

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Netupitant/Palonosetron (Akynzeo®)

RIEMSER Pharma GmbH

Modul 3 A

*Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit
und Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie
aufgrund einer Krebserkrankung*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem
Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 7 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 8 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 9 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 9 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 | 11 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 | 11 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 13 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 13 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung | 25 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland | 27 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 45 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 45 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 | 46 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 49 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 55 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 55 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 63 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 68 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 75 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten | 81 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 82 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 | 86 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 88 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 90 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation | 90 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 96 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 96 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan | 96 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 99 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 | 100 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 100 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Klassifizierung verschiedener Zytostatika nach ihrem emetogenen Potential | 19 |
| Tabelle 3-2: Anteil an Patienten nach Auftreten von akuter und/oder verzögerter CINV..... | 26 |
| Tabelle 3-3: Ableitung der Anzahl der Patienten mit hoch, moderat oder niedrig emetogener Chemotherapie aus den Registerdaten der GEKID am Beispiel von C33-34 Lungenkrebs | 30 |
| Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten mit hoch, moderat bzw. niedrig emetogener Chemotherapie im Jahr 2011 auf Basis der Fallzahlen des GEKID-Registers | 31 |
| Tabelle 3-5: Ableitung der Inzidenz emetogener Chemotherapie aus den Verordnungsdaten im ambulanten Bereich (nach NVI, nur GKV-Patienten)..... | 36 |
| Tabelle 3-6: Ableitung der Inzidenz emetogener Chemotherapie aus den Verordnungsdaten im stationären Bereich (nach GPI [®] Krankenhaus-Index (DKM [®]), GKV- und PKV-Patienten) | 38 |
| Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten mit hoch, moderat bzw. niedrig emetogener Chemotherapie im Jahr 2014 auf Basis der Verordnungsdaten im ambulanten und stationären Bereich. | 39 |
| Tabelle 3-8: Zusammenführung der Ergebnisse zur jährlichen Anzahl der Patienten mit hoch, moderat bzw. niedrig emetogener Chemotherapie | 42 |
| Tabelle 3-9: Erwartete Inzidenz der emetogenen Chemotherapie innerhalb der nächsten fünf Jahre (GKV-Patienten) | 43 |
| Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 45 |
| Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 46 |
| Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 56 |
| Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 61 |
| Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 63 |
| Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 69 |
| Tabelle 3-16: Arzneimittel-Kosten der zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein Behandlungsjahr | 72 |
| Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 76 |
| Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 79 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)..... | 80 |
| Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)..... | 82 |
| Tabelle 3-21: Prognostizierte Versorgungsanteile von NEPA innerhalb der ersten 4 Jahre nach Markteinführung (nur GKV-Patienten) | 84 |
| Tabelle 3-22: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung und deren Umsetzung .. | 97 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 3-1: Schematische Darstellung des Reflexbogens, der zum Erbrechen führt | 14 |
| Abbildung 3-2: Pathophysiologie des Chemotherapie-induzierten Erbrechens | 16 |
| Abbildung 3-3: Zeitlicher Verlauf der CINV-Intensität nach Gabe von Cisplatin und Cyclophosphamid oder Carboplatin..... | 21 |
| Abbildung 3-4: Bewertung des Einflusses verschiedener Nebenwirkungen der Chemotherapie auf den Gesundheitszustand..... | 23 |
| Abbildung 3-5: Wahrnehmung und Wirklichkeit: Von Ärzten/Pflegepersonal erwartetes und tatsächlich eingetretenes Maß an Übelkeit und Erbrechen nach moderat emetogener Chemotherapie | 24 |
| Abbildung 3-6: Prognose der Inzidenzen von hoch und moderat emetogener Chemotherapie innerhalb der nächsten fünf Jahre | 44 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| 5-HT | 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| AMPreisV | Arzneimittelpreisverordnung |
| APU | Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers |
| AVP | Apothekenverkaufspreis |
| CINV | Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (chemotherapy induced nausea and vomiting) |
| CTZ | Chemorezeptor-Trigger-Zone |
| DDD | Defined Daily Dose |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| EU | Europäische Union |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GEKID | Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HEC | Hoch emetogene Chemotherapie (highly emetogenic chemotherapy) |
| IU | International Unit |
| LEC | Niedrig emetogene Chemotherapie (low emetogenic chemotherapy) |
| MASCC | Multinational Association of Supportive Care in Cancer |
| MEC | Moderat emetogene Chemotherapie (moderately emetogenic chemotherapy) |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| NEPA | Netupitant/Palonosetron |
| NK1 | Neurokinin-1 |
| NVI | Nationale Verordnungsinformation |
| PEER | Pan European Emesis Registry |
| PONV | Postoperative Übelkeit und Erbrechen (Postoperative nausea and vomiting) |
| RINV | Radiotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (radiotherapy induced nausea and vomiting) |
| SE | Standardeinheit |

| | |
|-----|------------------|
| SGB | Sozialgesetzbuch |
|-----|------------------|

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Laut Fachinformation von Akynzeo[®] [1] ist die Fixdosiskombination aus Netupitant und Palonosetron zugelassen bei Erwachsenen zur:

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie von Netupitant/Palonosetron (NEPA) + Dexamethason¹ in Anwendungsgebiet A wird von RIEMSER Pharma GmbH folgende Wirkstoffkombination festgelegt:

- **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.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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 [5].

¹ Da aktuelle Leitlinien [2-4] die Anwendung von Dexamethason unabhängig vom gewählten 5-HT₃- oder NK1-Rezeptorantagonisten empfehlen, ist davon auszugehen, dass eine leitliniengerechte Anwendung von NEPA ebenfalls die Kombination mit Dexamethason einschließt. Dexamethason wird daher im Folgenden als Basistherapie betrachtet und entsprechend sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie dargestellt.

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, Dolasetron², 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 in Anwendungsgebiet A durch RIEMSER Pharma GmbH 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.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

² Dolasetron ist entgegen der Festlegung als zweckmäßige Vergleichstherapie in Europa nicht mehr zugelassen [6] und wird daher im Weiteren auch nicht mehr als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Nicht zutreffend, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA wird gefolgt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Benennung und Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Anwendungsgebiet A folgt der Festlegung des G-BA im Beratungsgespräch vom 02.09.2013 unter Berücksichtigung der Korrektur mit Schreiben vom 11.11.2013.

Der Einschluss von Dexamethason auch in den Behandlungsarm mit NEPA in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt den aktuellen Leitlinien von MASCC/ESMO, ASCO und NCCN.

Der Ausschluss von Dolasetron als zweckmäßige Vergleichstherapie erfolgte auf Grundlage des Informationsbriefs für medizinische Fachkreise vom April 2011 [6], in denen der Hersteller die Aufgabe der Indikation "Übelkeit und Erbrechen bei zytostatischer Chemotherapie" für Dolasetron erklärte.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. RIEMSER Pharma GmbH (2015): Akynzeo® 300 mg / 0,5 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Juni 2015.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-054 und Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Schreiben vom 11.11.2013

6. 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>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Supportive Maßnahmen spielen in der Krebsbehandlung neben der eigentlichen Therapie – d. h. neben der Arzneimitteltherapie (oft Chemotherapie), der Radiotherapie oder auch chirurgischer Maßnahmen – eine entscheidende Rolle. Von Overkamp und Kollegen werden sie daher auch als „Königsdziplin der Onkologie“ angesehen, da „ohne adäquate supportive Maßnahmen [...] moderne onkologische Therapien nicht durchführbar [sind]“ [1]. Als mithin wichtigster Bereich gilt hierbei die Behandlung und die Prävention von Nausea und Emesis. Die unzureichende Versorgung von schwerer Übelkeit und Erbrechen (i. d. R. ausgelöst durch die Chemotherapie) können Stoffwechselprobleme als Resultat von Dehydrierung und Mangelernährung, aber auch verminderte Lebensqualität - von den Patienten werden Übelkeit und Erbrechen mithin als größte Einschränkung der Lebensqualität gesehen (vgl. Abschnitt "Wahrnehmung und Wirklichkeit der CINV") - zur Folge. Weiterhin können unkontrollierte Übelkeit und Erbrechen insbesondere auch zu einer verminderten Akzeptanz gegenüber potentiell hilfreichen oder kurativen Antikrebstherapien führen [2-4].

Die Fixdosiskombination NEPA ist zugelassen zur Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV). Die Beschreibung der Erkrankung wird daher im Folgenden auf diesen Bereich fokussiert; Übelkeit und Erbrechen als Folge anderer Faktoren wie z. B. der Radiotherapie werden nur am Rande behandelt.

Pathophysiologie

Erbrechen

Erbrechen ist das Ergebnis eines mehrstufigen Reflexbogens, der zentral durch ein Netzwerk von Neuronen in der Medulla oblongata – oftmals noch als Brechzentrum bezeichnet – gesteuert wird [1, 5]. Stimulierende Reize erhält dieses Netzwerk u. a. aus verschiedenen Regionen des Zentralnervensystems, wie z. B. vom Nucleus tractus solitarii, der Chemorezeptor-Trigger-Zone (CTZ) der Area postrema und aus höheren Zentren im Kortex. Letzteres insbesondere dann, wenn das Erbrechen von emotional belastenden Erlebnissen oder in Erwartung solcher Ereignisse ausgelöst wird, wie z. B. beim antizipatorischen Erbrechen. Neben den zentralen Reizen können auch Reize über Afferenzen des Nervus vagus aus dem Gastrointestinaltrakt zu einer Aktivierung des Brechzentrums führen [1, 2, 5].

Das Erbrechen selbst wird anschließend ausgelöst über efferente Impulse, die vom Brechzentrum ausgehend das Speichelzentrum, die Abdominalmuskulatur, das Atemzentrum sowie verschiedene Hirnnerven aktivieren (vgl. Abbildung 3-1) [5, 6].

An der Vermittlung emetischer Reize ist eine Vielzahl verschiedener Neurotransmitter beteiligt. Hierzu zählen Acetylcholin, Kortikosteroide, Histamin, Endocannabinoide, endogene Opioide (Endorphine, Enkephaline), aber insbesondere auch Dopamin, Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) und Substanz P [5, 7-9].

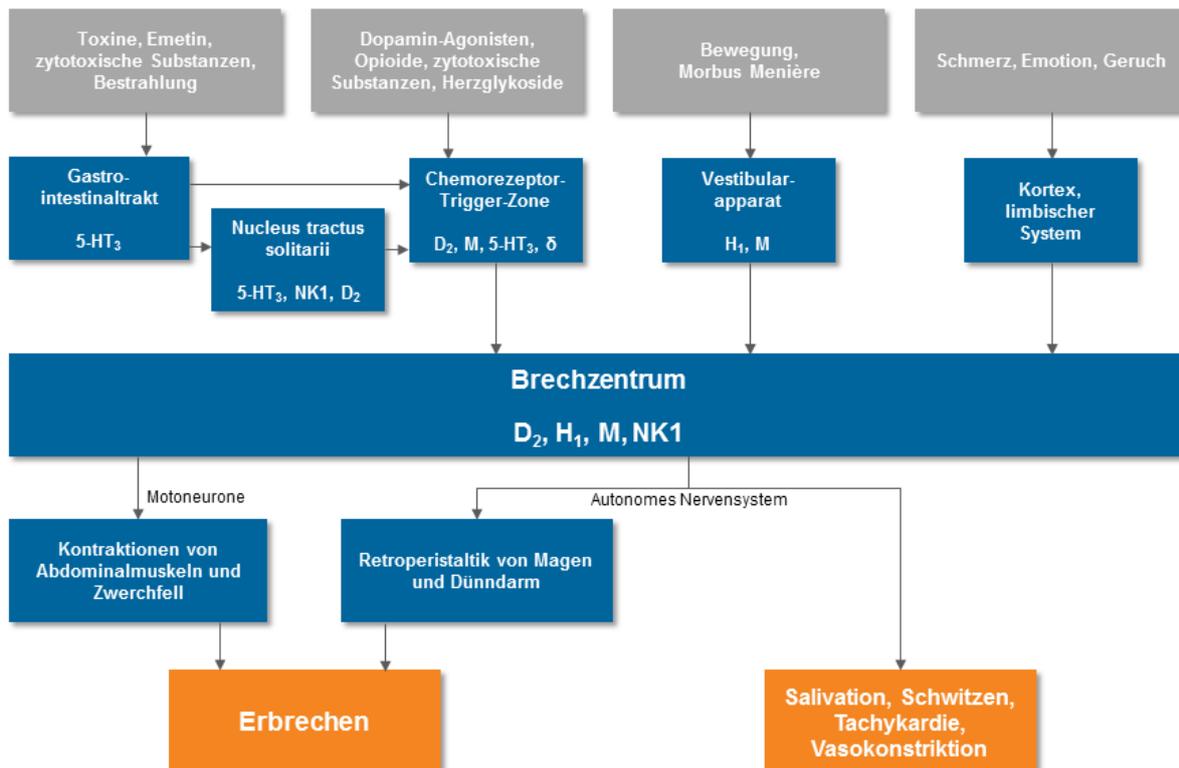


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung des Reflexbogens, der zum Erbrechen führt

Quelle: "Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie" [5], modifiziert. M (Muscarin), D₂, H₁, 5-HT₃, NK1 und δ(-Opioide) beschreiben die Lokalisation der entsprechenden Rezeptoren.

Mit Ausnahme des oben beschriebenen Reflexbogens sind die genauen pathophysiologischen Prozesse, die im Speziellen zum Chemotherapie-induzierten Erbrechen führen, zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vollständig verstanden. Nach derzeitigem Wissen verursachen bestimmte Zytostatika die Schädigung enterochromaffiner Zellen im Gastrointestinaltrakt und führen dadurch zur Freisetzung von Serotonin aus diesen Zellen (vgl. Abbildung 3-2) [2, 5, 10]. Das freigesetzte Serotonin bindet an 5-HT₃-Rezeptoren auf den peripheren Nervenendigungen des Vagusnervs im Gastrointestinaltrakt. Diese vagalen Afferenzen verlaufen zum Nucleus tractus solitarii und in die Area postrema und führen letztendlich zur Aktivierung des Brechzentrums. 5-HT₃-Rezeptorantagonisten verhindern die Bindung von Serotonin an den Endigungen des Vagusnervs und zeigen deshalb eine gute Wirksamkeit in der Prävention des akuten Erbrechens. Serotonin und der 5-HT₃-Rezeptor sind weiterhin aber

auch im Zentralnervensystem an der Entstehung von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen beteiligt [5, 11]; im N. tractus solitarii sind 5-HT₃-Rezeptoren und zahlreiche Neurotransmitter-Rezeptoren lokalisiert und auch in der CTZ ist Serotonin an der Weiterleitung emetischer Reize beteiligt. Da die CTZ in der Area postrema, d. h. am Boden des IV. Hirnventrikels lokalisiert ist, und dort die Blut-Hirn-Schranke nur schwach ausgeprägt ist, wird sie über Chemorezeptoren zusätzlich durch im Blut zirkulierende emetogene Substanzen aktiviert. Sie enthält außerdem Rezeptoren für Serotonin und Dopamin und leitet die emetischen Reize an das Brechzentrum weiter, das über Neurotransmitter-Rezeptoren u. a. für Acetylcholin und Substanz P verfügt [5].

Ein weiterer Neurotransmitter, der an der Vermittlung der Chemotherapie-induzierten emetischen Reize beteiligt ist, ist das Neuropeptid Substanz P. Substanz P bindet spezifisch an den Neurokinin-1 (NK1)-Rezeptor, dessen Lokalisation im Gastrointestinaltrakt, in der Area postrema und im Nucleus tractus solitarii nachgewiesen werden konnte [12]. Ebenso wie Serotonin wird auch Substanz P als Folge der Zytostatikatherapie im Gastrointestinaltrakt freigesetzt und scheint ebenfalls sowohl peripher als auch zentral an der Vermittlung der emetischen Reize beteiligt zu sein [12-14]. Im Gegensatz zu Serotonin und dem 5-HT₃-Rezeptor, die überwiegend an der Vermittlung der akuten Phase der CINV beteiligt sind, werden Substanz P und dem NK1-Rezeptor eine überwiegende Rolle in der verzögerten Phase zugesprochen (vgl. folgender Abschnitt zum natürlichen Verlauf) [12].

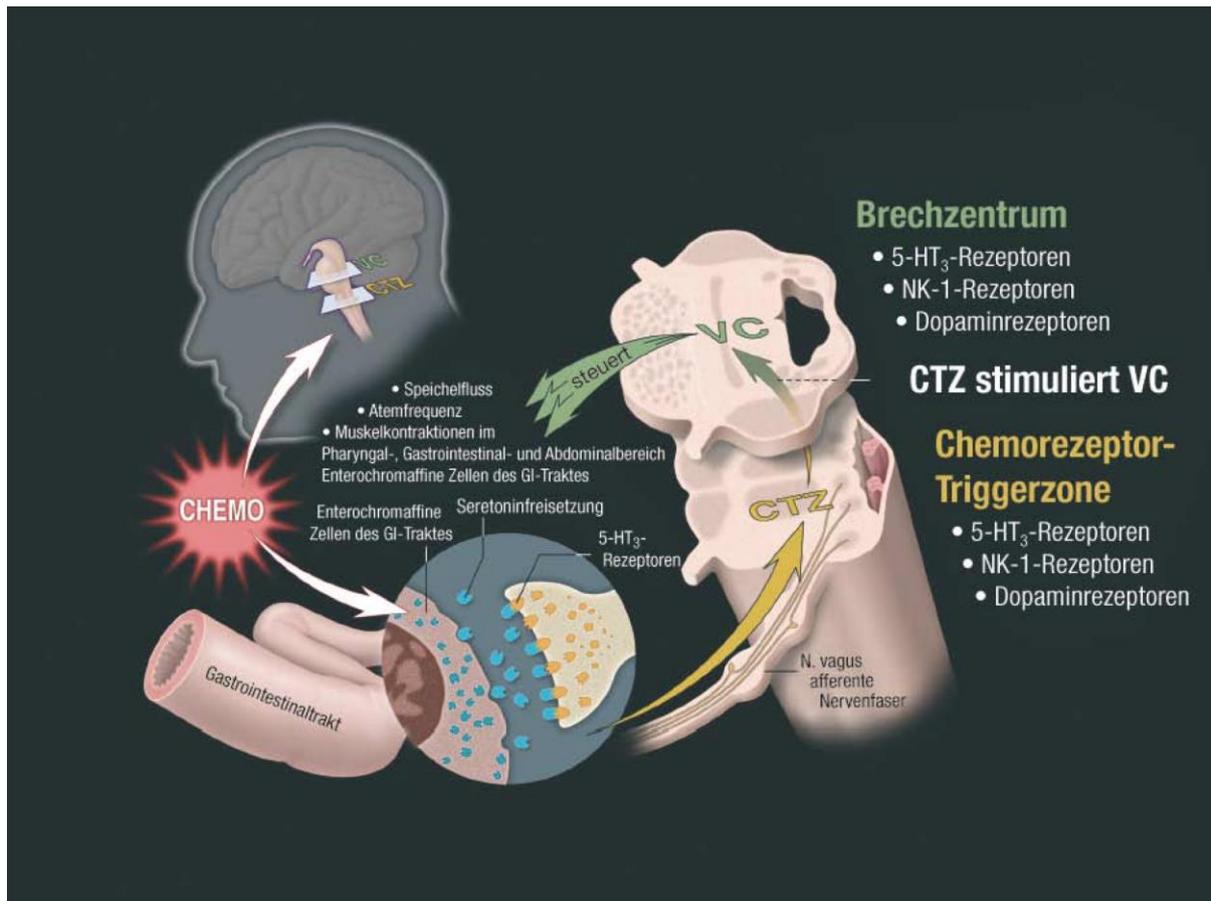


Abbildung 3-2: Pathophysiologie des Chemotherapie-induzierten Erbrechens

Auch wenn der Wirkmechanismus nicht wirklich aufgeklärt ist, werden Kortikosteroide, im Speziellen Dexamethason, in der Antiemese-Therapie eingesetzt und zeigen dort eine gute Wirksamkeit [2, 15]. Nach jetzigem Stand wird jedoch davon ausgegangen, dass Kortikosteroide ebenfalls die Serotonin-vermittelte Reizweiterleitung beeinflussen, entweder durch Verminderung der Produktion von Serotonin oder Verminderung der Freisetzung aus den enterochromaffinen Zellen [16, 17]. Weitere mögliche Wirkmechanismen liegen in der antiinflammatorischen Wirkung der Kortikosteroide, in der Stabilisierung der neuronalen Zellmembran in der CTZ oder der Hemmung der Prostaglandinsynthese.

Übelkeit

Über die pathophysiologischen Prozesse, die zur Entstehung der Übelkeit führen, ist im Vergleich zum Erbrechen wenig bekannt. Auch wenn beide Prozesse stark miteinander zusammenhängen, ist es möglich, dass sie durch unterschiedliche Mechanismen gesteuert werden [2]. Auf solch eine Trennung der Mechanismen deutet die Beobachtung hin, dass Patienten, deren Antiemeseprävention aktuellen Leitlinien entspricht, häufiger unter Übelkeit leiden als unter Erbrechen [18-20].

Ursachen

Die Inzidenz und die Schwere von Übelkeit und Erbrechen, die Patienten als Folgen einer Chemotherapie erleiden, wird u. a. von den folgenden Faktoren beeinflusst [2]:

- Chemotherapieschema und Verabreichungsweg
- In Therapieschema verwendete Zytostatika
- Dosierung der verwendeten Zytostatika
- Individuelle Vorbedingungen des Patienten (z. B. Alter, Geschlecht, psychische Verfassung, frühere Erfahrungen mit Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie, in der Schwangerschaft oder auf Reisen, früherer Alkoholabusus)

Im Folgenden wird auf therapiebezogene Risikofaktoren (Art und Dosierung des verwendeten Zytostatikums) und auf patientenbezogene Risikofaktoren (individuelle Vorbedingungen des Patienten) detaillierter eingegangen, da diese eine besonders wichtige Rolle in der CINV einnehmen.

Therapiebezogene Risikofaktoren

Chemotherapeutika besitzen abhängig von ihrer Substanzklasse und der verabreichten Dosis ein unterschiedlich hohes intrinsisches Potential CINV hervorzurufen (Emetogenität). Basierend auf der Häufigkeit mit der Erbrechen bei Patienten ohne effektive antiemetische Prophylaxe nach der Behandlung mit einem Zytostatikum in Monotherapie auftritt, haben Hesketh und Kollegen ein Klassifikationssystem entwickelt, um das emetogene Potential eines Zytostatikums zu bestimmen und die antiemetische Therapie daraufhin abzustimmen [21]. In diesem System, das Grundlage der aktuellen Leitlinien zur Antiemese-Therapie in der CINV ist [2, 15], werden Zytostatika in fünf Klassen aufgeteilt (Anteil der von Erbrechen betroffenen Patienten³ in Klammern): Klasse 5 (>90 %), Klasse 3-4 (30-90 %), Klasse 2 (10-30 %), Klasse 1 (<10 %) (vgl. Tabelle 3-1). Werden mehrere Zytostatika im Rahmen eines Chemotherapie-Regimes verabreicht, so richtet sich die Gesamt-Emetogenität des Chemotherapie-Regimes nach der Substanz mit der höchsten Emetogenität.

Chemotherapieschemata mit Substanzen der Klasse 5 des Klassifikationssystems bezeichnet man auch als hoch emetogene Chemotherapie (*highly emetogenic chemotherapy*, HEC), Chemotherapieschemata mit Substanzen der Klassen 3 und 4 als moderat emetogene Chemotherapie (*moderately emetogenic chemotherapy*, MEC). Ein niedriges bzw. minimales emetogenes Potential besitzen Substanzen in den Klassen 2 bzw. 1.

Eine besondere Rolle spielen die Zytostatika in den Klassen 3-5, da diese Klassen die am häufigsten verordneten Zytostatika enthalten und die dort enthaltenen Zytostatika aufgrund ihres hohen bzw. moderaten emetogenen Potentials eine Prävention mit 5-HT₃- und/oder NK1-Rezeptorantagonisten notwendig machen [2, 15].

³ Ohne effektive antiemetische Prophylaxe.

Jedoch nicht nur die Wahrscheinlichkeit und die Intensität des Auftretens der CINV werden durch die Wahl des Zytostatikums beeinflusst, sondern auch der Zeitpunkt des Einsetzens der Symptome. Während der Großteil der zur Zeit erhältlichen Chemotherapeutika zu akuter, d. h. innerhalb von Minuten bis Stunden nach Therapiebeginn einsetzender und üblicherweise nach 24 h abklingender CINV führen, lösen manche Chemotherapeutika, wie z. B. Cisplatin, Carboplatin oder Doxorubicin (ggf. zusätzlich zur akuten Übelkeit) erst verzögert einsetzende und bis zu sieben Tage anhaltende Übelkeit und Erbrechen aus (vgl. folgender Abschnitt zum natürlichen Verlauf) [2].

