

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Netupitant/Palonosetron (Akynzeo[®])

RIEMSER Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.07.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
(S)UE	(Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
ARD	Absolute Risikodifferenz
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CINV	Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (chemotherapy induced nausea and vomiting)
FLIE	Functional Living Index-Emesis
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
NK1	Neurokinin 1
OR	Odds Ratio
RR	Risk Ratio
HEC	Hoch emetogene Chemotherapie
MEC	Moderat emetogene Chemotherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	RIEMSER Pharma GmbH
Anschrift:	RIEMSER Pharma GmbH Standort Berlin Hohenzollerndamm 150-151 14199 Berlin

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Thomas Heimann
Position:	Leiter Market Access
Adresse:	s. o.
Telefon:	+49 30 33 84 27 473 oder +49 30 33 84 27 498
Fax:	+49 38351 76 48
E-Mail:	heimann@riemser.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd
Anschrift:	Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd Damastown Mulhuddart Dublin 15 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Netupitant/Palonosetron (Fixdosiskombination)
Handelsname:	Akynzeo [®]
ATC-Code:	A04AA55

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Bei dem zu bewertenden Arzneimittel handelt es sich um eine Fixdosiskombination aus den Wirkstoffen Palonosetron und Netupitant.

Palonosetron ist ein selektiver und hochaffiner 5-HT₃-Rezeptorantagonist der zweiten Generation, der die Bindung von Serotonin an den 5-HT₃-Rezeptor und somit die Weiterleitung emetischer Reize im Gastrointestinaltrakt und im Zentralnervensystem unterbindet. Im Vergleich zu 5-HT₃-Rezeptorantagonisten der ersten Generation weist Palonosetron eine sehr viel längere Plasmahalbwertszeit und eine höhere Rezeptoraffinität auf; eine verbesserte Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nach emetogener Chemotherapie wurde nicht nur in der akuten Phase, sondern zusätzlich auch in der verzögerten Phase beobachtet.

Die im Vergleich zu Setronen der ersten Generation beobachtete bessere Wirksamkeit könnte nach den Erkenntnissen aus *in vitro*- und *in vivo* Versuchen auch darin begründet sein, dass Palonosetron zusätzlich zur kompetitiven Hemmung des 5-HT₃-Rezeptors über eine allosterische Bindung auch die Bindungsaffinität des Rezeptors für weitere Palonosetron-Moleküle verstärkt. Im Gegensatz zu Setronen der ersten Generation beeinflusst Palonosetron zudem die vorhandene Wechselwirkung zwischen dem 5-HT₃- und dem NK1-System. Durch Inhibition dieser Wechselwirkung hemmt Palonosetron damit zusätzlich die über Substanz P vermittelte emetogene Wirkung des NK1-Systems.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Netupitant handelt es sich um einen selektiven und hochaffinen Antagonisten des NK1-Rezeptors. Netupitant vermindert die Bindung des endogenen NK1-Liganden Substanz P an seinen Rezeptor und unterbindet damit ebenfalls die Weiterleitung emetischer Reize im Zentralnervensystem. Im Vergleich zu anderen NK1-Rezeptorantagonisten besitzt Netupitant eine vergleichbare Affinität zum NK1-Rezeptor bei gleichzeitig jedoch sehr viel längerer Plasmahalbwertszeit.

Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass Netupitant bei gleichzeitiger Anwendung mit Palonosetron dessen Therapieeffekt in der verzögerten Phase nicht überdeckt, sondern dass stattdessen beide Wirkstoffe einen synergistischen Effekt in der Prävention von Übelkeit und Erbrechen als Folge moderat oder hoch emetogener Chemotherapie bewirken.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Akynzeo wird angewendet bei Erwachsenen zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • [...] • Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie¹ aufgrund einer Krebserkrankung 	27.05.2015	A
<p>Akynzeo wird angewendet bei Erwachsenen zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie¹ auf Cisplatin-Basis² aufgrund einer Krebserkrankung • [...] 	27.05.2015	B
<p>¹) In Anlehnung an die in der englischen Fachliteratur üblicheren Begriffe „highly emetogenic chemotherapy“ bzw. „moderately emetogenic chemotherapy“ werden im Dossier vornehmlich die Ausdrucksweisen „moderat emetogene Chemotherapie (MEC)“ für mäßig und „hoch emetogene Chemotherapie (HEC)“ für stark emetogene Chemotherapie verwendet.</p> <p>²) Nahezu alle in Deutschland durchgeführten hoch emetogenen Chemotherapien enthalten zumindest als eine Komponente Cisplatin. Auf eine nähere Differenzierung der nicht Cisplatin-basierten Chemotherapien wird daher verzichtet. Im Rahmen dieses Dokuments wird der Ausdruck „hoch emetogene Chemotherapie“ daher auch stellvertretend für den Ausdruck „hoch emetogene Chemotherapie auf Cisplatin-Basis“ verwendet.</p> <p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Netupitant/Palonosetron	
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-
Palonosetron, oral	
Aloxi [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung.	22. März 2005
Palonosetron, i.v.	
Aloxi ist indiziert zur <ul style="list-style-type: none"> • Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung bei Erwachsenen, • Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung bei Erwachsenen. 	22. März 2005

