

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Netupitant/Palonosetron (Akynzeo[®])

RIEMSER Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.07.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Vergleich der pharmakologischen Eigenschaften verschiedener 5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten	12
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Palonosetron.....	6
Abbildung 2-2: Inhibition des Calciumeinstroms in 5-HT ₃ -HEK293-Zellen nach Vorbehandlung mit Palonosetron, Granisetron oder Ondansetron	8
Abbildung 2-3: Chemische Struktur von Netupitant.....	8
Abbildung 2-4: Vergleich der Wirkdauer von Palonosetron und Setronen der 1. Generation	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT	Serotonin (5-Hydroxytryptamin)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CINV	Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (<i>chemotherapy induced nausea and vomiting</i>)
CTZ	Chemorezeptor-Trigger-Zone
DDD	Definierte Tagesdosis (<i>defined daily dose</i>)
ESMO	European Society for Medical Oncology
HEC	Hoch emetogene Chemotherapie (<i>highly emetogenic chemotherapy</i>)
i.v.	intravenös
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MEC	Moderat emetogene Chemotherapie (<i>moderately emetogenic chemotherapy</i>)
n. s.	Nicht signifikant
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NEPA	Netupitant/Palonosetron
NK1	Neurokinin-1
PZN	Pharmazentralnummer
WHO	World Health Organization

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11175406	EU/1/15/1001/001	300 mg Netupitant/ 0,5 mg Palonosetron	1 Kapsel

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei Akynzeo[®] handelt es sich um eine Fixdosiskombination aus dem bereits seit einiger Zeit etablierten 5-Hydroxytryptamin-3 (5-HT₃)-Rezeptorantagonisten Palonosetron (in Deutschland unter dem Handelsnamen Aloxi[®] erhältlich) und dem Neurokinin-1 (NK1)-Rezeptorantagonisten Netupitant, bei dem es sich um einen neuartigen Wirkstoff handelt. Die Wirkmechanismen der beiden Wirkstoffe werden im Folgenden zunächst getrennt dargestellt, anschließend erfolgt eine Betrachtung synergistischer Effekte zwischen den Wirkstoffen.

Palonosetron

Palonosetron (Abbildung 2-1) ist ein selektiver und hochaffiner 5-HT₃-Rezeptorantagonist der zweiten Generation, der speziell zur Vorbeugung von chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (*chemotherapy induced nausea and vomiting*, CINV) bei Krebspatienten entwickelt wurde.

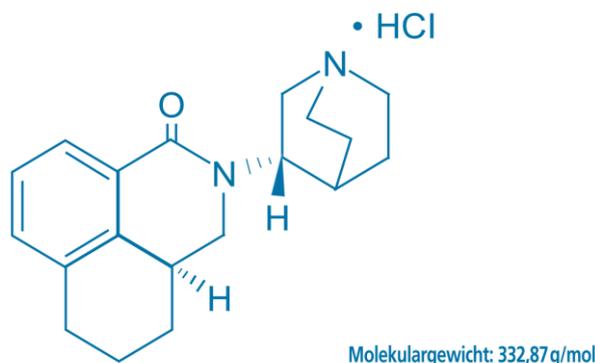


Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Palonosetron

Palonosetron entfaltet seine antiemetische Wirkung, in dem es die Bindung von Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) an 5-HT₃-Rezeptoren verhindert und somit die Aktivierung afferenter Vagusfasern im Gastrointestinaltrakt sowie des Nucleus tractus solitarii und der Chemorezeptor-Trigger-Zone (CTZ) im Zentralnervensystem unterbindet (nähere Erläuterungen zur Pathophysiologie der CINV finden sich in Abschnitt 3.2.1 dieses Dokuments) [1].

Im Vergleich zu 5-HT₃-Rezeptoren der ersten Generation weist Palonosetron eine sehr viel längere Plasmahalbwertszeit und eine höhere Rezeptoraffinität auf und vermindert Übelkeit und Erbrechen daher nicht nur in der akuten Phase der CINV (etwa 0-24 h nach Beginn der Chemotherapie), sondern zusätzlich auch in der verzögerten Phase (etwa 24-120 h nach Beginn der Chemotherapie).

Die zusätzliche Wirksamkeit in der verzögerten Phase, die üblicherweise vorwiegend mit der Anwendung von NK1-Rezeptorantagonisten assoziiert wird, lässt sich jedoch nicht ausschließlich durch die Unterschiede in Rezeptoraffinität und Plasmahalbwertszeit erklären. Vielmehr weist der Wirkmechanismus von Palonosetron einige weitere Besonderheiten auf.

