzip so akzeptiert hatte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja, wir haben das geprüft und sind in der Dossierbewertung auch davon ausgegangen, dass das eigentlich übertragbar ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Wörmann, ergänzend bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe zusätzlich noch einen Punkt. Nach dem, was wir bisher gesagt haben, sind wir relativ kritisch, was den Zusatznutzen angeht, weil wir bei hoch emetogener Therapie keinen großen Unterschied zu der bisherigen Kombination sehen und weil bei der moderat emetogenen Therapie, die so viel Übelkeit macht, die Vergleichstherapie eigentlich eine Dreifachkombination hätte sein müssen. Das heißt, das wirkt dann so, als ob es überhaupt keinen Unterschied geben würde. Deswegen waren wir so unzufrieden, dass die Lebensqualität nicht erfasst wurde; denn die Einmalgabe von einem Präparat, das bei hochgradig kranken Patienten Übelkeit verhindert, kann schon einen Unterschied machen, auch was die Compliance und die Lebensqualität angeht. Von daher ist es schade, dass das nicht erfasst worden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke für den Hinweis, Herr Wörmann. – Herr Ermisch, bitte.

**Herr Dr. Ermisch:** Noch einmal zurück zu der Äquivalenzstudie, die dann wahrscheinlich Modul 5 beiliegt – gesehen habe ich sie nicht, aber das kann auch mein Fehler sein –: Wenn es diese Äquivalenzstudie gibt, dann wundere ich mich, warum es dafür keinen Zulassungsantrag gibt. Ich meine, Sie verschließen sich ja für Aloxi® eine gesamte Population. Jetzt ist zwar die mäßig emetogene, wie wir gehört haben, von den Substanzen her das Weitere, aber es ist ja doch ein bedeutender Anteil Patienten, der dann hier von der Zulassung nicht umfasst ist. Warum?

**Herr Dr. Schneider (RIEMSER Pharma):** Ich glaube, zu Zulassungsfragen, in dem Fall natürlich auch für Palonosetron, ist im Zweifelsfall eher Helsinn als Lizenzgeber der Ansprechpartner.

Ich wollte noch auf einen Punkt zurückkommen, den ich so nicht stehen lassen möchte. Es wurde jetzt schon zweimal gesagt: Es gab keine Lebensqualitätsdaten für NEPA. Ich möchte nur noch einmal betonen – das hat auch Herr Rauscher eben schon gesagt –: Das ist so nicht korrekt. In der Studie 08-18 sind Lebensqualitätsdaten erhoben worden, und diese sind auch durchgehend positiv für NEPA.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Möchte noch jemand etwas zur Zulassung sagen? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich will nicht zu kleinkariert sein. Es ist Lebensqualität erfasst worden, aber sie ist mit dem Emesis-spezifischen Lebensqualitätsfragebogen erfasst worden. Damit wird gleichzeitig die Wirksamkeit der Therapie überprüft. Es ist jedoch kein generisches Instrument für Lebensqualität eingesetzt worden. So habe ich zumindest das Dossier gelesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Ergänzungen? Anmerkungen?  
– Frau Urban.

**Frau Dr. M. Urban:** Zu den nachgereichten Daten für die weiteren Therapiezyklen: Sie haben auch Daten nachgereicht für „Keine Übelkeit“ mit einem unteren Wert von unter 5 mm auf der VAS. Gibt es dafür eine Validierung, oder ist das irgendwie validiert, diesen unteren Wert einzusetzen?

**Herr Dr. Rauscher (RIEMSER Pharma):** Ich möchte erst einmal noch einen Kommentar zur Fachinfo von Aloxi® abgeben. Da steht, wie gesagt, nicht drin, dass Aloxi® nur für einen Bereich, nämlich akut oder verzögert, zugelassen wäre, auch nicht als i.v.-Therapie.

Zum Thema Multizyklusergebnisse, das ja auch von Frau Urban angesprochen wurde und das auch Sie, Herr Vorsitzender, bereits eingangs erwähnt haben, möchten wir sagen: Wir sind natürlich schon der Auffassung, dass die Multizyklusergebnisse der Studie vor allem für die Patienten und deren Krankheitsverlauf absolut relevant sind. Deswegen haben wir diese Multizyklusergebnisse auch sehr gern aus Gründen der Transparenz nachgereicht.

Jedoch sind wir grundsätzlich der Meinung, dass für die Nutzenbewertung von Akynzeo® der erste Zyklus ausschlaggebend sein sollte; denn auch die Leitlinie der EMA, die bereits im Zusammenhang mit dem Assessment Report zitiert wurde, bestätigt diese vorherrschende Stellung der Multizyklusergebnisse nicht. Das heißt, die Betrachtung des ersten Chemotherapiezyklus hat auch methodisch gesehen die stärkste Aussagekraft und ist, wie schon erwähnt, auch ein wichtiger Prädiktor für die folgenden Zyklen. Mit jedem nachfolgenden Zyklus nimmt nämlich die Patientenzahl in den Studien ab. Es kann nämlich möglicherweise eine Änderung in der Situation des Patienten eintreten. Es kann sein, dass der Patient keine moderat emetogene Chemotherapie mehr erhält, sondern eine hoch emetogene. Patienten können auch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus der Studie ausscheiden. Aus diesen Gründen, und insbesondere auch, da die Ergebnisse in den Folgezyklen im Fall von Akynzeo® nicht zum Nachteil der Patienten abweichen, sollte hauptsächlich der erste Zyklus in dieser Bewertung ausschlaggebend sein und herangezogen werden.

Was die MASCC-Skala betrifft: Wir wissen, dass diese ein durchaus gängiges Instrument bei der Bewertung ist und in vielen Studien bereits eingesetzt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Urban.

**Frau Dr. M. Urban:** Ich habe noch eine Nachfrage. Mir ging es gar nicht um die Skala an sich, sondern darum, ob dieser von Ihnen definierte Wert von < 5 mm für „Keine Übelkeit“ in irgendeiner Form validiert ist.

**Herr Dr. Schneider (RIEMSER Pharma):** Um ehrlich zu sein, bin ich über diese Frage ein bisschen verwundert, weil 5 mm ja im Prinzip heißt, dass man fast auf 0 steht. Denn wenn der Patient nur etwas schief eintragen würde, hätten Sie ja schon keine 0 mm mehr. Also die

0 mm sind de facto nicht messbar, auch wenn der Patient keine Übelkeit hat. Deswegen wundere ich mich. Aber vielleicht ist das auch eher eine Frage an die Experten in der Runde, wie es den Patienten geht, wenn sie einen Wert von unter 5 mm angeben. Eine formale Validierung dazu gibt es, wie ich denke, tatsächlich nicht, aber der Grenzwert ist absolut anerkannt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor Jordan, erklären Sie uns das Lineal.

**Frau Prof. Dr. Jordan (DGHO):** Es ist in der Tat richtig, dass es dafür keine formale Validierung gibt. In anderen Antiemese-Studien wird das genauso gehandhabt, dass  $< 5$  tatsächlich mit 0 gleichzusetzen ist. Das ist nämlich, je nachdem, wie der Patient ankreuzt, wenn Sie so wollen, einfach im Rahmen der Messungengenauigkeit, dass das teilweise praktisch so gewertet wird. Das ist – salopp gesagt – schon okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe noch eine Anmerkung zu der Multizyklusanalyse, die Sie nachgereicht haben. In der Dossierbewertung haben wir adressiert, dass der erste Zyklus nicht ausreichend ist. Das sieht man an den Auswertungen, die Sie zum Endpunkt „Kein Erbrechen“ nachgereicht haben, sehr gut: Während sich im ersten Zyklus ein Unterschied zeigt, ist das in den anderen Zyklen nicht mehr zu sehen. Von daher ist es, glaube ich, nicht immer so, dass der erste Zyklus prädiktorisch für die anderen Zyklen ist.

Ein anderer Punkt methodischer Art ist der, dass Sie eigentlich keine Multizyklusanalyse nachgereicht haben, sondern eine Analyse mehrerer Zyklen, was ein Unterschied ist. Worauf wir in der Dossierbewertung hinauswollten, war eigentlich eine Analyse, in der für jeden Patienten alle seine Informationen, sprich alle Zyklen, eingehen. Es gibt statistische Verfahren wie MMRM etc., die man da anwenden kann. Was Sie gemacht haben, ist: Sie haben einfach die ersten vier Zyklen separat ausgewertet. Das entspricht dem erst einmal nicht. Ich glaube auch, dass das eigentlich aus der Dossierbewertung hervorgegangen ist, denn in der Auswertung zu den unerwünschten Ereignissen gab es Multizyklusanalysen, wo für jeden Patienten alle Zyklen eingegangen sind. Da lagen solche Analysen vor. Warum nicht auch für diese Endpunkte?