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung	Palonosetron + Dexamethason ¹
B	Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung	Palonosetron + Aprepitant + Dexamethason ²
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>¹) Die Anwendung der Zweifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie. Nach Tag 1 wird die Prävention mit Dexamethason gemäß der Fachinformation fortgeführt.</p> <p>²) 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 (jeweils gemäß der Fachinformation) fortgeführt.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

RIEMSER Pharma GmbH hatte am 13.06.2013 eine Beratung gemäß § 8 AM-NutzenV beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beantragt. Das Beratungsgespräch hatte am 02.09.2013 in den Geschäftsräumen des G-BA in Berlin stattgefunden und wird unter der Vorgangsnummer 2013-B-054 geführt. Eine Korrektur der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte mit Schreiben vom 11.11.2013.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In dem genannten Beratungsgespräch bzw. dem Schreiben hatte der G-BA im Anwendungsgebiet Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen, die mit moderat emetogener Chemotherapie assoziiert sind (**Anwendungsgebiet A**), folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

"Zweifachkombination aus

Serotonin-Antagonist (Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Dolasetron¹, 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."

Der G-BA stellt weiter fest, dass sich "hinsichtlich der verschiedenen, laut Zulassungsstatus in Betracht kommenden Serotonin-Antagonisten – Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Dolasetron und Palonosetron – [...] keine Überlegen- bzw. Unterlegenheit eines bestimmten Serotonin-Antagonisten feststellen [lässt], weshalb sie gleichrangige Alternativen darstellen".

Ausgehend von dieser Festlegung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie von RIEMSER folgendermaßen konkretisiert:

- **Palonosetron + Dexamethason**

Die Anwendung der Zweifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie. Nach Tag 1 wird die Prävention mit Dexamethason gemäß der Fachinformation fortgeführt.

Im Anwendungsgebiet Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen, die mit hoch emetogener Chemotherapie assoziiert sind (**Anwendungsgebiet B**), hatte der G-BA wiederum folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

"Dreifachkombination aus

Serotonin-Antagonist (Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Dolasetron², Palonosetron) + Neurokinin-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant, Fosaprepitant) + Dexamethason

¹ Dolasetron ist entgegen der Festlegung als zweckmäßige Vergleichstherapie in Europa nicht mehr zugelassen und wird daher im Weiteren auch nicht mehr als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

² Dolasetron ist entgegen der Festlegung als zweckmäßige Vergleichstherapie in Europa nicht mehr zugelassen und wird daher im Weiteren auch nicht mehr als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

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

Auch hierzu stellt der G-BA fest, dass sich "hinsichtlich der verschiedenen, laut Zulassungsstatus in Betracht kommenden Serotonin-Antagonisten – Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Dolasetron und Palonosetron – [...] keine Überlegen- bzw. Unterlegenheit eines bestimmten Serotonin-Antagonisten feststellen [lässt], weshalb sie gleichrangige Alternativen darstellen. Ebenso verhält es sich bei den in Betracht kommenden Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten – Aprepitant und Fosaprepitant".

Ausgehend von dieser Festlegung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie von RIEMSER folgendermaßen konkretisiert:

- **Palonosetron + Aprepitant + 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 (jeweils gemäß der Fachinformation) fortgeführt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Aufgrund der Zulassung von Netupitant/Palonosetron (NEPA), die sich über die Gesamtphase der CINV erstreckt, wird die Zusammenfassung zudem auf die Ergebnisse aus dieser Phase beschränkt, d.h. die Ergebnisse der akuten und verzögerten Phase werden nicht dargestellt. Angaben in eckigen Klammern beschreiben jeweils das 95 % KI zum entsprechenden Effektschätzer.

Anwendungsgebiet A

Direkter Vergleich mit Palonosetron und Dexamethason

Grundlage des direkten Vergleichs gegenüber Palonosetron und Dexamethason ist die Studie NETU-08-18.

Gegenüber Palonosetron führt NEPA zu einer deutlichen Verminderung des Erbrechens und der Übelkeit nach moderater Chemotherapie, erkennbar an der Verbesserung der Ansprechraten für "Kein Erbrechen" (ARD: 7,7 % [3,3 %; 12,1 %], $p < 0,001$) und "Keine bedeutende Übelkeit" (ARD: 5,5 % [0,8 %; 10,1 %], $p = 0,020$). Ebenso war auch der Anteil der Patienten, die Rescue-Medikation benötigten, im NEPA-Arm bedeutend niedriger als im Palonosetron-Arm (ARD: 4,9 % [0,9 %; 8,9 %], $p = 0,014$).

Konsistent zu den Ergebnissen der jeweiligen Einzelendpunkte zeigen auch die Ergebnisse der kombinierten Endpunkte "Vollständiges Ansprechen" (ARD: 7,7 % [3,0 %; 12,3 %], $p = 0,001$) und "Vollständiger Schutz" (ARD: 5,9 % [0,9 %; 10,9 %], $p = 0,020$) eine Überlegenheit von NEPA gegenüber Palonosetron.