Rezeptor-Antagonisten können auf verschiedene Weise an ihren Zielrezeptor binden und ihn somit inhibieren. Bei der kompetitiven Bindung konkurrieren die Antagonisten und der eigentliche Ligand des Rezeptors – im Falle des 5-HT₃-Rezeptors ist dies Serotonin – um dieselbe Rezeptorbindungsstelle im aktiven Zentrum des Rezeptors. Bei der allosterischen Bindung hingegen docken die Antagonisten nicht an diese primäre Bindungsstelle an, sondern binden an eine sekundäre, eine sogenannte allosterische Bindungsstelle [2] und lösen dabei eine Konformationsänderung (Änderung der räumlichen Struktur) am Rezeptor aus, die auch das aktive Zentrum des Rezeptors umfasst. Wenn sich durch diese Konformationsänderung die Affinität des Rezeptors für den Antagonisten an anderen Bindungsstellen erhöht, so spricht man darüber hinaus von positiver Kooperativität.

Die Ergebnisse von Bindungsanalysen nach Scatchard und Hill, sowie kinetische *In-vitro*-Experimente konnten zeigen, dass Palonosetron nicht nur ein kompetitiver Antagonist des 5-HT₃-Rezeptors ist, sondern gleichzeitig auch eine allosterische Bindung eingeht und durch positive Kooperativität die Bindungsaffinität des Rezeptors für weitere Palonosetron-Moleküle verstärkt [3, 4].

Wie Untersuchungen an HEK293-Zellen zeigen konnten, die zuvor stabil mit 5-HT_{3A}-Rezeptoren transfiziert worden waren, scheint die Behandlung mit Palonosetron aufgrund der langanhaltenden Rezeptorbindung zudem die Internalisierung des Rezeptors von der Plasmamembran ins Zellinnere zu induzieren und damit die Verfügbarkeit des Rezeptors an der Zelloberfläche zu mindern [5]. Anstoß für diese Untersuchungen lieferte ein vorangegangenes Experiment, in dem die vorgeschaltete Palonosetron-Behandlung zu einem erheblichen Rückgang des 5-HT₃-vermittelten Calciumeinstroms während der Restimulation dieser Zellen nach Auswaschung des Antagonisten führte (37 % ± 5 %, p < 0,001 verglichen mit einem 100 %-igen Ansprechen der Zellen, die nicht mit dem Antagonisten präinkubiert wurden) [3]. Im Gegensatz dazu wurde nur ein geringer Rückgang bei Granisetron-vorbehandelten Zellen (79 % ± 8 %, p < 0,05) und keine Abnahme bei Ondansetron-behandelten Zellen beobachtet (89 % ± 7, n. s.) (vgl. Abbildung 2-2).

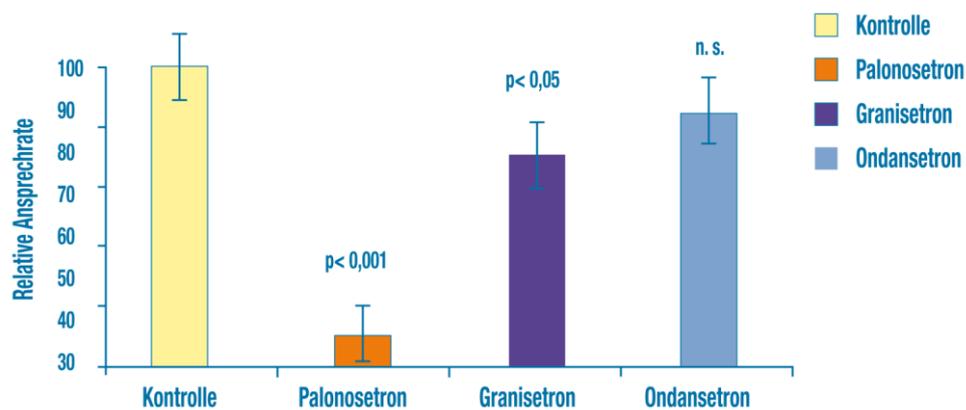
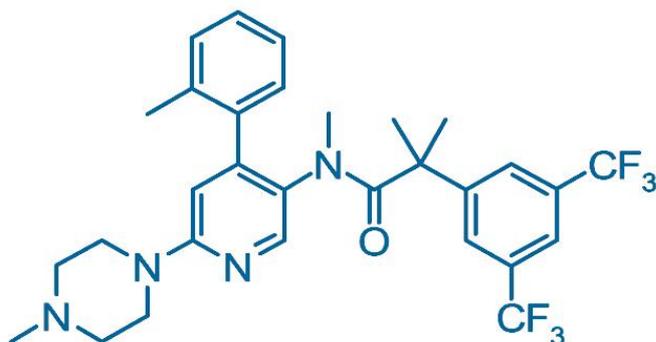