Tabelle 3-1: Klassifizierung verschiedener Zytostatika nach ihrem emetogenen Potential

| Emetogenes Potential | Klasse | Häufigkeit des Erbrechens ¹ | Chemotherapeutikum | |
|---|--------|--|--|---|
| Hoch | 5 | >90 % | Carmustin (>250 mg/m ²) Cisplatin Cyclophosphamid (>1500 mg/m ²) Dacarbazin | Lomustin Mechlorethamin Pentostatin Streptozocin |
| Mittel | 4 | 60-90 % | Carboplatin Carmustin (<250 mg/m ²) Cyclophosphamid (>750-1500 mg/m ²) Cytarabin (>1000 mg/m ²) | Doxorubicin (>60 mg/m ²) Methotrexat (>1000 mg/m ²) Mitoxantron (>15 mg/m ²) Procarbazin (oral) |
| | 3 | 30-60 % | Aldesleukin Cyclophosphamid (<750 mg/m ²) Cyclophosphamid (oral) Doxorubicin (20-60 mg/m ²) Epirubicin (<90 mg/m ²) | Hexamethylmelamin (oral) Idarubicin Ifosfamid Methotrexat (250-1000 mg/m ²) Mitoxantron (<15 mg/m ²) |
| Niedrig | 2 | 10-30 % | Asparaginase Cytarabin (≤100 mg/m ²) Docetaxel Doxorubicin liposomal Etoposid 5-Fluorouracil (<1000 mg/m ²) Gemcitabin | Methotrexat (50-250 mg/m ²) Mitomycin Paclitaxel Teniposid Thiotepa Topotecan |
| Minimal | 1 | <10 % | Androgene Bleomycin Busulfan (oral, <4 mg/kg/Tag) Chlorambucil (oral) 2-Chlorodeoxyadenosin Kortikosteroide Fludarabin Hydroxyurea Mercaptopurin | Methotrexat (<50 mg/m ²) L-Phenylalanin Mustard (oral) Thioguanin (oral) Tretinoin Vinblastin Vincristin Vinorelbin |
| ¹⁾ Ohne effektive antiemetische Prophylaxe Quelle: NCCN-Leitlinie [2], MASCC/ESMO-Leitlinie [15], Jordan et al. 2008 [22], Jordan et al. 2012 [1] | | | | |

Patientenbezogene Risikofaktoren

Neben dem Risiko, das sich aus der Auswahl des verwendeten Chemotherapeutikums ergibt, spielen auch patientenindividuelle Risikofaktoren eine wichtige Rolle im Auftreten der CINV. Faktoren, die das Risiko von Übelkeit und Erbrechen erhöhen, sind hierbei weibliches Geschlecht [23, 24], Alter unter 50 Jahren [25], geringerer Alkoholkonsum [26], Nicht-

raucherstatus, Anfälligkeit für Reiseübelkeit oder Schwangerschaftserbrechen [25, 27, 28] sowie vorangegangene CINV-Erfahrungen [25].

Der letztgenannte Faktor unterstreicht zudem erneut die Notwendigkeit einer effektiven Antiemese-Prävention. Dies gilt umso mehr bei Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko besteht, dass sie während des ersten Chemotherapiezyklus CINV entwickeln könnten.

Natürlicher Verlauf

Phasen der CINV

Der Verlauf bzw. das zeitliche Auftreten von Übelkeit und Erbrechen, die durch Chemotherapie auftreten, wird üblicherweise in die folgenden Phasen aufgeteilt [2, 12]:

- Akute CINV
- Verzögerte CINV
- Durchbruch-CINV
- Antizipatorische CINV
- Refraktäre CINV

Als *akute CINV* werden Übelkeit und Erbrechen bezeichnet, die unmittelbar – d. h. in einem Zeitraum von wenigen Minuten bis Stunden – nach Applikation der Chemotherapie auftreten und üblicherweise innerhalb der ersten 24 Stunden nachlassen. Meist erreicht die Intensität der akuten CINV nach 5-6 Stunden ihren Höhepunkt [2, 12].

Verzögerte CINV ist eine häufige Nebenwirkung beim Einsatz von Chemotherapieschemata, die Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid und/oder Doxorubicin enthalten, ist jedoch nicht nur auf den Einsatz dieser Zytostatika beschränkt. Die verzögerte CINV schließt sich zeitlich an die akute CINV an, d. h. sie beginnt etwa 24 Stunden nach Applikation der Chemotherapie und kann bis zu sieben Tagen anhalten [2, 12].

Der exakte Zeitverlauf der Intensität von Übelkeit und Erbrechen in akuter und verzögerter Phase hängt maßgeblich von den eingesetzten Zytostatika ab (siehe Abbildung 3-3). Cisplatin beispielsweise verursacht eine intensive akute Phase des Erbrechens, der sich eine weniger ausgeprägte – aber dennoch schwächende – verzögerte Phase mit Höhepunkt nach 2-5 Tagen anschließt. Im Gegensatz dazu weisen andere Substanzen wie z. B. Cyclophosphamid oder Carboplatin zwar ein im Vergleich zu Cisplatin geringeres emetogenes Potential am ersten Tag auf, dieses nimmt dafür jedoch erst in der verzögerten Phase langsam ab [29].

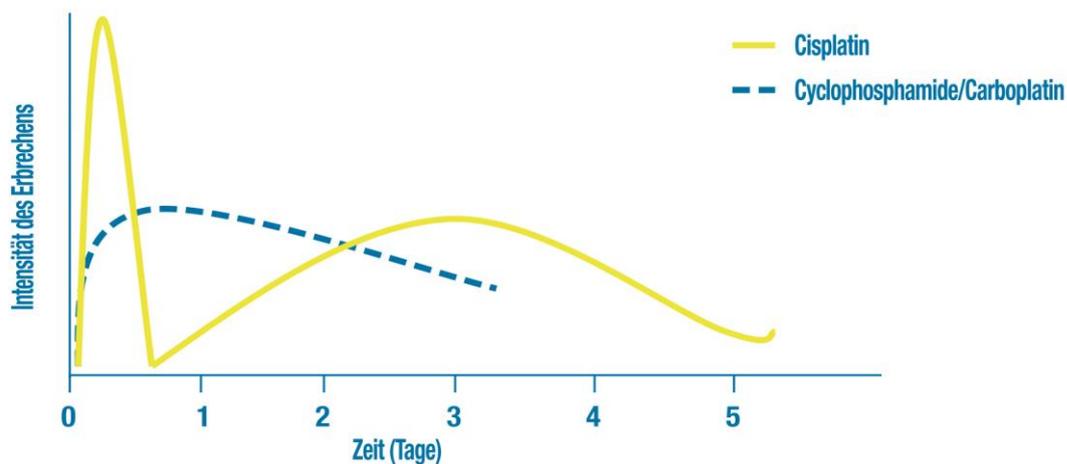


Abbildung 3-3: Zeitlicher Verlauf der CINV-Intensität nach Gabe von Cisplatin und Cyclophosphamid oder Carboplatin

Als *Durchbruch⁴-CINV* wird Erbrechen bezeichnet, das trotz antiemetischer Prophylaxe auftritt bzw. den Einsatz einer antiemetischen Notfallmedikation (Rescue-Medikation) notwendig macht [2].

Unter *antizipatorischer CINV* wiederum versteht man Übelkeit und Erbrechen, die vor Beginn des nächsten Chemotherapiezyklus auftreten. Üblicherweise ist die antizipatorische CINV die Folge eines konditionierten Reflexes als Reaktion auf vorangegangene negative Erfahrungen mit der Chemotherapie, d. h. insbesondere nach Auftreten von Durchbruch-CINV aufgrund ungenügender antiemetischer Prophylaxe [2]. Bei Patienten ohne antiemetische Prophylaxe tritt antizipatorische CINV mit einer Inzidenz von 18-57 % auf, wobei Übelkeit häufiger zu beobachten ist als Erbrechen [30, 31]. Jüngere Patienten sind häufiger von antizipatorischer CINV betroffen als ältere Patienten, was sich darin begründet, dass bei jungen Patienten meist aggressivere Chemotherapieschemen angewandt werden und sie zudem Erbrechen im Allgemeinen weniger gut kontrollieren können als ältere Patienten [25].

Refraktäre CINV schließlich beschreibt das Auftreten von Erbrechen in aufeinanderfolgenden Zyklen nachdem Antiemese-Prophylaxe und/oder Rescue-Medikation in vorangegangenen Chemotherapiezyklen versagt hatten [2]. ***Pathophysiologische Unterscheidung von akuter und verzögerter Phase der CINV***

Die zeitliche Abgrenzung, die zwischen akuter und verzögerter Phase der CINV steht – auch wenn sie vielleicht zeitlich nicht in gleichem Maße exakt sein mag, wie es die gängigen Definitionen implizieren –, zeigt, dass unterschiedliche pathophysiologische Prozesse in den beiden Phasen ablaufen. Die derzeit vorwiegende Meinung hierzu sagt aus, dass die akute Phase der CINV vorwiegend durch im Gastrointestinaltrakt freigesetztes Serotonin vermittelt wird, während Substanz P eine tragende Rolle in der verzögerten Phase einnimmt und insbesondere im Hirnstamm wirksam ist. Gestützt wird diese Hypothese durch die

⁴ Engl. *breakthrough*

retrospektive Auswertung von zwei Phase-II-Studien, die die Wirksamkeit von Ondansetron, Granisetron und Aprepitant in den beiden Phasen der CINV untersuchten [32].

Neuere Studien zeichnen jedoch ein etwas differenziertes Bild der pathophysiologischen Prozesse in der CINV, in denen Serotonin und Substanz P zwar durchaus die dominierenden Faktoren in akuter bzw. verzögerter Phase zu sein scheinen, jedoch nicht exklusiv nur in diesen Phasen sondern im gesamten Zeitverlauf der CINV wichtig zur Vermittlung emetogener Reize sind [33-35].

Wahrnehmung und Wirklichkeit der CINV

Die Bedeutung, die das Auftreten der CINV bei Krebspatienten spielt, wurde 2005 von Sun und Kollegen untersucht [36]. In ihrer Studie baten sie Chemotherapie-erfahrene Krebspatienten die Auswirkung von 27 verschiedenen Nebenwirkungen auf ihren Gesundheitszustand zu beurteilen. Als Ankerpunkte zur Beurteilung dienten die *perfekte Gesundheit*, der *momentane Gesundheitszustand*, die *Remission* und der *Tod*. Hinsichtlich der verschiedenen CINV-Ausprägungen beurteilten die Patienten ihren Gesundheitszustand unter Annahme einer kompletten Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen ähnlich gut wie bei perfekter Gesundheit oder bei einer Remission (vgl. Abbildung 3-4). Bereits die Annahme von moderater verzögerter Übelkeit führte jedoch zu einer deutlich verschlechterten Bewertung des Gesundheitszustands; das Auftreten schlecht kontrollierter akuter und verzögerter CINV wurde sogar als ähnlich belastend für den Gesundheitszustand empfunden wie der Tod.

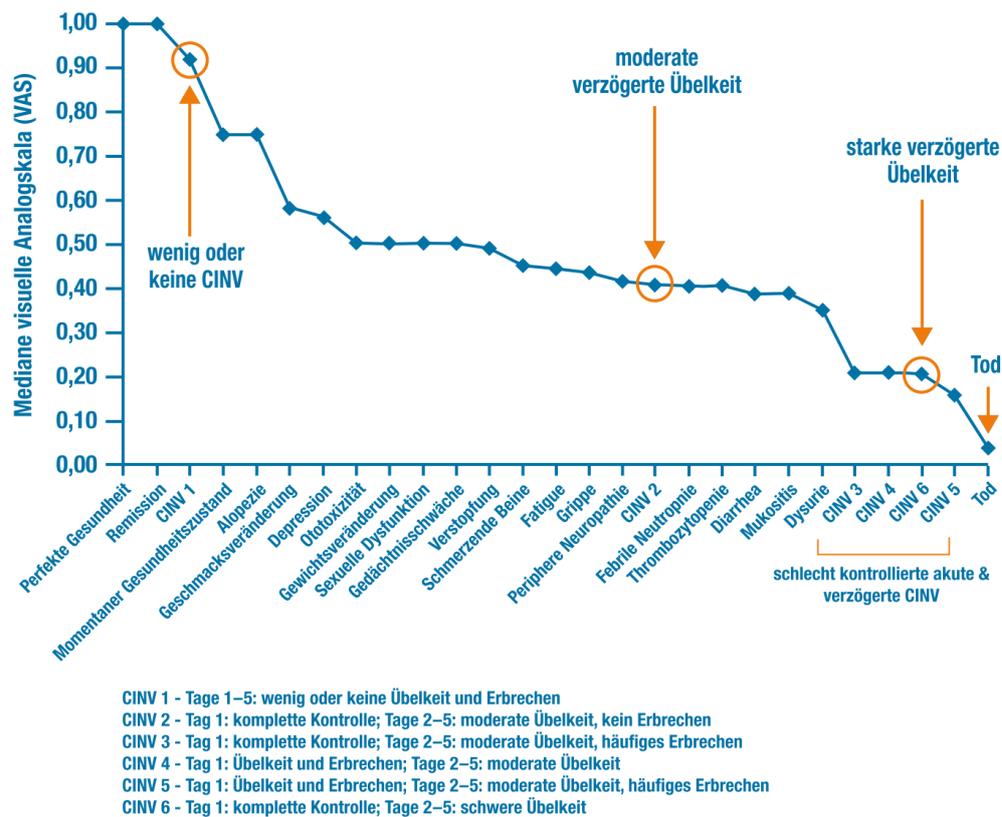


Abbildung 3-4: Bewertung des Einflusses verschiedener Nebenwirkungen der Chemotherapie auf den Gesundheitszustand

Darstellung von 27 typischen Nebenwirkungen der Chemotherapie und ihre Auswirkungen auf das individuelle Empfinden des Gesundheitszustands (geringste Auswirkung: "Perfekte Gesundheit", höchste Auswirkung: "Tod"). Modifiziert nach Sun et al. 2005 [36].

Obwohl die (schlecht kontrollierte) CINV entsprechend der oben aufgeführten Studie also eine große Belastung für Chemotherapie-Patienten darstellt, scheint ihr Auftreten im Laufe der Chemotherapie von Ärzten und Pflegepersonal systematisch unterschätzt zu werden. Darauf deuten Ergebnisse von Grunberg und Kollegen aus 2004 hin, in der die Erwartung von Ärzten und Krankenschwestern vor der Chemotherapie in Bezug auf die Inzidenz akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen mit der tatsächlichen Rate verglichen wurde, mit der diese Ereignisse bei Krebspatienten trotz zum Zeitpunkt der Studie leitlinien-konformer Antiemese-Prophylaxe auftraten (vgl. Abbildung 3-5) [19]. Während Ärzte und Pflegepersonal die Inzidenz akuten Erbrechens nach moderat emetogener Chemotherapie zwar durchaus korrekt einschätzten, wurden die Inzidenzen der akuten Übelkeit und des verzögerten Erbrechens um jeweils 13 Prozentpunkte unterschätzt, bei der Inzidenz der verzögerten Übelkeit erfolgte sogar eine Unterschätzung um 28 Prozentpunkte.

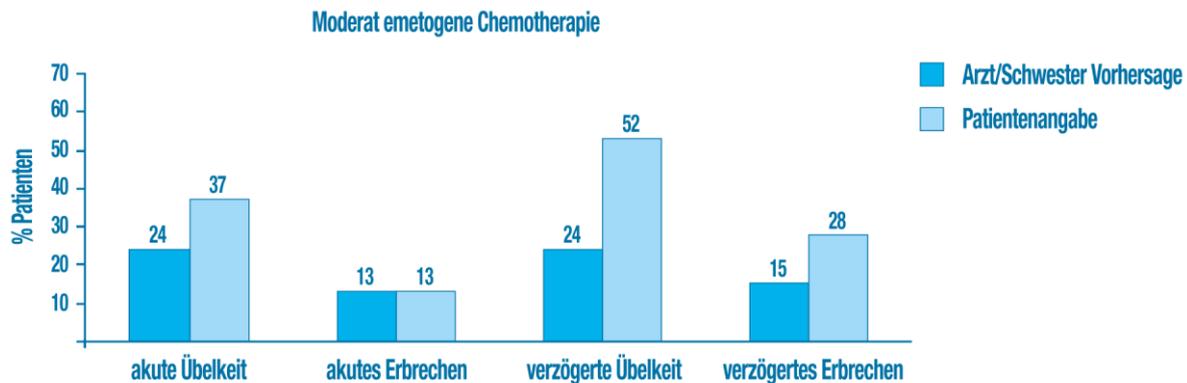


Abbildung 3-5: Wahrnehmung und Wirklichkeit: Von Ärzten/Pflegepersonal erwartetes und tatsächlich eingetretenes Maß an Übelkeit und Erbrechen nach moderat emetogener Chemotherapie
Eigene Darstellung nach Daten aus Grunberg et al. 2004 [19]

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß Fachinformation von Akynzeo® [37] ist das Anwendungsgebiet der Fixdosiskombination von Netupitant und Palonosetron wie folgt definiert:

- Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen, die mit moderat emetogener Chemotherapie (MEC) assoziiert sind (Anwendungsgebiet A)
- Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen, die mit Cisplatin basierter, hoch emetogener Chemotherapie (HEC) assoziiert sind (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.

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

Die Zielpopulation in Anwendungsgebiet A wird daher folgendermaßen definiert:

„Erwachsene Patienten, die zur Prävention von MEC assoziierter akuter und verzögerter CINV mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden“

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

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 [38], die in besonders schweren Fällen zur Beeinträchtigung von Herz, Nieren und Lunge und damit zu ventrikulären Arrhythmien führen können. Darüber hinaus können Spasmen und Krämpfe der Muskulatur sowie Muskelzucken auftreten. Zu den neurologischen Komplikationen zählen neben Parästhesien und Unruhe auch Müdigkeit, Benommenheit, Antriebslosigkeit und Verwirrung [38]. Die Mangelernährung, die als Folge der gastrointestinalen Läsionen und des starken Chemotherapie-induzierten Erbrechens auftreten kann, reduziert zudem die Lebenserwartung des Patienten.

Die CINV führt jedoch nicht ausschließlich nur zu einer körperlichen Symptomatik, sondern hat auch wie bereits in Abschnitt 3.2.1 ("Wahrnehmung und Wirklichkeit der CINV") beschrieben einen starken negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Abgesehen davon kann das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen zudem zum Abbruch bzw. zur zukünftigen Ablehnung potentiell kurativer Therapien samt der damit verbundenen gesundheitlichen Einschränkungen und finanziellen Belastung der Folgebehandlung führen.

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 – hier insbesondere durch die Einführung der 5-HT₃- und der NK1-Rezeptorantagonisten – erreicht wurden, sind jedoch immer noch sehr viele Chemotherapiepatienten von CINV betroffen. Untersuchungen von Cohen und Grunberg zeigen, dass trotz präventiver Antiemetotherapie immer noch etwa 50 % aller Patienten, die hoch oder moderat emetogene Chemotherapie erhalten, an Übelkeit und/oder Erbrechen während der Chemotherapie leiden (vgl. Tabelle 3-2) [19, 39].

Tabelle 3-2: Anteil an Patienten nach Auftreten von akuter und/oder verzögerter CINV

| Patientengruppe Ereignis | Anteil an Patienten in Kombination (akut, verzögert) ¹ | | | |
|---|---|--------|--------|--------|
| | (+,-) | (-,+) | (+,+) | (-,-) |
| Alle Patienten | | | | |
| Übelkeit | 5,5 % | 23,8 % | 30,3 % | 40,3 % |
| Erbrechen | 3,9 % | 23,2 % | 9,2 % | 63,7 % |
| HEC-Patienten | | | | |
| Übelkeit | 6,4 % | 33,3 % | 27,0 % | 33,3 % |
| Erbrechen | 0,0 % | 37,9 % | 12,1 % | 50,0 % |
| MEC-Patienten | | | | |
| Übelkeit | 5,3 % | 21,2 % | 31,3 % | 42,3 % |
| Erbrechen | 4,9 % | 19,5 % | 8,4 % | 67,3 % |
| ¹) Die Angabe beschreibt den Anteil der Patienten bei denen das Ereignis nur in der akuten Phase (+,-), nur in der verzögerten Phase (-,+), sowohl in der akuten als auch in der verzögerten Phase (+,+) oder in keiner der Phasen (-,-) aufgetreten war. Modifiziert nach Grunberg et al. 2004 [19]. HEC - hoch emetogene Chemotherapie, MEC - moderat emetogene Chemotherapie | | | | |

Während Erbrechen in der akuten Phase durch die gegenwärtige Antiemeteseprophylaxe bereits sehr gut kontrolliert werden kann – nur etwa 13 % der Patienten in der Studie von Grunberg et al. 2004 litten in den ersten 24 Stunden der Behandlung unter Erbrechen –, stellt die Kontrolle der Übelkeit, insbesondere in der verzögerten Phase, einen großen bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf in der Indikation von NEPA dar. Hier waren in der genannten Studie ca. 60 % der Patienten während der Chemotherapie von Übelkeit betroffen, ein Großteil davon in der verzögerten Phase (23,8 % nur in der verzögerten Phase und 30,3 % in der akuten und der verzögerten Phase) [19]. Eine Limitation der Studie von Grunberg und Kollegen stellt die Tatsache dar, dass die Daten zu einer Zeit erhoben wurden, als NK1-Rezeptorantagonisten noch nicht bzw. gerade erst zugelassen waren und somit keinen bedeutenden Einfluss auf die Studiendaten hatten. Jedoch zeigen auch neuere Studien, dass auch heute noch etwa 47 % der Patienten trotz leitliniengerechter Behandlung mit einer Kombination aus 5-HT₃-Rezeptorantagonist, NK1-Rezeptorantagonist und Dexamethason an Übelkeit als Folge einer Chemotherapiebehandlung leiden [40].

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 aus Netupitant und Palonosetron hervorragende Voraussetzungen, um diesen bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf zu erfüllen. Aufgrund der unterschiedlichen Abbauege 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.

Die Behandlung der CINV wird im klinischen Alltag zudem limitiert durch die unzureichende Anwendung der aktuellen, durch medizinische Evidenz gestützten Leitlinien. So konnte eine 2012 durch Hatoum et al. veröffentlichte Studie zeigen, dass lediglich nur etwa 20 % von 1.700 mit Cisplatin behandelten Lungenkrebspatienten mit der eigentlich von aktuellen Leitlinien empfohlenen Dreifachkombination aus 5-HT₃-Rezeptorantagonist, NK1-Rezeptorantagonist und Dexamethason behandelt werden [41]. Ebenso haben in einer weiteren Untersuchung nur etwa ein Viertel der befragten Onkologen angegeben, dass sie in der akuten Phase der CINV nach HEC mit der Dreifachkombination behandeln würden [42]. Eine Befragung des Pan European Emesis Registry (PEER) ergab sogar, dass sich lediglich etwa 10 % der Onkologen sowohl in der akuten als auch der verzögerten Phase der CINV nach HEC an die entsprechenden Empfehlungen der europäischen MASCC/ESMO-Leitlinien hielten [43].

Die Bedeutung einer solchen leitliniengerechten Antiemese-Prävention konnte in einer kürzlich veröffentlichten Studie nachgewiesen werden, in der gezeigt wurde, dass das absolute Risiko für CINV bei leitliniengerechter Prävention um ca. 9 % niedriger war als bei nicht leitliniengerechter Antiemese-Prävention (Adjustiertes Odds Ratio [95 % KI]: 1,31 [1,07; 1,69]) [40].

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 die Therapieadhärenz der Patienten sowie die bisher suboptimale Adhärenz der behandelnden Ärzte an die Empfehlungen der gültigen Leitlinien verbessern wird. Die Anwendung der Fixdosiskombination aus Netupitant und Palonosetron 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Laut Fachinformation von Akynzeo[®] ist die Fixdosiskombination aus Netupitant und Palonosetron zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit moderat oder hoch emetogener Chemotherapie zugelassen [37]. Im Fokus der Anwendung von NEPA steht folglich die Prävention negativer Begleiterscheinungen der Chemotherapie und nicht etwa die kurative Behandlung der zugrundeliegenden Krebserkrankung. Während jedoch die

jährliche Inzidenz verschiedener Krebsentitäten in Deutschland anhand verschiedener Datenquellen sehr gut nachvollzogen werden kann – laut dem Krebsregister der Gesellschaft für epidemiologische Krebsregister in Deutschland (GEKID) lag die Gesamtinzidenz aller Krebsentitäten im Jahr 2011 z. B. bei ca. 483.000 Patienten [44] –, ist eine Abschätzung der Inzidenz emetogener Chemotherapien aus Registern nicht oder höchstens indirekt möglich.