Der im Vergleich zu "Keine bedeutende Übelkeit" stringenter definierte Endpunkt "Keine Übelkeit" deutet ebenfalls auf eine Überlegenheit von NEPA (ARD: 3,1 % [-2,0 %; 8,2 %]), der Unterschied war hier jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,238$). Ähnliches gilt auch für den kombinierten Endpunkt "Vollständige Kontrolle" (ARD: 4,3 % [-0,8 %; 9,4 %], $p = 0,095$), der u. a. "Keine Übelkeit" als eine Komponente einschließt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In Bezug auf die Lebensqualität (in NETU-08-18 mit dem FLIE-Fragebogen gemessen) berichteten deutlich mehr Patienten im NEPA-Arm, dass ihre täglichen Aktivitäten durch Erbrechen und Übelkeit nicht eingeschränkt seien als im Palonosetron-Arm (ARD: 6,3 % [1,9 %; 10,7 %]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war sowohl im Gesamt-Score ($p=0,005$) als auch in den Domänen-Scores "Übelkeit" ($p=0,015$) und "Erbrechen" ($p=0,001$) statistisch signifikant.

NEPA wurde in NETU-08-18 ähnlich gut vertragen wie Palonosetron. Zwar berichteten im ersten Zyklus mehr Patienten unter NEPA als unter Palonosetron mindestens ein UE (ARD: 6,1 % [1,5 %; 10,6 %]), jedoch handelt es sich hierbei um eine generelle Erhöhung der Inzidenz, die nicht spezifisch auf ein UE oder eine Gruppe von UE zurückzuführen ist. Alle UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem der Therapiearme auftraten, waren zudem eine Folge der Chemotherapie oder leicht kontrollierbar bzw. ohne schwere Komplikationen.

Die unter NEPA erhöhte UE-Rate bestätigte sich zudem weder in der Betrachtung der UE mit möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation (ARD: 1,2 % [-1,4 %; 3,9 %]) noch bei der Analyse der Multizyklus-Ergebnisse (ARD: 2,9 %).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten in der Studie NETU-08-18 nur sehr wenige auf, ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht festzustellen (ARD: 0,3 % [-1,1 %; 1,7 %] bzw. 0,7 % [-0,2 %; 1,7 %]).

Während der gesamten Studiendauer traten zwei Todesfälle auf, jeweils ein Todesfall im ersten Zyklus und ein Todesfall in der Multizyklus-Extensionsphase. Beide Todesfälle traten unter Palonosetron auf.

Die Ergebnisse aus der Multizyklus-Extensionsphase waren bei allen Endpunkten, für die sie erhoben wurden, konsistent zu den Ergebnissen des ersten Chemotherapiezyklus.

Indirekter Vergleich mit Ondansetron

Für den indirekten Vergleich wurden insgesamt drei Studien herangezogen, eine Studie (NETU-08-18) im NEPA-Schenkel und zwei Studien (PALO-99-03 und Kaushal 2010) im Ondansetron-Schenkel. Je nach Verfügbarkeit wurden hierbei im Ondansetron-Schenkel entweder die Ergebnisse jeweils einer Studie oder der meta-analytisch zusammengefassten Gesamtergebnisse in den indirekten Vergleich eingeschlossen.

NEPA führt im indirekten Vergleich zu Ondansetron zu einer deutlichen und klinisch bedeutsamen Verminderung der Symptome der CINV nach MEC. Erkennbar ist dies an den signifikant höheren Ansprechraten in den Endpunkten "Kein Erbrechen" (ARD: 27,7 % [17,8 %; 37,5 %], $p<0,001$) und "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" (ARD: 13,5 % [4,1 %, 22,8 %], $p=0,004$).

Gleichzeitig waren unter NEPA auch deutlich weniger Patienten von Übelkeit (ARD: 13,0 % [2,4 %; 23,5 %]), bzw. von bedeutender Übelkeit (ARD: 7,2 % [-0,9 %; 15,3 %]) betroffen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Unterschied zwischen den Behandlungen im Endpunkt "Keine Übelkeit" war darüberhinaus aufgrund der präziseren Schätzung durch den Einschluss der Studie PALO-99-03 statistisch signifikant (OR [95% KI]: 1,70 [1,10; 2,64], $p=0,017$).

Konsistent zu den Ergebnissen der jeweiligen Einzelendpunkte zeigen auch die beiden kombinierten Endpunkte "Vollständiges Ansprechen" (ARD: 26,7% [15,9%; 37,6%], $p<0,001$) und "Vollständiger Schutz" (ARD: 24,0% [12,9%; 35,1%], $p<0,001$) eine deutliche und statistisch signifikante Überlegenheit von NEPA im indirekten Vergleich zu Ondansetron.

Der indirekte Vergleich zeigt weiterhin, dass es sich bei NEPA um ein ähnlich sicheres und verträgliches Arzneimittel wie Ondansetron handelt. Wesentliche Unterschiede zwischen den Interventionen in Bezug auf das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (ARD: 2,9% [-8,0%; 13,7%]), unerwünschten Ereignissen mit Beziehung zur Studienmedikation (ARD: 3,1% [-4,6%; 10,8%]) oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ARD: 0,1% [-3,4%; 3,7%]) waren nicht zu beobachten.