Abbildung 2-2: Inhibition des Calciumeinstroms in 5-HT₃-HEK293-Zellen nach Vorbehandlung mit Palonosetron, Granisetron oder Ondansetron
Modifiziert nach Rojas et al. 2008 [3]

Die Wirkung von Palonosetron in der verzögerten Phase der CINV könnte zudem durch die Beobachtung erklärt werden, dass Palonosetron Einfluss auf den Crosstalk zwischen 5-HT₃- und NK1-System nimmt. Unter Crosstalk versteht man hierbei die Wechselwirkung zwischen zwei zellulären Signalwegen, die dazu führt, dass bei Aktivierung eines Rezeptors durch seinen Liganden auch die Wirkung eines weiteren Rezeptorsystems beeinflusst wird. Im Fall von 5-HT₃ und NK1 ist schon länger bekannt, dass ein starker, wechselseitiger Crosstalk zwischen den beiden Systemen besteht [6, 7]. Es konnte nachgewiesen werden, dass Palonosetron, aber nicht Setrone der ersten Generation, diesen Crosstalk inhibiert und damit auch die Substanz P vermittelte Aktivierung des NK1-Systems vermindert [8]. Da das NK1-System als der entscheidende Vermittler der verzögerten Emesis angesehen wird, würde diese Beobachtung eine weitere Erklärung für die Wirkung von Palonosetron auf die verzögerte CINV liefern.

Netupitant

Netupitant (siehe Abbildung 2-3) ist ein neuartiger Rezeptorantagonist des Neurokinin-1 (NK1)-Rezeptors.



Molekulargewicht: 578,606 g/mol

Abbildung 2-3: Chemische Struktur von Netupitant

Netupitant wirkt als kompetitiver Hemmstoff und besitzt eine hohe Affinität zum Neurokinin-Rezeptor NK1, während er gleichzeitig nur äußerst schwach oder gar nicht an die Neurokinin-Rezeptorsubtypen NK2 und NK3 bindet [9]. Er vermindert die Bindung des endogenen NK1-Liganden Substanz P an den NK1-Rezeptor und inhibiert damit die Aktivierung von Nervenfasern im Nucleus tractus solitarii und in der CTZ. Dadurch wird die emetogene Wirkung des NK1-Systems unterbunden. Wie bereits zuvor beschrieben und detailliert in Abschnitt 3.2.1 dieses Dokuments dargelegt, ist der NK1-Signalweg neben dem 5-HT₃-Signalweg maßgeblich an der Entstehung der Emesis im Zentralnervensystem beteiligt. Man geht derzeit davon aus, dass das NK1-System insbesondere in der verzögerten Phase der CINV eine entscheidende Rolle spielt. Es ist daher davon auszugehen, dass der neuartige Wirkstoff Netupitant, ähnlich wie die bereits zugelassenen NK1-Rezeptorantagonisten, vor allem in der verzögerten Phase wirksam ist.

Synergistische Effekte von Netupitant und Palonosetron

Im Zusammenhang mit einer Fixdosiskombination, die Palonosetron als 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Netupitant als NK1-Rezeptorantagonisten enthält, stellte sich die Frage, ob ggf. die Wirkung von Palonosetron auf die verzögerte Phase der CINV durch die Kombination mit einem NK1-Rezeptorantagonisten überdeckt wird oder ob die beiden Rezeptorantagonisten einen additiven Effekt in der Prävention der CINV ausüben.