**Herr Dr. Schneider (RIEMSER Pharma):** Ich würde hier gerne erst einmal zwei Aspekte unterscheiden.

Der eine Aspekt: Wir haben ja richtigerweise gesagt, dass die EMA anmerkt, dass der erste Zyklus ein starker Prädiktor für die weiteren Zyklen ist. Wir müssen hier aber, denke ich, ganz klar die Situation in der normalen Behandlung und die Situation in einer Studie unterscheiden. In einer Studie haben wir natürlich noch weitere Effekte, die verzerrend einwirken können; und das haben wir im Prinzip in der Stellungnahme auch noch einmal dargelegt.

Ein sehr großes – ich will nicht sagen – Problem aus Studiensicht ist natürlich, dass nicht alle Patienten über eine fixe Anzahl von Zyklen behandelt werden und behandelt werden können. Es ist einfach so, dass für manche Patienten zwei oder drei Zyklen – ich will mich da nicht festlegen; dafür bin ich nicht der Experte – ausreichend sind und sie die Studie danach beenden. Ich denke einmal, ethisch und auch medizinisch wäre es sicherlich nicht gerechtfertigt, die Patienten dann weiterzubehandeln. Das heißt, da haben wir schon einmal das erste methodische Problem: Wir müssen uns überlegen, wie wir in der Wirksamkeitsanalyse damit

umgehen: Würden wir die zum Beispiel als Responder werten oder würden wir sie nicht als Responder werten?

Zudem ergäbe sich, wenn wir jetzt eine Analyse über – sagen wir einmal – fünf Zyklen machen würden, natürlich auch die Frage: Wie gehen wir damit um, wenn wir das integriert machen wollen? Wir hätten dann beispielsweise folgenden Fall von zwei Patienten: Der eine hat Erbrechen in einem Zyklus, der andere hat Erbrechen in vier Zyklen. Ich denke einmal, es liegt relativ klar auf der Hand, dass das Arzneimittel nicht bei beiden Patienten gleich gut gewirkt hat. Aber wenn wir sagen würden, der Patient müsste über fünf Zyklen kein Erbrechen haben, um als Erfolg gewertet zu werden, dann würden wir sie gleich behandeln.

Was wir letztendlich auch immer als Problem in der Studie haben, ist einfach die Gefahr, dass sich in weiteren Zyklen zunehmend Responder herausselektionieren. Das liegt eben auch auf der Hand. Dadurch, dass ein Patient in einem Zyklus keinen Erfolg bei der Antiemese-Therapie hat, ist sicherlich eine höhere Wahrscheinlichkeit gegeben, dass er dann sagt: Ich möchte gerne meine Behandlung ändern. – Das geht letztendlich nur, indem er die Studie verlässt. Insofern ist es jetzt auch nicht ganz ungewöhnlich, dass wir im Laufe der Zeit, wie wir es in der 10-29 sehen, eine gewisse Nivellierung des Effekts haben, was aber nicht darauf zurückzuführen ist, dass jetzt im konkreten Beispiel NEPA nicht mehr so gut wirkt die Vergleichstherapie oder die Vergleichstherapie plötzlich besser wirkt. Vielmehr ist das einfach auf diese Verzerrung zurückzuführen. Und genau das stützt ja eigentlich noch unsere These: Besonders aussagekräftig für den Zusatznutzen ist der erste Zyklus, nicht die weiteren Zyklen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Zwei Punkte dazu. Der erste: Sie haben gesagt, Patienten fallen aus der Analyse heraus. Natürlich geht es nicht darum, sie weiterzubehandeln, wenn deren Chemotherapiezyklen zu Ende sind. Aber ein Patient, der quasi seine Chemotherapie beendet hat, braucht auch nicht weiterbehandelt zu werden, weil er eigentlich die Studie beendet und, was die randomisierte Behandlung angeht, quasi zufällig ausscheidet. Das gilt ja für beide Gruppen. Wenn es eine Chemotherapie gibt, für die drei Zyklen adäquat sind, dann gilt das für beide Gruppen. Das heißt, ein Patient, der seine Zyklen beendet, der fällt quasi uninformativ aus der Studie heraus, den braucht man nicht weiter zu berücksichtigen. Man braucht keine fehlenden Werte zu ersetzen.

Bei Patienten, die wegen bestehender Erbrechen aus der Studie ausscheiden, kann man natürlich hingehen und sagen, man ersetzt die Werte auf adäquate Art und Weise. Das heißt also, es muss nicht jeder Patient gleich viele Zyklen durchlaufen oder in gleich viele Zyklen eingehen. Es geht nur darum, dass jeder Patient mit seiner vollständigen Information einget. Sie hatten ja auch verschiedene Beispiele genannt, wie das gehen kann. Man muss ja nicht einen Patienten, der nur im ersten Zyklus erbricht und dann nie wieder, und jemanden, der über alle fünf Zyklen erbricht, gleichbehandeln. Da gibt es verschiedene Arten und Weisen, das auszuwerten. Ich glaube, dass das methodisch kein Problem ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor Feyer, dann Herr Schneider.

**Frau Prof. Dr. Feyer (DKG/ASORS):** Ergänzend dazu: Aus klinischer Sicht kann ich nur bestätigen, was Sie gesagt haben. Das Ausscheiden von Patienten von Zyklus zu Zyklus ist medizinisch nachweisbar: Patienten vertragen die Chemotherapie nicht, haben Blutbildver-

änderungen, Zyklus muss verzögert werden. Völlig anders muss man es natürlich sehen, wenn ein Patient wegen gravierender Emesis – das wäre Emesis Grad 4 – ausscheidet; das ist aber in der Studie nicht der Fall. Wenn ich die Studien da richtig im Kopf habe, ist das auch nicht damit gemeint. Vielmehr sind es rein medizinische Gründe, warum von Zyklus zu Zyklus die Patientenzahl geringer geworden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schneider, bitte.

**Herr Dr. Schneider (RIEMSER Pharma):** Ich gebe Ihnen insoweit recht, Herr Vervölgyi: Rechnen kann man natürlich alles. Die Frage ist immer nur, ob das Ergebnis am Schluss tatsächlich sinnvoll ist. In diesem Zusammenhang ist, denke ich, auch die Frage wichtig, ob man eine sinnvolle Ersetzungsstrategie finden kann. Ich glaube halt, das ist hier in dieser Situation nicht der Fall. Ich muss die Frage vielleicht einmal andersherum stellen: Wie würde denn für Sie eine sinnvolle Ersetzungsstrategie an dieser Stelle aussehen? Und Werte müssen wir ersetzen; denn sonst können wir keine integrierte Untersuchung über mehrere Zyklen durchführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich glaube, dass das relativ einfach ist. Man muss sich anschauen, warum ein Patient aus der Behandlung ausscheidet. Wenn er aus der Behandlung ausscheidet, weil er seine Chemotherapie beendet hat, brauche ich ihn gar nicht zu ersetzen. Dann ist er einfach aus der Studie raus, und er hat seine komplette Chemotherapie hinter sich. Wenn ein Patient wegen starker Emesis in den vorhergehenden Zyklen herausfällt, dann kann man sich überlegen, was die sinnvollste Art der Ersetzung ist: Nehme ich ihn quasi als Non-Responder im Sinne von „der hat erbrochen“ mit rein? Das kann man sich in dem Fall sehr gut überlegen. Es macht wohl keinen Sinn, hier zu sagen: Der hat nie erbrochen. – Ich glaube also schon, dass man das tatsächlich sinnvoll machen kann. Man muss sich halt überlegen: Was ist der Grund, warum ein Patient aus der Studie herausfällt, und wie ersetze ich ihn sinnvollerweise?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Ich habe eine Frage zur Diarrhoe; ich habe gesehen, dass auch die DGHO damit Probleme hatte. Ich finde das sehr schwierig zu interpretieren; denn wir kennen weder den Tumor, noch kennen wir den Kombinationspartner zu Cisplatin, noch wissen wir, ob Patienten vorbestrahlt waren. Da all diese Faktoren ja Diarrhoe beeinflussen können, Sie das aber nicht dargestellt haben, habe ich jetzt große Schwierigkeiten, die Diarrhoe – ob mehr oder weniger – nur dem Produkt zuzuordnen.

**Herr Dr. Schneider (RIEMSER Pharma):** Hier ist vielleicht wichtig, noch einmal festzuhalten, dass die Diarrhoe nicht unbedingt ein Effekt war, den wir, zugegebenermaßen, so im Dossier gesehen haben. Für uns ist das an der Stelle aber auch nicht so relevant, ob hier in den Nebenwirkungen ein Vorteil vorliegt, weil wir einfach davon überzeugt sind, dass in der Wirksamkeit ein Zusatznutzen vorliegt. Das zeigt sich ja insbesondere in den Ergebnissen des ersten Zyklus.

Aber man muss an der Stelle auch einmal festhalten: Auch wenn der Effekt abnimmt – was sicherlich auch ein bisschen der Patientenzahl in den weiteren Zyklen zuzuschreiben ist –

und nicht mehr statistisch signifikant ist, widerspricht er letztendlich nicht dem Effekt im ersten Zyklus. Wir sehen hier ganz klar den Zusatznutzen in der Wirksamkeit und nicht unbedingt in den Nebenwirkungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Anmerkungen sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen, Herr von Alvensleben, wenn Sie möchten, die Gelegenheit geben, noch einmal aus Ihrer Sicht die wichtigen Punkte zusammenzufassen. Bitte schön.