Zur Bestimmung der Zielpopulation von NEPA wurden daher für dieses Dossier zwei Ansätze gewählt, die auf der theoretischen und indirekten Ableitung der Zahlen entweder aus den Inzidenzzahlen verschiedener Krebsentitäten im GEKID-Register oder aus ambulanten und stationären Verordnungen bereits zugelassener Arzneimittel zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen aufgrund emetogener Chemotherapie basieren.

Aufgrund der getroffenen Annahmen sind beide Ansätze natürlicherweise durch sehr große Unsicherheiten geprägt, führen letztlich jedoch zu Abschätzungen in der gleichen Größenordnung. Es ist daher davon auszugehen, dass eine aus beiden Größen gebildete Spanne eine ausreichende Abschätzung der tatsächlichen Zielpopulation ermöglicht. Zudem scheint nach Auffassung von RIEMSER keine Methode zu existieren, die eine genauere und/oder verlässlichere Abschätzung der Zielpopulation ermöglicht.

Die folgenden Abschnitte beschreiben detailliert die Abschätzung der Größe der Zielpopulation über die beiden genannten Ansätze. Unter Inzidenz der Chemotherapie werden hierbei sämtliche in einem Jahr begonnenen Chemotherapien (auf Patientenbasis) verstanden. Dies bedeutet auch, dass ein Patient, der in einem Jahr zwei Chemotherapiebehandlungen begonnen hat – also z. B. nach einem Rezidiv eine zweite Chemotherapiebehandlung erhält –, so gezählt wird, als ob zwei Patienten jeweils eine Chemotherapie begonnen hätten.

Im Zusammenhang mit der Bestimmung der Inzidenz in Anwendungsgebiet B (HEC) wird hierbei 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.

Alle berichteten Zahlen sind gerundet angegeben. Eigene Berechnungen wurden jedoch ohne Rundung der Zwischenergebnisse durchgeführt.

3.2.3.1 Abschätzung anhand der Fallzahlen verschiedener Krebserkrankungen aus dem Register der GEKID

Eine erste Abschätzung der Größe der Zielpopulation von NEPA erfolgt anhand einer indirekten und theoretischen Bestimmung aus den jährlichen Inzidenzen der im Register der GEKID erfassten Krebsarten für das Jahr 2011 [45].

Grundlage des Krebsregisters der GEKID bilden die in den einzelnen epidemiologischen Krebsregistern der Bundesländer erfassten Krebsinzidenzen für das jeweilige Berichtsjahr [46]. Für die Hochrechnung der deutschlandweiten Inzidenz werden derzeit jedoch nicht die Daten aller am GEKID beteiligten Landesregister, sondern nur einiger ausgewählter Register

herangezogen, deren Daten zu einem gemeinsamen Datenpool zusammengeführt werden [46]. Der aktuelle Pool deckt hierbei eine Bevölkerung von 37,9 Millionen Einwohnern ab, d. h. 46% der deutschen Gesamtbevölkerung [46]. Es ist daher von einer hinreichenden Repräsentativität für Deutschland auszugehen.

Das konkrete Vorgehen zur Bestimmung der Zielpopulation anhand der GEKID-Daten ist nachfolgend am Beispiel der ICD-10-Diagnose C33-34 Lungenkrebs dargestellt (vgl. Tabelle 3-3). In einem ersten Schritt wurde zunächst die hochgerechnete Inzidenz der jeweiligen Krebsentität in Deutschland für das Jahr 2011 aus dem GEKID-Atlas bestimmt (<http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Inzidenz/atlas.html>). Für Lungenkrebs betrug die Inzidenz hierbei 49.023 Patienten. Im nächsten Schritt wurde dann anhand verschiedener, entitätsspezifischer Quellen⁵ aus der Gesamtinzidenz der Entität der Anteil der Patienten bestimmt, die eine (erste) Chemotherapie erhielten (Lungenkrebs: 59% oder 28.924 Patienten), die keine Chemotherapie erhielten (31% oder 15.197 Patienten) oder die ohne Chemotherapie verstarben (10% oder 4.902 Patienten). Da bei einem gewissen Anteil der Patienten die Krebserkrankung trotz durchgeführter Chemotherapiebehandlung erneut auftritt und dadurch weitere Behandlungen nötig macht, wurde weiterhin aus den gleichen Daten der Anteil der Patienten abgeschätzt, die im gleichen Zeitraum aufgrund des Rezidivs eine Folge-Chemotherapie erhielten (Lungenkrebs: 44% oder 21.570 Patienten). Hierbei handelt es sich jedoch um eine Ersatzabschätzung, da der Großteil dieser Patienten sicherlich schon in den Vorjahren diagnostiziert wurde und daher in dieser Erfassung streng genommen nicht mehr auftaucht. Da NEPA sowohl zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach hoch als auch nach moderat emetogener Chemotherapie zugelassen ist, wurde der Anteil der Patienten mit Chemotherapie schließlich nach Emetogenität der eingesetzten Chemotherapie differenziert. Zu beachten ist hierbei, dass es bei der Durchführung weiterer Chemotherapien sinnvoll sein kann, ein zur ursprünglichen Therapie abweichendes Chemotherapieschema mit möglicherweise unterschiedlicher Emetogenität anzuwenden (Lungenkrebs, erste Chemotherapie: 70% HEC, 30% MEC, 0% LEC; folgende Chemotherapien: 20% HEC, 60% MEC, 20% LEC). Die Differenzierung nach Emetogenität wurde daher getrennt für Patienten mit erster Chemotherapie und Patienten mit mehr als einer Chemotherapie durchgeführt.

⁵ Verwendete Quellen waren insbesondere anerkannte Therapieleitlinien in den einzelnen Indikationen. Alle zur Abschätzung herangezogenen Quellen sind sortiert nach Krebsentität in der Dokumentation der Analyse aufgeführt [45].

Tabelle 3-3: Ableitung der Anzahl der Patienten mit hoch, moderat oder niedrig emetogener Chemotherapie aus den Registerdaten der GEKID am Beispiel von C33-34 Lungenkrebs

| | Anteil und Anzahl Patienten | | | |
|--|------------------------------------|--|------------------------------------|--|
| Patienten mit Lungenkrebs (ICD-10: C33-34) | 49.023 | | | |
| | Patienten ohne Chemotherapie | Verstorbene Patienten ohne Chemotherapie | Patienten mit erster Chemotherapie | Patienten mit Folge-Chemotherapie ¹ |
| | 31 % | 10 % | 59 % | 44 % |
| | 15.197 | 4.902 | 28.924 | 21.570 |
| Aufteilung der Patienten nach Emetogenität der Chemotherapie | HEC | 70 % | 20 % | |
| | | 20.246 | 4.314 | |
| | MEC | 30 % | 60 % | |
| | | 8.677 | 12.942 | |
| | LEC | 0 % | 20 % | |
| | | - | 4.314 | |
| ¹) Es werden <u>nur</u> die Folge-Chemotherapien in dieser Spalte erfasst. Siehe auch Ausführungen im Text. Quelle: Eigene Berechnungen auf Basis von GEKID-Daten und weiterer Quellen [45] | | | | |

Die Summe der Anzahl der Patienten mit hoch, moderat bzw. niedrig emetogener Chemotherapie über alle Krebsentitäten ist schließlich in Tabelle 3-4 dargestellt. Hierzu wurden zunächst die für die einzelnen Entitäten bestimmten Inzidenzen für HEC, MEC bzw. LEC bei Patienten mit erster Chemotherapie bzw. bei Patienten mit Folge-Chemotherapie aufaddiert. Die Gesamtanzahl der Patienten mit emetogener Chemotherapie (differenziert nach Chemotherapie) ergibt sich dann durch die Addition der Anzahl der Patienten mit erster Chemotherapie und der Anzahl der Patienten mit Folge-Chemotherapie.

Zu beachten ist hierbei, dass Patienten mit Folge-Chemotherapie zwingend auch eine erste Chemotherapie erhalten haben mussten. Sie werden daher in dieser Betrachtung genau genommen doppelt gezählt; die in Tabelle 3-4 aufgeführte Gesamtzahl der Patienten mit Chemotherapie stellt also eigentlich gar keine Patientenzahl, sondern eine Gesamtzahl 2011 durchgeführter Chemotherapien dar. Da die Anzahl durchgeführter Chemotherapien jedoch auch entscheidend für die Bestimmung der Jahrestherapiekosten von zu bewertendem Arzneimittel und zweckmäßiger Vergleichstherapie ist (und damit auch für die Bestimmung der Zielpopulation), wird auf eine entsprechende Differenzierung verzichtet.

Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten mit hoch, moderat bzw. niedrig emetogener Chemotherapie im Jahr 2011 auf Basis der Fallzahlen des GEKID-Registers

| | HEC | MEC | LEC | Gesamt |
|--|----------------|----------------|------------|---------------|
| Patienten mit erster Chemotherapie | 97.064 | 90.553 | 50.788 | 238.404 |
| Patienten mit mehr als einer Chemotherapie | 40.185 | 40.673 | 30.340 | 111.197 |
| Gesamtanzahl Patienten mit Chemotherapie | 137.249 | 131.225 | 81.127 | 349.602 |
| GKV-Patienten mit Chemotherapie | 119.157 | 113.927 | 70.433 | 303.518 |
| Quelle: Eigene Berechnungen [45] | | | | |

Insgesamt ergibt sich also auf Grundlage der GEKID-Daten im Jahr 2011 eine Gesamtzahl von ca. 137.000 Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie und von ca. 131.000 Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie. Bezogen auf die GKV-Population entspricht dies einer Gesamtzahl von ca. 119.000 Patienten (HEC) bzw. 114.000 Patienten (MEC).⁶

Die vorliegende Abschätzung der Zielpopulation anhand der GEKID-Fallzahlen ist durch verschiedene Unsicherheiten geprägt, die die Ergebnissicherheit der Analyse möglicherweise einschränken könnten. Zunächst einmal ist die vorliegende Analyse natürlicherweise den gleichen Limitationen unterworfen wie die zugrundeliegende Datenquelle. Hierzu gehört insbesondere, dass im GEKID-Register aus über 100 möglichen Einzelerkrankungen nur eine bestimmte Auswahl an Tumorentitäten berichtet wird, und zwar solche, die auch von den meisten Landeskrebsregistern in ihrer Routineberichterstattung verwendet werden [46]. Die GEKID macht keine nähere Angabe dazu, welcher Anteil krebserkrankter Patienten durch diese Auswahl abgedeckt wird. Es ist aber davon auszugehen, dass es sich bei den ausgewählten Krebsarten um solche handelt, die eine große Bedeutung in der deutschen Gesundheitsversorgung spielen, d.h. die voraussichtlich bei einer größeren Anzahl an Patienten auftreten. Weiterhin erreichen zwar die meisten der beteiligten Krebsregister eine hohe Vollzähligkeit der Krebsregistrierung von etwa 90 %, manche zeichnen sich jedoch

⁶ Da im Krebsregister der GEKID sowohl gesetzlich als auch privat versicherte Krebspatienten registriert werden, müssen zur Bestimmung der Zielpopulation in der GKV die Inzidenzen um die privat versicherten Patienten bereinigt werden. Hierzu wird zunächst für 2011 der Anteil der GKV-Patienten an der Gesamtbevölkerung bestimmt ($69.637.000 \div 80.209.997 = 0,87$ [47, 48]) und dann mit den jeweiligen Inzidenzen multipliziert (HEC: $137.249 \cdot 0,87 = 119.157$; MEC: $131.225 \cdot 0,87 = 113.927$). (Die Werte wurden dem ungerundeten Excel-Modell entnommen [45])

durch niedrigere Werte aus oder tragen bisher noch überhaupt nicht zum GEKID-Register bei [46].⁷

Nicht berücksichtigt in der Analyse ist zudem der Anteil von Kindern und Jugendlichen, deren Behandlung gemäß der Zulassung von NEPA bisher nicht erlaubt ist [37]. Eine Bereinigung der Fallzahlen um diese Bevölkerungsgruppe ist jedoch aufgrund des geringen Anteils an der Gesamtinzidenz von 0,5 %⁸ nicht notwendig.

Weiterhin beruht die Bestimmung der Patienten mit erster oder mit Folge-Chemotherapie sowie die Differenzierung der Chemotherapie nach Emetogenität in den einzelnen Krebsentitäten auf Annahmen und Abschätzungen, die aus verschiedenen Quellen, insbesondere Behandlungsleitlinien entwickelt wurden. Zur Identifikation relevanter Quellen wurden hierbei jeweils unsystematische Literaturrecherchen durchgeführt; Unsicherheiten aufgrund einer unvollständigen Quellenlage sind somit möglich. Andererseits wurde die Durchführung systematischer Literaturrecherchen für jede einzelne im GEKID registrierte Krebserkrankung als nicht praktikabel angesehen.

Eine große Unsicherheit besteht weiterhin darin, dass viele der Annahmen zu durchgeführten Chemotherapieschemata (d.h. indirekt zur Aufteilung der Patienten nach Emetogenität der Chemotherapie) und zu Rezidiv-Raten in den einzelnen Entitäten die Kenntnis des Anteils der verschiedenen Tumorstadien voraussetzen. Belastbare Zahlen hierzu liegen jedoch nur im Krebsregister Halle und auch hier nur zu wenigen Krebsentitäten vor. Für die übrigen Entitäten musste der Anteil etwaiger Tumorstadien geschätzt werden.

Die Ableitung der Zielpopulation auf Basis der Fallzahlen des GEKID-Krebsregisters kann somit nur als Schätzung der tatsächlichen Situation angesehen werden und ist, wie eingangs erwähnt, von einer hohen Unsicherheit geprägt.

3.2.3.2 Abschätzung anhand von Verordnungsdaten der Antiemetika im ambulanten und stationären Bereich

Um eine exaktere Abschätzung der Inzidenz von hoch und moderat emetogener Chemotherapie zu ermöglichen, wurde zusätzlich zu dem im vorherigen Abschnitt 3.2.3.1 beschriebenen Ansatz eine Bestimmung der Inzidenzen anhand aktueller Verordnungsdaten antiemetischer Arzneimittel vorgenommen.

Hierzu wurde die Verordnung von Arzneimitteln ausgewertet, deren Wirkstoffe für die Prävention von Übelkeit und Erbrechen aufgrund von hoch und/oder moderat emetogener Chemotherapie zugelassen sind. Üblicherweise werden zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie jedoch Zwei- oder Dreifachkombinationen eingesetzt, die

⁷ Die Daten des baden-württembergischen Krebsregisters werden bisher noch nicht als ausreichend stabil angesehen.

⁸ Von insgesamt 483.478 registrierten Krebsfällen (261.569 männlich, 221.909 weiblich) im Jahr 2011, waren 2.444 Fälle (1.331 männlich, 1.113 weiblich) Kinder und Jugendliche im Alter 0-19 Jahre [49].

Wirkstoffe aus den Wirkstoffklassen der 5-HT₃- und der NK1-Rezeptorantagonisten sowie Dexamethason enthalten. Innerhalb der ausgewerteten Datenquellen ist es jedoch nicht möglich, patientenindividuell nachzuvollziehen, welche Wirkstoffkombination verordnet wurde. Da die Antiemese-Prävention nach hoch und moderat emetogener Chemotherapie jedoch in aller Regel die Verwendung eines 5-HT₃-Rezeptorantagonisten mit einschließt [2, 5, 15, 50], ist die näherungsweise Bestimmung der entsprechenden Inzidenz anhand der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten (mit entsprechender Zulassung) als Leitsubstanzen möglich. Die Verwendung der NK1-Rezeptorantagonisten als Leitsubstanz ist wiederum nicht möglich, da sie nicht regelhaft als Teil antiemetischer Schemata Anwendung finden. Weiterhin ist die Anwendung der NK1-Rezeptorantagonisten laut Fachinformation ausschließlich in Kombination mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und einem Kortikosteroid zugelassen [51, 52], so dass die Auswertung der NK1-Rezeptorantagonisten keine über die Auswertung der Setrone hinausgehenden Informationen liefern kann.

Im Einzelnen wurden hierzu die Verordnungen der Wirkstoffe Palonosetron (Aloxi[®] [53, 54]), Ondansetron (z. B. Zofran[®] [55]), Granisetron (z. B. Kevatril[®] [56, 57]) und Tropisetron (z. B. Navoban[®] [58]) ausgewertet. Dolasetron wird als Leitsubstanz nicht berücksichtigt, da es in Europa nicht mehr zugelassen ist (vgl. Fußnote 2) und für die zurückliegenden Jahre auch keine Verordnungsdaten mehr vorliegen. Als Datengrundlage dienen die Datenbanken Nationale Verordnungsinformation (NVI) von Insight Health für Verordnungen im ambulanten Bereich und GPI[®] Krankenhaus-Index (DKM[®]) von IMS Health für Verordnungen im Klinik-Bereich [59, 60]. Das Vorgehen zur Bestimmung der Inzidenz wird nachfolgend für die beiden Datenbanken getrennt beschrieben.

Verordnungen im ambulanten Bereich

Die Abschätzung der Inzidenz der emetogenen Chemotherapie aus Verordnungsdaten im ambulanten Bereich erfolgte auf Basis der von Insight Health erstellten Datenbank Nationale Verordnungsinformation (NVI). In dieser Datenbank werden anonymisierte Rezepte von GKV-Patienten bundesweit auf monatlicher Basis erfasst, die über die Apothekenrechenzentren abgerechnet wurden [59]. Grundlage der Datenbank sind ca. 55 % aller Verordnungen in der GKV, die anschließend auf die Grundgesamtheit hochgerechnet werden. Im NVI stehen die Angaben zum Verbrauch sowohl auf Packungsebene als auch als Standardeinheit zur Verfügung. Für dieses Dossier wurde die Standardeinheit als Ausgabeformat gewählt, da auf diese Weise eine Summenbildung mit den Verordnungsdaten im stationären Bereich möglich ist. Eine Standardeinheit entspricht hierbei der kleinsten Anwendungseinheit, also z.B. 1 Tablette, 1 Ampulle, usw.

Zunächst wurden aus der Datenbank die Anzahl der abgerechneten Verordnungen der Leitsubstanzen im Jahr 2014 (als Standardeinheiten) extrahiert und daraus die Anzahl der theoretischen abgedeckten Chemotherapiezyklen, in denen der jeweilige Wirkstoff angewendet wurde, abgeleitet. Aufgrund der unterschiedlichen Formulierungen, der unterschiedlichen Dosierungen und der teilweise unterschiedlichen Anwendungsgebiete war in manchen Fällen keine direkte Umrechnung der Anzahl der Zyklen aus der

Verordnungsmenge möglich. Um die Anzahl der Zyklen entsprechend korrigieren zu können, wurden folgende Grundannahmen je Wirkstoff getroffen:

Palonosetron

Laut den entsprechenden Fachinformationen sind sowohl Palonosetron oral als auch Palonosetron i. v. zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie (CINV), nicht aber nach Radiotherapie (*radiotherapy induced nausea and vomiting*, RINV) oder nach Operation (*postoperative nausea and vomiting*, PONV) zugelassen [53, 54]. Beide Formulierungen werden gleichermaßen einmal je Chemotherapiezyklus angewendet, die Anzahl der Zyklen entspricht daher der verordneten und abgerechneten Menge von Palonosetron (102.143 Zyklen mit Palonosetron, siehe Tabelle 3-5).

Palonosetron ist im Unterschied zu den übrigen Setronen jedoch nicht zur Behandlung von CINV nach niedrig emetogener Chemotherapie (*low emetogenic chemotherapy*, LEC) zugelassen. Dies wurde in der abschließenden Berechnung der Anteile von HEC, MEC und LEC insofern berücksichtigt, dass die verordneten Einheiten von Palonosetron nur auf HEC und MEC und nicht auf LEC verteilt wurden.

Ondansetron

Zur Prävention von CINV kann laut Fachinformation von Ondansetron sowohl die orale als auch die intravenöse Formulierung angewendet werden [55]. Zusätzlich ist Ondansetron in allen Dosierungen zur Prävention von RINV, sowie als 8 mg-Filmtablette und als 4 mg/2 ml-Injektionslösung zur Prävention von PONV zugelassen. Tatsächlich ist es im Praxisalltag jedoch so, dass die Behandlung von CINV üblicherweise mit der intravenösen Formulierung und in einer Dosierung von 8 mg begonnen wird, während die orale Formulierung meist zur Weiterführung der CINV-Prävention eingesetzt wird. Die intravenöse Formulierung wird i. d. R. deswegen bevorzugt, weil durch die parallele intravenöse Gabe von Chemotherapie und Antiemese-Therapie die Handhabung deutlich vereinfacht wird. Zudem bestehen seitens der durchführenden Ärzte Befürchtungen, dass sich die Therapieadhärenz bei Anwendung der mehrfachen, oralen Therapie deutlich verschlechtert.

Zur Prävention von PONV und RINV kommt darüber hinaus vornehmlich die niedriger dosierte intravenöse Formulierung von Ondansetron zum Einsatz.

Um eine Überdeckung der Verordnungen aufgrund der mehrfachen Anwendung des Wirkstoffs in einem Zyklus und damit eine Überschätzung der Inzidenz zu vermeiden, wird daher die Bestimmung der Anzahl der Zyklen unter der Annahme durchgeführt, dass jede Chemotherapie mit Ondansetron in der intravenösen Formulierung und in einer Dosierung von 8 mg begonnen wird. Durch diese Annahme werden gleichzeitig auch Verordnungen im Bereich von PONV und RINV ausgeschlossen, da für diese meist die niedrigere Dosierung von 4 mg eingesetzt wird.

Die Anzahl der Zyklen entspricht im verwendeten Modell daher der Anzahl der Verordnungen von 8 mg Ondansetron i. v. (271.413 Zyklen mit 8 mg Ondansetron i. v., siehe Tabelle 3-5).

Granisetron

Granisetron ist laut Fachinformation ebenfalls sowohl in der oralen als auch in der intravenösen Formulierung zur Prävention von CINV zugelassen [56, 57]. Ebenso besitzt Granisetron eine Zulassung zur Prävention von RINV als auch - in der intravenösen Formulierung bis zu einer maximalen Dosierung von 3 mg - zur Prävention von PONV. Auch hier ist es jedoch so, dass die Behandlung von CINV mit Granisetron i. d. R. mit der intravenösen Formulierung und in einer Dosierung von 3 mg begonnen und anschließend mit der oralen Formulierung fortgeführt wird. Ebenso kommen für die Prävention von PONV und RINV auch hier vornehmlich die niedrigeren Dosierungen der intravenösen Formulierung zum Einsatz.

Folglich wird auch bei Granisetron nur die intravenöse Formulierung in der höchsten Dosierung von 3 mg berücksichtigt, um eine Überschätzung der Inzidenz aufgrund der Mehrfachanwendung während eines Zyklus und durch die gleichzeitige Zulassung zur Prävention von PONV und RINV zu vermeiden.

Die Anzahl der Zyklen entspricht daher der Anzahl der Verordnungen von 3 mg Granisetron i. v. (151.851 Zyklen mit 3 mg Granisetron i. v., siehe Tabelle 3-5).

Tropisetron

Laut Fachinformation wird die Behandlung mit Tropisetron initial mit einer intravenösen Gabe von 5 mg begonnen und anschließend mit der oralen Formulierung fortgesetzt [58]. Die Anzahl der Zyklen entspricht daher der Anzahl der verordneten Menge von Tropisetron i. v. (248 Zyklen mit Tropisetron, siehe Tabelle 3-5).

Um aus der Anzahl der Zyklen, in denen die definierten Leitsubstanzen angewendet wurden, die Anzahl der Patienten mit emetogener Chemotherapie zu bestimmen, wurde die Anzahl der Zyklen durch die durchschnittliche Zahl der Zyklen je Chemotherapie geteilt. Grundlage der Durchschnittsberechnung war die von RIEMSER ermittelte Anzahl der Chemotherapiezyklen in den einzelnen Krebsentitäten des GEKID-Registers, die zudem nach Anzahl der Fälle je Krebsentität gewichtet wurden [45]. Ergebnis dieser Berechnung war eine durchschnittliche gewichtete Zyklen-Zahl von 4,75.

Die Inzidenz emetogener Chemotherapie ergab sich folglich durch die Division der Anzahl der Zyklen durch 4,75 (siehe Tabelle 3-5). Da die NVI-Datenbank ausschließlich auf GKV-Patienten beruht, ist eine Bereinigung der Inzidenz um die PKV-Patienten nicht notwendig, die Anzahl spiegelt direkt die Inzidenz im ambulanten Bereich der GKV-Zielpopulation wieder. Im Jahr 2014 (Stand: Januar 2015) betrug die Gesamtzahl der GKV-Patienten mit emetogener Chemotherapie im ambulanten Bereich folglich ca. 113.000 Patienten.