In Studien mit NG108-15-Zellen, die sowohl den 5-HT₃- als auch den NK1-Rezeptor exprimieren, konnte nachgewiesen werden, dass eine Präinkubation der Zellen mit Palonosetron und Netupitant einen stärkeren Effekt in Bezug auf die Inhibition der Substanz P-vermittelten Aktivität zur Folge hatte, als eine Präinkubation mit Palonosetron oder mit Netupitant alleine [10]. Auf der Basis dieser Ergebnisse ist davon auszugehen, dass Netupitant und Palonosetron einen synergistischen Effekt auslösen, d. h. Netupitant nicht die Wirkung von Palonosetron in der verzögerten Phase überdeckt. Zusätzlich gestützt wird diese Hypothese durch eine Studie, in der die gleichzeitige Gabe von Palonosetron und Aprepitant, einem weiteren NK1-Rezeptorantagonist, nach Anwendung von hoch emetogener Chemotherapie das Risiko unkontrollierter CINV-Ereignisse im Vergleich zur Behandlung mit anderen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten (Ondansetron, Granisetron und Dolasetron) und Aprepitant verringerte [11].

Ausgehend von den Ergebnissen der genannten Studien ist davon auszugehen, dass Netupitant die Wirkung von Palonosetron in der verzögerten Phase nicht überdeckt, sondern stattdessen beide Wirkstoffe einen synergistischen Effekt in der Prävention von Übelkeit und Erbrechen als Folge moderat oder hoch emetogener Chemotherapie bewirken.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Netupitant/Palonosetron (NEPA) ist laut Fachinformation zugelassen für die Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen als Folge von moderat (MEC) oder hoch emetogener Chemotherapie (HEC). Innerhalb dieser beiden Anwendungsgebiete kommen laut aktueller Behandlungsleitlinien [12-14] Wirkstoffe aus den folgenden Wirkstoffgruppen zum Einsatz:

- 5-HT₃-Rezeptorantagonisten (Palonosetron, Ondansetron, Tropisetron, Granisetron, Dolasetron¹)
- NK1-Rezeptorantagonisten (Aprepitant, Fosaprepitant)
- Kortikosteroide (Dexamethason)

Zwar können sich die angewandten Wirkstoffe durchaus in Bezug auf ihren Empfehlungsgrad durch die medizinischen Fachgesellschaften unterscheiden, sie unterscheiden sich jedoch nicht wesentlich in Bezug auf ihre Zulassung in den Anwendungsgebieten HEC und MEC. Eine Differenzierung der Wirkstoffe nach Anwendungsgebieten wird daher nicht vorgenommen.

5-HT₃-Rezeptorantagonisten

Mit Ausnahme von Palonosetron unterscheiden sich die verschiedenen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten (die auch als Setrone bezeichnet werden) in ihren Wirkmechanismen nicht wesentlich voneinander. Allen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten ist gemein, dass sie als kompetitive Inhibitoren wirken und somit die Bindung von Serotonin an den 5-HT₃-Rezeptor verhindern [1, 16-20]. Dadurch werden die emetischen Reize, die durch die Freisetzung von Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen des Dünndarmepithels als Folge der Chemotherapie ausgelöst werden, sowohl an den vagalen Nervenenden des Gastrointestinaltrakts als auch im zentralen Nervensystem in der CTZ der Area postrema und im Nucleus tractus solitarii inhibiert, und damit Übelkeit und Erbrechen unterdrückt [1, 16].

Die Affinität der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Ondansetron, Granisetron und Tropisetron, d. h. der Setrone aus der ersten Generation, zu ihrem Zielrezeptor ist ähnlich und liegt in einem pK_i-Bereich von 8,19-8,91 (vgl. Tabelle 2-3). Lediglich Palonosetron weist mit einem pK_i von 10,45 eine etwa 30-100fach höhere Bindungsaffinität zum 5-HT₃-Rezeptor auf.

Im Gegensatz zu den Setronen der ersten Generation, die chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen in der verzögerten Phase nur unzureichend verhindern können [1, 16], ist

¹ Dolasetron wird von den internationalen Behandlungsleitlinien als Behandlungsoption genannt, ist in Europa jedoch nicht mehr zugelassen [15]. Im Weiteren wird auf diesen Wirkstoff daher nicht mehr eingegangen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Palonosetron als Setron der zweiten Generation sowohl in der akuten als auch der verzögerten Phase der CINV-Prävention wirksam. Ein Grund hierfür ist, dass die Plasmahalbwertszeit von Palonosetron mit 40 h wesentlich länger ist als bei den übrigen Setronen, bei denen bereits nach 3-9 h nur noch die Hälfte der Maximalkonzentration im Blut detektiert werden kann (vgl. Abbildung 2-4).