**Herr von Alvensleben (RIEMSER Pharma):** Erst einmal möchte ich mich bedanken, dass Sie uns zugehört haben und unsere Argumente aufgenommen haben.

Wir sind schon der Meinung und auch wirklich überzeugt davon, dass Übelkeit und Erbrechen eine schwerwiegende Nebenwirkung der Chemotherapie ist. Wir glauben, dass wir mit unserem Akynzeo® ein modernes und wirksames Medikament haben, das wir den Patienten hier in Deutschland zusammen mit Helsinn zur Verfügung stellen und mit dem sich Patienten – so sehe ich das jedenfalls als Nichtmediziner – auch sehr sicher fühlen können, weil sie im Prinzip ein Medikament eine Stunde vor Beginn der Chemotherapie einnehmen und sich dann über den gesamten Zyklus sicher fühlen, und dies auch aufgrund der Kombination und der Haltbarkeitsdaten dieses Medikaments. Ich glaube, gerade diese Kombination ist eben das Besondere an diesem Produkt. Ich würde meiner Frau oder meinem Freund, der eine Chemotherapie erhält, wirklich empfehlen, ein solches Medikament vor der Chemotherapie einzunehmen. Ich versuche, das einfach aus der Anwenderfreundlichkeit und auch aus der Wirksamkeit dieser Kombination zu schildern, und sehe darin von unserer Seite wirklich einen sehr starken Zusatznutzen dieses Medikaments für unsere Patienten. – Das wäre mein Schlusswort.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank an alle, die hier waren, für die Diskussion.

Wir werden das jetzt zu wägen haben. Dann wird das mit Sicherheit auch in unsere Nutzenbewertung einfließen.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13.00 Uhr



**2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2015-08-15-D-172 Netupitant / Palonosetron**

Stand: August 2013

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Netupitant/Palonosetron

#### zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei moderater sowie hoch emetogener Chemotherapie

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p>Serotonin-5HT<sub>3</sub>-Antagonisten:</p> <p>Ondansetron Granisetron Tropisetron Dolasetron Palonosetron</p>	<p>Prokinetika:</p> <p>Metoclopramid Domperidon Alizaprid</p>	<p>Neurokinin-1(NK1)-Rezeptor-Antagonisten:</p> <p>Aprepitant Fosaprepitant</p>	<p>Corticosteroide:</p> <p>Betamethason Dexamethason Methylprednisolon Prednisolon Prednison</p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p><i>nicht angezeigt</i></p>			
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Festbetragsgruppen:                      Stufe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Serotonin-5HT<sub>3</sub>-Antagonisten      2</li> <li>▪ Glucocorticoide, oral                      2</li> <li>▪ Metoclopramid                              1</li> <li>▪ Domperidon                                  1</li> <li>▪ Dexamethason                                1</li> <li>▪ Prednisolon                                  1</li> <li>▪ Prednison                                      1</li> </ul> <p>Beschluss vom 9. Juli 2013 zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens:</p>			

	Festbetragsgruppenbildung Serotonin-5HT3-Antagonisten, Gruppe 1, Stufe 2: Dolasetron, Ondansetron, Granisetron, Tropisetron
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe Recherche und Synopse der Evidenz</i>
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	<i>entfällt</i>
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	<i>nicht angezeigt</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<b>Wirkstoff</b> <b>ATC-Code</b> <b>Handelsname</b>	<b>Anwendungsgebiet</b> (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:  Netupitant/Palonosetron n.b. Akynzeo®	Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen, die mit initialen oder wiederholten Behandlungen mit moderat emetogener Chemotherapie assoziiert sind.  Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen, die mit initialen oder wiederholten Behandlungen mit hoch emetogener Chemotherapie assoziiert sind.
Ondansetron A04AA01 Zofran®	Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika und Strahlentherapie.
Granisetron A04AA02 Kevatril®	Kevatril Filmtabletten werden bei Erwachsenen zur Vorbeugung und Behandlung von akuter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemo- und Strahlentherapie angewendet.  Kevatril Filmtabletten werden zur Vorbeugung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemo- und Strahlentherapie angewendet.
Tropisetron A04AA03 Navoban®	Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika
Dolasetron A04AA04 Anzemet®	Zur Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei zytostatischer Chemotherapie (Behandlung bösartiger Erkrankungen) einschließlich hochdosierten Cisplatin.

<p>Palonosetron A04AA05 Aloxi®</p>	<p>Aloxi ist indiziert zur</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung bei Erwachsenen,</li> <li>• Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung bei Erwachsenen.</li> </ul>
<p>Aprepitant A04AD12 Emend®</p>	<p>Zur Prävention akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener, auf Cisplatin basierender Chemotherapie bei Erwachsenen.</p> <p>Zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie bei Erwachsenen.</p> <p>EMEND 125mg/80mg wird als Teil einer Kombinationstherapie angewendet (siehe Abschnitt 4.2).</p>
<p>Fosaprepitant A04AD12 IVEmend®</p>	<p>Zur Prävention akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener, auf Cisplatin basierender Chemotherapie bei Erwachsenen.</p> <p>Zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie bei Erwachsenen.</p> <p>IVEMEND 150 mg wird als Teil einer Kombinationstherapie gegeben (siehe Abschnitt 4.2).</p>
<p>Metoclopramid A03FA01 Paspertin®</p>	<p>Hochdosierte Metoclopramidtherapie bei Übelkeit und Erbrechen durch Zytostatika.</p>
<p>Domperidon A03FA03 Domperidon STADA®</p>	<p>Erwachsene</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linderung von Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen, Völlegefühl, Oberbauchbeschwerden und Rückfluss (Regurgitation) von Mageninhalt.</li> </ul> <p>Kinder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linderung von Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen.</li> </ul>
<p>Alizaprid A03FA05 Vergentan®</p>	<p>Zur Vorbeugung bzw. Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Erbrechen, Übelkeit und Brechreiz im Zusammenhang mit der Zytostatikatherapie.</li> <li>– Strahlenkater nach Röntgen-, Telekobalt- oder Betatronbestrahlung.</li> </ul>

<p>Betamethason H02AB01 CELESTAN® solubile</p>	<p>Onkologie [...] Prophylaxe und Therapie von postoperativem und/oder Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata.</p>
<p>Dexamethason H 02 AB 02 Fortecortin®</p>	<p>Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata.</p>
<p>Methylprednisolon H02AB04 Methylprednisolon Jenapharm®</p>	<p>Hämatologie/Tumorerkrankungen [...] – zusätzlich für Methylprednisolon 4/8/16 mg JENAPHARM®: Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen, Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata.</p>
<p>Prednisolon H02AB06 Decortin H®</p>	<p>Hämatologie/Onkologie: [...] – Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen (DS: b bis a), Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata</p>
<p>Prednison H02AB07 Cutason®</p>	<p>Hämatologie/Onkologie: [...] – Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen (DS: b bis a), Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata.</p>

## Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zVT:

### Inhalt

<b>Indikation für die Recherche:</b> .....	<b>247</b>
<b>Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:</b> .....	<b>247</b>
<b>Systematische Recherche:</b> .....	<b>247</b>
<b>Literatur:</b> .....	<b>270</b>

Indikation für die Recherche für Netupitant/Palonosetron:

Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen, die mit initialen oder wiederholten Behandlungen mit moderat emetogener Chemotherapie assoziiert sind.

Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen, die mit initialen oder wiederholten Behandlungen mit hoch emetogener Chemotherapie assoziiert sind.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

## Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Übelkeit und Erbrechen bei induzierter Chemotherapie“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 10.07.2013 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AkdÄ, AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: DGHO-Onkopedia, NCCN, ESMO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab insgesamt 383 Treffer, welche anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Die erste Durchsicht ergab 99 eingeschlossene Quellen, die anschließend im Volltext überprüft wurden. Daraus konnten 10 Referenzen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen werden.