Tabelle 3-5: Ableitung der Inzidenz emetogener Chemotherapie aus den Verordnungsdaten im ambulanten Bereich (nach NVI, nur GKV-Patienten)

| | Anzahl Zyklen gesamt im Jahr 2014 (Stand: Januar 2015) | Anzahl Patienten mit emetogener Chemotherapie im Jahr 2014¹ |
|--------------------------|---|---|
| Palonosetron | 112.271 | 23.636 |
| Ondansetron ² | 271.413 | 57.140 |
| Granisetron ² | 151.851 | 31.969 |
| Tropisetron ³ | 248 | 52 |
| Gesamt | 535.783 | 112.796 |

¹) Die jährliche Inzidenz der emetogenen Chemotherapie ergibt sich aus der Gesamtzahl der Zyklen im Jahr 2014 dividiert durch die durchschnittliche Anzahl an Zyklen je chemotherapeutischer Behandlung (4,75 Zyklen; gewichtet nach Fallzahlen der Krebsentitäten aus GEKID-Register [45]).

²) Um Überdeckungen der Verordnungen aufgrund der mehrfachen Anwendung der Wirkstoffe sowie aufgrund von Verordnungen im Bereich Radiotherapie-induzierter oder post-operativer Übelkeit und Erbrechen auszuschließen, wurden nur die intravenösen Formulierungen in einer Dosierung von 8 mg (Ondansetron) bzw. 3 mg (Granisetron) berücksichtigt.

³) Laut Fachinformation erfolgt die Behandlung initial ausschließlich mit Tropisetron i. v. Die Verordnungen von Tropisetron oral sind daher für die Bestimmung der Inzidenz emetogener Chemotherapien nicht relevant.

Quelle: Eigene Berechnungen auf Basis von NVI-Daten (erfasst nur GKV-Patienten) [61]

Verordnungen im stationären Bereich

Die Abschätzung der Inzidenz der emetogenen Chemotherapie aus Versorgungsdaten im stationären Bereich erfolgte auf Grundlage des von IMS Health erstellten GPI[®] Krankenhaus Index (DKM[®]) [60]. Der GPI[®] Krankenhaus-Index (DKM[®]) erfasst den Arzneimittelverbrauch eines repräsentativen Panels ausgewählter deutscher Akutkrankenhäuser in Form einzelner Zähleinheiten (1 Kapsel, 1 Ampulle, etc.), die aus der krankenhausversorgenden Apotheke an die einzelnen Stationen abgegeben werden. Im zugrundeliegenden Bericht werden durch das Panel des Krankenhaus-Index etwa 26 % aller Kliniken einer Auswahlgesamtheit⁹ von ca. 1.900 Kliniken erfasst [60]. Der Arzneimittelverbrauch des repräsentativen Krankenhauspanels wird im Folgenden dann auf diese Auswahlgesamtheit hochgerechnet, Details zur Hochrechnung und weitere Angaben zur Repräsentativität der Auswertung finden sich in den Erläuterungen zum Krankenhaus-Index [60].

Die Bestimmung der Inzidenzen aus den Verordnungen im stationären Bereich nach dem GPI[®] Krankenhaus-Index (DKM[®]) erfolgte im Wesentlichen wie die vorangegangene

⁹ In der Auswahlgesamtheit nicht enthalten sind Reha- und Kurkliniken, Fachkrankenhäuser für HNO und Augenheilkunde, Bundeswehrkrankenhäuser, Rheuma-Kliniken und sonstige Sonderkrankenhäuser.

Bestimmung der Inzidenzen aus dem NVI, d. h. auch unter Anwendung der gleichen Annahmen für die Leitsubstanzen.

Als weitere Annahme wurde für Ondansetron und Granisetron im Klinikbereich davon ausgegangen, dass nur bei der Hälfte der Patienten die einmalige intravenöse Behandlung mit dem jeweiligen Setron ausreicht, während bei der anderen Hälfte der Patienten eine dreimalige intravenöse Applikation vorgenommen wird (Einsatz als geplante Prophylaxe oder Rescue-Medikation nach dem Auftreten von Übelkeit und/oder Erbrechen). Die jährliche Inzidenz wurde entsprechend korrigiert.¹⁰

Tabelle 3-6 zeigt die Gesamtzahl der Zyklen in einem Jahr (Stand: März 2015) und daraus abgeleitet die jährliche Inzidenz bzw. die korrigierte jährliche Inzidenz der emetogenen Chemotherapie.

¹⁰ Berechnung am Beispiel von Ondansetron: Jährliche Inzidenz (unkorrigiert): 203.765 Patienten. Davon Patienten mit einmaliger Applikation: $201.620 \div 4 = 50.405$; Patienten mit dreimaliger Applikation: $(201.620 \div 4) = 50.405$. Korrigierte jährliche Inzidenz: $50.405 + 50.405 = 100.810$.

Tabelle 3-6: Ableitung der Inzidenz emetogener Chemotherapie aus den Verordnungsdaten im stationären Bereich (nach GPI[®] Krankenhaus-Index (DKM[®]), GKV- und PKV-Patienten)

| | Anzahl Zyklen gesamt im Jahr 2014 (Stand: März 2015) | Anzahl Patienten mit emetogener Chemotherapie im Jahr 2014¹ | Anzahl Patienten mit emetogener Chemotherapie im Jahr 2014 (korrigiert)² |
|--------------------------|---|---|--|
| Palonosetron | 27.150 | 5.716 | 5.716 |
| Ondansetron ³ | 957.695 | 201.620 | 100.810 |
| Granisetron ³ | 453.989 | 95.577 | 47.788 |
| Tropisetron ⁴ | 5.113 | 1.076 | 1.076 |
| Gesamt | 1.443.947 | 303.989 | 155.391 |

¹) Die jährliche Inzidenz der emetogenen Chemotherapie ergibt sich aus der Gesamtzahl der Zyklen in einem Jahr dividiert durch die durchschnittliche Anzahl an Zyklen je chemotherapeutischer Behandlung (4,75 Zyklen; gewichtet nach Fallzahlen der Krebserkrankungen aus GEKID-Register [45]).

²) Inzidenz bei Ondansetron und Granisetron korrigiert um die Anzahl der Patienten, die das jeweilige Setron dreimalig appliziert bekamen (siehe Grundannahme im Text).

³) Um Überdeckungen der Verordnungen aufgrund der mehrfachen Anwendung der Wirkstoffe sowie aufgrund von Verordnungen im Bereich radiotherapie-induzierter oder post-operativer Übelkeit und Erbrechen auszuschließen, wurden nur die intravenösen Formulierungen in einer Dosierung von 8 mg (Ondansetron) bzw. 3 mg (Granisetron) berücksichtigt.

⁴) Laut Fachinformation erfolgt die Behandlung initial ausschließlich mit Tropisetron i. v. Die Verordnungen von Tropisetron oral sind daher für die Bestimmung der Inzidenz emetogener Chemotherapien nicht relevant.

Quelle: Eigene Berechnungen auf Basis von GPI[®] Krankenhaus-Index-Daten (erfasst GKV- und PKV-Patienten) [61]

Insgesamt ergibt sich aus den Daten des IMS GPI[®] Krankenhaus-Index (DKM[®]) eine jährliche Gesamtinzidenz der emetogenen Chemotherapie im stationären Bereich in Deutschland von ca. 155.000 Patienten. Bezogen auf die GKV-Population entspricht dies einer jährlichen Inzidenz von ca. 135.000 Patienten.¹¹

¹¹ Da im GPI[®] Krankenhaus-Index Verordnungen von sowohl gesetzlich als auch privat versicherten Krebspatienten erfasst werden, muss zur Bestimmung der Zielpopulation in der GKV die Inzidenz um die privat versicherten Patienten bereinigt werden. Hierzu wird zunächst der Anteil der GKV-Patienten an der Gesamtbevölkerung bestimmt ($69.861.000 \div 80.645.605 = 0,87$, Stand 2013 [47, 62]) und dann mit der Inzidenz multipliziert ($155.391 \times 0,87 = 134.610$). (Die Werte wurden dem ungerundeten Excel-Modell entnommen [61])

Zusammenfassung zur Abschätzung anhand der Verordnungsdaten

Insgesamt ergibt sich aus den Verordnungsdaten im ambulanten und im stationären Bereich (siehe Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6) eine jährliche Gesamtinzidenz der emetogenen Chemotherapie von ca. 286.000 Patienten in Deutschland, entsprechend einer Inzidenz in der GKV-Population von ca. 247.000 Patienten. Um die Inzidenzen in den Zielpopulationen der Anwendungsgebiete A und B zu erhalten, muss aus dieser Gesamtinzidenz der Anteil der Patienten mit hoch bzw. moderat emetogener Chemotherapie bestimmt werden. Als Grundlage hierfür wird die Verteilung verwendet, die sich aus der Abschätzung der Inzidenz der emetogenen Chemotherapie anhand der Fallzahlen des GEKID ergibt (vgl. Tabelle 3-4). Entsprechend dieser Abschätzung wurden von den insgesamt mit emetogener Chemotherapie behandelten Patienten 39 % der Patienten mit HEC¹², 38 % mit MEC¹³ und 23 % mit LEC¹⁴ behandelt. Dieses Verhältnis wird im Wesentlichen auch durch eine von Twelve durchgeführte, vornehmlich qualitative Marktforschungsstudie bestätigt, nach der 35 % der Patienten, die eine emetogene Chemotherapie erhalten, mit HEC behandelt werden, während bei 48 % der Patienten MEC und bei 17 % LEC zur Anwendung kommt [63].

Unter Berücksichtigung des Verhältnisses, dass sich aus der Abschätzung der Inzidenz in Abschnitt 3.2.3.1 ergibt, werden folglich von den jährlich 286.000 Patienten ca. 115.000 Patienten mit HEC und 112.000 Patienten mit MEC behandelt (siehe Tabelle 3-7).¹⁵ Dies entspricht ca. 100.000 (HEC) bzw. 97.000 (MEC) Patienten in der GKV-Population.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten mit hoch, moderat bzw. niedrig emetogener Chemotherapie im Jahr 2014 auf Basis der Verordnungsdaten im ambulanten und stationären Bereich.

| | HEC | MEC | LEC | Gesamt |
|---|---------------|---------------|------------|---------------|
| | 39 % | 38 % | 23 % | 100 % |
| Jährliche Gesamtanzahl Patienten mit emetogener Chemotherapie | 115.228 | 112.274 | 58.098 | 285.600 |
| Jährliche Anzahl GKV-Patienten mit emetogener Chemotherapie | 99.819 | 97.259 | 50.328 | 247.407 |
| Quelle: Verteilung der Chemotherapien nach Emetogenität auf Grundlage der Fallzahlen des GEKID (vgl. Tabelle 3-4), eigene Berechnungen [61] | | | | |

Ebenso wie auch die Abschätzung der Zielpopulation anhand der Verordnungsdaten emetogener Zytostatika (vgl. Abschnitt 3.2.3.1), ist auch die Abschätzung aus den

¹² 137.249 von insgesamt 349.602 Patienten.

¹³ 131.225 von insgesamt 349.602 Patienten.

¹⁴ 81.127 von insgesamt 349.602 Patienten.

¹⁵ Palonosetron ist nicht zur Behandlung der CINV nach niedrig emetogener Chemotherapie zugelassen [53, 54]. Dies wurde in der Berechnung insofern berücksichtigt, dass 51 % der Palonosetron-Patienten HEC, 49 % MEC und 0 % LEC zugerechnet wurden.

Verordnungsdaten der Antiemetika durch hohe Unsicherheit geprägt. So lagen insbesondere für einige Zwischenschritte trotz Recherche keine belastbaren Informationen vor, die eine exakte Abschätzung an der jeweiligen Stelle ermöglicht hätten. In diesen Fällen wurden begründete Annahmen getroffen, um eine Berechnung grundsätzlich zu ermöglichen. Es wurde versucht, alle Annahmen so transparent darzustellen, dass ihr Einfluss auf die Aussagesicherheit so gut wie möglich eingeschätzt werden kann. Allgemein ist jedoch davon auszugehen, dass die Annahmen die Unsicherheit der Aussage grundsätzlich erhöhen.

Bekannte Faktoren, die eine Unsicherheit der Aussage bedingen, waren:

- Die Abschätzung der Patientenzahlen aus den Verordnungsdaten setzt zwingend voraus, dass sämtliche Patienten, die mit emetogener Chemotherapie behandelt werden, auch eine leitliniengerechte Antiemese-Prävention erhalten [2, 15, 50]. Wie aktuelle Befragungen zeigen, ist dies jedoch nur bedingt der Fall (vgl. Abschnitt 3.2.2). RIEMSER ist jedoch davon überzeugt, dass sich diese Unsicherheiten im Wesentlichen auf die Kombination mit NK1-Rezeptorantagonisten (insbesondere bei HEC-Patienten) beziehen und nicht auf die grundsätzliche Anwendung eines 5-HT₃-Rezeptorantagonisten in der Antiemese-Behandlung von Patienten mit HEC oder MEC.
- Nach aktuellen Leitlinien werden Patienten mit LEC nicht zwangsläufig mit 5-HT₃-Rezeptorantagonisten behandelt, sondern können alternativ auch nur Dexamethason oder einen Dopamin-Rezeptorantagonisten erhalten [2, 15, 50]. In der Auswertung der Verordnungsdaten werden sie jedoch so berücksichtigt, als ob jeder Patient mit LEC auch mit einem Setron behandelt würde. Dies hat eine tendenzielle Überschätzung der Inzidenz der niedrig emetogenen Chemotherapie und infolgedessen eine Unterschätzung der Inzidenzen von hoch und moderat emetogener Chemotherapie zur Folge.
- Nicht alle Setrone besitzen gleichermaßen (nur) eine Zulassung für die Behandlung Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen.
 - Palonosetron ist in der oralen Formulierung nur zur Behandlung von MEC-assoziierter CINV zugelassen, nicht aber zur Behandlung HEC-assoziierter CINV. Dies konnte in den Berechnungen jedoch nicht berücksichtigt werden und führt infolgedessen zu einer tendenziellen Überschätzung der HEC-Inzidenz und gleichzeitiger Unterschätzung der MEC-Inzidenz.
 - Ondansetron und Granisetron sind zusätzlich zur Prävention von CINV auch zur Prävention von RINV und (eingeschränkt) PONV zugelassen. In der Analyse wurde versucht, diesen Umstand durch die Auswahl bestimmter Wirkstärken zu berücksichtigen und damit die RINV- und PONV-Verordnungen auszuschließen. Aufgrund der zugrundeliegenden und nicht überprüfaren Grundannahme ist dieser Ansatz jedoch einer gewissen Unsicherheit unterworfen.
 - Laut Fachinformation können Ondansetron und Granisetron sowohl in oraler als auch intravenöser Formulierung zur initialen Prävention der CINV eingesetzt werden. In der Praxis ist es jedoch so, dass überwiegend 8 mg Ondansetron i.v. bzw. 3 mg Granisetron i.v. als initiale Dosis eingesetzt werden, während für die weitere Prävention die orale Formulierung verwendet wird. Entsprechend wurden

in der Bestimmung der Inzidenzen aus den Verordnungen von Ondansetron und Granisetron nur die höheren intravenösen Dosierungen berücksichtigt. Es kann jedoch weder ausgeschlossen werden, dass in manchen Fällen die Therapie mit der oralen Formulierung initiiert wird, noch dass die intravenöse Formulierung auch im weiteren Verlauf eines Zyklus eingesetzt wird. Ob die beiden genannten Effekte tendenziell zu einer Über- oder Unterschätzung der Inzidenz führen, ist auf Grundlage der vorliegenden Informationen nicht einschätzbar. Es ist jedoch plausibel anzunehmen, dass beide Effekte sich in der Summe ausgleichen könnten.

- In der vorgenommenen Modellierung werden zunächst die Patientenzahlen aus dem ambulanten und stationären Bereich summiert, bevor in einem nächsten Schritt anhand der Ergebnisse der Inzidenzschätzung aus den Fallzahlen des GEKID zwischen hoch, moderat und niedrig emetogener Chemotherapie differenziert wird. Dies bedeutet jedoch auch, dass die Verteilung der Gesamtpatientenzahl auf die einzelnen Emetogenitäten den gleichen Unsicherheiten und Einschränkungen unterliegt, wie die zugrunde liegende Inzidenzschätzung anhand der GEKID-Fallzahlen (vgl. S. 31ff). Da eine unabhängig durchgeführte, primär qualitative Marktforschungsstudie zu einer ähnlichen Verteilung der Emetogenität der Chemotherapie kommt wie die Herleitung aus den Fallzahlen des GEKID, ist die sich daraus ergebende Unsicherheit als nicht sonderlich ausgeprägt zu beurteilen.

Weiterhin setzt die Verteilung der ambulanten und stationären Patienten auf die einzelnen Emetogenitäten zwingend voraus, dass der Anteil der einzelnen Chemotherapie-„Arten“ in beiden Versorgungsbereichen gleich hoch ist. Es wäre jedoch auch möglich anzunehmen, dass stärker belastende Chemotherapien, die auch eine engere Überwachung erfordern eher im klinischen Bereich durchgeführt werden. Hierbei handelt es sich vermutlich eher um Chemotherapien mit höherem emetogenen Potential. Insofern würden die dargestellten Schätzungen der Inzidenz tendenziell eine Überschätzung der Patienten mit HEC im ambulanten Bereich und eine Unterschätzung der Patienten mit MEC im stationären Bereich darstellen.

- In der Analyse der Verordnungsdaten der Antiemetika wurden ebenso wie in der Analyse der Zytostatika-Verordnungen keine Bereinigung der Ergebnisse nach Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Wie weiter oben beschrieben, erscheint eine entsprechende Bereinigung aufgrund der niedrigen Fallzahl bei Kindern und Jugendlichen jedoch auch nicht notwendig.

3.2.3.3 Zusammenfassung zur jährlichen Inzidenz von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen

Die folgende Tabelle 3-8 zeigt die jährliche Anzahl Patienten mit emetogener Chemotherapie aufgeteilt nach Emetogenität der Chemotherapie. Die Darstellung erfolgt als Spanne, die sich aus den Ergebnissen der beiden in diesem Dossier gewählten Ansätze ergibt.

Tabelle 3-8: Zusammenführung der Ergebnisse zur jährlichen Anzahl der Patienten mit hoch, moderat bzw. niedrig emetogener Chemotherapie

| | HEC | MEC | LEC | Gesamt |
|--|-----------------------|-----------------------|---------------|-----------------|
| Gesamtanzahl Patienten mit emetogener Chemotherapie | 115.228-137.249 | 112.274-131.225 | 58.098-81.127 | 285.600-349.602 |
| Anzahl GKV-Patienten mit emetogener Chemotherapie | 99.819-119.157 | 97.259-113.927 | 50.328-70.433 | 247.407-303.518 |
| Quelle: Zusammenführung der Ergebnisse aus Tabelle 3-4 und Tabelle 3-7 | | | | |

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Prognose zur Entwicklung der Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen aufgrund emetogener Chemotherapie innerhalb der nächsten fünf Jahre ist entscheidend abhängig von der Entwicklung der Inzidenz von Krebserkrankungen. GEKID und Robert-Koch-Institut schreiben hierzu in ihrem Bericht "Krebs in Deutschland 2009/2010", dass die Zahl der Krebsneuerkrankungen von 2000 bis 2010, d. h. in einem Zeitraum von 10 Jahren, um 21 % bei Männern und um 14 % bei Frauen zugenommen hat [64]. Als Grund hierfür wird insbesondere der demographische Wandel hin zu einer älteren Bevölkerung angeführt, der bei Männern stärker ausgeprägt war als bei Frauen. Die Gesamtrate der Entwicklung der Krebsinzidenzen über beide Geschlechter wurde von GEKID und RKI nicht berichtet und wurde daher für dieses Dossier eigenständig berechnet. Sie beträgt im Zeitraum von 2000-2010 19,4 % [65]. Grundlage dieser Berechnung war die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten, da im GEKID-Atlas Inzidenzen für Gesamtdeutschland erst für die Jahre 2003 und folgende berichtet werden. Obwohl beide Datenbanken auf den gleichen Datenstamm zurückzugreifen scheinen, gibt es in Bezug zu den berichteten Inzidenzen dennoch leichte Unterschiede zwischen den Datenbanken und im Übrigen auch zum oben genannten Bericht von GEKID und Robert-Koch-Institut.¹⁶ Eine Begründung für die Unterschiede ist nicht ersichtlich.

Geht man davon aus, dass sich die beschriebene Entwicklung in den nächsten 5 Jahren in ähnlicher Weise fortsetzen wird, wie es von 2000-2010 zu beobachten war, so ist nach 5 Jahren mit einer Zunahme der Neuerkrankungen von etwa 9,3 % im Vergleich zur heutigen Inzidenz zu rechnen. Dies entspricht einer jährlichen Steigerungsrate von etwa 1,8 %. Geht

¹⁶ Beispielsweise werden für weibliche Patienten im Jahr 2010 Fallzahlen von 227.321 Patienten (GEKID-Atlas), 229.474 (Zentrum für Krebsregisterdaten) bzw. 224.900 (Krebs in Deutschland 2009/2010) berichtet.

man weiter davon aus, dass sich auch die chemotherapeutische Behandlung von Krebspatienten in diesem Zeitraum nicht entscheidend verändern wird, so wird auch die Inzidenz von moderat und hoch emetogener Chemotherapie in diesem Zeitraum um etwa 9,3 % steigen. Bezogen auf die oben beschriebenen Inzidenzen der emetogenen Chemotherapie in der GKV-Population würde dies bedeuten, dass in fünf Jahren etwa 109.000-137.000 Patienten (HEC) bzw. 106.000-133.000 Patienten (MEC) in der GKV-Zielpopulation behandelt würden (vgl. Tabelle 3-9 und Abbildung 3-6).

Leichte Unsicherheiten in der Prognose der Entwicklung der Zielpopulation entstehen dadurch, dass die aus den GEKID-Daten abgeleitete Inzidenz einem Datenstand von 2011 entspricht und die Steigerungsraten der Jahre 2012 bis 2014 bisher nicht berücksichtigt sind. Um eine daraus folgende Unterschätzung zu vermeiden, wurde für die Entwicklung der Inzidenz auf Grundlage der GEKID-Daten (entspricht im Modell in Tabelle 3-9 der Obergrenze) zusätzlich die Entwicklung in den Jahren 2012-2014 extrapoliert (nicht gezeigt).