In den eingeschlossenen Studien traten nur sehr wenige Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und nahezu keine Todesfälle auf. Diese beiden Endpunkte wurden daher nicht in den indirekten Vergleich von NEPA und Ondansetron miteinbezogen. Die vorliegenden Daten deuten jedoch auch nicht auf einen Unterschied zwischen den Therapien in Bezug auf Therapieabbrüche und Todesfälle hin.

Anwendungsgebiet B

Die Darstellung des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der präspezifizierten HEC-Subgruppe der Studie NETU-10-29.

Gegenüber der Kombination aus Aprepitant und Palonosetron führt NEPA zu einer deutlichen Verminderung des Erbrechens erkennbar an der Verbesserung der Ansprechraten des Endpunkts "Kein Erbrechen" (ARD: 24,9% [6,3%; 44,9%], $p=0,0084$) und des kombinierten Endpunkts "Vollständiges Ansprechen" (ARD: 26,1% [6,6%; 46,0%], $p=0,0082$). Ebenso war auch der Anteil der Patienten, die keine Rescue-Medikation benötigten, und der Anteil der Patienten ohne bedeutende Übelkeit im NEPA-Arm numerisch höher als im Aprepitant+Palonosetron-Arm (ARD: 12,3% [-2,8%; 31,9%] bzw. ARD: 9,4% [-7,3%; 29,8%]). Im Gegensatz zum Erbrechen war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in diesen beiden Endpunkten jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,1285$ bzw. $p=0,3080$).

NEPA wurde in NETU-10-29 von der HEC-Subgruppe ähnlich gut vertragen wie die freie Kombination aus Aprepitant und Palonosetron. Zwar wurde bei 62,7% der Patienten im NEPA-Arm mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet, und damit bei 10,7% [-10,6%; 31,7%] mehr als im Aprepitant+Palonosetron-Arm, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch jedoch nicht signifikant ($p=0,3506$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wurden zudem nur solche UE in die Auswertung miteinbezogen, bei denen die Prüffärzte von einer ursächlichen Beziehung zur Studienmedikation ausgingen, so ist die Inzidenz unerwünschter Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen nahezu gleich (ARD: -1,3 % [-18,7%, 8,5 %]). Auch hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant ($p=0,8359$).

Unerwünschte Ereignisse schwerer Intensität traten im ersten Zyklus der Chemotherapie nur bei wenigen Patienten auf. Der absolute Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug -13,3 % [-32,8%; 0,4 %] und war statistisch nicht signifikant ($p=0,0667$).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten in der HEC-Subgruppe der Studie NETU-10-29 nur sehr wenige auf, ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht festzustellen (ARD: -5,3 % [-22,4%; 3,4 %] bzw. -1,9 % [-7,6%; 1,3 %]).

In der HEC-Subgruppe der Studie NETU-10-29 traten im ersten Chemotherapiezyklus keine Todesfälle auf.

Die Ergebnisse der Multizyklus-Extensionsphase waren bei allen Endpunkten, für die sie erhoben wurden, konsistent zu den Ergebnissen des ersten Chemotherapiezyklus.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung	ja
B	Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Anwendungsgebiet A***Morbidität***

Der Einsatz der Fixdosiskombination aus Netupitant und Palonosetron (in Kombination mit Dexamethason) führt zu einer deutlichen und im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Palonosetron und Dexamethason bisher nicht erreichten Verbesserung des therapielevanten Nutzens i. S. v. § 5 Abs. 7 Satz 2 der AM-NutzenV in der Prävention von CINV nach MEC.

Insbesondere führt NEPA zu einer bedeutsamen und klinisch relevanten Vermeidung der schwerwiegenden Symptome Erbrechen und bedeutende Übelkeit (erkennbar an der klinisch relevanten Verbesserung der Endpunkte "Vollständiges Ansprechen", "Kein Erbrechen", "Kein Einsatz von Rescue-Medikation", "Keine bedeutende Übelkeit" und "Vollständiger Schutz") und damit zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung.

Auch in den Endpunkten "Keine Übelkeit" und "Vollständiger Schutz", bei denen das Ansprechkriterium der Übelkeit wesentlich stringenter definiert wurde, zeigte sich eine numerische Verbesserung der Ansprechrate durch NEPA, die jedoch statistisch nicht signifikant war. Gleiches gilt auch für die Auswertung der maximalen Intensität der Übelkeit während des ersten Zyklus der Chemotherapie.

Die Auswertungen der Zeit bis zur ersten emetischen Episode, bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation und bis zum Scheitern der Behandlung waren konsistent zu den Ergebnissen der bereits genannten Auswertungen und bestätigten die Vermeidung schwerwiegender Symptome und die spürbare Linderung der Erkrankung, die durch NEPA erreicht wird.