Abkürzungen	
5-HT <sub>3</sub> RAs	Serotonin receptor antagonists (5-HT <sub>3</sub> = 5-hydroxytryptamine-3)
AC	anthracycline combined with cyclophosphamide
HEC	High emetogen chemotherapy
MEC	Moderate emetogen chemotherapy
NK <sub>1</sub> ,R-Antagonist	Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist
PAL	palonosetron



## Cochrane Reviews

<p>Billio et al, 2010 [1]</p> <p>“Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults”</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The primary objective of this review is to investigate the clinical efficacy of different serotonin receptor antagonists (5-HT<sub>3</sub> RAs) in the control of acute and delayed emesis induced by <u>highly</u> emetogenic chemotherapy.</p> <p>The secondary objectives are to examine eligible studies for information on adverse events and to assess if there are important differences in the adverse events caused by the different anti-emetic agents.</p> <p>2. Methodik</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Aktualität der Recherche: Systematische Literaturrecherche im Suchzeitraum 1990-2009</li> <li>b. Vergleiche/Komparatoren: Vergleich von 5-HT<sub>3</sub> RAs untereinander</li> <li>c. Endpunkte Primary outcomes: The primary outcome is acute nausea and vomiting. Secondary outcomes: 1. Delayed nausea and vomiting 2. Adverse effects.</li> </ol> <p style="text-align: center;">Population: adult cancer population</p> <p>3. Ergebnisdarstellung basierend auf 16 Studien (n=7808)</p> <p>We included 16 RCTs for a total of 7808 participants. Nine of the trials compared granisetron versus ondansetron. No other drug comparison was studied in more than one trial.</p> <p><b>Acute vomiting</b> (8 studies, n= 4256; granisetron versus ondansetron)</p> <p>complete absence of acute vomiting: The pooled OR was 0.89 (95% CI 0.78 to 1.02), favouring ondansetron. There was no statistical heterogeneity among the trials (<math>\text{Chi}^2 = 5.69</math>, <math>\text{df} = 9</math>, <math>P = 0.77</math>; <math>I^2 = 0\%</math>).</p> <p><b>Acute nausea</b> (7 studies, n= 4160; granisetron versus ondansetron)</p> <p>The pooled OR was 0.97 (95% CI 0.85 to 1.10), favouring ondansetron. There was no statistical heterogeneity among the trials (<math>\text{Chi}^2 = 6.47</math>, <math>\text{df} = 8</math>, <math>P = 0.60</math>; <math>I^2 = 0\%</math>).</p> <p><b>Total control of acute nausea and vomiting</b></p> <p><b>(Note: this outcome refers to the absence of either nausea or vomiting in an individual participant.)</b></p>
--	--

(6 studies, n= 2809; granisetron versus ondansetron)

The pooled OR was 1.00 (95% CI 0.85 to 1.16). There was no statistical heterogeneity among the trials ( $\text{Chi}^2 = 3.91$ ,  $\text{df} = 6$ ,  $P = 0.69$ ;  $I^2 = 0\%$ ).

**Delayed vomiting** (3 studies, n= 1119; granisetron versus ondansetron)

The pooled OR was 1.00 (95% CI 0.74 to 1.34). There was no statistical heterogeneity among the trials ( $\text{Chi}^2 = 0.17$ ,  $\text{df} = 2$ ,  $P = 0.92$ ;  $I^2 = 0\%$ )

**Delayed nausea** (2 studies, n= 1024; granisetron versus ondansetron)

The pooled OR was 0.96 (95% CI 0.75 to 1.24) favouring ondansetron. There was no statistical heterogeneity among the trials ( $\text{Chi}^2 = 0.41$ ,  $\text{df} = 1$ ,  $P = 0.52$ ;  $I^2 = 0\%$ ).

**Total control of delayed nausea and vomiting** (2 studies, n= 1045; granisetron versus ondansetron)

The pooled OR was 1.00 (95% CI 0.78 to 1.28). There was no statistical heterogeneity among the trials ( $\text{Chi}^2 = 0.10$ ,  $\text{df} = 1$ ,  $P = 0.75$ ;  $I^2 = 0\%$ ).

**Palonosetron plus dexamethasone vs granisetron plus dexamethasone** (1 study, n=1114)

- superiority of palonosetron in controlling delayed vomiting (OR 1.45; 95% CI 1.14 to 1.85) and delayed nausea (OR 1.63; 95% CI 1.27 to 2.10).
- Complete response for delayed nausea and vomiting was also in favour of the combination palonosetron and dexamethasone (OR 1.63; 95% CI 1.29 to 2.07).

#### 4. Schlussfolgerungen der Autoren

Ondansetron and granisetron appear to be equivalent drugs for the prevention of acute and delayed emesis following the use of highly emetogenic chemotherapy.

According to one single trial the combination of palonosetron and dexamethasone was superior to granisetron and dexamethasone in controlling delayed emesis. However, more evidence is needed.

Regarding the question of whether there is one serotonin receptor antagonist (5-HT<sub>3</sub> RA) to be clearly preferred over the others in the prevention of emesis associated with highly emetogenic chemotherapy, the current answer according to this meta-analysis

	is no.
--	--------

## Systematische Reviews

<p>Dos Santos, 2012 [2]</p> <p>Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review</p>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Fragestellung<p>We planned this systematic review with meta-analysis to evaluate the overall effectiveness and safety of NK1R antagonists in the prevention of CINV and have reported it according to Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses guidelines.</p><ul style="list-style-type: none"><li>•</li></ul></li><li>2. Methodik<ol style="list-style-type: none"><li>a) Systemat.Literaturrecherche im Suchzeitraum bis 2010</li><li>b) Vergleiche/Komparatoren Addition of NK1R antagonists to standard antiemetic regimens (including a 5-HT3 antagonist plus dexamethasone) vs adequate antiemetic therapy (dual therapy)</li><li>c) Population: cancer patients receiving chemotherapy, regardless of its emetogenic potential.</li><li>d) Endpunkte (primär): proportion of patients who achieved a complete response (CR). CR was defined as the absence of vomiting or retching and the absence of the need for rescue antiemetic drugs. CR in the acute and delayed phases was a secondary outcome.</li><li>e) Metaanalyse: RevMan 5.0 software was used to perform the meta-analysis . The Mantel–Haenszel random-effects method was used to calculate odds ratios (ORs) and the corresponding 95% confidence intervals</li><li>f) Insgesamt eingeschlossen: 17 Studien, n= 8740</li></ol></li><li>3. Ergebnisdarstellung basierend auf insgesamt 17 Studien (n=8740)<ul style="list-style-type: none"><li>• CR in the overall phase (13 studies, n= 8173). The frequency of vomiting, retching, or use of rescue medication was <u>statistically significantly</u> decreased among patients who received NK1R antagonists compared with the standard therapy (OR = 0.51, 95% CI = 0.46 to 0.57, <math>P &lt; .001</math>). In the experimental arm, 3759 of 5252 patients (72%) had a complete response in the overall phase, whereas only 1569 of 2921 (54%) patients in the control arm did (<math>P &lt; .001</math>).</li><li>• Among patients given aprepitant, 1459 of 2268 (64.3%) had a CR vs 977 of 1972 (49.5%) in the control arm. Among patients given casopitant, 1985 of 2575 (77.1%) had a CR vs 542 of 865 (62.6%) in the control arm.</li><li>• Acute phase (15 studies, n= 8376). There was a <u>statistically significant</u> greater frequency of CR among patients who received NK1R antagonists compared with patients who did not receive them (OR = 0.56, 95% CI = 0.48 to 0.65, <math>P &lt; .001</math>).</li><li>• CR in the delayed phase (15 studies, n=8375): there was</li></ul></li></ol>
--	--

	<p>again a statistically significantly greater frequency of CR among patients who received NK1R antagonists (OR = 0.48, 95% CI = 0.42 to 0.56, <math>P &lt; .001</math>).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Schlussfolgerungen der Autoren</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In conclusion, NK1R antagonists, including aprepitant and casopitant, improved control of CINV in the acute, delayed, and overall phases for patients who received highly and moderatelyemetogenic chemotherapy.</li> <li>• CINV control in the acute phase seemed to be a surrogate for CINV control in the delayed phase.</li> <li>• Our results demonstrate that cancer patients who receive moderately emetogenic chemotherapy derive an overall benefit from using NK1R antagonists, similar to patients who receive highly emetogenic chemotherapy, however, in lower magnitude.</li> </ul> </li> <li>•</li> </ul>
<p>Jin, 2012 [3]</p> <p>Efficacy and safety of aprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pooled analysis.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fragestellung <p>A number of studies have reported that aprepitant has been used to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. In this study, we aimed to analyze the efficacy and safety of aprepitant, which can provide evidence for aprepitant administration.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> </ul> </li> <li>2. Methodik <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Systemat. Literaturrecherche im Suchzeitraum bis 2011</li> <li>b) Vergleiche/Komparatoren aprepitant vs. placebo or no intervention for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting</li> <li>c) Population: Patienten, die moderat oder hoch emetogene Chemotherapie erhalten</li> <li>d) Endpunkte: Complete response (CR)</li> <li>e) Insgesamt eingeschlossen: 15 Studien (n=4798)</li> <li>f) All analyses were conducted by using Stata software (Stata SE 10.0). Risk ratios (RRs) and their 95% confidence interval (CI) in respect to the incidence of nausea and vomiting for each study were calculated and <u>pooled</u> by using fixed-effectsmodels (Mantel–Haenszel method).</li> </ol> </li> <li>3. Ergebnisdarstellung basierend auf 15 Studien (n= 4,798; 2,419 in the experimental group and 2,319 in the control group) <p>For the control of nausea and vomiting for highly or moderately emetogenic chemotherapy, aprepitant was given before chemotherapy with or without steroids and 5-HT3 receptor antagonists (palonosetron, ondansetron, or granisetron) according to the protocol used by each trial.</p> </li> </ol>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The cumulative incidence of emesis was significantly reduced in the aprepitant containing group on the <u>first day</u> [relative risk (RR) =1.13, 95% confidence interval (CI) 1.10–1.16], with no major heterogeneity detected (test for heterogeneity p=0.194).</li> <li>• Similar results were also obtained for <u>delayed</u> nausea and vomiting induced by highly or moderately emetogenic chemotherapy (from days 2 to 5. RR=1.35, 95% CI 1.22–1.48; overall 5 days, RR=1.30, 95% CI 1.22–1.39).</li> </ul> <p>4. Schlussfolgerungen der Autoren</p> <p>In patients receiving moderately or highly emetogenic chemotherapy, the aprepitant-based regimen was superior to the non-aprepitant regimen in preventing CINV in the acute and delayed phases.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> </ul> <p>Anmerkung der FBMed</p> <p>Es wurde keine gesonderte Analyse zum Vergleich der Effekte zwischen MEC und HEC durchgeführt.</p>
<p>Likun, 2011 [4]</p> <p>A systematic review and meta-analysis of intravenous palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We performed a systematic review and meta-analysis to evaluate the effectiveness and adverse effects of palonosetron in the prevention of CINV.</p> <p>2. Methodik</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) system. Literaturrecherche im Suchzeitraum 1950 –2010</li> <li>b) Vergleiche/Komparatoren Palonosetron vs. First-generation 5-HT3-RA</li> <li>c) Population: Patienten, die MEC oder HEC erhielten</li> <li>d) Endpunkte (primär/sekundär) complete response (CR) of the acute, delayed, and overall phases of CINV after chemotherapy. Secondary outcomes included adverse effects of palonosetron.</li> <li>e) Statistical Analysis For nonheterogeneous trials, we performed meta-analysis with Review Manager (Revman 4.2) using fixed or random effects models. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated. A heterogeneity test <math>p &gt; .05</math> was interpreted as signifying a low level of heterogeneity suitable for meta-analysis.</li> <li>f) Insgesamt eingeschlossen: 8 Studien, n=3592</li> </ol>