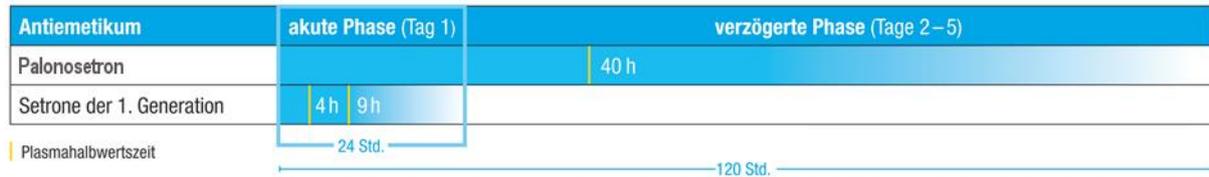


Abbildung 2-4: Vergleich der Wirkdauer von Palonosetron und Setronen der 1. Generation
Palonosetron ist im Vergleich zu den Setronen der ersten Generation deutlich länger in relevanter Konzentration im Blut nachweisbar. Während bei den Setronen der ersten Generation bereits nach 4-9 h, d. h. noch in der akuten Phase weniger als die Hälfte der Maximalkonzentration vorliegt, wird die Plasmahalbwertszeit von Palonosetron erst in der verzögerten Phase nach insgesamt etwa 40 h erreicht. Quelle: Rojas et al. 2014 [16]

Verstärkt wird dieser Effekt durch das Auftreten positiver Kooperativität bei Palonosetron, was eine länger anhaltende Inhibition des 5-HT₃-Rezeptors zur Folge hat, als dies bei den restlichen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten ohne positive Kooperativität der Fall ist.

Zudem induziert Palonosetron die Internalisierung des 5-HT₃-Rezeptors in das Zellinnere und inhibiert den Crosstalk, der zwischen 5-HT₃- und NK1-Rezeptor besteht. Dadurch vermindert Palonosetron – zusätzlich zu seiner Wirkung in der akuten Phase – insbesondere in der verzögerten Phase der CINV die emetischen Reize stärker als die übrigen Setrone. Beide Effekte wurden bisher ausschließlich mit Palonosetron und nicht mit Ondansetron oder Granisetron beobachtet [16]. Zu Tropisetron liegen hierzu bisher keine Erkenntnisse vor, aber aufgrund der Erfahrungen in der Anwendung ist nicht davon auszugehen, dass sich Tropisetron in Bezug auf diese Eigenschaften wesentlich von den beiden anderen Setronen der ersten Generation unterscheidet.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Vergleich der pharmakologischen Eigenschaften verschiedener 5-HT₃-Rezeptorantagonisten

	Palonosetron	Ondansetron	Granisetron	Tropisetron
Plasmahalbwertszeit (h)	40	3-5	4-9	8
Bindungsaffinität (pK _i)	10,45	8,19	8,91	8,81
Positive Kooperativität	ja	nein	nein	nicht bekannt ¹
Dauer der Rezeptorinhibition	lange	kurz	kurz	nicht bekannt ¹
Induktion der Rezeptor-internalisierung	ja	nein	nein	nicht bekannt ¹
Inhibition des 5-HT ₃ /NK1-Rezeptor-Crosstalks	ja	nein	nein	nicht bekannt ¹
¹) Zurzeit liegen keine Erkenntnisse zu diesen Eigenschaften von Tropisetron vor. Ausgehend von den Erfahrungen in der Therapie ist jedoch nicht davon auszugehen, dass sich Tropisetron in diesen Eigenschaften entscheidend von Ondansetron und Granisetron unterscheidet. Quellen: Pharmakologie und Toxikologie, 10. Auflage [1], Rojas et al. 2014 [16], van Wijngaarden et al. 1990 [21]				

Diese Eigenschaften zusammengenommen führen dazu, dass Palonosetron im Gegensatz zu Ondansetron, Granisetron und Tropisetron nicht nur in der akuten Phase der CINV, sondern auch in der verzögerten Phase wirksam ist. Während die übrigen Setrone daher mehrfach in einem Chemotherapiezyklus angewendet werden müssen, um auch in der verzögerten Phase Übelkeit und Erbrechen effektiv zu verhindern, ist bereits die Einmalgabe von Palonosetron vor Beginn der Chemotherapie ausreichend um den gleichen Effekt zu erreichen.