Gemäß § 5 Abs. 7 ergibt sich in der Endpunktkategorie Morbidität aufgrund der festgestellten spürbaren Linderung der Erkrankung der Vermeidung schwerwiegender Symptome ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von NEPA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie NETU-08-18 mit Hilfe des FLIE-Fragebogens untersucht. Dieser Fragebogen erhebt die Auswirkungen, die Übelkeit und Erbrechen im Laufe der Chemotherapie auf die täglichen Aktivitäten der Patienten haben. Im NEPA-Arm

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

berichteten deutlich mehr Patienten, dass Übelkeit und Erbrechen keinen Einfluss auf ihre täglichen Aktivitäten hatte als im Palonosetron-Arm.

NEPA führt demnach zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität, d.h. gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV zu einem **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Endpunktkategorie Lebensqualität.

Nebenwirkungen

NEPA erweist sich als vergleichbar gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Palonosetron in Bezug auf SUE und Therapieabbrüche wegen UE. Zwar ist die Gesamtrate der UE im Vergleich zu Palonosetron leicht erhöht, jedoch handelt es sich hierbei um eine generelle Erhöhung, die nicht auf ein besonderes UE oder eine besondere UE-Gruppe zurückzuführen ist.

Bei den unter NEPA häufig aufgetretenen UE handelt es sich zudem überwiegend um Störungen, die meist als Folge der zytotoxischen Chemotherapie auftreten oder leicht kontrollierbar bzw. ohne schwere Komplikationen sind.

Ein **Zusatznutzen/größerer Schaden** von NEPA in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist daher **nicht belegt**.

Mortalität

In der Studie NETU-08-18 trat im ersten Chemotherapiezyklus lediglich ein Todesfall in der Palonosetron-Gruppe auf. Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens in dieser Endpunktkategorie sind daher nicht möglich, ein **Zusatznutzen/größerer Schaden** ist folglich **nicht belegt**.

Fazit

Aufgrund der Evidenzstufe der Studie, dem niedrigen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene und da es sich bei allen Endpunkten ausschließlich um patientenrelevante Endpunkte handelt, besitzt die vorgelegte Studie NETU-08-18 somit eine hohe Aussagekraft. Es haben sich darüber hinaus keine Hinweise ergeben, die gegen eine Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen. Aus der vorgelegten Studie lässt sich somit ein **Hinweis** auf Zusatznutzen ableiten.

NEPA weist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Palonosetron einen beträchtlichen Zusatznutzen in den Endpunkten Morbidität und Lebensqualität auf. In den Endpunkten Nebenwirkungen und Mortalität sind ein Zusatznutzen oder ein größerer Schaden nicht belegt.

Aus der Gesamtschau der einzelnen Endpunktkategorien und unter Berücksichtigung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ergibt sich folglich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von NEPA (in Kombination mit Dexamethason) in der Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach moderat emetogener Chemotherapie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Um eine grundsätzliche Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit von NEPA im Vergleich zu den Setronen der ersten Generation zu ermöglichen, wurde ergänzend zum direkten Vergleich von NEPA und Palonosetron ein indirekter Vergleich gegenüber Ondansetron durchgeführt. Dieser indirekte Vergleich zeigt, dass NEPA Ondansetron bei gleichzeitig ausgeglichener Sicherheitsprofil in der Wirksamkeit, d.h. insbesondere in Bezug auf die Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen, deutlich überlegen ist. Die Ergebnisse dieses indirekten Vergleichs wurden jedoch nicht zur Bestimmung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet A herangezogen.

Anwendungsgebiet B

Grundlage der Bewertung des Zusatznutzens in Anwendungsgebiet B gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die präspezifizierte HEC-Subgruppe der Studie NETU-10-29.

Morbidität

Der Einsatz der Fixdosiskombination aus Netupitant und Palonosetron (in Kombination mit Dexamethason) führt zu einer deutlichen und im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Aprepitant, Palonosetron und Dexamethason bisher nicht erreichten Verbesserung des therapielevanten Nutzens i. S. v. § 5 Abs. 7 Satz 2 der AM-NutzenV in der Prävention von CINV nach HEC.

Insbesondere führt NEPA zu einer bedeutsamen und klinisch relevanten Vermeidung des schwerwiegenden Symptoms Erbrechen (erkennbar an der klinisch relevanten Verbesserung der Endpunkte "Vollständiges Ansprechen" und "Kein Erbrechen") und damit zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung.

Auch in den Endpunkten "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" und "Keine bedeutende Übelkeit" zeigte sich eine numerische Verbesserung der Ansprechrate durch NEPA, die jedoch statistisch nicht signifikant war. Diese Beobachtung stützt jedoch weiter die Annahme, dass der Einsatz von NEPA zu einer bisher nicht beobachteten Vermeidung schwerwiegender Symptome der Erkrankung führt.

Gemäß § 5 Abs. 7 ergibt sich in der Endpunktkategorie Morbidität aufgrund der festgestellten spürbaren Linderung der Erkrankung und der Vermeidung schwerwiegender Symptome demnach ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von NEPA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Lebensqualität

In NETU-10-29 wurden keine Daten zur Lebensqualität der Patienten erhoben. Es stehen demnach keine Daten zur Beurteilung der Lebensqualität in Anwendungsgebiet B zur Verfügung.