### 3. Ergebnisdarstellung

- All included studies compared intravenous palonosetron with first-generation 5-HT3RA (one compared dolasetron, three compared ondansetron, and four compared granisetron).
- Three studies evaluated the effectiveness of both 0.25 and 0.75 mg of palonosetron. Four studies evaluated the effectiveness of 0.25 mg of palonosetron and one evaluated 0.75 mg of palonosetron.
- Corticosteroids were used before chemotherapy in two studies. One study investigated palonosetron combined with dexamethasone.

#### **Effectiveness of Palonosetron Compared with First-Generation 5-HT3RA in Prevention of Acute CINV**

- All eight RCTs compared palonosetron with first-generation 5-HT3RA for prevention of acute CINV.
- There was no heterogeneity between included studies ( $p = 0.80$ ).
- Meta-analysis that included 3,592 patients with 3,696 cycles showed that palonosetron reduced the risk of acute CINV by 24% (OR, 0.76; 95% CI, 0.66 – 0.88,  $p = .0003$ ).
- Subgroup analysis showed that there were statistically significant differences in favor of both 0.25 mg of palonosetron (OR, 0.68; 95% CI, 0.56 – 0.83;  $p = .0001$ ) and 0.75 mg of palonosetron (OR, 0.82; 95% CI, 0.69 – 0.99;  $p = .03$ ).

#### **Effectiveness of Palonosetron Compared with First-Generation 5-HT3RA in Prevention of Delayed CINV**

- 7 RCTs ( $n = 3,384$ ; 3,488 cycles) compared palonosetron with first-generation 5-HT3RA in prevention of delayed CINV.
- The results showed no heterogeneity ( $p = .59$ ) in any included studies (OR, 0.62; 95% CI, 0.54 – 0.71) in favor of palonosetron ( $p < .00001$ ).
- Subgroup analyses indicated statistically significant differences in favor of both 0.25 mg of palonosetron (OR, 0.62; 95% CI, 0.51– 0.75;  $p < .00001$ ) and 0.75 mg of palonosetron (OR, 0.61; 95% CI, 0.52– 0.72;  $p < .00001$ ).

#### **Effectiveness of Palonosetron Compared with First-Generation 5-HT3RA in Prevention of the Overall Phase of CINV**

- Seven RCTs compared palonosetron with first-generation 5-HT3RA in prevention of the overall phase of CINV.
- Meta-analysis showed an OR of 0.64 (95% CI, 0.56–0.74) in favor of palonosetron ( $p < .00001$ ). Subgroup analysis showed statistically significant differences in favor of both 0.25 mg of palonosetron (OR, 0.62; 95% CI, 0.51– 0.75;  $p < .00001$ ) and 0.75 mg (OR, 0.65; 95% CI, 0.55– 0.76;  $p < .00001$ ).

#### **Effectiveness of 0.25 mg of Palonosetron Compared with 0.75 mg of Palonosetron**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meta-analysis included 3 studies (n = 1,202) showed <u>no statistically significant</u> differences between 0.25 and 0.75 mg of palonosetron in terms of preventing acute CINV (OR, 1.09; 95% CI, 0.85–1.38; p = .50), delayed CINV (OR, 1.05; 95% CI, 0.83–1.32; p = .68), or overall phase CINV (OR, 1.11; 95% CI, 0.88 –1.40; p = .38).</li> </ul> <p>4. Schlussfolgerungen der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• All but one RCT showed that palonosetron was not superior to first-generation 5-HT3RA for prevention of acute CINV. Our meta-analysis, however, showed that palonosetron was more effective than the first-generation 5-HT3RA in prevention of acute CINV.</li> <li>• We noticed that all the RCTs on prevention of acute CINV were designed for noninferior tests. That might make the sample sizes insufficient to determine differences. Our meta-analysis also demonstrated the superiority of 0.25 mg of palonosetron over first-generation 5-HT3RA in the prevention of acute CINV in HEC.</li> </ul>
--	--



## Leitlinien

<p>American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2011 [5]</p> <p>Antiemetics</p> <p>Siehe auch: Basch, 2011 [6]</p> <p>Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update</p>	<p>American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aktualität der Recherche: Suchzeitraum 2006 bis 2009 (Update zu einer älteren Version der LL)</li> <li>2. Keine Angaben zu GoR oder LoE</li> </ol> <p>(Details zum methodischen Vorgehen und ausführliche Informationen zu den ausgewerteten Studien finden sich online in einem separaten Dokument.</p> <p><b>Key Recommendations</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Patients who receive <u>highly</u> emetic chemotherapy regimens should receive the three-drug combination of a neurokinin 1 (NK1) antagonist, 5-hydroxytryptamine-3 (5-HT3) antagonist, and dexamethasone.</li> </ul> <p>The three-drug combination of a neurokinin 1 (NK1) receptor antagonist (days 1 through 3 for aprepitant; day 1 only for fosaprepitant), a 5-HT3 receptor antagonist (day 1 only), and dexamethasone (days 1-3 or 1-4) is recommended for patients receiving highly emetogenic chemotherapy.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● The preferred 5-HT3 antagonist for patients who receive <u>moderate</u> emetic chemotherapy regimens is palonosetron; antiemetic treatment includes that agent combined with a corticosteroid.</li> </ul> <p>The two-drug combination of palonosetron (day 1 only) and dexamethasone (days 1-3) is recommended for patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. If palonosetron is not available, clinicians may substitute a first-generation 5-HT3 serotonin receptor antagonist, preferably granisetron or ondansetron.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Emesis or nausea despite optimal prophylaxis</li> </ul> <p>Clinicians should re-evaluate emetic risk, disease status, concurrent illnesses, and medications; ascertain that the best regimen is being administered for the emetic risk; consider adding lorazepam or alprazolam to the regimen; and consider adding olanzapine to the regimen or substituting high-dose intravenous metoclopramide for the 5-HT3 antagonist or adding a dopamine antagonist to the regimen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Antiemetic treatment for patients who receive combination chemotherapy should be determined according to the agent with the greatest degree of emetic risk.</li> <li>● Both dexamethasone and a 5-HT3 antagonist are recommended for patients undergoing high-dose chemotherapy.</li> </ul>
--	--