NK1-Rezeptorantagonisten

Derzeit sind neben Netupitant in Deutschland für die Prävention der CINV zwei Wirkstoffe aus der Wirkstoffgruppe der NK1-Rezeptorantagonisten zugelassen: Aprepitant und Fosaprepitant. NK1-Rezeptorantagonisten wirken als kompetitive Hemmstoffe und verhindern die Bindung von Substanz P an den NK1-Rezeptor [1, 16, 22, 23]. Ebenso wie der 5-HT₃-Rezeptor ist auch der NK1-Rezeptor überwiegend auf afferenten vagalen Fasern im Gastrointestinaltrakt sowie im Zentralnervensystem in der Area postrema und dem Nucleus tractus solitarii zu finden. Im Vergleich zum 5-HT₃-System, das vorwiegend eine Rolle in der akuten Phase von chemotherapie-induziertem Erbrechen und Übelkeit spielt, scheint das NK1-System vor allem in der Vermittlung der verzögerten Phase der CINV eine Rolle zu spielen [1, 16].

Fosaprepitant ist eine phosphorylierte Vorstufe (Prodrug) von Aprepitant, im Gegensatz zu diesem ist Fosaprepitant sehr gut wasserlöslich und muss daher nicht in spezieller Formulierung verabreicht werden [16, 23]. Nach intravenöser Anwendung wird Fosaprepitant rasch in Aprepitant umgewandelt; innerhalb von 30 Minuten nach Beendigung der Infusion ist Fosaprepitant im Blutplasma nicht mehr messbar [23]. Die pharmakologische Wirkung von Fosaprepitant wird vollständig auf Aprepitant zurückgeführt [23]. Aprepitant und Fosaprepitant werden in der Regel als Kombinationstherapie mit einem Setron und

Dexamethason verabreicht, da sie als Monotherapie nur ungenügend antiemetisch wirksam sind (Wirkung nur in der verzögerten Phase) [16].

Der Wirkmechanismus von Netupitant ist vergleichbar zum Wirkmechanismus von Aprepitant/Fosaprepitant; auch Netupitant wirkt als kompetitiver Hemmstoff des NK1-Rezeptors. Beide NK1-Rezeptorantagonisten besitzen eine ähnliche Affinität für den NK1-Rezeptor (Aprepitant: pKi = 10,1; Netupitant: pKi = 9,0) und binden nicht oder nur in äußerst geringem Ausmaß an die Neurokinin-Rezeptorsubtypen NK2 und NK3 [9, 24]. Netupitant besitzt jedoch mit 88 h eine wesentlich längere Plasmahalbwertszeit als Aprepitant mit 9-13 h [22, 25].

Kortikosteroide

Neben 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und NK1-Rezeptorantagonisten werden in der präventiven Antiemese-Therapie auch Wirkstoffe aus der Klasse der Kortikosteroide (z. B. Dexamethason) eingesetzt. Der genaue Wirkmechanismus von Dexamethason zur Prävention der CINV ist bisher nicht bekannt. Es wird aber davon ausgegangen, dass ähnlich wie bei den 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Serotonin involviert ist [1, 16]. Hierfür spricht, dass der Einsatz von Dexamethason, ähnlich wie andere Kortikosteroide auch, zu einer Reduktion von Tryptophan, einem Ausgangsstoff von Serotonin, führt [26]. Ebenso ist aber auch denkbar, dass Dexamethason aufgrund seiner anti-inflammatorischen Eigenschaften die Freisetzung von Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen im Gastrointestinaltrakt vermindert [27].

Auch wenn der Wirkmechanismus noch weitestgehend ungeklärt ist, so ist die Wirksamkeit von Dexamethason in der Kombinationstherapie zur Prävention von CINV doch anerkannt. Aktuelle Leitlinien empfehlen daher den routinemäßigen Einschluss von Dexamethason in Therapieschemen zur präventive Behandlung von Übelkeit und Erbrechen als Folge hoch oder moderat emetogener Chemotherapie zusätzlich zu einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und/oder einem NK1-Rezeptorantagonisten [12, 13].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Akynzeo wird angewendet bei Erwachsenen zur: <ul style="list-style-type: none"> [...] Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie¹ aufgrund einer Krebserkrankung 	nein	27.05.2015	A
Akynzeo wird angewendet bei Erwachsenen zur: <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 [...] 	nein	27.05.2015	B
¹) In Anlehnung an die in der englischen Fachliteratur üblicheren Begriffe „ <i>highly emetogenic chemotherapy</i> “ bzw. „ <i>moderately emetogenic chemotherapy</i> “ werden im Dossier vornehmlich die Ausdrucksweisen „moderat emetogene Chemotherapie (MEC)“ für mäßig und „hoch emetogene Chemotherapie (HEC)“ für stark emetogene Chemotherapie verwendet. 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. a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet und zum Datum der Zulassungserteilung wurden der Fachinformation von Akynzeo® [25] mit Stand vom Juni 2015 entnommen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den 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.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
NEPA	
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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