Tabelle 3-9: Erwartete Inzidenz der emetogenen Chemotherapie innerhalb der nächsten fünf Jahre (GKV-Patienten)

| Jahr | HEC | MEC | LEC | Gesamt |
|-------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------|
| 2015 | 101.608-127.933 | 99.003-122.318 | 51.231-75.621 | 251.841-325.872 |
| 2016 | 103.429-130.226 | 100.777-124.511 | 52.149-76.976 | 256.356-331.713 |
| 2017 | 105.283-132.560 | 102.584-126.742 | 53.084-78.356 | 260.951-337.659 |
| 2018 | 107.170-134.936 | 104.422-129.014 | 54.035-79.760 | 265.628-343.711 |
| 2019 | 109.091-137.355 | 106.294-131.327 | 55.004-81.190 | 270.389-349.872 |

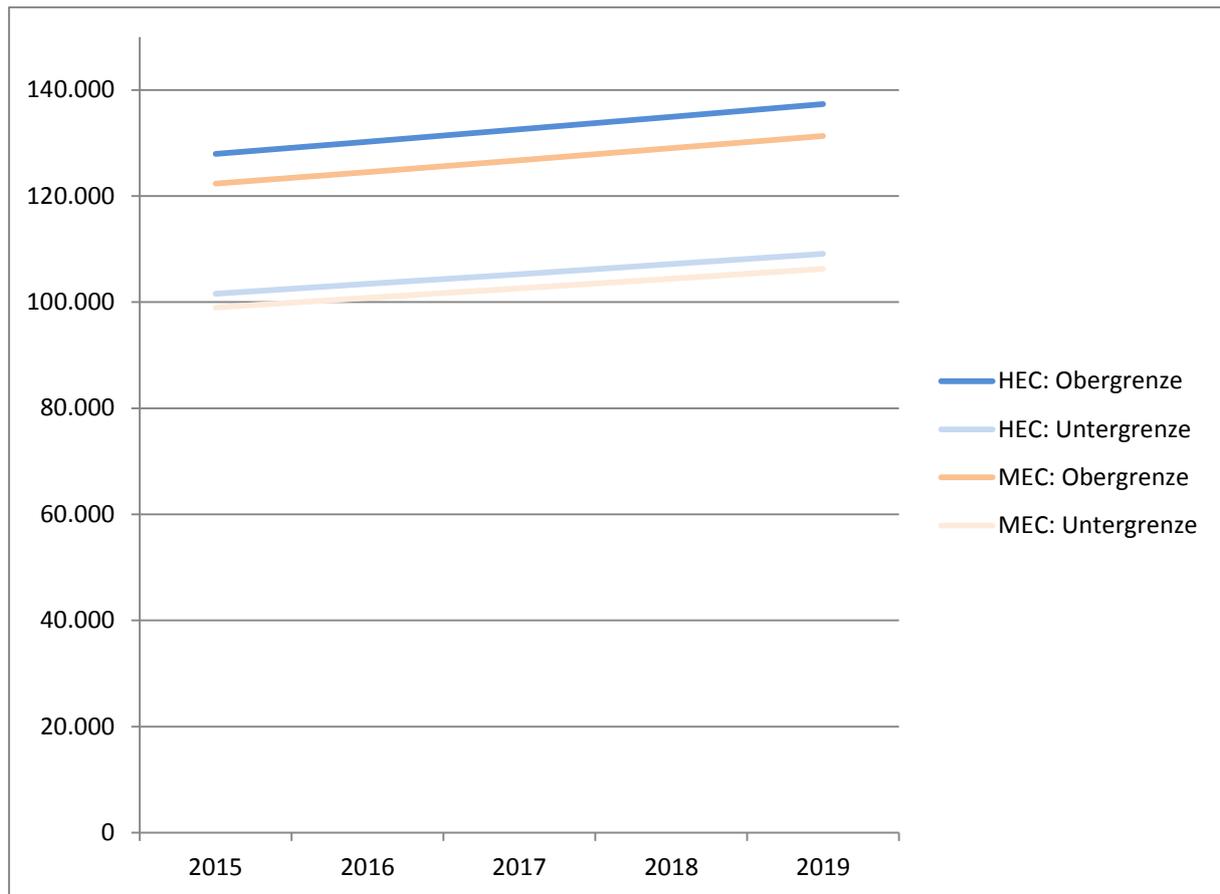


Abbildung 3-6: Prognose der Inzidenzen von hoch und moderat emetogener Chemotherapie innerhalb der nächsten fünf Jahre

Quelle: Eigene Berechnung

Ein weiterer Unsicherheitsfaktor besteht darin, dass auch in der Chemotherapie kontinuierlich neue Arzneimittel entwickelt werden, deren emetogenes Potential jedoch noch nicht bekannt ist. Eine plausible Vermutung wäre jedoch, dass neuere Chemotherapeutika u. a. mit dem Ziel geringerer Nebenwirkungen entwickelt werden und daher ein geringeres emetogenes Potential besitzen. Insbesondere von Entwicklungen im Bereich der monoklonalen Antikörper und der "Targeted Therapies" (zielgerichtete Therapien) ist davon auszugehen, dass nur ein niedriges oder gar kein emetisches Potential zu erwarten ist.

Dies würde dazu führen, dass die Steigerungsrate der hoch emetogenen Chemotherapie niedriger wäre als oben dargestellt, während die Steigerungsrate moderat emetogener Chemotherapie vermutlich gleich bliebe¹⁷ oder ebenfalls niedriger¹⁸ wäre.

¹⁷ Gilt unter der Annahme, dass hoch emetogene Chemotherapeutika in gleichem Maße durch moderat emetogene ersetzt würden, wie moderat emetogene Chemotherapeutika durch niedrig emetogene.

¹⁸ Gilt unter der Annahme, dass moderat emetogene Chemotherapeutika stärker durch niedrig emetogene ersetzt würden, als hoch emetogene Chemotherapeutika durch moderat emetogene.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) |
|---|---|---|
| NEPA (Akinzeo®) | 89.819-157.470 | 77.808-136.713 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Angaben zur Anzahl der GKV-Zielpopulation in Anwendungsgebiet A ergeben sich aus Tabelle 3-8, Spalte MEC.

Um der sehr hohen Unsicherheit der Schätzung der Patientenzahl in Abschnitt 3.2.3 (u. a. aufgrund der zahlreichen Annahmen, die getroffen werden mussten) Rechnung zu tragen, wurde jedoch von einer zusätzliche Spanne ausgegangen, die 20 % höher bzw. niedriger liegt als die in Tabelle 3-8 ermittelte Anzahl der Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets,

auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|--|---|---|---------------------------------|
| NEPA (Akynto®) | Erwachsene Patienten, die zur Prävention von MEC assoziierter akuter und verzögerter CINV mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen | 77.808-136.713 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.2 angegeben) heran.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.1; eine weitere Aufteilung des Anwendungsgebietes erfolgte nicht, da sich innerhalb der in Modul 4 dargestellten Daten keine Hinweise auf mögliche Effektmotifikatoren ergaben. Die Anzahl der Patienten in der GKV mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht damit der in Tabelle 3-10 dargestellten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Als Ausmaß des Zusatznutzens für diese Patientenpopulation wird wie in Modul 4 hergeleitet „beträchtlich“ beansprucht, die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird als Hinweis angenommen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche

Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Beschreibung der Erkrankung

Als Ausgangspunkt wurden zunächst die aktuell gültigen Leitlinien des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) und der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) in Zusammenarbeit mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) und der American Society for Clinical Oncology (ASCO) recherchiert. Die Suche erfolgte über die jeweiligen Homepages der Fachgesellschaften (www.nccn.org, www.mascc.org, www.asco.org); gesucht wurde die jeweils aktuellste Leitlinie zum Thema Antiemese in der Krebstherapie. Suchzeitraum war Januar 2014, die Suche wurde im April 2015 aktualisiert.

Weiterhin wurde eine unsystematische Freitextsuche in MEDLINE (www.pubmed.org) nach Reviews im Zusammenhang mit Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen durchgeführt; als Suchbegriffe wurden "cinv review" und "chemotherapy induced nausea and vomiting review" verwendet. Die Auswahl der Publikationen erfolgte nach Abschätzung des Informationsgehaltes in Bezug auf die Beschreibung der Erkrankung aus den Angaben in Titel und Abstract; ein systematischer Ein- oder Ausschluss der gefundenen Publikationen fand nicht statt. Suchzeitraum war Januar 2014.

Ergänzt wurden die Ergebnisse der Leitlinienrecherche und der unsystematischen Literaturrecherche durch ein Fachbuch sowie weitere Fachartikel. Die zusätzlichen Fachartikel ergaben sich entweder aus den bereits zuvor identifizierten Leitlinien und Reviews, oder sie waren bereits durch frühere Recherchen zu ähnlichen Themenstellungen bekannt.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Charakterisierung und Definition der Zielpopulation im Anwendungsgebiet erfolgte vollständig aufgrund der Angaben in der Fachinformation von NEPA (Akynzeo®).

Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Ausgangspunkt der Beschreibung des bisher ungedeckten therapeutischen Bedarfs in der Indikation innerhalb des vorgelegten Dossiers war die Darstellung zur therapeutischen Begründung und Rationale, die hinter der Entwicklung der Fixdosiskombination aus Netupitant und Palonosetron stand, so wie sie in Abschnitt 6 von Modul 2.5 des europäischen Zulassungsantrags zu Akynzeo® beschrieben wurde (vgl. Modul 5, CTD). Ergänzt wurden die Erläuterung zum therapeutischen Bedarf durch Fachartikel, die bereits durch frühere Recherchen zu ähnlichen Themenstellungen bekannt waren.

Prävalenz und Inzidenz

Grundlage der Bestimmung der Inzidenz war die Zielpopulation, so wie sie in Abschnitt 3.2.1 definiert wurde. Da Chemotherapien jeweils nur über einen sehr begrenzten Zeitraum durchgeführt werden, wurde auf eine Bestimmung der Prävalenz in der Zielpopulation verzichtet.

Aufgrund der Tatsache, dass eine Abschätzung der Inzidenz der emetogenen Chemotherapie aus Registern oder ähnlichen epidemiologischen Datenquellen voraussichtlich nicht oder höchstens indirekt möglich gewesen wäre, wurde auf eine systematische Recherche nach solchen Quellen verzichtet. Stattdessen wurde versucht die Inzidenz der emetogenen Chemotherapie in zwei unabhängigen Ansätzen sowohl indirekt aus den Inzidenzen der häufigsten Krebsentitäten als auch aus Verordnungsdaten antiemetischer Arzneimittel im ambulanten und stationären Bereich abzuleiten.

Als Datenquelle für die indirekte Bestimmung aus den Krebsinzidenzen dienten in erster Instanz die Fallzahlen für 2011, so wie sie für die häufigsten Krebsarten im Krebsregister der Gesellschaft für epidemiologische Krebsregister in Deutschland (GEKID) erfasst wurden. Die Daten des Krebsregisters sind über <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Inzidenz/atlas.html> einsehbar. Aus den Fallzahlen wurde dann in weiteren Schritten und anhand entitätsspezifischer Quellen¹⁹ die Anzahl der Patienten mit hoch, moderat oder niedrig emetogener Chemotherapie abgeleitet. Zur Identifikation dieser entitätsspezifischen Quellen wurden jeweils unsystematische Literaturrecherchen durchgeführt, was sicherlich eine Limitation dieser Herangehensweise bedeutet. Die Durchführung von systematischen Literaturrecherchen für jede der betroffenen Indikationen in einem vertretbaren Zeitraum erschien jedoch nicht praktikabel.

Die Bestimmung der Inzidenz aus den Verordnungsdaten antiemetischer Arzneimittel erfolgte im Wesentlichen auf Grundlage der Datenbanken Nationale Verordnungsinformation (NVI) von Insight Health für den ambulanten Bereich und GPI[®] Krankenhaus-Index (DKM[®]) von IMS Health für den stationären Bereich. Als Leitsubstanzen wurden die zugelassenen Wirkstoffe aus der Klasse der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten ausgewählt (Palonosetron, Ondansetron, Granisetron, Tropisetron). Basierend auf den Angaben in den Fachinformationen zur Anwendung und Dosierung der Wirkstoffe sowie ggf. weiterer Quellen wurden Wirkstärken definiert, anhand derer eine Umrechnung von verordneten Einheiten auf durchgeführte Chemotherapiezyklen möglich war. Der Faktor zur letztendlichen Bestimmung der Anzahl der behandelten Patienten (genauer: der durchgeführten Chemotherapien) aus den verordneten Zyklen, wurde als gewichteter Durchschnitt der Zyklenzahlen in den Entitäten des GEKID-Registers bestimmt.

Die Umrechnung der Patientenzahlen von Gesamt- auf GKV-Population bzw. umgekehrt von GKV- auf Gesamtpopulation wurde auf Grundlage des Verhältnisses der Größen von GKV-Population und Gesamtpopulation berechnet. Die hierfür jeweils notwendigen Populationsgrößen wurden in Abhängigkeit des Datenjahres aus zwei Quellen bestimmt:

¹⁹ Verwendete Quellen waren insbesondere anerkannte Therapieleitlinien in den einzelnen Indikationen.

- Die Anzahl der in Deutschland gesetzlich-versicherten Personen wurde aus zwei Merkzetteln des Bundesministeriums für Gesundheit bestimmt:
 - Für 2011: Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand: September 2012. Abgerufen unter: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf
 - Für 2013: Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand: März 2015. Abgerufen unter: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2015.pdf
- Die Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahresdurchschnitt 2011 bzw. 2013 (Grundlage: Zensus 2011) wurde aus den Angaben des statistischen Bundesamtes auf www.gbe-bund.de bestimmt.

Die Prognose der Patientenzahlen in der Zielpopulation wurde anhand der Annahme durchgeführt, dass diese sich in den nächsten Jahren im Wesentlichen wie die Gesamtinzidenz der Krebserkrankungen entwickeln werden. Um wiederum die Entwicklung der Inzidenz der Krebserkrankungen zu bestimmen, wurde die Entwicklung der Jahre 2000-2010 linear fortgeschrieben. Datenquelle für die vergangene Entwicklung der Krebsinzidenz war die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten, das vom Robert-Koch-Institut betrieben wird.

Alle Berechnungen wurden (soweit möglich) anhand ungerundeter Werte mit Hilfe von Microsoft Excel durchgeführt. Die entsprechenden Excel-Dateien sind zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen in Modul 5 hinterlegt [45, 61].

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Die Angaben zur Anzahl der GKV-Zielpopulation ergeben sich aus Tabelle 3-8. Um der sehr hohen Unsicherheit der Schätzung der Patientenzahl in Abschnitt 3.2.3 (u. a. aufgrund der zahlreichen Annahmen, die getroffen werden mussten) Rechnung zu tragen, wurde jedoch von einer zusätzliche Spanne ausgegangen, die 20% höher bzw. niedriger liegt als die in Tabelle 3-8 ermittelte Anzahl der Patienten.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Jordan K, Feyer P, Lipp H, Overkamp F, Schilling J, Strik H, et al. (2012): Antiemetische Leitlinien in der Onkologie - Unterschiede und Umsetzung in der Praxis. [Zugriff: 31.08.2012]. URL: <http://www.journalonko.de/downloadfile.php?id=88>.

2. 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.
3. Billio A, Morello E, Clarke MJ (2010): Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. [Zugriff: 28.08.2012]. URL: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD006272/frame.html>.
4. McDonagh M, Peterson K, Thakurta S (2010): Consideration of evidence on antiemetic drugs for nausea and vomiting associated with chemotherapy or radiation therapy in adults (Structured abstract). [Zugriff: 28.08.2012]. URL: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clhta/articles/HTA-32010001456/frame.html>.
5. 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.
6. Craig JB, Powell BL (1987): The management of nausea and vomiting in clinical oncology. The American journal of the medical sciences; 293(1):34-44.
7. Borison HL, Wang SC (1953): Physiology and pharmacology of vomiting. Pharmacological reviews; 5(2):193-230.
8. Dodds LJ (1985): The control of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. Journal of clinical and hospital pharmacy; 10(2):143-66.
9. Seigel LJ, Longo DL (1981): The control of chemotherapy-induced emesis. Annals of internal medicine; 95(3):352-9.
10. Cubeddu LX, Hoffmann IS, Fuenmayor NT, Finn AL (1990): Efficacy of ondansetron (GR 38032F) and the role of serotonin in cisplatin-induced nausea and vomiting. The New England journal of medicine; 322(12):810-6.
11. Hornby PJ (2001): Central neurocircuitry associated with emesis. The American journal of medicine; 111 Suppl 8A:106S-12S.
12. 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.
13. Ray AP, Chebolu S, Ramirez J, Darmani NA (2009): Ablation of least shrew central neurokinin NK1 receptors reduces GR73632-induced vomiting. Behavioral neuroscience; 123(3):701-6.
14. Darmani NA, Wang Y, Abad J, Ray AP, Thrush GR, Ramirez J (2008): Utilization of the least shrew as a rapid and selective screening model for the antiemetic potential and brain penetration of substance P and NK1 receptor antagonists. Brain research; 1214:58-72.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

18. Aapro MS (2007): Palonosetron as an anti-emetic and anti-nausea agent in oncology. *Therapeutics and clinical risk management*; 3(6):1009-20.
19. Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, Geling O, Hansen M, Cruciani G, et al. (2004): Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer*; 100(10):2261-8.
20. Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, Bole CW, Zhao H, Hoelzer KL, et al. (2005): 5-Hydroxytryptamine-receptor antagonists versus prochlorperazine for control of delayed nausea caused by doxorubicin: a URCC CCOP randomised controlled trial. *The lancet oncology*; 6(10):765-72.
21. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, Beck T, Hainsworth JD, Harker G, et al. (1997): Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 15(1):103-9.
22. Jordan K, Bokemeyer C, Langebrake C, Link H (2008): Antiemetische Prophylaxe gemäß MASCC- und ASCO-Guidelines. [Zugriff: 29.07.2014]. URL: http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll_o_03.pdf.
23. Roila F, Tonato M, Basurto C, Bella M, Passalacqua R, Morsia D, et al. (1987): Antiemetic activity of high doses of metoclopramide combined with methylprednisolone versus metoclopramide alone in cisplatin-treated cancer patients: a randomized double-blind trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 5(1):141-9.
24. Roila F, Boschetti E, Tonato M, Basurto C, Bracarda S, Picciafuoco M, et al. (1991): Predictive factors of delayed emesis in cisplatin-treated patients and antiemetic activity and tolerability of metoclopramide or dexamethasone. A randomized single-blind study. *American journal of clinical oncology*; 14(3):238-42.
25. Morrow GR (1984): Clinical characteristics associated with the development of anticipatory nausea and vomiting in cancer patients undergoing chemotherapy treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 2(10):1170-6.
26. Sullivan JR, Leyden MJ, Bell R (1983): Decreased cisplatin-induced nausea and vomiting with chronic alcohol ingestion. *The New England journal of medicine*; 309(13):796.
27. Morrow GR (1985): The effect of a susceptibility to motion sickness on the side effects of cancer chemotherapy. *Cancer*; 55(12):2766-70.
28. Furukawa N, Akasaka J, Shigemitsu A, Sasaki Y, Nagai A, Kawaguchi R, et al. (2014): Evaluation of the relation between patient characteristics and the state of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel and carboplatin. *Archives of gynecology and obstetrics*; 289(4):859-64.
29. Martin M (1996): The severity and pattern of emesis following different cytotoxic agents. *Oncology*; 53 Suppl 1:26-31.
30. Moher D, Arthur AZ, Pater JL (1984): Anticipatory nausea and/or vomiting. *Cancer Treat Rev*; 11(3):257-64.
31. Jacobsen PB, Redd WH (1988): The development and management of chemotherapy-related anticipatory nausea and vomiting. *Cancer investigation*; 6(3):329-36.
32. Hesketh PJ, Van Belle S, Aapro M, Tattersall FD, Naylor RJ, Hargreaves R, et al. (2003): Differential involvement of neurotransmitters through the time course of

- cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990); 39(8):1074-80.
33. Higa GM, Auber ML, Altaha R, Piktel D, Kurian S, Hobbs G, et al. (2006): 5-Hydroxyindoleacetic acid and substance P profiles in patients receiving emetogenic chemotherapy. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*; 12(4):201-9.
 34. Darmani NA, Dey D, Chebolu S, Amos B, Kandpal R, Alkam T (2013): Cisplatin causes over-expression of tachykinin NK(1) receptors and increases ERK1/2- and PKA- phosphorylation during peak immediate- and delayed-phase emesis in the least shrew (*Cryptotis parva*) brainstem. *European journal of pharmacology*; 698(1-3):161-9.
 35. Darmani NA, Crim JL, Janoyan JJ, Abad J, Ramirez J (2009): A re-evaluation of the neurotransmitter basis of chemotherapy-induced immediate and delayed vomiting: evidence from the least shrew. *Brain research*; 1248:40-58.
 36. Sun CC, Bodurka DC, Weaver CB, Rasu R, Wolf JK, Bevers MW, et al. (2005): Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: insights from experienced patients with ovarian cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*; 13(4):219-27.
 37. RIEMSER Pharma GmbH (2015): Akynzeo® 300 mg / 0,5 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Juni 2015.
 38. Bender CM, McDaniel RW, Murphy-Ende K, Pickett M, Rittenberg CN, Rogers MP, et al. (2002): Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clinical journal of oncology nursing*; 6(2):94-102.
 39. Cohen L, de Moor CA, Eisenberg P, Ming EE, Hu H (2007): Chemotherapy-induced nausea and vomiting: incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*; 15(5):497-503.
 40. Gilmore JW, Peacock NW, Gu A, Szabo S, Rammage M, Sharpe J, et al. (2014): Antiemetic guideline consistency and incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting in US community oncology practice: INSPIRE Study. *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology*; 10(1):68-74.
 41. Hatoum HT, Lin SJ, Buchner D, Cox D (2012): Comparative clinical effectiveness of various 5-HT3 RA antiemetic regimens on chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with hospital and emergency department visits in real world practice. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*; 20(5):941-9.
 42. Molassiotis A, Brearley SG, Stamataki Z (2011): Use of antiemetics in the management of chemotherapy-related nausea and vomiting in current UK practice. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*; 19(7):949-56.
 43. Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, Pelaez I, Rodriguez-Lescure A, Pastorelli D, et al. (2012): The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*; 23(8):1986-92.
 44. GEKID (2015): Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). "Der interaktive Krebs-Atlas der GEKID". Krebsneuerkrankungen (Inzidenz), altersstandardisierte

- Rate [Europastandard] (je 100.000 Einwohner). C00-C97 Krebs gesamt ohne sonstige Tumoren der Haut (C44), incl. D09.0 und D41.4. Datenstand: Dezember 2013. [Zugriff: 13.02.2015]. URL: http://www.gekid.de/Atlas/Tabellen/Tabellen_D.php?Method=INCIDENCE_EU.
45. RIEMSER Pharma GmbH (2015): Modell zur Abschätzung der Inzidenz von HEC und MEC anhand der Fallzahlen verschiedener Krebserkrankungen aus dem Register der GEKID.
46. GEKID (2014): Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). "Der interaktive Krebs-Atlas der GEKID". Methodische Hinweise. Stand: Februar 2014. [Zugriff: 15.07.2014]. URL: <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Help/Methoden%20GEKID%20Atlas.htm>.
47. Statistisches Bundesamt (2015): Gesundheitsberichtserstattung des Bundes - Bevölkerung im Jahresdurchschnitt (Grundlage Zensus 2011). [Zugriff: 18.02.2015]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
48. Bundesministerium für Gesundheit (2012): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln (Stand: September 2012). [Zugriff: 14.04.2015]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen/Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf.
49. GEKID (2014): Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland. [Zugriff: 15.07.2014]. URL: http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Help/Altersspezifische%20Angaben_2014.xlsx.
50. 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.
51. MSD Sharp & Dohme GmbH (2003): Emend®; Fachinformation. Stand: Dezember 2013 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
52. MSD Sharp & Dohme GmbH (2008): Ivemend®; Fachinformation. Stand: Dezember 2013 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
53. RIEMSER Pharma GmbH (2005): Aloxi® 250 Mikrogramm Injektionslösung; Fachinformation. Stand: April 2014 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
54. RIEMSER Pharma GmbH (2005): Aloxi® 500 Mikrogramm Weichkapseln; Fachinformation. Stand: April 2014 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
55. GlaxoSmithKline (1990): Zofran®; Fachinformation. Stand: Dezember 2014 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
56. Roche (1997): Kevatril® Filmtabletten 2 mg; Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
57. 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>.
58. Novartis Pharma (1993): Navoban® 5 mg/5 ml, Navoban® 5 mg; Fachinformation. Stand: Februar 2008. [Zugriff: 22.07.2014]. URL: www.pharmnet-bund.de.
59. Insight Health (2014): NVI - Nationale Verordnungsinformation.