<p>Roila et al, 2010 [7]</p> <p>Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference</p>	<p>Leitlinie von European Society of Medical Oncology (ESMO) and the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)</p> <p>Systematische Literaturrecherche im Suchzeitraum bis 2009 – Publikation als Ergebnis einer Konsensurkonferenz in Perugia im Jahr 2009</p> <p>Keine Definition zu GoR und LoE</p>								
	<p>Antineoplastic agents emetogenicity</p> <p>Defining the emetogenicity of chemotherapy agents is of value for at least two important reasons. First, such a classification can be used as a framework for defining antiemetic treatment guidelines. Second, it can provide a means for clinical investigators to attain a more precise definition of the emetogenic challenge that is being employed in an antiemetic trial.</p> <table border="1" data-bbox="579 875 1425 2038"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="579 875 1425 927"><b>Emetogenic potential of i.v. antineoplastic agents</b></th> </tr> <tr> <th data-bbox="579 927 853 1043">Degree of emetogenicity (incidence)</th> <th data-bbox="853 927 1425 1043">Agent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="579 1043 853 1346">High (&gt;90%)</td> <td data-bbox="853 1043 1425 1346">           Cisplatin            Mechlorethamine            Streptozotocin            Cyclophosphamide ‡1500 mg/m<sup>2</sup>            Carmustine            Dacarbazine         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="579 1346 853 2038">Moderate (30-90%)</td> <td data-bbox="853 1346 1425 2038">           Oxaliplatin            Cytarabine &gt;1 gm/m<sup>2</sup>            Carboplatin            Ifosfamide            Cyclophosphamide &lt;1500 mg/m<sup>2</sup>            Doxorubicin            Daunorubicin            Epirubicin            Idarubicin            Irinotecan            Azacitidine            Bendamustine            Clofarabine            Alemtuzumab         </td> </tr> </tbody> </table>	<b>Emetogenic potential of i.v. antineoplastic agents</b>		Degree of emetogenicity (incidence)	Agent	High (>90%)	Cisplatin Mechlorethamine Streptozotocin Cyclophosphamide ‡1500 mg/m <sup>2</sup> Carmustine Dacarbazine	Moderate (30-90%)	Oxaliplatin Cytarabine >1 gm/m <sup>2</sup> Carboplatin Ifosfamide Cyclophosphamide <1500 mg/m <sup>2</sup> Doxorubicin Daunorubicin Epirubicin Idarubicin Irinotecan Azacitidine Bendamustine Clofarabine Alemtuzumab
<b>Emetogenic potential of i.v. antineoplastic agents</b>									
Degree of emetogenicity (incidence)	Agent								
High (>90%)	Cisplatin Mechlorethamine Streptozotocin Cyclophosphamide ‡1500 mg/m <sup>2</sup> Carmustine Dacarbazine								
Moderate (30-90%)	Oxaliplatin Cytarabine >1 gm/m <sup>2</sup> Carboplatin Ifosfamide Cyclophosphamide <1500 mg/m <sup>2</sup> Doxorubicin Daunorubicin Epirubicin Idarubicin Irinotecan Azacitidine Bendamustine Clofarabine Alemtuzumab								

	Low (10-30%)	Paclitaxel Docetaxel Mitoxantrone Doxorubicin HCl liposome Injection Ixabepilone Topotecan Etoposide Pemetrexed Methotrexate Mitomycin Gemcitabine Cytarabine 1000 mg/m <sup>2</sup> 5-Fluorouracil Temsirrolimus Bortezomib Cetuximab Trastuzumab Panitumumab Catumaxumab
	Minimal (<10%)	Bleomycin Busulfan 2-Chlorodeoxyadenosine Fludarabine Vinblastine Vincristine Vinorelbine Bevacizumab
	<b>Emetogenic potential of <u>oral</u> antineoplastic agents</b>	
	Degree of emetogenicity (incidence)	Agent
	High (>90%)	Hexamethylmelamine Procarbazine
	Moderate (30-90%)	Cyclophosphamide Temozolomide Vinorelbine Imatinib
	Low (10-30%)	Capecitabine

		Tegafur Uracil Fludarabine Etoposide Sunitinib Everolimus Lapatinib Lenalidomide Thalidomide	
	Minimal (<10%)	Chlorambucil Hydroxyurea L-Phenylalanine mustard 6-Thioguanine Methotrexate Gefitinib Erlotinib Sorafenib	
<p><b>prevention of <u>acute</u> nausea and vomiting induced by <u>highly</u> emetogenic chemotherapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>To prevent acute nausea and vomiting following chemotherapy of high emetic risk a <u>three-drug regimen including single doses of a 5-HT3 receptor antagonist, dexamethasone and aprepitant</u> given before chemotherapy is recommended [High, High] [I, A].</li> <li>The principles for use of 5-HT3 receptor antagonists to prevent acute nausea and vomiting induced by chemotherapy of high emetogenic risk are the following: (i) use the lowest tested fully effective dose; (ii) no schedule better than a single dose beginning before chemotherapy; (iii) the adverse effects of these agents are comparable; (iv) intravenous and oral formulations are equally effective and safe; (v) give with dexamethasone and an NK1 receptor antagonist beginning before chemotherapy [Moderate, High] [I, A].</li> </ul> <p><b>prevention of <u>delayed</u> nausea and vomiting induced by <u>highly</u> emetogenic chemotherapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The panel recommended that given the dependence of delayed emesis and nausea on acute antiemetic outcome, optimal acute antiemetic prophylaxis should be employed. In patients receiving cisplatin treated with a combination of aprepitant, a 5-HT3 receptor antagonist and dexamethasone to prevent acute vomiting and nausea, the combination of dexamethasone and aprepitant is suggested to prevent delayed nausea and vomiting, on the basis of its superiority to dexamethasone alone [High, Moderate] [II, A].</li> </ul>			

	<ul style="list-style-type: none"> <li>To date, no trials have compared this regimen for delayed emesis with the previous standard treatments (dexamethasone combined with metoclopramide or a 5-HT3 receptor antagonist).</li> </ul> <p><b>prevention of <u>acute</u> nausea and vomiting induced by <u>moderately</u> emetogenic chemotherapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>To prevent acute nausea and vomiting induced by non-AC MEC a combination of <u>palonosetron plus dexamethasone is recommended as standard prophylaxis</u> [Moderate, Moderate] [II, B].</li> <li>Women receiving a combination of anthracycline plus cyclophosphamide represents a situation with a particularly great risk of nausea and vomiting. To prevent acute nausea and vomiting in these women, a three drug regimen including single doses of a 5-HT3 receptor antagonist, dexamethasone and aprepitant given before chemotherapy is recommended [High, High] [I, A].</li> <li>If aprepitant is not available women receiving a combination of anthracycline plus cyclophosphamide should receive a combination of palonosetron plus dexamethasone [Moderate, Moderate] [II, B].</li> </ul> <p><b>prevention of <u>delayed</u> nausea and vomiting induced by <u>moderately</u> emetogenic chemotherapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The panel recommended that patients who receive MEC known to be associated with a significant incidence of delayed nausea and vomiting should receive antiemetic prophylaxis for delayed emesis [High, High] [I, A].</li> <li>In patients receiving chemotherapy of moderate emetic risk that does not include a combination of anthracycline plus cyclophosphamide and in which palonosetron is recommended, multiday oral dexamethasone treatment is the preferred treatment for the prevention of delayed nausea and vomiting [Moderate, Moderate] [II, B].</li> <li>Therefore, the panel updated the recommendation stating that in these patients aprepitant should be used to prevent delayed nausea and vomiting [Moderate, Moderate] [II, B]</li> </ul>
--	---

<b>Antiemetic agents to prevent acute emesis induced by <u>HEC</u> in adults</b>					
<b>Antiemetics</b>	<b>Single daily dose given before chemotherapy</b>	<b>MASCC</b>		<b>ESMO</b>	
		<b>Level of Consensus</b>	<b>Level of Confidence</b>	<b>Level of Evidence</b>	<b>Grade of Recommendation</b>
Ondansetron	Oral: 24 mg	Moderate	High	I	A
	i.v.: 8 mg or 0.15 mg/kg	High	High	I	A
Granisetron	Oral: 2 mg	High	High	I	A
	i.v.: 1 mg or 0.01 mg/kg	High	High	I	A
Tropisetron	Oral or i.v.: 5 mg	High	Moderate	I	A

Dolasetron	Oral: 100 mg	High	Moderate	I	A
	i.v.:100 mg or 0.18mg/kg	High	High	I	A
Palonosetron	i.v.: 0.25 mg	High	Moderate	II	A
	Oral:0.50 mg	High	Moderate	II	A
Dexamethasone	Oral or i.v.: 12 mg*	High	High	I	A
Aprepitant	Oral: 125 mg	High	High	I	A
Fosaprepitant	i.v.: 115 mg	High	Moderate	II	A

\*20 mg if aprepitant is not available. If dexamethasone is not available limited data suggest that prednisolone or methylprednisolone can be substituted at doses about 7 and 5 times higher respectively.

<b>Antiemetic agents to prevent acute emesis induced by MEC in adults</b>					
Antiemetics	Single daily dose given before chemotherapy	MASCC		ESMO	
		Level of Consensus	Level of Confidence	Level of Evidence	Grade of Recommendation
Ondansetron	Oral: 16 mg (8 mg b.i.d.)	High	High	I	A
	i.v.: 8 mg or 0.15 mg/kg	High	Moderate	III	B
Granisetron	Oral: 2 mg	High	High	I	A
	i.v.: 1 mg or 0.01 mg/kg	High	High	I	A
Tropisetron	Oral or i.v.: 5 mg	High	Low	III	B
	i.v.: 5 mg	High	Moderate	III	B
Dolasetron	Oral: 100 mg	High	Moderate	II	A
	i.v.:100 mg or 0.18mg/kg	High	Moderate	II	A
Palonosetron	i.v.: 0.25 mg	High	High	I	A
	Oral:0.5 mg	High	Moderate	II	A
Dexamethasone	Oral or i.v.: 8 mg*	High	Moderate	II	A
Aprepitant	Oral: 125 mg	High	Moderate	II	A
Fosaprepitant	i.v.: 115 mg	High	Moderate	II	A

\*If dexamethasone is not available limited data suggest that prednisolone or methylprednisolone can be substituted at doses about seven and five times higher, respectively.