Ein **Zusatznutzen/größerer Schaden** von NEPA in der Endpunktkategorie Lebensqualität ist daher **nicht belegt**.

Nebenwirkungen

NEPA erweist sich als vergleichbar gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in allen für die Nebenwirkungen ausgewerteten Endpunkten. Es lassen sich keine relevanten Unterschiede der Inzidenzraten von UEs, SUEs oder Therapieabbrüchen wegen UEs zwischen den Therapiearmen feststellen.

Bei den unter NEPA häufig aufgetretenen UEs handelt es sich zudem überwiegend um Störungen, die meist als Folge der zytotoxischen Chemotherapie auftreten oder leicht kontrollierbar bzw. ohne schwere Komplikationen sind.

Ein **Zusatznutzen/größerer Schaden** von NEPA in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist daher **nicht belegt**.

Mortalität

In der HEC-Subgruppe der Studie NETU-10-29 traten im ersten Chemotherapiezyklus keine Todesfälle auf. Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens in dieser Endpunktkategorie sind daher nicht möglich, ein **Zusatznutzen/größerer Schaden** ist folglich **nicht belegt**.

Fazit

Aufgrund der Evidenzstufe der Studie, dem niedrigen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene und da es sich bei allen Endpunkten ausschließlich um patientenrelevante Endpunkte handelt, besitzt die vorgelegte Studie NETU-10-29 eine hohe Aussagekraft. Es haben sich darüber hinaus keine Hinweise ergeben, die gegen eine Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen. Eingeschränkt wird die Aussagesicherheit jedoch durch die verhältnismäßig geringe Patientenzahl in der für die Nutzenbewertung relevanten HEC-Subgruppe der Studie. Aus den vorgelegten Daten lässt sich somit ein **Anhaltspunkt** auf Zusatznutzen ableiten.

NEPA weist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Aprepitant und Palonosetron einen beträchtlichen Zusatznutzen im Endpunkt Morbidität auf. In den Endpunkten Lebensqualität, Nebenwirkungen und Mortalität ist ein Zusatznutzen oder ein größerer Schaden nicht belegt.

Aus der Gesamtschau der einzelnen Endpunktkategorien und unter Berücksichtigung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ergibt sich folglich ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von NEPA (in Kombination mit Dexamethason) in der Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach hoch emetogener Chemotherapie.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Gemäß Fachinformation von Akynzeo[®] ist das Anwendungsgebiet der Fixdosiskombination von Netupitant und Palonosetron wie folgt definiert:

- Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung (Anwendungsgebiet A)
- Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung (Anwendungsgebiet B)

Die Zielpopulation von NEPA in Anwendungsgebiet A besteht somit aus Patienten, die eine moderat emetogene Chemotherapie erhalten sollen, und die zur Verhinderung von mit dieser Therapie assoziierter akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen präventiv mit einem Antiemetikum behandelt werden.

Die Zielpopulation in Anwendungsgebiet B besteht wiederum aus Patienten, die eine hoch emetogene Chemotherapie auf Cisplatin-Basis³ erhalten sollen, und die zur Verhinderung von mit dieser Therapie assoziierter akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen präventiv mit einem Antiemetikum behandelt werden.

Gemäß der Fachinformation soll NEPA zudem nur bei erwachsenen Patienten angewandt werden. Darüber hinaus ergeben sich keine weiteren Einschränkungen bezüglich Alter oder Geschlecht der Zielpopulationen in den beiden Anwendungsgebieten.

Die Zielpopulationen in den Anwendungsgebiet A und B werden daher folgendermaßen definiert:

³ Es wird davon ausgegangen, dass nahezu alle in Deutschland durchgeführten hoch emetogenen Chemotherapie-Schemen zumindest als eine Komponente Cisplatin enthalten. Auf eine nähere Differenzierung der nicht Cisplatin-basierten Chemotherapien wird in diesem Dossier daher verzichtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- „Erwachsene Patienten, die zur Prävention von MEC assoziierter akuter und verzögerter CINV mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden“ (Anwendungsgebiet A)
- „Erwachsene Patienten, die zur Prävention akuter und verzögerter CINV, ausgelöst durch Cisplatin basierte HEC, mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden“ (Anwendungsgebiet B)

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Wird die CINV nicht kontrolliert, kann sie erhebliche gesundheitsschädliche Veränderungen zur Folge haben. Hierzu gehören u. a. die Dehydratation des Patienten aber auch Verschiebungen des Elektrolyt- oder des Säure-Base-Haushalts, die in besonders schweren Fällen zur Beeinträchtigung von Herz, Nieren und Lunge führen können. Zu den neurologischen Komplikationen zählen neben Parästhesien und Unruhe auch Müdigkeit, Benommenheit, Antriebslosigkeit und Verwirrung. Die Mangelernährung, die als Folge der gastrointestinalen Läsionen und des starken chemotherapie-induzierten Erbrechens auftreten kann, reduziert zudem die Lebenserwartung des Patienten.