60. IMS Health (2015): GPI[®] Krankenhaus-Index (DKM[®]) - Vorwort und Erläuterungen. VERTRAULICH.
61. RIEMSER Pharma GmbH (2015): Modell zur Abschätzung der Inzidenz von HEC und MEC anhand von Verordnungsdaten aus dem ambulanten und stationären Bereich.
62. Bundesministerium für Gesundheit (2015): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln (Stand: März 2015). [Zugriff: 14.04.2015]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen/Daten/KF2015Bund_Maerz_2015.pdf.
63. Twelve (2013): Marktforschungsstudie zu Netupitant/Palonosetron - VERTRAULICH.
64. GEKID, RKI (2013): Krebs in Deutschland 2009/2010, 9. Ausgabe. [Zugriff: 15.07.2014]. URL: http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf.
65. Zentrum für Krebsregisterdaten (2015): Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Diagnose: Krebs gesamt (C00-C97 ohne C44). Jahre 2000-2010. [Zugriff: 13.04.2015]. URL: www.krebsdaten.de.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|--|---|---|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| NEPA (Akynzeo® 300 mg/0,5 mg Hartkapseln) | Erwachsene Patienten, die zur Prävention von MEC assoziierter akuter und verzögerter CINV mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden | Einmal an Tag 1 etwa 1 Stunde vor Start jedes Chemotherapiezyklus | 5 ¹ x 1 Zyklus | 1 Tag |
| Dexamethason oral (z. B. CORTI-DEXASON® 8 mg Tabletten) | Patienten, die zur Prävention von Zytostatika-induziertem Erbrechen mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden | Einmal an Tag 1 vor Beginn jedes Chemotherapiezyklus ² | 5 ¹ x 1 Zyklus | 1 Tag ² |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| 5-HT₃-Rezeptorantagonisten | | | | |
| Ondansetron i. v. (z. B. Axisetron® 8 mg Injektionslösung und/oder ONDANSETRON STADA® 8 mg Injektionslösung) | Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Erwachsenen bei Therapie mit Zytostatika | Vor Beginn jedes Chemotherapiezyklus, danach 1 mg/h über bis zu 24 Stunden | 5 ¹ x 1 Zyklus | 1-2 Tage |
| Ondansetron oral (z. B. Ondansetron HEXAL® 8 mg Filmtabletten oder Cellondan 8 mg Filmtabletten) | Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Erwachsenen bei Therapie mit Zytostatika | Vor Beginn jedes Chemotherapiezyklus, gefolgt von 8 mg oral alle 12 Stunden über maximal 5 Tage | 5 ¹ x 1 Zyklus | 2-6 Tage |

| | | | | |
|---|---|---|---------------------------|----------|
| Granisetron i. v. (z. B. Grani Denk 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) | Bei Erwachsenen zur Vorbeugung und Behandlung von akuter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie und zur Vorbeugung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie | Einmal an Tag 1 vor Beginn jedes Chemotherapie- zyklus | 5 ¹ x 1 Zyklus | 1 Tag |
| Granisetron oral (z. B. GRANI- SETRON B.Braun 2 mg Filmtabletten) | Bei Erwachsenen zur Vorbeugung und Behandlung von akuter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie und zur Vorbeugung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie | Vor Beginn jedes Chemotherapie- zyklus bis zu einer Dauer von einer Woche nach Chemotherapie | 5 ¹ x 1 Zyklus | 1-8 Tage |
| Palonosetron i. v. (Aloxi® 250 µg Injektionslösung) | Erwachsene Patienten, die zur Prävention von HEC assoziierter CINV mit einer Antiemese- Therapie behandelt werden | Palonosetron als einmaliger intravenöser Bolus etwa 30 Minuten vor Start jedes Chemotherapie- zyklus | 5 ¹ x 1 Zyklus | 1 Tag |
| Palonosetron oral (Aloxi® 500 µg Weichkapseln) | Erwachsene Patienten, die zur Prävention von MEC assoziierter CINV mit einer Antiemese- Therapie behandelt werden | Einmal an Tag 1 etwa 1 Stunde vor Start jedes Chemotherapie- zyklus | 5 ¹ x 1 Zyklus | 1 Tag |
| Tropisetron i. v. + oral (Navoban® 5 mg/5 ml Injektionslösung und Navoban® 5 mg Hartkapseln) | Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika | vor Beginn jedes Chemo- therapiezyklus intravenös und bis zu weiteren 5 Tagen oral fortgesetzt | 5 ¹ x 1 Zyklus | 2-6 Tage |

| Dexamethason | | | | |
|---|--|---|---------------------------|-----------------------|
| Dexamethason oral (z. B. CORTI- DEXASON® 4 mg und 8 mg Tabletten) | Patienten, die zur Prävention von Zytostatika- induziertem Erbrechen mit einer Antiemese- Therapie behandelt werden | vor Beginn jedes Chemo- therapiezyklus, danach erforder- lichenfalls über 1-3 Tage | 5 ¹ x 1 Zyklus | 2-4 Tage ³ |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>¹⁾ Abhängig vom gewählten Chemotherapieschema. Hier wurde zur besseren Vergleichbarkeit eine durchschnittliche Anzahl von 5 Zyklen bei MEC angesetzt (Quelle: gewichteter Durchschnitt aus Daten des GEKID [1]).</p> <p>²⁾ Laut Fachinformation von Akynzeo® führt die parallele Anwendung von Netupitant und Dexamethason zu einer signifikant erhöhten Exposition von Dexamethason. Als Folge dessen schreibt die Fachinformation bei der gleichzeitigen Anwendung mit Dexamethason einen Behandlungsmodus vor, der von den Angaben in der Fachinformation von Dexamethason abweicht.</p> <p>³⁾ Laut Fachinformation von Dexamethason wird die Behandlung mit Dexamethason vor Beginn der Chemotherapie begonnen und kann anschließend bis zu drei Tage fortgeführt werden. Hieraus ergibt sich eine Behandlungsdauer von einem Tag am Tag des Chemotherapiebeginns und von weiteren 1-3 Tagen für die anschließende Behandlung.</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Unabhängig von der Wahl des 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und ggf. des NK1-Rezeptorantagonisten empfehlen aktuelle Leitlinien den Einschluss von Dexamethason in das Behandlungsschema zur CINV-Prävention bei moderat emetogener Chemotherapie (vgl. Abschnitt 3.1.1) [2-4]. Behandlungsmodus und Behandlungskosten von Dexamethason werden daher im Folgenden im Sinne einer Basistherapie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie dargestellt.

Der Behandlungsmodus der Basistherapie Dexamethason, des zu bewertenden Arzneimittels NEPA, sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [5-12].

Entsprechend der Fachinformationen von Akynzeo® [5] wird NEPA als Hartkapsel einmal im Chemotherapiezyklus etwa eine Stunde vor Beginn der Chemotherapie oral eingenommen. Es ergibt sich ein Behandlungstag pro Zyklus. NEPA wird in Kombination mit Dexamethason verabreicht, welches einmal an Tag 1 vor Beginn jedes Chemotherapiezyklus und danach einmal täglich angewendet werden soll.

Die empfohlene intravenöse Ondansetron-Dosis beträgt entsprechend der Fachinformation von Zofran® [8] 8 mg als langsame intravenöse Injektion über nicht weniger als 30 Sekunden, unmittelbar vor der Behandlung. Nach der initialen Ondansetron-Dosis von 8 mg können 2 zusätzliche intravenöse Dosen von je 8 mg (über mindestens 30 Sekunden) im Abstand von je

4 Stunden verabreicht werden oder eine kontinuierliche Infusion von 1 mg/h über bis zu 24 Stunden. Insgesamt ergeben sich 1-2 Behandlungstage. In der oralen Formulierung des Wirkstoffes beträgt die empfohlene orale Dosis 8 mg, 1 bis 2 Stunden vor der Chemotherapie eingenommen, gefolgt von 8 mg oral alle 12 Stunden über maximal 5 Tage. Somit ergeben sich 2 bis maximal 6 Behandlungstage.

Für die Anwendung von Granisetron i.v. beschreibt die Fachinformation von Kevatril® eine Verbrauchsspanne [10]. Als minimaler Verbrauch wird die intravenöse Anwendung von 1 mg Granisetron als langsame intravenöse Injektion 5 Minuten vor Beginn der Chemotherapie genannt. Bei Bedarf kann die Dosierung jedoch auf bis zu 3 mg Granisetron vor Beginn der Chemotherapie gesteigert werden. Als Behandlungsdauer ergibt sich ein Tag. Bei Anwendung der oralen Formulierung sollte die erste Dosis innerhalb von einer Stunde vor Beginn der Therapie verabreicht werden [11]. Danach folgt eine tägliche Gabe bis zu einer Dauer von einer Woche nach Chemotherapie. Folglich ergibt sich für die orale Formulierung eine Behandlungsdauer von 1-8 Tagen.

Für Palonosetron i.v. ergibt sich aus der Fachinformation von Aloxi® [12] ebenfalls eine einmalige Anwendung je Chemotherapiezyklus, jedoch im Unterschied zu NEPA als intervenöser Bolus etwa 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie. Als Behandlungsdauer ergibt sich in beiden Fällen ein Tag pro Chemotherapiezyklus. Die orale Formulierung des Wirkstoffes Palonosetron wird etwa eine Stunde vor Beginn der Chemotherapie verabreicht [6].

Die Fachinformation von Navoban® empfiehlt als Therapieschema die Verabreichung in Einzeldosen von je 5 mg Tropisetron/Tag über 6 Tage [9]. Unmittelbar vor Gabe des Chemotherapeutikums werden initial 5 mg Tropisetron (1 Ampulle mit 5 mg/5 ml) langsam intravenös injiziert bzw. nach vorgeschriebener Verdünnung infundiert. Die Behandlung wird bis zu weiteren 5 Tagen oral mit 5 mg Tropisetron (1 Hartkapsel mit 5 mg) einmal täglich fortgesetzt. Es ergeben sich insgesamt 2-6 Behandlungstage.

Die Dosierungs- und Anwendungsempfehlungen der Fachinformation von Dexamethason [7] sehen zur Prophylaxe von Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata bei moderat emetogener Chemotherapie (MEC) die Anwendung von Dexamethason als Tablette einmal vor Beginn der Chemotherapie vor. Falls erforderlich kann die Therapie anschließend bis zu drei Tage zwei- bis dreimal täglich, ebenfalls als Tablette, fortgesetzt werden. Hieraus ergibt sich im Gesamten eine Behandlungsdauer von 2-4 Tagen pro Chemotherapiezyklus. Abweichend hiervon schreibt die Fachinformation von Akynzeo® [5] jedoch einen geänderten Behandlungsmodus von Dexamethason bei gleichzeitiger Anwendung mit NEPA vor, da die Anwendung von Netupitant zu einer signifikanten erhöhten Exposition von parallel verabreichtem Dexamethason führt. In der Betrachtung des zu bewertenden Arzneimittels wird daher abweichend von der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation von Akynzeo® nur von einer einmaligen Gabe Dexamethason vor Beginn der Chemotherapie ausgegangen. Die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich aus der Multiplikation der Anzahl der Behandlungen pro Chemotherapiezyklus mit der Anzahl der Zyklen pro Patient pro Jahr.

Aufgrund der zahlreichen möglichen Chemotherapieschemata, die sich in der Art der Anwendung der verwendeten Zytostatika sowie der Dauer und der Anzahl der Zyklen durchaus unterscheiden können, ist eine Bestimmung der Anzahl der Zyklen pro Patient nicht ohne Weiteres möglich. Um dennoch eine Aussage über die Jahrestherapiekosten eines Patienten treffen zu können, wurde eine beispielhafte Rechnung unter Zuhilfenahme einer durchschnittlichen Anzahl von Zyklen durchgeführt. Grundlage der Durchschnittsberechnung waren die von RIEMSER ermittelte Anzahl der Chemotherapiezyklen in den einzelnen Krebsentitäten des GEKID-Registers, die zudem nach Anzahl der Fälle je Krebsentität gewichtet wurden ([1], vgl. auch Abschnitt 3.2.3.1).

Auch wenn sich die einzelnen Chemotherapieschemata wie bereits erwähnt durchaus unterscheiden können, ist diese beispielhafte Berechnung der Jahrestherapiekosten anhand eines gewichteten Durchschnitts dadurch gerechtfertigt, dass die Antiemese-Therapie unabhängig vom gewählten Schema innerhalb eines Zyklus einheitlich ist. Eine Vergleichbarkeit des Behandlungsmodus von zu bewertendem Arzneimittel und zweckmäßiger Vergleichstherapie und der daraus abgeleiteten Jahrestherapiekosten ist daher grundsätzlich gegeben.

Für Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie ergab sich durch die oben genannte Bestimmung eine durchschnittliche Anzahl (gerundet) von 5 Chemotherapiezyklen pro Patient. Aufgrund der Anzahl der Zyklen ergeben sich daher pro Patient pro Jahr 5 x 1 Behandlung für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Als eine Behandlung (bzw. eine Gabe) werden hierbei im Rahmen dieses Dossiers sämtliche Anwendungen des Arzneimittels innerhalb eines Chemotherapiezyklus verstanden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|--|---|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| NEPA (Akynzeo® 300 mg/0,5 mg Hartkapseln) | Erwachsene Patienten, die zur Prävention von MEC assoziierter akuter und verzögerter CINV mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden | Einmal an Tag 1 etwa 1 Stunde vor Start jedes Chemotherapie- zyklus | 5 Tage ¹ |
| Dexamethason oral (z. B. CORTIDEXASON® 8 mg Tabletten) | Patienten, die zur Prävention von Zytostatika-induziertem Erbrechen mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden | Einmal an Tag 1 vor Beginn jedes Chemotherapiezyklus ² | 5 Tage ¹ |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| 5-HT₃-Rezeptorantagonisten | | | |
| Ondansetron i. v. (z. B. Axisetron® 8 mg Injektionslösung und/oder ONDANSETRON STADA® 8 mg Injektionslösung) | Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Erwachsenen bei Therapie mit Zytostatika | Vor Beginn jedes Chemotherapiezyklus, danach 1 mg/h über bis zu 24 Stunden | 5-10 Tage ¹ |
| Ondansetron oral (z. B. Ondansetron HEXAL® 8 mg Filmtabletten oder Cellondan 8 mg Filmtabletten) | Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Erwachsenen bei Therapie mit Zytostatika | Vor Beginn jedes Chemotherapiezyklus, gefolgt von 8 mg oral alle 12 Stunden über maximal 5 Tage | 10-30 Tage ¹ |
| Granisetron i. v. (z. B. Grani Denk 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) | Bei Erwachsenen zur Vorbeugung und Behandlung von akuter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie und zur Vorbeugung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie | Einmal an Tag 1 vor Beginn jedes Chemotherapiezyklus | 5 Tage ¹ |

| | | | |
|---|---|--|-------------------------|
| Granisetron oral (z. B. GRANISETRON B.Braun 2 mg Filmtabletten) | Bei Erwachsenen zur Vorbeugung und Behandlung von akuter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie und zur Vorbeugung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie | Vor Beginn jedes Chemotherapiezyklus bis zu einer Dauer von einer Woche nach Chemotherapie | 5-40 Tage ¹ |
| Palonosetron i. v. (Aloxi [®] 250 µg Injektionslösung) | Erwachsene Patienten, die zur Prävention von HEC assoziierter CINV mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden | Palonosetron als einmaliger intravenöser Bolus etwa 30 Minuten vor Start jedes Chemotherapiezyklus | 5 Tage ¹ |
| Palonosetron oral (Aloxi [®] 500 µg Weichkapseln) | Erwachsene Patienten, die zur Prävention von MEC assoziierter CINV mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden | Einmal an Tag 1 etwa 1 Stunde vor Start jedes Chemotherapiezyklus | 5 Tage ¹ |
| Tropisetron i. v. + oral (Navoban [®] 5 mg/5 ml Injektionslösung und Navoban [®] 5 mg Hartkapseln) | Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika | vor Beginn jedes Chemotherapiezyklus intravenös und bis zu weiteren 5 Tagen oral fortgesetzt | 10-30 Tage ¹ |
| Dexamethason | | | |
| Dexamethason oral (z. B. CORTIDEXASON [®] 4 mg und 8 mg Tabletten) | Patienten, die zur Prävention von Zytostatika-induziertem Erbrechen mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden | vor Beginn jedes Chemotherapiezyklus, danach erforderlichenfalls über 1-3 Tage | 10-20 Tage ¹ |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>¹⁾ Abhängig vom gewählten Chemotherapieschema. Hier wurde zur besseren Vergleichbarkeit eine durchschnittliche Anzahl von 5 Zyklen bei MEC angesetzt (Quelle: gewichteter Durchschnitt aus Daten des GEKID [1]).</p> <p>²⁾ Laut Fachinformation von Akynzeo[®] führt die parallele Anwendung von Netupitant und Dexamethason zu einer signifikant erhöhten Exposition von Dexamethason. Als Folge dessen schreibt die Fachinformation bei der gleichzeitigen Anwendung mit Dexamethason einen Behandlungsmodus vor, der von den Angaben in der Fachinformation von Dexa-CT abweicht.</p> | | | |

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlung stage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe ¹ (ggf. Spanne) | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) |
|--|---|---|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| NEPA (Akynzeo® 300 mg/0,5 mg Hartkapseln) | Erwachsene Patienten, die zur Prävention akuter und verzögerter CINV, ausgelöst durch Cisplatin-basierte HEC, mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden | 5 Tage ² | Netupitant: 1 x 300 mg Palonosetron: 1 x 0,5 mg | <u>Verbrauch auf Packungsbasis⁵</u> 5 Packungen mit 1 Hartkapsel à 300 mg/0,5 mg |
| Dexamethason oral (z. B. CORTI-DEXASON® 8 mg Tabletten) | Patienten, die zur Prävention von Zytostatika-induziertem Erbrechen mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden | 5 Tage ² | 1 x 12 mg³ | <u>Verbrauch auf Packungsbasis⁵</u> 1 Packung (Packungsgröße kleiner als N1) mit 10 Tabletten à 8 mg |

| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
|--|--|------------------------|-----------------------------------|--|
| 5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten | | | | |
| Ondansetron i. v. (z. B. Axisetron® 8 mg Injektionslösung und/oder ONDANSETRON STADA® 8 mg Injektionslösung) | Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Erwachsenen bei Therapie mit Zytostatika | 5-10 Tage ² | 1 x 8 mg bis 4 x 8 mg | <u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> ⁵ 1 Packung N2 mit 5 Ampullen à 8 mg bis 4 Packungen N2 mit 5 Ampullen à 8 mg |
| Ondansetron oral (z. B. Ondansetron HEXAL® 8 mg Filmtabletten oder Cellondan 8 mg Filmtabletten) | Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Erwachsenen bei Therapie mit Zytostatika | 5-30 Tage ² | 2 x 8 mg bis 11 x 8 mg | <u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> ⁵ 1 Packung N2 mit 10 Tabletten à 8 mg bis 2 Packungen N3 mit 30 Tabletten à 8 mg |
| Granisetron i. v. (z. B. Grani Denk 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) | Bei Erwachsenen zur Vorbeugung und Behandlung von akuter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie und zur Vorbeugung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie | 5 Tage ² | 1 x 1 mg bis 1 x 3 mg | <u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> ⁵ 1 Packung N2 mit 5 Ampullen à 1 mg bis 1 Packung N2 mit 5 Ampullen à 3 mg |
| Granisetron oral (z. B. GRANI- SETRON B.Braun 2 mg Filmtabletten) | Bei Erwachsenen zur Vorbeugung und Behandlung von akuter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie und zur Vorbeugung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie | 5-40 Tage ² | 1 x 2 mg bis 8 x 2 mg | <u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> ⁵ 1 Packung N2 mit 5 Tabletten à 2 mg bis 8 Packungen N2 mit 5 Tabletten à 2 mg |

| | | | | |
|---|--|-------------------------|--|--|
| Palonosetron i. v. (Aloxi® 250 µg Injektionslösung) | Erwachsene Patienten, die zur Prävention von HEC assoziierter CINV mit einer Antiemese- Therapie behandelt werden | 5 Tage ² | 1 x 0,25 mg | <u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> ⁵ 5 Packungen N1 mit 1 Ampulle à 0,25 mg |
| Palonosetron oral (Aloxi® 500 µg Weichkapseln) | Erwachsene Patienten, die zur Prävention von MEC assoziierter CINV mit einer Antiemese- Therapie behandelt werden | 5 Tage ² | 1 x 0,5 mg | <u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> ⁵ 1 Packung N2 mit 5 Weichkapseln à 0,5 mg |
| Tropisetron i. v. + oral (Navoban® 5 mg/5 ml Injektionslösung und Navoban® 5 mg Hartkapseln) | Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika | 10-30 Tage ² | 1 x 5 mg i. v. + 1 x 5 mg oral bis 1 x 5 mg i. v. + 5 x 5 mg oral | <u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> ⁵ 1 Packung N1 mit 5 Ampullen à 5 mg + 1 Packung N2 mit 5 Hartkapseln à 5 mg bis 1 Packung N1 mit 5 Ampullen à 5 mg + 5 Packungen N2 mit 5 Hartkapseln à 5 mg |

| Dexamethason | | | | |
|---|---|-------------------------|--|---|
| Dexamethason oral (z. B. CORTI-DEXASON® 4 mg und 8 mg Tabletten) | Patienten, die zur Prävention von Zytostatika-induziertem Erbrechen mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden | 10-20 Tage ² | 2,5 x 4 mg bis 11,5 x 8 mg⁴= 10 mg-92 mg | <u>Verbrauch auf Packungsbasis⁵</u> 1 Packung N1 mit 20 Tabletten à 4 mg bis 1 Packung mit 10 Tabletten à 8 mg + 1 Packung N2 mit 50 Tabletten à 8 mg |
| <p>¹) Verbrauch pro Gabe wird hier definiert als Verbrauch pro Chemotherapiezyklus.</p> <p>²) Abhängig vom gewählten Chemotherapieschema. Hier wurde zur besseren Vergleichbarkeit eine durchschnittliche Anzahl von 5 Zyklen bei MEC angesetzt (Quelle: gewichteter Durchschnitt aus Daten des GEKID [1]).</p> <p>³) Laut Fachinformation von Akynzeo® führt die parallele Anwendung von Netupitant und Dexamethason zu einer signifikant erhöhten Exposition von Dexamethason. Als Folge dessen schreibt die Fachinformation bei der gleichzeitigen Anwendung mit Dexamethason einen Behandlungsmodus vor, der von den Angaben in der Fachinformation von Dexa-CT abweicht.</p> <p>⁴) Laut Fachinformation von Dexa-CT werden Patienten initial mit 10-20 mg Dexamethason behandelt. Anschließend erfolgt erforderlichenfalls für bis zu drei Tage eine zwei- bis dreimal tägliche Behandlung mit 4-8 mg Dexamethason.</p> <p>⁵) Da es sich bei der Indikation von NEPA nicht um Erkrankung handelt, die eine Dauertherapie notwendig macht, ist im tatsächlichen Jahresdurchschnittsverbrauch auch der Verwurf einer ggf. nicht vollständig genutzten Packung zu berücksichtigen.</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Grundlage der Bestimmung des Jahresdurchschnittsverbrauchs von zu bewertendem Arzneimittel bzw. zweckmäßiger Vergleichstherapie waren die Angaben in Abschnitt 3.3.1 und die Angaben in den Fachinformationen von Akynzeo® [5], Aloxi® 500 µg Weichkapseln [6], Aloxi® 250 µg Injektionslösung [12], Zofran® [8], Kevatril® i.v. [10], Kevatril® oral [11], Navoban® [9] und Dexa-CT [7].

Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Multiplikation von Behandlungsdauer je Behandlung in Tabelle 3-12 mit der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr. Als eine Behandlung (bzw. eine Gabe) werden hierbei im Rahmen dieses Dossiers sämtliche Anwendungen des Arzneimittels innerhalb eines Chemotherapiezyklus verstanden. Eine Behandlung mit NEPA entspricht daher der einmaligen Anwendung mit einer Hartkapsel.

Da wie im vorherigen Abschnitt beschrieben NEPA laut Fachinformation einmal im Chemotherapiezyklus angewendet wird, ergibt sich pro Gabe ein Verbrauch von 300 mg Netupitant und 0,5 mg Palonosetron.

Die empfohlene intravenöse Ondansetron-Dosis beträgt entsprechend der Fachinformation Zofran® 8mg als langsame intravenöse Injektion über nicht weniger als 30 Sekunden, unmittelbar vor der Behandlung. Nach der initialen Ondansetron-Dosis von 8mg können 2 zusätzliche intravenöse Dosen von je 8mg (über mindestens 30 Sekunden) im Abstand von je 4 Stunden verabreicht werden oder eine kontinuierliche Infusion von 1mg/h über bis zu 24 Stunden. Insgesamt ergibt sich ein Verbrauch von 1 x 8mg bis 4 x 8mg.

In der oralen Formulierung des Wirkstoffes Ondansetron beträgt die empfohlene orale Dosis 8mg, 1 bis 2 Stunden vor der Chemotherapie eingenommen, gefolgt von 8mg oral alle 12 Stunden über maximal 5 Tage. Somit werden minimal 2 x 8mg bis maximal 11 x 8mg pro Zyklus verbraucht.

In der Anwendung von Granisetron in der intravenösen Darreichungsform ergibt sich aus der Fachinformation eine Verbrauchsspanne. Vor Beginn der Chemotherapie wird einmalig 1mg bis 3mg verabreicht.

In der oralen Darreichungsform des Wirkstoffes Granisetron werden 1mg zweimal täglich oder 2mg einmal täglich bis zu einer Dauer von einer Woche nach Chemotherapie verabreicht. Die erste Dosis von Kevatril® sollte innerhalb von einer Stunde vor Beginn der Therapie verabreicht werden. Es ergeben sich folglich im Minimalverbrauch 1 x 2mg und im Maximalverbrauch 8 x 2mg.

Für Palonosetron ergibt sich aus der Fachinformation von Aloxi® eine einmalige Anwendung je Chemotherapiezyklus, die als intervenöser Bolus (250µg Injektionslösung) etwa 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie appliziert wird. Die orale Formulierung (500µg Weichkapsel) des Wirkstoffes Palonosetron wird etwa eine Stunde vor Beginn der Chemotherapie verabreicht.

Die Fachinformation von Navoban® empfiehlt als Therapieschema die Verabreichung in Einzeldosen von je 5mg Tropisetron/Tag über 6 Tage. Unmittelbar vor Gabe des Chemotherapeutikums werden initial 5mg Tropisetron (1 Ampulle mit 5mg/5ml) langsam intravenös injiziert bzw. nach vorgeschriebener Verdünnung infundiert. Die Behandlung wird bis zu weiteren 5 Tagen oral fortgesetzt mit 5mg Tropisetron (1 Hartkapsel mit 5mg) einmal täglich. Als Minimalverbrauch ergibt sich hier 1 x 5mg i.v. + 1 x 5mg oral. Im Maximalverbrauch werden dem Patienten 1 x 5mg i.v. + 5 x 5mg oral verabreicht.