<p>Roila, 2011 [8]</p> <p>Delayed emesis: moderately emetogenic chemotherapy (single-day chemotherapy regimens only)</p>	<p>An update of the recommendations for the prophylaxis of <u>delayed emesis induced by moderately emetogenic chemotherapy</u> discussed during the third Perugia Consensus Conference (June 2009) was presented. The review considered new studies published since the second consensus conference (April 2004).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>• System. Literaturrecherche im Suchzeitraum 2004-2009 als Update zu einer Empfehlung aus 2004;</li> <li>• Keine Definition von GoR und LoE</li> <li>•</li> <li>• Patients who receive <u>moderately</u> emetogenic chemotherapy known to be associated with a significant incidence of delayed nausea and vomiting should receive antiemetic prophylaxis for delayed emesis. MASCC level of confidence: high; level of consensus: high ESMO level of evidence: I; grade of recommendation: A</li> <li>• In breast cancer patients receiving a combination of anthracycline plus cyclophosphamide treated with a combination of aprepitant, a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist and dexamethasone to prevent acute nausea and vomiting, aprepitant should be used to prevent delayed nausea and vomiting. MASCC level of confidence: moderate; level of consensus: moderate ESMO level of evidence: II; grade of recommendation: B</li> <li>• In patients receiving chemotherapy of moderate emetic risk which does not include a combination of anthracycline plus cyclophosphamide and in which palonosetron is recommended for the prophylaxis of acute emesis, multiday oral dexamethasone treatment is the preferred treatment for the prevention of delayed emesis. MASCC level of confidence: moderate; level of consensus: moderate ESMO level of evidence: II; grade of recommendation: B</li> <li>• The optimal duration and dose of dexamethasone have not been defined.</li> <li>•</li> </ul>
<p>NCCN, 2013 [9]</p> <p>Antiemetics</p>	<p>Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network</p> <p>Keine Angaben zur Literaturrecherche oder Methodik im Dokument. Update einer älteren Version der Leitlinie</p> <p>NCCN Categories of Evidence and Consensus : Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN</p>

	<p>consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</p> <p><u>1) High</u> emetic risk i.v. Chemotherapy (start before chemotherapy):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serotonin (5-HT3) Antagonist <ul style="list-style-type: none"> <li>Dolasetron</li> <li>Granisetron</li> <li>Ondasetron</li> <li>Palonosetron (preferred; data with palonosetron are based on randomized studies in combination with steroids only)</li> </ul> </li> </ul> <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Steroid (Dexamethasone)</li> </ul> <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurokinin 1 Antagonist <ul style="list-style-type: none"> <li>Aprepitant</li> <li>Fosaprepitant</li> </ul> </li> </ul> <p>(and optional: Lorazepam, H2 Blocker or PPI)</p> <p><u>2) Moderate</u> emetic risk i.v. Chemotherapy</p> <p>Day 1(start before chemotherapy):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serotonin (5-HT3) Antagonist <ul style="list-style-type: none"> <li>Dolasetron (category 1)</li> <li>Granisetron (category 1)</li> <li>Ondasetron (category 1)</li> <li>Palonosetron (day 1only preferred; data with palonosetron are based on randomized studies in combination with steroids only)</li> </ul> </li> </ul> <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Steroid (Dexamethasone)</li> </ul> <p>WITH/WITHOUT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurokinin 1 Antagonist</li> <li>• Lorazepam</li> <li>• H2 Blocker or PPI</li> </ul> <p>Days 2 and 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serotonin (5-HT3) Antagonist monotherapy (unless palonosetron used on day 1) <ul style="list-style-type: none"> <li>Dolasetron</li> <li>Granisetron</li> <li>Ondasetron</li> </ul> </li> </ul> <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Steroid monotherapy</li> </ul>
--	---



	<p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurokinin 1 Antagonist +- steroid (if oral NK-1 antagonist used on day 1)</li> <li>• Lorazepam</li> <li>• H2 Blocker or PPI</li> </ul>																												
<p>AWMF [10]</p> <p>Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms</p>	<p>Interdisziplinäre S3-Leitlinie des Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. Federführende Fachgesellschaften: Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (Langversion 3.0 Stand 2012)</p> <p>Informationen zur Methodik im Leitlinienreport:</p> <p>Aktualität der Recherche: Suchzeitraum 2006-2011 (als Update-Recherche zur Älteren Version der Leitlinie)</p> <table border="1" data-bbox="577 846 1391 1890"> <thead> <tr> <th colspan="2">Level of Evidence</th> <th>Studien zu Therapie, Prävention, Ätiologie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">1</td> <td>1a</td> <td>Qualitativ hochwertiger Systematischer Review (SR) von randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) mit geringem Risiko für Verzerrungen</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>Einzelne RCT mit geringem Risiko für Verzerrungen</td> </tr> <tr> <td>1c</td> <td>„Alle oder Keiner“-Prinzip*</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">2</td> <td>2a</td> <td>SR von Kohortenstudien mit geringem Risiko für Verzerrungen</td> </tr> <tr> <td>2b</td> <td>Einzelne Kohortenstudie mit geringem Risiko für Verzerrungen</td> </tr> <tr> <td>2c</td> <td>Ergebnisforschung; ökologische Studien</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">3</td> <td>3a</td> <td>SR von Fallkontrollstudien</td> </tr> <tr> <td>3b</td> <td>Einzelne Fallkontrollstudie</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td></td> <td>Fallserie</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td></td> <td>Expertenmeinung oder basierend auf pathophysiologischen Modellen oder experimenteller Grundlagenforschung oder „Grundprinzipien“</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Dramatische Effekte, z.B. alle Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war und nach Einführung der Therapie überlebten einige</p> <p>Schema der Empfehlungsgraduierung</p>	Level of Evidence		Studien zu Therapie, Prävention, Ätiologie	1	1a	Qualitativ hochwertiger Systematischer Review (SR) von randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) mit geringem Risiko für Verzerrungen	1b	Einzelne RCT mit geringem Risiko für Verzerrungen	1c	„Alle oder Keiner“-Prinzip*	2	2a	SR von Kohortenstudien mit geringem Risiko für Verzerrungen	2b	Einzelne Kohortenstudie mit geringem Risiko für Verzerrungen	2c	Ergebnisforschung; ökologische Studien	3	3a	SR von Fallkontrollstudien	3b	Einzelne Fallkontrollstudie	4		Fallserie	5		Expertenmeinung oder basierend auf pathophysiologischen Modellen oder experimenteller Grundlagenforschung oder „Grundprinzipien“
Level of Evidence		Studien zu Therapie, Prävention, Ätiologie																											
1	1a	Qualitativ hochwertiger Systematischer Review (SR) von randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) mit geringem Risiko für Verzerrungen																											
	1b	Einzelne RCT mit geringem Risiko für Verzerrungen																											
	1c	„Alle oder Keiner“-Prinzip*																											
2	2a	SR von Kohortenstudien mit geringem Risiko für Verzerrungen																											
	2b	Einzelne Kohortenstudie mit geringem Risiko für Verzerrungen																											
	2c	Ergebnisforschung; ökologische Studien																											
3	3a	SR von Fallkontrollstudien																											
	3b	Einzelne Fallkontrollstudie																											
4		Fallserie																											
5		Expertenmeinung oder basierend auf pathophysiologischen Modellen oder experimenteller Grundlagenforschung oder „Grundprinzipien“																											

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	Soll
B	Empfehlung	Sollte
O	Empfehlung offen	Kann

Durch Chemotherapie induzierte Nausea und Vomitus gehören zu den belastendsten Grundsätzlich richtet sich die antiemetische Prophylaxe nach dem emetogenen Potenzial der Zytostatika.

Hoch (Risiko ohne antiemetische Prophylaxe zu erbrechen > 90 %):  
Cisplatin

Moderat (Risiko ohne antiemetische Prophylaxe zu erbrechen 30–90 %): Carboplatin, Eribulin, Cyclophosphamid (< 1500 mg/m<sup>2</sup>), Ifosfamid, Cyclophosphamid, per os Mitoxantron (> 12 mg/m<sup>2</sup>), Doxorubicin, Temozolomid, Epirubicin, Vinorelbin p. o.