Weiterhin hat die CINV auch einen starken negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten (siehe Abschnitt 3.2.1 dieses Dokuments) und kann zudem zum Abbruch bzw. zur zukünftigen Ablehnung potentiell kurativer Therapien samt der damit verbundenen gesundheitlichen Einschränkungen und finanziellen Belastung der Folgebehandlung führen

Oberstes Ziel in der onkologischen Supportivtherapie muss daher sein, diese unerwünschten Begleiterscheinungen der Chemotherapie zu vermeiden oder zumindest zu reduzieren. Trotz der Fortschritte, die in den vergangenen Jahren in der Chemotherapie und der Supportivtherapie erreicht wurden, sind jedoch immer noch sehr viele Patienten von CINV betroffen.

So zeigen Untersuchungen von Cohen und Grunberg, dass trotz präventiver Antiemese-therapie immer noch etwa 50 % aller Patienten mit hoch oder moderat emetogener Chemotherapie an Übelkeit und/oder Erbrechen während der Chemotherapie leiden. Hierbei stellt die Kontrolle der Übelkeit, insbesondere in der verzögerten Phase, einen großen bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf dar. In der zuvor erwähnten Studie waren ca. 60 % der Patienten während der Chemotherapie von Übelkeit betroffen, ein Großteil davon in der verzögerten Phase. Diese Beobachtung wird durch neuere Studien bestätigt, denen nach auch heute noch etwa 47 % der Patienten trotz leitliniengerechter Behandlung an Übelkeit als Folge einer Chemotherapiebehandlung leiden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Als Kombination zweier Wirkstoffe, deren Wirkmechanismen unterschiedliche Signalwege zum Ziel haben (NK1 und 5-HT₃), und mit Plasmahalbwertszeiten ihrer Wirkstoffe von 90 h (Netupitant) bzw. 40 h (Palonosetron), besitzt die Fixdosiskombination NEPA hervorragende Voraussetzungen um diesen bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf zu erfüllen. Aufgrund der unterschiedlichen Abbauwege der beiden Wirkstoffe ist nicht mit pharmakokinetischen Interaktionen zu rechnen. Die langen Halbwertszeiten wiederum ermöglichen bereits durch die einmalige orale Gabe der Kombination an Tag 1 der Chemotherapie einen effektiven Schutz vor CINV durch moderat oder hoch emetogene Chemotherapie.

Durch die Kombination der beiden Wirkstoffe in einer Kapsel und aufgrund der Möglichkeit, die Behandlung mit einer Anwendung pro Chemotherapiezyklus durchzuführen, ist davon auszugehen, dass NEPA sowohl die Therapieadhärenz der Patienten als auch die bisher suboptimale Adhärenz der behandelnden Ärzte an die Empfehlungen der gültigen Leitlinien verbessern wird. Die Anwendung von NEPA wird somit voraussichtlich dabei helfen auch in der klinischen Praxis die Ergebnisse in der Antiemetotherapie zu erreichen, wie sie bereits jetzt in klinischen Studien Wirklichkeit sind.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung	77.808-136.713
B	Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung	79.855-142.989

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung	Erwachsene Patienten, die zur Prävention von MEC assoziierter akuter und verzögerter CINV mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden	Beträchtlich	77.808-136.713
B	Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung	Erwachsene Patienten, die zur Prävention akuter und verzögerter CINV, ausgelöst durch Cisplatin-basierte HEC, mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden	Beträchtlich	79.855-142.989

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung	811,66 Euro ¹	63.153.641- 110.964.474 Euro
B	Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung	663,49 Euro ²	52.982.994- 94.871.772 Euro

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
¹) Enthält Jahrestherapiekosten von Dexamethason oral (z. B. Cortidexason 4/8 mg Tabletten)
²) Enthält Jahrestherapiekosten von Dexamethason oral (z. B. Fortecortin 8 mg Tabletten)

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
116.136.635- 205.836.246 Euro

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung	Erwachsene Patienten, die zur Prävention von MEC assoziierter akuter und verzögerter CINV mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden	811,66 Euro ¹	63.153.641- 110.964.474 Euro
B	Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung	Erwachsene Patienten, die zur Prävention akuter und verzögerter CINV, ausgelöst durch Cisplatin basierte HEC, mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden	663,49 Euro ²	52.982.994- 94.871.772 Euro

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

¹) Enthält Jahrestherapiekosten von Dexamethason oral (z. B. Cortidexason 4/8 mg Tabletten)

²) Enthält Jahrestherapiekosten von Dexamethason oral (z. B. Fortecortin 8 mg Tabletten)

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
116.136.635- 205.836.246 Euro