Dexamethason wird im Gegensatz zu NEPA und Palonosetron nicht zwangsläufig nur einmal, sondern ggf. bis zu zehnmal im Chemotherapiezyklus angewendet. Laut Fachinformation von Dexamethason erfolgt bei jedem Patienten eine initiale Anwendung von 10-20mg Dexamethason unmittelbar vor Beginn der Chemotherapie. Die Behandlung kann bei moderat emetogener Chemotherapie anschließend erforderlichenfalls bis zu 3 Tage mit zwei- bis dreimal täglicher Anwendung von 4-8mg Dexamethason fortgeführt werden. Daraus ergibt sich für Dexamethason eine Verbrauchsspanne pro Gabe von 10-92mg.²⁰ Da Netupitant zu einer

²⁰ Als Untergrenze wird die Minimalbehandlung angenommen, d.h. eine Behandlung mit der niedrigeren Initialdosis von **10mg**, der sich **keine weitere Therapie** anschließt. Als Obergrenze wird die Maximal-

signifikant erhöhten Exposition von parallel verabreichtem Dexamethason führt, wird hiervon abweichend bei der Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauches bei moderat emetogener Chemotherapie und gleichzeitiger Anwendung von NEPA entsprechend Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Akynzeo® eine einmalige Gabe von 12 mg Dexamethason vor Beginn der Chemotherapie zugrunde gelegt. Hieraus ergibt sich für Dexamethason in Verbindung mit NEPA ein Verbrauch pro Gabe von 12 mg.

Da es sich bei der Indikation von NEPA nicht um eine Erkrankung handelt, die eine Dauertherapie notwendig macht, muss zur Ermittlung des tatsächlichen Jahresdurchschnittsverbrauches des zu bewertenden Arzneimittels und der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie noch der Verwurf ggf. nicht vollständig genutzter Packungen berücksichtigt werden. Der tatsächliche Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich daher als diejenige Kombination aus Packungen, mit denen in kostengünstigster Weise der theoretische Jahresdurchschnittsverbrauch erreicht werden kann.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

behandlung angenommen, d. h. eine Behandlung mit der höheren Initialdosis von **20 mg**, der sich eine **dreitägige Behandlung** anschließt, in der Dexamethason in der höheren Dosierung von **8 mg dreimal täglich** angewendet wird.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | |
| NEPA | Akynzeo® 300 mg/0,5 mg Hartkapseln (mit 300 mg Netupitant und 0,5 mg Palonosetron) 1 Stück, N1, PZN: 11175406 AVP: 169,03 Euro | 158,51 Euro |
| Dexamethason oral | CORTIDEXASON® 8 mg Tabletten 10 Stück, PZN: 07625654 Festbetrag: 21,73 Euro | 19,11 Euro |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| 5-HT₃-Rezeptorantagonisten | | |
| Ondansetron i. v. | Axisetron® 8 mg Injektionslösung 5 Ampullen, N2, PZN: 07027350 AVP: 63,43 Euro | 59,17 Euro |
| Ondansetron oral | CELLONDAN 8 mg Filmtabletten 10 Tabletten, N2, PZN: 04890539 Festbetrag: 78,16 Euro | 71,08 Euro |
| Ondansetron oral | Ondansetron HEXAL® 8 mg Filmtabletten 30 Tabletten, N3, PZN: 04866512 Festbetrag: 173,44 Euro | 158,82 Euro |
| Granisetron i. v. | Grani Denk 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 5 Ampullen x 1 ml, N2, PZN: 10943671 AVP: 59,65 Euro | 51,72 Euro |
| Granisetron i. v. | Grani Denk 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 5 Ampullen x 3 ml, N2, PZN: 10943665 AVP: 96,33 Euro | 83,76 Euro |
| Granisetron oral | GRANISETRON B.Braun 2 mg Filmtabletten 5 Tabletten, N2, PZN: 05462685 Festbetrag: 90,37 Euro | 82,32 Euro |
| Palonosetron i. v. | Aloxi® 250 µg Injektionslösung 1 Stück, N1, PZN: 04260318 AVP: 90,63 Euro | 84,45 Euro |
| Palonosetron oral | Aloxi® 500 µg Weichkapseln 5 Stück, N2, PZN: 06905966 AVP: 472,47 Euro | 445,15 Euro |

| | | |
|-------------------|--|-------------|
| Tropisetron i. v. | Navoban® 5 mg/5 ml Injektionslösung 5 Ampullen, N1, PZN: 11183239 AVP: 148,35 Euro | 129,19 Euro |
| Tropisetron oral | Navoban® 5 mg Hartkapseln 5 Hartkapseln, N2, PZN: 11183245 Festbetrag: 84,32 Euro | 82,55 Euro |
| Dexamethason | | |
| Dexamethason oral | CORTIDEXASON® 4 mg Tabletten 20 Stück, N1, PZN: 06728843 Festbetrag: 24,28 Euro | 21,46 Euro |
| Dexamethason oral | CORTIDEXASON® 8 mg Tabletten 50 Stück, N2, PZN: 06728895 Festbetrag: 66,78 Euro | 60,60 Euro |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Preisinformation und die jeweiligen Abschläge der Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Basistherapie Dexamethason wurden dem ABDA-Artikelstamm (Online-Version, Stand: 15.06.2015) entnommen. Hierin können neben den gesetzlichen Rabatten für den pharmazeutischen Unternehmer und den Apotheker auch ein Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V (u. a. Preiserhöhung) enthalten sein. Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden gegebenenfalls zur Ermittlung der realen Kosten von dem jeweiligen AVP abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (per 15.06.2015 7% für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate)

Es werden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten nur auf dem Markt befindliche Originalpackungen (keine Importe) in den verschiedenen Wirkstärken-, Darreichungsformen-Kombinationen jeweils in der therapiegerechten²¹ Packungsgröße, die für die betreffende Indikation eine Zulassung haben (ohne Krankenhauspackungen), gewählt. Mit den angeführten Preisen wurden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Kosten der NEPA-Handelsform (Akynzeo®)

Akynzeo® wird in Deutschland lediglich in einer Packungsgröße (N1) vertrieben, die eine Hartkapsel mit 300 mg Netupitant und 0,5 mg Palonosetron enthält. Der von RIEMSER

²¹ Die therapiegerechte Packungsgröße ist diejenige Packungsgröße, mit der sich der notwendige Verbrauch mit dem geringsten Verwurf realisieren lässt.

Pharma GmbH gesetzte Listenpreis (Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers, ApU) für die N1-Packung von Akynzeo[®] beträgt 125,00 Euro.

Der resultierende Apothekenverkaufspreis ist auf Basis der derzeit gültigen Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) berechnet worden. Er beträgt 169,03 Euro für die N1-Packung von Akynzeo[®] mit einer Packungsgröße von einer Hartkapsel NEPA.

Nach Anrechnung aller gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge ergeben sich damit tatsächliche Kosten für die GKV (AVP nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) in Höhe von 158,51 Euro.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-16: Arzneimittel-Kosten der zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein Behandlungsjahr

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Produkt | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) | AM-Kosten pro Patient pro Jahr |
|--|---|---|--|--------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| NEPA | Akynzeo® 300 mg/0,5 mg Hartkapseln (mit 300 mg Netupitant und 0,5 mg Palonosetron) 1 Stück, N1, PZN: 11175406 AVP: 169,03 Euro | 158,51 Euro | <u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 5 Packungen mit 1 Hartkapsel à 300 mg/0,5 mg | 792,55 Euro |
| Dexamethason oral | CORTIDEXASON® 8 mg Tabletten 10 Stück, PZN: 07625654 Festbetrag: 21,73 Euro | 19,11 Euro | <u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung (Packungsgröße kleiner als N1) mit 10 Tabletten à 8 mg | 19,11 Euro |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| 5-HT₃-Rezeptorantagonisten | | | | |
| Ondansetron i. v. | Axisetron® 8 mg Injektionslösung 5 Ampullen, N2, PZN: 07027350 AVP: 63,43 Euro | 59,17 Euro | <u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung N2 mit 5 Ampullen à 8 mg bis 4 Packungen N2 mit 5 Ampullen à 8 mg | 59,17- 236,68 Euro |
| Ondansetron oral | CELLONDAN 8 mg Filmtabletten 10 Tabletten, N2, PZN: 04890539 Festbetrag: 78,16 Euro | 71,08 Euro | <u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung N2 mit 10 Tabletten à 8 mg bis | 71,08- 317,64 Euro |
| | Ondansetron HEXAL® 8 mg Filmtabletten 30 Tabletten, N3, PZN: 04866512 Festbetrag: 173,44 Euro | 158,82 Euro | 2 Packungen N3 mit 30 Tabletten à 8 mg | |

| | | | | |
|-----------------------------|--|-------------|---|------------------------|
| Granisetron i. v. | Grani Denk 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 5 Ampullen x 1 ml, N2, PZN: 10943671 AVP: 59,65 Euro | 51,72 Euro | <u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung N2 mit 5 Ampullen à 1 mg bis 1 Packung N2 mit 5 Ampullen à 3 mg | 51,72- 83,76 Euro |
| | Grani Denk 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 5 Ampullen x 3 ml, N2, PZN: 10943665 AVP: 96,33 Euro | 83,76 Euro | | |
| Granisetron oral | GRANISETRON B.Braun 2 mg Filmtabletten 5 Tabletten, N2, PZN: 05462685 Festbetrag: 90,37 Euro | 82,32 Euro | <u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung N2 mit 5 Tabletten à 2 mg bis 8 Packungen N2 mit 5 Tabletten à 2 mg | 82,32- 658,56 Euro |
| Palonosetron i. v. | Aloxi® 250 µg Injektionslösung 1 Stück, N1, PZN: 04260318 AVP: 90,63 Euro | 84,45 Euro | <u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 5 Packungen N1 mit 1 Ampulle à 0,25 mg | 422,25 Euro |
| Palonosetron oral | Aloxi® 500 µg Weichkapseln 5 Stück, N2, PZN: 06905966 AVP: 472,47 Euro | 445,15 Euro | <u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung N2 mit 5 Weichkapseln à 0,5 mg | 445,15 Euro |
| Tropisetron i. v. + oral | Navoban® 5 mg/5 ml Injektionslösung 5 Ampullen, N1, PZN: 11183239 AVP: 148,35 Euro | 129,19 Euro | <u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung N1 mit 5 Ampullen à 5 mg + 1 Packung N2 mit 5 Hartkapseln à 5 mg bis 1 Packung N1 mit 5 Ampullen à 5 mg + 5 Packungen N2 mit 5 Hartkapseln à 5 mg | 211,74- 541,94 Euro |
| | Navoban® 5 mg Hartkapseln 5 Hartkapseln, N2, PZN: 11183245 Festbetrag: 84,32 Euro | 82,55 Euro | | |

| Dexamethason | | | | |
|-------------------|---|------------|---|----------------------|
| Dexamethason oral | CORTIDEXASON® 4 mg Tabletten 20 Stück, N1, PZN: 06728843 Festbetrag: 24,28 Euro | 21,46 Euro | <u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung N1 mit 20 Tabletten à 4 mg bis 1 Packung mit 10 Tabletten à 8 mg + 1 Packung N2 mit 50 Tabletten à 8 mg | 21,46- 79,71 Euro |
| | CORTIDEXASON® 8 mg Tabletten 10 Stück, PZN: 07625654 Festbetrag: 21,73 Euro | 19,11 Euro | | |
| | CORTIDEXASON® 8 mg Tabletten 50 Stück, N2, PZN: 06728895 Festbetrag: 66,78 Euro | 60,60 Euro | | |

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-16 wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 Abs. 1 SGB V und nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a), erhoben.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2.5). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|---|---|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| NEPA (Akynzeo® 300 mg/0,5 mg Hartkapseln) | Erwachsene Patienten, die zur Prävention von MEC assoziierter akuter und verzögerter CINV mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden | Keine | 0 | 0 |
| Dexamethason oral (z. B. CORTIDEXASON® 8 mg Tabletten) | Patienten, die zur Prävention von Zytostatika-induziertem Erbrechen mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden | Keine | 0 | 0 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| 5-HT₃-Rezeptorantagonisten | | | | |
| Ondansetron i. v. (z. B. Axisetron® 8 mg Injektionslösung und/oder ONDANSETRON STADA® 8 mg Injektionslösung) | Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Erwachsenen bei Therapie mit Zytostatika | Keine | 0 | 0 |
| Ondansetron oral (z. B. Ondansetron HEXAL® 8 mg Filmtabletten oder Cellondan 8 mg Filmtabletten) | Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Erwachsenen bei Therapie mit Zytostatika | Keine | 0 | 0 |
| Granisetron i. v. (z. B. Grani Denk 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) | Bei Erwachsenen zur Vorbeugung und Behandlung von akuter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie und zur Vorbeugung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie | Keine | 0 | 0 |

| | | | | |
|--|---|-------|---|---|
| Granisetron oral (z. B. GRANISETRON B.Braun 2 mg Filmtabletten) | Bei Erwachsenen zur Vorbeugung und Behandlung von akuter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie und zur Vorbeugung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie | Keine | 0 | 0 |
| Palonosetron i. v. (Aloxi® 250 µg Injektionslösung) | Erwachsene Patienten, die zur Prävention von HEC assoziierter CINV mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden | Keine | 0 | 0 |
| Palonosetron oral (Aloxi® 500 µg Weichkapseln) | Erwachsene Patienten, die zur Prävention von MEC assoziierter CINV mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden | Keine | 0 | 0 |
| Tropisetron i. v. + oral (Navoban® 5 mg/5 ml Injektionslösung und Navoban® 5 mg Hartkapseln) | Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika | Keine | 0 | 0 |
| Dexamethason | | | | |
| Dexamethason oral (z. B. CORTI- DEXASON® 4 mg und 8 mg Tabletten) | Patienten, die zur Prävention von Zytostatika-induziertem Erbrechen mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden | Keine | 0 | 0 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen zu bewertendem Arzneimittel und zweckmäßiger Vergleichstherapie bestehen.

Die in Tabelle 3-17 aufgeführten zusätzlichen GKV-Leistungen werden im Folgenden zunächst getrennt für das zu bewertende Arzneimittel, die zweckmäßige Vergleichstherapie und die Basistherapie dargestellt. Als Grundlage zur Bestimmung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dienen die aktuellen Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel [5-12].

NEPA (Akynzeo®)

Die Fachinformation beschreibt keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Ondansetron (Zofran®)

Die Kosten, die durch die intravenöse Anwendung von Ondansetron entstehen (z.B. Applikationsbesteck), sind durch die Vergütung der Chemotherapie abgedeckt und somit dieser anzurechnen. Darüber hinaus beschreibt die Fachinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Granisetron (Kevatril 1 mg/ml Injektionslösung und 2 mg Filmtabletten)

Die Kosten, die durch die intravenöse Anwendung von Granisetron entstehen (z.B. Applikationsbesteck), sind durch die Vergütung der Chemotherapie abgedeckt und somit dieser anzurechnen. Darüber hinaus beschreibt die Fachinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Palonosetron (Aloxi® 250 µg Injektionslösung und Aloxi® 500 µg Weichkapseln)

Die Kosten, die durch die intravenöse Anwendung von Palonosetron entstehen (z.B. Applikationsbesteck), sind durch die Vergütung der Chemotherapie abgedeckt und somit dieser anzurechnen. Darüber hinaus beschreibt die Fachinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Tropisetron (Navoban® 5 mg/5 ml Injektionslösung und Navoban® 5 mg Hartkapseln)

Die Kosten, die durch die intravenöse Anwendung von Tropisetron entstehen (z.B. Applikationsbesteck), sind durch die Vergütung der Chemotherapie abgedeckt und somit dieser anzurechnen. Darüber hinaus beschreibt die Fachinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Dexamethason (Dexa-CT)

Die Fachinformation beschreibt keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Fazit

Keine der Fachinformationen beschreibt zusätzliche GKV-Leistungen entsprechend der Vorgaben der AM-NutzenV, die mit der Anwendung des jeweiligen Arzneimittels anfallen. Regelmäßige Unterschiede zwischen zu bewertendem Arzneimittel und zweckmäßiger Vergleichstherapie können entsprechend keine bestehen. Somit sind keine Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen in der Darstellung der Jahrestherapiekosten zu berücksichtigen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|--|------------------------------------|
| - | - |
| - | - |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro |
|---|---|---|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| NEPA (Akynzeo® 300 mg/0,5 mg Hartkapseln) | Erwachsene Patienten, die zur Prävention von MEC assoziierter akuter und verzögerter CINV mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden | Keine | 0,00 Euro | 0,00 Euro |
| Dexamethason oral (z. B. CORTI-DEXASON® 8 mg Tabletten) | Patienten, die zur Prävention von Zytostatika-induziertem Erbrechen mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden | Keine | 0,00 Euro | 0,00 Euro |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| 5-HT₃-Rezeptorantagonisten | | | | |
| Ondansetron i. v. (z. B. Axisetron® 8 mg Injektionslösung und/oder ONDAN-SETRON STADA® 8 mg Injektionslösung) | Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Erwachsenen bei Therapie mit Zytostatika | Keine | 0,00 Euro | 0,00 Euro |
| Ondansetron oral (z. B. Ondansetron HEXAL® 8 mg Filmtabletten oder Cellondan 8 mg Filmtabletten) | Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Erwachsenen bei Therapie mit Zytostatika | Keine | 0,00 Euro | 0,00 Euro |
| Granisetron i. v. (z. B. Grani Denk 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) | Bei Erwachsenen zur Vorbeugung und Behandlung von akuter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie und zur Vorbeugung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie | Keine | 0,00 Euro | 0,00 Euro |

| | | | | |
|---|--|-------|-----------|-----------|
| Granisetron oral (z. B. GRANI- SETRON B.Braun 2 mg Filmtabletten) | Bei Erwachsenen zur Vorbeugung und Behandlung von akuter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie und zur Vorbeugung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie | Keine | 0,00 Euro | 0,00 Euro |
| Palonosetron i. v. (Aloxi® 250 µg Injektionslösung) | Erwachsene Patienten, die zur Prävention von HEC assoziierter CINV mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden | Keine | 0,00 Euro | 0,00 Euro |
| Palonosetron oral (Aloxi® 500 µg Weichkapseln) | Erwachsene Patienten, die zur Prävention von MEC assoziierter CINV mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden | Keine | 0,00 Euro | 0,00 Euro |
| Tropisetron i. v. + oral (Navoban® 5 mg/5 ml Injektionslösung und Navoban® 5 mg Hartkapseln) | Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika | Keine | 0,00 Euro | 0,00 Euro |
| Dexamethason | | | | |
| Dexamethason oral (z. B. CORTI- DEXASON® 4 mg und 8 mg Tabletten) | Patienten, die zur Prävention von Zytostatika-induziertem Erbrechen mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden | Keine | 0,00 Euro | 0,00 Euro |

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.2, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ¹ | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a |
|---|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| NEPA + Dexamethason oral | Erwachsene Patienten, die zur Prävention von MEC assoziierter akuter und verzögerter CINV mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden | 811,66 Euro | 63.153.641-110.964.474 Euro |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| 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 |
| Gesamt | | 73,18-738,27 Euro | 5.693.989-100.931.107 Euro |
| ¹) Die Jahrestherapiekosten pro Patient je Kombination ergeben aus den Jahrestherapiekosten pro Patient je Wirkstoff in Tabelle 3-16. Für die oben angegebenen Spannen je Kombination wurden jeweils die minimalen bzw. maximalen Kosten je Wirkstoff addiert. a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.2, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. | | | |

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.2 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten

an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Prognose der Versorgungsanteile

Die derzeitige Versorgungssituation im Bereich der CINV wird im Wesentlichen bereits durch das in Abschnitt 3.2.3.2 beschriebene Modell zur Abschätzung der Zielpopulation auf Grundlage der Antiemetika-Verordnungen beschrieben.²² Davon ausgehend erhalten derzeit jährlich insgesamt etwa 247.000 GKV-Patienten eine antiemetische Prophylaxe aufgrund einer emetogenen Chemotherapie. Von diesen 247.000 Patienten erhalten etwa 100.000 Patienten eine Antiemese-Prophylaxe aufgrund hoch emetogener Chemotherapie und etwa 97.000 Patienten aufgrund moderat emetogener Chemotherapie.

Anders als bei Patienten mit HEC wird die Dreifachkombination aus 5-HT₃-Rezeptorantagonist, NK1-Rezeptorantagonist und Dexamethason in aktuell gültigen Leitlinien noch nicht einheitlich zur Prävention von CINV bei Patienten mit MEC empfohlen [2-4]. Stattdessen wird in den Leitlinien zumindest für einen Teil der Patienten, die MEC erhalten, die Zweifachkombination nur aus 5-HT₃-Rezeptorantagonist und Dexamethason empfohlen. Es ist daher davon auszugehen, dass die Umstellung der Therapie auf NEPA, bei dem es sich um die Fixdosiskombination des 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Palonosetron und des NK1-Rezeptorantagonisten Netupitant handelt, bei Patienten mit MEC weniger schnell vonstattengehen wird und auch nicht so umfassend sein wird, wie bei Patienten mit HEC, bei denen die bevorzugte Anwendung der Dreifachkombination bereits sehr viel stärker akzeptiert ist.

Ausgehend von diesen Überlegungen wird angenommen, dass im 4. Jahr nach Markteinführung etwa 47% der antiemetisch behandelten HEC-Patienten und etwa 28% der antiemetisch behandelten MEC-Patienten mit NEPA behandelt werden. Die Prognose der Versorgungsanteile der jährlichen Entwicklung über den gesamten Zeitraum von 4 Jahren ist in Tabelle 3-21 dargestellt. Nicht berücksichtigt in der Prognose ist die anzunehmende Steigerung der Inzidenz der CINV innerhalb der nächsten Jahre (vgl. Abschnitt 3.2.3).

²² Wie bereits im entsprechenden Abschnitt beschrieben, erfolgte die Bestimmung der Patientenzahlen auf Basis der Verordnungen der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten. Dies wird jedoch auch hier als ausreichende Näherung der tatsächlichen Versorgungssituation gesehen, da eine leitliniengerechte Antiemese-Prophylaxe bei HEC- und bei MEC-Patienten immer auch die Anwendung eines 5-HT₃-Rezeptorantagonisten miteinschließt.

Tabelle 3-21: Prognostizierte Versorgungsanteile von NEPA innerhalb der ersten 4 Jahre nach Markteinführung (nur GKV-Patienten)

| | HEC | | MEC | |
|--|--|---|--|---|
| | Antiemetisch behandelte Patienten 2014 ¹ : 99.819 | | Antiemetisch behandelte Patienten 2014 ¹ : 97.259 | |
| | Prognostizierte Anzahl mit NEPA behandelter Patienten | Prognostizierter relativer Anteil mit NEPA behandelter Patienten ² | Prognostizierte Anzahl mit NEPA behandelter Patienten | Prognostizierter relativer Anteil mit NEPA behandelter Patienten ² |
| 1. Jahr | 10.869 | 11% | 5.545 | 6% |
| 2. Jahr | 28.922 | 29% | 14.868 | 15% |
| 3. Jahr | 40.777 | 41% | 21.927 | 23% |
| 4. Jahr | 47.109 | 47% | 26.770 | 28% |
| ¹) Quelle: Anzahl der GKV-Patienten mit hoch bzw. moderat emetogener Chemotherapie im Jahr 2014 aus Tabelle 3-7. ²) Relativ zur Anzahl antiemetisch behandelter Patienten 2014. | | | | |

Einfluss auf die Versorgungsanteile

Die Fachinformation von Akynzeo[®] beschreibt lediglich die Unverträglichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe als mögliche Kontraindikation für die Anwendung von NEPA [5]. Aufgrund dieser Kontraindikation ist jedoch nicht von einem relevanten Einfluss auf die Versorgungsanteile auszugehen.

Aufgrund seiner Eigenschaften, insbesondere der langen Plasmahalbwertszeiten der beiden enthaltenen Wirkstoffe, bietet NEPA die Möglichkeit zur einmaligen oralen Anwendung vor Beginn des Chemotherapie-Zyklus. Im Gegensatz dazu müssen Setrone der ersten Generation wie z.B. Tropisetron oder Granisetron aber auch die NK1-Rezeptorantagonisten Aprepitant und Fosaprepitant i.d.R. mehrmals innerhalb eines Zyklus und oft als intravenöse Infusion angewendet werden. Es ist davon auszugehen, dass aufgrund der einfacheren Handhabung als einmalige orale Anwendung eine grundsätzliche Präferenz der Patienten zu NEPA besteht. Explizite Untersuchungen zur Patientenpräferenz existieren für NEPA jedoch nicht.