NEPA

Nicht zutreffend.

Palonosetron

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten von oral bzw. intravenös appliziertem Palonosetron entstammen den jeweiligen Fachinformationen [28, 29].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel entstammen größtenteils internen Informationen von Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd., dem Zulassungsinhaber von Akynzeo[®]. Der ATC-Code wurde dem aktuell gültigen ATC/DDD-Index der WHO entnommen (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).

Zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Palonosetron wurden die Fachinformation von Akynzeo[®], zwei Fachbücher und mehrere Fachartikel herangezogen. Die Identifikation der Fachartikel erfolgte aus anderen Fachartikeln (z. B. Reviews) oder durch Freitextsuche bei MEDLINE (www.pubmed.com). Üblicherweise bei MEDLINE verwendete Suchbegriffe waren der Name des Wirkstoffes, meist in Kombination mit weiteren themenspezifischen Suchbegriffen wie "mode of action" oder "mechanism of action". Der Suchzeitraum erstreckte sich überwiegend von Januar bis Februar 2014.

Zur Bestimmung anderer in Deutschland zugelassener Arzneimittel im Anwendungsgebiet wurde in zwei Schritten vorgegangen. Im ersten Schritt wurden aktuelle Leitlinien der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) und der European Society for Medical Oncology (ESMO), der American Society of Clinical Oncology sowie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ausgewertet, um die in diesem Anwendungsgebiet empfohlenen Wirkstoffe zu bestimmen. Die Suche wurde letztmalig im April 2015 aktualisiert. Anschließend erfolgte ein Abgleich der identifizierten Wirkstoffe mit der Datenbank www.pharmnet-bund.de zur Bestimmung des Zulassungsstatus des Arzneimittels in Deutschland.

Die Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe wurden soweit möglich über ROTE LISTE[®] (www.rote-liste.de) oder alternativ über pharmazie.com (www.pharmazie.com) recherchiert. Waren mehrere zugelassene Präparate mit dem gleichen Wirkstoff verfügbar, so wurde eine Fachinformation beispielhaft ausgewählt.

Die Informationsbeschaffung zur Beschreibung der Wirkmechanismen der einzelnen Wirkstoffe und die Abgrenzung zu NEPA erfolgte analog zur Beschreibung der Wirkmechanismen von Palonosetron und Netupitant.

Die Informationen zum Anwendungsgebiet von Akynzeo[®] und zum Datum der Zulassungserteilung wurden der Fachinformation entnommen.