Gering (Risiko ohne antiemetische Prophylaxe zu erbrechen 10–30 %): Capecitabine, Methotrexat (> 100 mg/m<sup>2</sup>), Catumaxomab Mitomycin C, Docetaxel Mitoxantron (< 12 mg/m<sup>2</sup>), 5-Fluorouracil Paclitaxel, Gemcitabine, Topotecan, Ixabepilon, Trastuzumab, Liposomales Doxorubicin

Minimal (Risiko ohne antiemetische Prophylaxe zu erbrechen < 10 %): Bevacizumab, Vindesin, Hormone, Vinorelbin, Methotrexat (< 100 mg/m<sup>2</sup>) oder p. o.

Antiemetische Prophylaxe bei Chemotherapie am Tag 1 (akute Phase) und an den Tagen 2–4 (verzögerte Phase) nach den ASCO- und MASCC-Guidelines		
Emetogenes Potenzial	Akute Phase, bis 24 h nach Chemotherapie, Tag 1	Verzögerte Phase, ab 24 h (Tag 2) bis Tag 3 (4) nach Chemo
Hoch	Kombination aus 3 Substanzen: <b>1. 5-HT<sub>3</sub> RA:</b> a) Granisetron 2 mg p.o./1 mg i.v. b) Ondansetron 16 mg p.o./8 mg i.v. c) Tropisetron 5 mg p.o./i.v. d) Palonosetron 0,25 mg	Kombination aus 2 Substanzen (kein 5-HT <sub>3</sub> RA): <b>1. Steroid:</b> Dexamethason 8 mg p.o./i.v. Tage 2 und 3 (ggf. auch 4)

		i.v. + <b>2. Steroid:</b> Dexamethason 12mg p.o/i.v. + <b>3. Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist:</b> Aprepitant 125 mg p.o. oder Fosaprepitant 115 mg i.v. (entfällt dann Tage 2 und 3)	+ <b>2. Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist:</b> Aprepitant 80 mg p.o. für Tage 2 und 3 (entfällt wenn Fosaprepitant i.v. an Tag 1)
	Moderat	Kombination aus 2 Substanzen:  1. 5-HT <sub>3</sub> RA (Dosen s.o.) a) Palonosetron (bevorzugt) b) Granisetron c) Tropisetron + 2. Steroid: Dexamethason 8 mg p.o/i.v.	Steroid: Dexamethason, 8 mg p.o /i.v. für Tage 2 und 3
		Begrenzte Evidenz liegt für die zusätzliche Verwendung von Aprepitant bei moderat emetogener Chemotherapie vor, bei Auswahl dieser 3er-Kombination ist jeder 5-HT <sub>3</sub> RA geeignet.	
	Gering	Steroid: Dexamethason 8 mg p.o/i.v.	keine Routineprophylaxe
	Minimal	keine Routineprophylaxe	keine Routineprophylaxe

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 05.07.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	MeSH descriptor: [Nausea] explode all trees and with qualifiers: [Prevention & control - PC]	1658
2	MeSH descriptor: [Vomiting] explode all trees and with qualifiers: [Prevention & control - PC]	1906
3	nausea or squeamishness or qualm or queasiness:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17186
4	emesis or vomiting or vomitus or sickness:ti,ab,kw	15652
5	#1 or #2 or #3 or #4	21842
6	chemotherapy-induced or chemotherapy induced or chemotherapy-related or chemotherapy related:ti,ab,kw	7850
7	#6 and #5	512
8	CINV:ti,ab,kw	76
9	#7 or #8	433
10	(antiemetic and treatment) or preventive or prevention* or preventative:ti,ab,kw	101297
11	#9 and #10 from 2008 to 2013	187
12	cancer or palliative:ti,ab,kw	69799
13	#11 and #12 from 2008 to 2013	133

Cochrane Reviews [67] | Other Reviews [4] | Clinical Trials [57] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [] | Economic Evaluations [3] | Cochrane Groups [2]

→ importiert: 64 Cochrane Reviews, 04 Other Reviews, 00 Technology Assessments

SR/HTA in Medline (PubMed) am 10.07.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	"Nausea/prevention and control"[Mesh]	3642
2	"Vomiting/prevention and control"[MeSH Terms]	4619
3	((nausea[Title/Abstract]) OR squeamishness[Title/Abstract]) OR qualm[Title/Abstract] OR queasiness[Title/Abstract]	40029
4	((emesis[Title/Abstract]) OR vomiting[Title/Abstract]) OR vomitus[Title/Abstract] OR sickness[Title/Abstract]	66026
5	((#1) OR #2) OR #3) OR #4	81026
6	((("chemotherapy-induced"[Title/Abstract]) OR (chemotherapy[Title/Abstract] AND induced[Title/Abstract])) OR emetogenic*[Title/Abstract]) OR "chemotherapy-related"[Title/Abstract]) OR (chemotherapy[Title/Abstract] AND related[Title/Abstract])	44732
7	Cancer[Title/Abstract] OR palliative[Title/Abstract]	991409
8	CINV[Title/Abstract]	319
10	((#6) OR #7) OR #8)	1012839
	(#5) AND #10	12564
12	antiemetic agents[MeSH Terms]	6925
13	5HT3[Title/Abstract] OR antiemetic*[Title/Abstract]	5576
14	(#12) OR #13	9752
15	(#10) AND #14	2714

16	(#15) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	1935
17	(#15) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract]))) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyze*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))	81
18	(#16) OR #17	163
29	(#18) AND ("2008/07/01"[PDAT] : "2013/07/10"[PDAT])	70

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 61 von 70 Treffer

Leitlinien in Pubmed (Medline) am 04.07.2013

#	Suchfrage	Treffer
13	"Nausea/prevention and control"[Mesh]	3640
14	"Vomiting/prevention and control"[MeSH Terms]	4614
15	((nausea[Title/Abstract]) OR squeamishness[Title/Abstract]) OR qualm[Title/Abstract] OR queasiness[Title/Abstract]	39997
16	((emesis[Title/Abstract]) OR vomiting[Title/Abstract]) OR vomitus[Title/Abstract] OR sickness[Title/Abstract]	65968
17	((#13) OR #14) OR #15) OR #16	80952
18	((("chemotherapy-induced"[Title/Abstract]) OR (chemotherapy[Title/Abstract] AND induced[Title/Abstract])) OR emetogenic*[Title/Abstract] OR "chemotherapy-related"[Title/Abstract]) OR (chemotherapy[Title/Abstract] AND related[Title/Abstract])	44674
19	Cancer[Title/Abstract] OR palliative[Title/Abstract]	990242
20	(#18) AND #19	23276
21	(#20) AND #17	2023
22	(#21) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])	4
23	(#21) AND guideline*[Title]	17
24	(#22) OR #23	17
25	(#24) AND ("2008/07/01"[PDAT] : "2013/07/04"[PDAT])	13

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 13 von 13 Treffer

## Literatur:

1. Billio A, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (1): -CD006272.
2. dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, Sasse AD, Silveira Nogueira Lima JP. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *Database of Abstracts of Reviews of Effects* 2012; (2): 1280-92.
3. Jin Y, Wu X, Guan Y, Gu D, Shen Y, Xu Z, Wei X, Chen J. Efficacy and safety of aprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pooled analysis. *Support Care Cancer* 2012; 20 (8): 1815-22.
4. Likun Z, Xiang J, Yi B, Xin D, Tao ZL. A systematic review and meta-analysis of intravenous palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults. *Oncologist* 2011; 16 (2): 207-16.
5. American Society of Clinical Oncology (ASCO). *Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update*, Stand: 2011. (US): ASCO 2008; 30 (7): 600-7. <http://www.asco.org/ASCOv2/Practice+%26+Guidelines/Guidelines/Clinical+Practice+Guidelines/Antiemetics%3A+American+Society+of+Clinical+Oncology+Clinical+Practice+Guideline+Update>, Zugriff am 04.07.2013.
6. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, Chesney M, Clark-Snow RA, Flaherty AM, Freundlich B, Morrow G, Rao KV, Schwartz RN, Lyman GH. *Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update*. *J Clin Oncol* 2011; 29 (31): 4189-98.
7. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, Bria E, Clark-Snow RA, Espersen BT, Feyer P, Grunberg SM, Hesketh PJ, Jordan K, Kris MG, Maranzano E, Molassiotis A, Morrow G, Olver I, Rapoport BL, Rittenberg C, Saito M, Tonato M, Warr D. *Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference*. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5 v232-v243. [annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl\\_5/v232.full.pdf](http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v232.full.pdf), Zugriff am 04.07.2013.
8. Roila F, Warr D, Aapro M, Clark-Snow RA, Einhorn L, Gralla RJ, Herrstedt J, Saito M, Tonato M. *Delayed emesis: moderately emetogenic chemotherapy (single-day chemotherapy regimens only)*. *Support Care Cancer* 2011; 19 Suppl 1 S57-S62.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Antiemesis*. Fort Washington (CN): NCCN, 2013 [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf), Zugriff am 10.07.2013.
10. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Deutschen Krebshilfe e.V. *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012. (AWMF Leitlinien-Register Nummer 032-045OL): [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL\\_I\\_S3\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_I_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf), Zugriff am 09.08.2012.