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung	Ondansetron i. v. + Dexamethason oral	Erwachsene Patienten, die zur Prävention von MEC assoziierter akuter und verzögerter CINV mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden	80,63-316,39 Euro	6.273.659-43.254.626 Euro
		Ondansetron oral + Dexamethason oral		92,54-397,35 Euro	7.200.352-54.322.911 Euro
		Granisetron i. v. + Dexamethason oral		73,18-163,47 Euro	5.693.989-22.348.474 Euro
		Granisetron oral + Dexamethason oral		103,78-738,27 Euro	8.074.914-100.931.107 Euro
		Palonosetron i. v. + Dexamethason oral		443,71-501,96 Euro	34.524.188-68.624.457 Euro
		Palonosetron oral + Dexamethason oral		466,61-524,86 Euro	36.305.991-71.755.185 Euro
		Tropisetron i. v./oral + Dexamethason oral		233,20-621,65 Euro	18.144.826-84.987.636 Euro
		Gesamtspanne MEC			73,18-738,27 Euro
B	Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung	Ondansetron i. v. + Aprepitant + Dexamethason oral	Erwachsene Patienten, die zur Prävention von HEC assoziierter akuter und verzögerter CINV mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden	424,14-569,01 Euro	33.869.700-1.362.171 Euro
		Ondansetron oral + Aprepitant + Dexamethason oral		436,05-682,61 Euro	34.820.773-97.605.721 Euro
		Granisetron i. v. + Aprepitant + Dexamethason oral		416,69-448,73 Euro	33.274.780-64.163.454 Euro
		Granisetron oral + Aprepitant + Dexamethason oral		447,29-941,21 Euro	35.718.343-134.582.677 Euro
		Palonosetron i. v. + Aprepitant + Dexamethason oral		702,77 Euro	56.119.698-100.488.380 Euro
		Tropisetron i. v./oral + Aprepitant + Dexamethason oral		576,71-824,36 Euro	46.053.177-117.874.412 Euro
		Ondansetron i. v. + Fosaprepitant + Dexamethason oral		359,21-504,08 Euro	28.684.715-72.077.895 Euro
		Ondansetron oral + Fosaprepitant + Dexamethason oral		371,12-617,68 Euro	29.635.788-88.321.446 Euro

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Granisetron i. v. + Fosaprepitant + Dexamethason oral		351,76- 383,80 Euro	28.089.795- 54.879.178 Euro
		Granisetron oral + Fosaprepitant + Dexamethason oral		382,36- 876,28 Euro	30.533.358- 125.298.401 Euro
		Palonosetron i. v. + Fosaprepitant + Dexamethason oral		637,84 Euro	50.934.713- 91.204.104 Euro
		Tropisetron i. v./oral + Fosaprepitant + Dexamethason oral		511,78- 759,43 Euro	40.868.192- 108.590.136 Euro
		Gesamtspanne HEC		351,76- 941,21 Euro	28.089.795- 134.582.677 Euro
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Der folgende Abschnitt gibt eine Zusammenfassung der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von NEPA. Details sind Abschnitt 3.4 des Nutzendossiers zu entnehmen.

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung von NEPA (Akynzeo®) ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und Wechselwirkungen gemäß Fachinformation.

Besondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals sind in der Fachinformation nicht beschrieben.

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Lecithin und Soja, sollte eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen einer allergischen Reaktion erfolgen.

Besondere Notfallmaßnahmen ergeben sich aus der Fachinformation nicht. Bei Überdosierung ist das Arzneimittel abzusetzen und der Patient ist allgemein unterstützend zu behandeln und zu überwachen. Eine effektive Emesis ist aufgrund der antiemetischen Wirkung von NEPA unter Umständen nicht auslösbar. Ebenso ist auch eine Dialyse vermutlich keine effektive Therapie.

Bei Akynzeo® handelt es sich um ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Ein Annex IV zum EPAR wurde nicht erstellt, insofern sind keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels zu beachten.

Aus der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans und der im European Assessment Report (EPAR) enthaltenen Angaben ergeben sich Maßnahmen zur Risikominimierung für die folgenden Risiken:

- QT/QTc Verlängerung
- Schwere Hypersensitivitätsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion und Schock

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Schwere Obstipation (aufgrund von Palonosetron)
- Krampfartige Ereignisse (wegen Palonosetron)
- Serotonin-Syndrom (wegen Palonosetron)
- Erhöhte Leber-Transaminase-Werte
- Interaktion mit CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren (wegen Netupitant)
- Interaktion mit CYP3A4-Substraten (wegen Netupitant)
- Phospholipidose (wegen Netupitant)
- Interaktion with BCRP (wegen Netupitant)
- Interaktion mit dem Glucuronidierungs-Isozym UGT2B7 (wegen Netupitant)
- Interaktion mit P-gp-Substraten
- Teratogene Wirkung
- Wirkung auf Schwangerschaft und Laktation
- Wirkung auf Fertilität
- Wirkung bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Endstadium, die eine Hämo-Dialyse erhalten
- Wirkung bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion
- Wirkung bei Kindern
- Wirkung bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder mehr

Die hier genannten Risiken werden durch die üblichen Pharmakovigilanzmaßnahmen sowie durch Beschreibung der Risiken in der Fachinformation adressiert.

Von der Fachinformation, dem Zulassungsbescheid oder dem EPAR abweichende weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von NEPA (Akynzeo®) sind zurzeit nicht bekannt.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung, die von den zuvor genannten Anforderungen abweichen.