Angaben zu weiteren bereits zugelassenen Anwendungsgebieten von Palonosetron wurden den Fachinformationen zu Aloxi[®] 250 mg Injektionslösung und Aloxi[®] 500 mg Weichkapseln entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Aktories K, Forth W, Allgaier C (2009): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie : für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker ; mit 305 Tabellen. München: Elsevier, Urban & Fischer.
2. Voet D, Voet JG, Pratt CW, Beck-Sickinger A (2010): Lehrbuch der Biochemie. Weinheim: Wiley-VCH Verl.
3. Rojas C, Stathis M, Thomas AG, Massuda EB, Alt J, Zhang J, et al. (2008): Palonosetron exhibits unique molecular interactions with the 5-HT₃ receptor. *Anesthesia and analgesia*; 107(2):469-78.
4. Rubenstein EB, Rojas C, Piraccini G, Slusher BS. From bedside to bench and back: unique molecular characteristics of palonosetron (PALO) may help explain advances in control of nausea and vomiting (CINV) in patients (pts) receiving moderately emetogenic chemotherapy (MEC). *J Support Oncol*; 2007. p. 403 Abstract PA-6.
5. Rojas C, Thomas AG, Alt J, Stathis M, Zhang J, Rubenstein EB, et al. (2010): Palonosetron triggers 5-HT₃ receptor internalization and causes prolonged inhibition of receptor function. *European journal of pharmacology*; 626(2-3):193-9.
6. Hu WP, You XH, Guan BC, Ru LQ, Chen JG, Li ZW (2004): Substance P potentiates 5-HT₃ receptor-mediated current in rat trigeminal ganglion neurons. *Neuroscience letters*; 365(2):147-52.
7. Minami M, Endo T, Yokota H, Ogawa T, Nemoto M, Hamaue N, et al. (2001): Effects of CP-99, 994, a tachykinin NK(1) receptor antagonist, on abdominal afferent vagal activity in ferrets: evidence for involvement of NK(1) and 5-HT₃ receptors. *European journal of pharmacology*; 428(2):215-20.
8. Rojas C, Li Y, Zhang J, Stathis M, Alt J, Thomas AG, et al. (2010): The antiemetic 5-HT₃ receptor antagonist Palonosetron inhibits substance P-mediated responses in vitro and in vivo. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*; 335(2):362-8.
9. Rizzi A, Campi B, Camarda V, Molinari S, Cantoreggi S, Regoli D, et al. (2012): In vitro and in vivo pharmacological characterization of the novel NK(1) receptor selective antagonist Netupitant. *Peptides*; 37(1):86-97.
10. Stathis M, Pietra C, Rojas C, Slusher BS (2012): Inhibition of substance P-mediated responses in NG108-15 cells by netupitant and palonosetron exhibit synergistic effects. *European journal of pharmacology*; 689(1-3):25-30.
11. Schwartzberg L, Jackson J, Jain G, Balu S, Buchner D (2011): Impact of 5-HT₃ RA selection within triple antiemetic regimens on uncontrolled highly emetogenic chemotherapy-induced nausea/vomiting. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*; 11(4):481-8.
12. 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. 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.
14. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. (2011): Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology; 29(31):4189-98.
15. Sanofi Aventis (2011): Informationsbrief für medizinische Fachkreise zu Anemet 200 mg Tabletten. [Zugriff: 23.01.2014]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2011/20110421.pdf>.
16. Rojas C, Raje M, Tsukamoto T, Slusher BS (2014): Molecular mechanisms of 5-HT3 and NK1 receptor antagonists in prevention of emesis. European journal of pharmacology; 722(0):26-37.
17. Roche (1997): Kevatril[®] Filmtabletten 2 mg; Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. GlaxoSmithKline (1990): Zofran[®]; Fachinformation. Stand: Dezember 2014 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Novartis Pharma (1993): Navoban[®] 5 mg/5 ml, Navoban[®] 5 mg; Fachinformation. Stand: Februar 2008. [Zugriff: 22.07.2014]. URL: www.pharmnet-bund.de.
20. Roche (1997): Kevatril[®] 1 mg/1 ml Injektionslösung, Kevatril[®] 3 mg/3 ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2015 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. van Wijngaarden I, Tulp MT, Soudijn W (1990): The concept of selectivity in 5-HT receptor research. European journal of pharmacology; 188(6):301-12.
22. MSD Sharp & Dohme GmbH (2003): Emend[®]; Fachinformation. Stand: Dezember 2013 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. MSD Sharp & Dohme GmbH (2008): Ivemend[®]; Fachinformation. Stand: Dezember 2013 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Griffante C, Carletti R, Andreetta F, Corsi M (2006): [3H]GR205171 displays similar NK1 receptor binding profile in gerbil and human brain. British Journal of Pharmacology; 148(1):39-45.
25. RIEMSER Pharma GmbH (2015): Akynzeo[®] 300 mg / 0,5 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Juni 2015.
26. Young SN (1981): Mechanism of decline in rat brain 5-hydroxytryptamine after induction of liver tryptophan pyrrolase by hydrocortisone: roles of tryptophan catabolism and kynurenine synthesis. British Journal of Pharmacology; 74(3):695-700.
27. Sagar SM (1991): The current role of anti-emetic drugs in oncology: a recent revolution in patient symptom control. Cancer Treatment Reviews; 18(2):95-135.
28. RIEMSER Pharma GmbH (2005): Aloxi[®] 250 Mikrogramm Injektionslösung; Fachinformation. Stand: April 2014 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. RIEMSER Pharma GmbH (2005): Aloxi[®] 500 Mikrogramm Weichkapseln; Fachinformation. Stand: April 2014 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.