Therapieabbrüche traten in der Behandlung mit NEPA innerhalb der Phase 2/3-Studien mit Krebs-Patienten nur in sehr geringer Zahl auf. Lediglich bei 14 von insgesamt 1.442 Patienten (1,0%) trat bei der Behandlung mit NEPA ein unerwünschtes Ereignis auf, das zum Abbruch der Therapie führte [13]. Nur bei 2 der Ereignisse konnte ein Zusammenhang zur Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden. Technisch gesehen kann die Behandlung mit NEPA zudem nicht abgebrochen werden, da sie mit der einmaligen Gabe der Fixdosiskombination abgeschlossen ist. Insgesamt wird nicht von einem Einfluss der Abbruchraten auf die Versorgungsanteile ausgegangen.

Anwendung im stationären/ambulanten Bereich

Das Modell zur Schätzung der Inzidenz aufgrund der Verordnungszahlen antiemetischer Wirkstoffe (Abschnitt 3.2.3.2), das auch als Grundlage der Prognose der Versorgungsanteile dient, ermöglicht grundsätzlich auch eine Aussage zur Verteilung der Verordnungen auf den stationären und den ambulanten Bereich.

Entsprechend dieses Modells (vgl. Tabelle 3-7) wurden im Jahr 2014 von den insgesamt etwa 247.500 GKV-Patienten, die eine antiemetische Prophylaxe gegen CINV erhalten hatten, etwa 134.500 GKV-Patienten (54%²³) im stationären Bereich behandelt. Im ambulanten Bereich wiederum wurden ca. 113.000 (46%²⁴) der 247.500 GKV-Patienten behandelt.

Unter der Annahme, dass hoch, moderat und niedrig emetogene Chemotherapie in beiden Bereichen der Versorgung im gleichen Verhältnis angewendet werden (vgl. auch die Ausführungen auf S. 41ff), würden demnach von den 113.000 Patienten im ambulanten Bereich ca. 44.000 Patienten mit HEC²⁵ und ca. 43.000 Patienten mit MEC²⁶ behandelt werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bei der in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Anzahl der Patienten in der Zielpopulation handelt es sich um eine Schätzung aller theoretisch behandelbaren Patienten in der Indikation „Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen, die mit moderat emetogener Chemotherapie assoziiert sind“. Es ist jedoch unrealistisch davon auszugehen, dass alle Patienten in der Zielpopulation in Zukunft mit NEPA behandelt werden würden. Vielmehr wird wie im vorherigen Abschnitt beschrieben prognostiziert, dass 4 Jahre nach Markteintritt etwa 28% der GKV-Patienten, die derzeit zur CINV-Prophylaxe nach MEC mit Setronen behandelt werden, mit NEPA behandelt werden. Dies entspricht einer Patientenzahl von ca. 27.000 Patienten.

Von diesen 27.000 Patienten wiederum werden 46% im ambulanten Bereich der Versorgung und 54% im stationären Bereich behandelt werden. Nur im ambulanten Versorgungsbereich sind die Arzneimittelkosten jedoch direkt durch die GKV erstattungsfähig.

²³ $134.610 \div 247.407 = 54\%$

²⁴ $112.796 \div 247.407 = 46\%$

²⁵ 39% von 112.796 (vgl. Tabelle 3-7)

²⁶ 38% von 112.796 (vgl. Tabelle 3-7)

Die tatsächlich zu erwartenden Kosten für NEPA 4 Jahre nach Markteintritt würden in der genannten Indikation demnach nicht wie in Tabelle 3-20 beschrieben 63.153.641-110.964.474 Euro betragen, sondern 9.994.944 Euro²⁷.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zu Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten der zu bewertenden Therapie, der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Basistherapie

Die Notwendigkeit des Einschlusses von Dexamethason in die Betrachtung der Jahrestherapiekosten im Sinne einer Basistherapie sowohl bei der zu bewertenden Therapie als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde aus den Empfehlungen aktuell gültiger 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) abgeleitet.

Sämtliche Angaben zu Behandlungsmodus und -dauer (Abschnitt 3.3.1), zum Verbrauch (Abschnitt 3.3.2) und zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Abschnitt 3.3.3) basieren auf den Angaben in den Fachinformationen von Akynzeo[®], Aloxi[®] (500 µg

²⁷ $46\% \times 26.770 \times 811,66 \text{ Euro} = 9.994.944 \text{ Euro}$; die Kostenberechnung berücksichtigt auch die Kosten der Basistherapie Dexamethason.

Weichkapseln und 250 µg Injektionslösung), Zofran[®], Kevatril[®] (1 mg/ml Injektionslösung bzw. Filmtabletten 2 mg), Navoban[®] und Dexamethason-CT.

Nicht berücksichtigt in der Bestimmung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde der Wirkstoff Dolasetron, für den in Deutschland keine Zulassung besteht.

Die Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe wurden wie bereits in Abschnitt 2.3 beschrieben 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 Angaben zu den Kosten für alle Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Basistherapie (Abschnitt 3.3.3) wurden dem ABDA-Artikelstamm am 27.04.2015 (online) entnommen.

Der Herstellerabgabepreis für NEPA entspricht dem zur Markteinführung gemeldeten Herstellerabgabepreis. Der aus dem Herstellerabgabepreis resultierende Apothekenverkaufspreis ist auf Basis der AMPPreisV berechnet worden. Die AMPPreisV wiederum wurde bei "Gesetze im Internet" (www.gesetze-im-internet.de) recherchiert.

Angaben zu Jahrestherapiekosten

Die Angaben zu Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3.5 ergeben sich aus der Zusammenführung der Angaben in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 in Verbindung mit den Angaben zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen in Tabelle 3-11.

Zur Vereinfachung der Darstellung wurden die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die jeweils kostenintensivste und die preisgünstigste Kombination aus Wirkstoffen der einzelnen Wirkstoffklassen beschränkt. Zur Bestimmung der Jahrestherapiekosten der preisgünstigsten Kombination wurde zunächst aus Tabelle 3-16 der jeweils preisgünstigste Wirkstoff nach Minimalverbrauch in jeder Wirkstoffklasse bestimmt. Die Jahrestherapiekosten der identifizierten, preisgünstigsten Wirkstoffe der Kombination wurden anschließend summiert und in Tabelle 3-20 aufgeführt. Die Bestimmung der kostenintensivsten Kombination erfolgte analog durch Bestimmung der jeweils kostenintensivsten Wirkstoffe nach Maximalverbrauch.

Zur Bestimmung der Jahrestherapiekosten pro Patient wurde zunächst der in Tabelle 3-14 angegebene Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient durch die Wirkstoffmenge der günstigsten Packung geteilt. Dies ergab die Anzahl der über ein Jahr benötigten Packungen. Multipliziert man diese Zahl mit den tatsächlichen GKV-Kosten pro Packung (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Tabelle 3-15), erhält man die Kosten pro Patient pro Jahr, die direkt auf das Arzneimittel zurückzuführen sind. Hierzu werden noch die in Tabelle 3-19 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Kosten addiert, um schließlich die Jahrestherapiekosten pro Patient zu bestimmen. Die Spanne in der Berechnung der

Jahrestherapiekosten pro Patient bei Dexamethason resultiert direkt aus der entsprechenden Spanne im Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient.

Durch erneute Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der in Tabelle 3-11 ermittelten Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergeben sich schließlich die Jahrestherapiekosten GKV gesamt. Die ermittelten Spannen ergeben sich aus der Spanne der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und falls zutreffend aus der Spanne in den Jahrestherapiekosten pro Patient.

Angaben zu Versorgungsanteilen

Die Prognose der zukünftig zu erwartenden Versorgungsanteile erfolgte aufgrund von Extrapolationen durch RIEMSER Pharma GmbH. Zur Bestimmung der aktuellen Versorgungssituation wurde auf das Modell zur Schätzung der Inzidenz auf Grundlage der Verordnungen antiemetischer Wirkstoffe zurückgegriffen. Die Ergebnisse dieses Modells wurden auch zur Differenzierung der Anwendung zwischen stationärem und ambulanten Versorgungsbereich herangezogen.

Mögliche Kontraindikationen wurden der Fachinformation von NEPA (Akynzeo[®]) entnommen. Die Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen während der Behandlung mit NEPA in Phase 2/3-Studien entstammen Abschnitt 2.7.4 „Summary of Clinical Safety“ des Zulassungsdokumentes von Akynzeo[®].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. RIEMSER Pharma GmbH (2015): Modell zur Abschätzung der Inzidenz von HEC und MEC anhand der Fallzahlen verschiedener Krebserkrankungen aus dem Register der GEKID.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. RIEMSER Pharma GmbH (2015): Akynzeo[®] 300 mg / 0,5 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Juni 2015.

6. RIEMSER Pharma GmbH (2005): Aloxi[®] 500 Mikrogramm Weichkapseln; Fachinformation. Stand: April 2014 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. AbZ Pharma GmbH (2004): Dexamethason 4 mg Tabletten / 8 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2013 [Zugriff: 27.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. GlaxoSmithKline (1990): Zofran[®]; Fachinformation. Stand: Dezember 2014 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Novartis Pharma (1993): Navoban[®] 5 mg/5 ml, Navoban[®] 5 mg; Fachinformation. Stand: Februar 2008. [Zugriff: 22.07.2014]. URL: www.pharmnet-bund.de.
10. 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>.
11. Roche (1997): Kevatril[®] Filmtabletten 2 mg; Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. RIEMSER Pharma GmbH (2005): Aloxi[®] 250 Mikrogramm Injektionslösung; Fachinformation. Stand: April 2014 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Helsinn Healthcare SA (2013): Clinical Trial Document, Abschnitt 2.7.4 - Summary of Clinical Safety. VERTRAULICH.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Fachinformation [1].

Anwendungsgebiet

Laut Fachinformation von Akynzeo® [1] ist die Fixdosiskombination aus Netupitant und Palonosetron zugelassen bei Erwachsenen zur:

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

Dosierung und Art der Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Akynzeo bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Einschränkung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis starker Einschränkung der Nierenfunktion wird eine Dosierungsanpassung nicht als erforderlich erachtet. Die renale Ausscheidung ist bei Netupitant vernachlässigbar. Eine leichte bis mäßige Einschränkung der Nierenfunktion hat keinen nennenswerten Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter von Palonosetron. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion erhöhte sich die systemische Gesamtexposition gegenüber intravenös angewendetem Palonosetron im Vergleich zu nierengesunden Probanden um etwa 28%. Bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler

Niereninsuffizienz wurde die Pharmakokinetik von Palonosetron oder Netupitant nicht untersucht, und es liegen keine Daten zur Wirksamkeit oder Sicherheit von Akynzeo bei diesen Patienten vor. Daher sollte die Anwendung bei diesen Patienten vermieden werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score 5-8) ist keine Dosierungsanpassung erforderlich. Begrenzte Daten liegen bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score ≥ 9) vor. Da die Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion mit einer erhöhten Exposition gegenüber Netupitant verbunden sein kann, sollte Akynzeo bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (in den Abschnitten 4.4 und 5.2 der Fachinformation beschrieben).

Gegenanzeigen

NEPA (Akynzeo[®]) sollte nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile (in Abschnitt 6.1 der Fachinformation beschrieben)
- bei Schwangerschaft

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Obstipation

Da Palonosetron die Dickdarmpassage verlängern kann, sollten Patienten mit anamnestisch bekannter Obstipation oder Anzeichen eines subakuten Ileus nach der Gabe überwacht werden. Über Fälle von Obstipation mit Stuhlimpaktion, die eine stationäre Behandlung erforderlich machte, wurde im Zusammenhang mit der Gabe von Palonosetron 0,75 mg berichtet.

Serotonin-Syndrom

Unter der Anwendung von 5-HT₃-Antagonisten allein oder in Kombination mit anderen serotonergen Arzneimitteln (darunter selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI)) liegen Meldungen über ein Serotonin-Syndrom vor. Es empfiehlt sich eine entsprechende Beobachtung der Patienten auf Serotonin-Syndrom-ähnliche Symptome.

Verlängerung des QT-Intervalls

Eine Studie mit EKG-Befundung wurde an gesunden erwachsenen männlichen und weiblichen freiwilligen Probanden durchgeführt, die oral angewendetes Netupitant in einer Dosierung von 200 oder 600 mg in Kombination mit oral angewendetem Palonosetron in einer Dosierung von 0,5 bzw. 1,5 mg erhielten. Die Studie zeigte keine klinisch bedeutsamen Wirkungen auf EKG-Parameter: der größte Punktschätzer des Placebo- und Baseline-korrigierten QTc-Intervalls betrug 7,0 ms (einseitige obere 95 %-Konfidenzgrenze 8,8 ms) und wurde 16 Stunden nach Gabe supratherapeutischer Dosen (600 mg Netupitant und 1,5 mg Palonosetron) beobachtet. Die obere 95 %-Konfidenzgrenze der Punktschätzer des Placebo- und Baseline-korrigierten QTc-Intervalls lag über einen Zeitraum von 2 Tagen nach Gabe des Prüfpräparats zu allen Zeitpunkten durchweg innerhalb von 10 ms.

Da Akynzeo jedoch einen 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten enthält, ist Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, welche das QT-Intervall verlängern, bzw. bei Patienten, bei denen das QT-Intervall verlängert ist oder die zur Entwicklung einer Verlängerung des QT-Intervalls neigen. Hiermit ist unter anderem zu rechnen bei Patienten mit eigen- oder familienanamnestisch bekannter Verlängerung des QT-Intervalls, Elektrolytstörungen, dekompensierter (kongestiver) Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien, Überleitungsstörungen sowie bei Patienten, die Antiarrhythmika oder andere Arzneimittel einnehmen, welche zu einer Verlängerung des QT-Intervalls oder zu Elektrolytstörungen führen. Eine Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sollten vor der Anwendung korrigiert werden.

Außer im Zusammenhang mit einer weiteren Chemotherapeutika-Gabe soll dieses Arzneimittel in den Tagen nach der Chemotherapie nicht zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen eingesetzt werden.

Es soll nicht zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach einer Chemotherapie eingesetzt werden.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion, da bei diesen Patienten nur begrenzte Daten vorliegen.

Bei Patienten, die gleichzeitig oral mit Wirkstoffen behandelt werden, die vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite aufweisen, wie z.B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Alfentanil, Diergotamin, Ergotamin, Fentanyl und Chinidin, sollte dieses Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden (in Abschnitt 4.5 der Fachinformation beschrieben).

Chemotherapeutika, die CYP3A4-Substrate sind

Netupitant ist ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor und kann die Exposition gegenüber Chemotherapeutika erhöhen, die CYP3A4-Substrate sind, wie z.B. Docetaxel (in Abschnitt 4.5 der Fachinformation beschrieben). Daher sollten die Patienten daraufhin überwacht werden, ob es unter Chemotherapeutika, die CYP3A4-Substrate sind, wie z.B. Irinotecan, vermehrt zu toxischen Wirkungen kommt. Zudem kann Netupitant auch die Wirksamkeit von Chemotherapeutika beeinträchtigen, zu deren Aktivierung eine Metabolisierung durch CYP3A4 erforderlich ist.

Sonstige Bestandteile

Akynzeo enthält Sorbitol und Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Es kann ferner Spuren von Lecithin aus Soja enthalten. Daher sollten Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Erdnüssen oder Soja engmaschig auf Anzeichen einer allergischen Reaktion überwacht werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn Akynzeo gleichzeitig mit einem anderen CYP3A4-Inhibitor angewendet wird, könnten erhöhte Netupitant-Plasmakonzentrationen vorliegen. Wenn Akynzeo gleichzeitig mit

Arzneimitteln angewendet wird, welche die CYP3A4-Aktivität induzieren, könnten die Netupitant-Plasmakonzentrationen erniedrigt werden und dies kann zu einer verminderten Wirksamkeit führen. Dieses Arzneimittel kann die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln erhöhen, die über CYP3A4 metabolisiert werden.

Beim Menschen wird Netupitant in erster Linie durch hepatische Metabolisierung eliminiert, welche durch CYP3A4 vermittelt wird, wobei nur eine marginale renale Ausscheidung erfolgt. In einer Dosierung von 300 mg ist Netupitant beim Menschen ein Substrat und mäßiger Inhibitor von CYP3A4. Palonosetron wird sowohl durch renale Ausscheidung als auch über Stoffwechselwege aus dem Körper eliminiert, wobei letztere über mehrere CYP-Enzyme vermittelt werden. Palonosetron wird hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert, während die Isoenzyme CYP3A4 und CYP1A2 nur geringfügig an der Metabolisierung beteiligt sind. Basierend auf In-vitro-Studien werden Cytochrom P450-Isoenzyme von Palonosetron in klinisch relevanten Konzentrationen weder gehemmt noch induziert.

Wechselwirkung zwischen oral angewendetem Netupitant und oral angewendetem Palonosetron

Zwischen oral angewendetem Netupitant und oral angewendetem Palonosetron wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet.

Wechselwirkung mit CYP3A4-Substraten

Dexamethason

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 300 mg Netupitant zusammen mit einem Dexamethason-Schema (20 mg an Tag 1, anschließend 8 mg zweimal täglich von Tag 2 bis Tag 4) erhöhte die Exposition gegenüber Dexamethason zeit- und dosisabhängig in signifikantem Umfang. Bei gleichzeitiger Gabe von 300 mg Netupitant vergrößerten sich die AUC₀₋₂₄ (Tag 1), die AUC₂₄₋₃₆ (Tag 2) sowie die AUC₈₄₋₁₀₈ und die AUC_{84-∞} (Tag 4) von Dexamethason um den Faktor 2,4. Das pharmakokinetische Profil von Netupitant war bei kombinierter Anwendung mit Dexamethason unverändert.

Daher sollte die orale Dexamethason-Dosis bei gleichzeitiger Anwendung von Akynzeo um etwa 50 % reduziert werden (in Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschrieben).

Chemotherapeutika (Docetaxel, Etoposid, Cyclophosphamid)

Bei gleichzeitiger Anwendung von Akynzeo war die Exposition gegenüber Docetaxel und Etoposid um 37 % bzw. 21 % erhöht. Für Cyclophosphamid wurde nach gleichzeitiger Gabe von Netupitant keine konsistente Beeinflussung beobachtet.

Orale Kontrazeptiva

Bei Anwendung zusammen mit einer oralen Einmalgabe von 60 µg Ethinylestradiol und 300 µg Levonorgestrel hatte Akynzeo keinen nennenswerten Einfluss auf die AUC von Ethinylestradiol und vergrößerte die AUC von Levonorgestrel um den Faktor 1,4; klinische Auswirkungen auf die Wirksamkeit der hormonalen Kontrazeption sind unwahrscheinlich. Relevante Veränderungen der Netupitant- und Palonosetron-Pharmakokinetik wurden nicht beobachtet.

Erythromycin und Midazolam

Die Exposition gegenüber Erythromycin bzw. Midazolam war bei gleichzeitiger Anwendung der jeweiligen Substanz und Netupitant auf das etwa 1,3- bzw. 2,4-Fache erhöht. Diese Wirkungen wurden nicht als klinisch bedeutsam erachtet. Das pharmakokinetische Profil von Netupitant war von der gleichzeitigen Anwendung von Midazolam bzw. Erythromycin unbeeinflusst. Die möglichen Auswirkungen erhöhter Plasmakonzentrationen von Midazolam oder anderen über CYP3A4 metabolisierten Benzodiazepinen (Alprazolam, Triazolam) sollten berücksichtigt werden, wenn diese Wirkstoffe und Akynzeo gleichzeitig angewendet werden.

Serotonerge Arzneimittel (z. B. SSRI und SNRI)

Nach gleichzeitiger Anwendung von 5-HT₃-Antagonisten und anderen serotonergen Arzneimitteln (darunter SSRI und SNRI) liegen Meldungen über ein Serotonin-Syndrom vor (in Abschnitt 4.4 der Fachinformation beschrieben).

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Akynzeo

Netupitant wird in erster Linie durch CYP3A4 metabolisiert; daher kann die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, welche die CYP3A4-Aktivität hemmen oder induzieren, die Plasmakonzentrationen von Netupitant beeinflussen. Bei gleichzeitiger Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol) ist daher Vorsicht geboten, und die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin) ist zu vermeiden.

Einfluss von Ketoconazol und Rifampicin

Bei Anwendung des CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol zusammen mit Akynzeo nahm die AUC von Netupitant um den Faktor 1,8 und die C_{max} um den Faktor 1,3 im Vergleich zur alleinigen Gabe von Akynzeo zu. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Palonosetron.

Bei Anwendung des CYP3A4-Induktors Rifampicin zusammen mit Akynzeo nahm die AUC von Netupitant um den Faktor 5,2 und die C_{max} um den Faktor 2,6 ab. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Palonosetron. Bei gleichzeitiger Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol) ist daher Vorsicht geboten, und die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin) ist zu vermeiden.

Weitere Wechselwirkungen

Es ist unwahrscheinlich, dass Akynzeo mit Arzneimitteln, die P-gp-Substrate sind, in Wechselwirkung tritt. Netupitant ist kein Substrat für P-gp. Nach Gabe von Netupitant an Tag 8 einer 12-tägigen Behandlung mit Digoxin wurden keine Veränderungen der Digoxin-Pharmakokinetik beobachtet. Eine Hemmung des Effluxtransporters BCRP und des Glucuronidierungsisoenzym UGT2B7 durch Netupitant und dessen Metaboliten ist unwahrscheinlich und ist, wenn es dazu kommen sollte, von geringer klinischer Relevanz.

In-vitro-Daten zeigen, dass Netupitant UGT2B7 hemmt; das Ausmaß einer solchen Wirkung unter klinischen Bedingungen ist nicht bekannt. Es wird zur Vorsicht geraten, wenn Netupitant zusammen mit einem oralen Substrat dieses Enzyms (z.B. Zidovudin, Valproinsäure, Morphin) angewendet wird. In-vitro-Daten lassen darauf schließen, dass

Netupitant den Effluxtransporter BCRP hemmt. Die klinische Relevanz dieser Wirkung ist nicht bekannt.

In-vitro-Daten zeigen, dass Netupitant ein P-gp-Inhibitor ist. In einer an gesunden freiwilligen Probanden durchgeführten Studie hat Netupitant keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber dem P-gp-Substrat Digoxin gezeigt, erhöhte aber dessen C_{max} um den Faktor 1,09 [90%-KI 0,9-1,31]. Es wird nicht ausgeschlossen, dass dieser Effekt bei Krebspatienten ausgeprägter und dann klinisch relevant sein kann, insbesondere bei Vorliegen von Nierenfunktionsstörungen. Daher wird zur Vorsicht geraten, wenn Netupitant mit Digoxin oder mit anderen P-gp-Substraten wie Dabigatran oder Colchicin kombiniert wird.

Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

In der Fachinformation von Akynzeo sind keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals beschrieben.

Überwachungsmaßnahmen

Da Akynzeo Spuren von Lecithin und Soja enthalten kann, sollten Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Erdnüssen oder Soja engmaschig auf Anzeichen einer allergischen Reaktion überwacht werden.

Notfallmaßnahmen

Spezifische Angaben zur Behandlung einer Überdosierung mit Akynzeo liegen nicht vor. Netupitant-Dosen bis zu 600 mg und Palonosetron-Dosen bis zu 6 mg wurden in klinischen Studien ohne Sicherheitsbedenken angewendet. Im Falle einer Überdosierung ist das Arzneimittel abzusetzen, und der Patient ist allgemein unterstützend zu behandeln und zu überwachen. Wegen der antiemetischen Aktivität von Netupitant und Palonosetron ist unter Umständen mit Arzneimitteln keine effektive Emesis auslösbar. Es wurden keine Dialyse-Studien durchgeführt. Aufgrund des großen Verteilungsvolumens von Palonosetron und Netupitant ist eine Dialyse jedoch vermutlich keine effektive Therapie bei einer Überdosierung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Entsprechend Annex I Ib des EPARs handelt es sich bei Akynzeo[®] um ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans und im EPAR [2] beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) und Angaben über die Umsetzung dieser Maßnahmen finden sich in Tabelle 3-22.

Tabelle 3-22: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung und deren Umsetzung

| Sicherheitsaspekt | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung | Umsetzung |
|--|--|---|-----------|
| QT/QTc Verlängerung | <u>Fachinformation</u> Warnhinweise und Schutzmaßnahmen für die Anwendung in Abschnitt 4.4 aufgenommen. In Abschnitt 4.8 aufgelistet. Abschnitt 5.1 fasst die Ergebnisse klinischer Studien in Bezug auf diesen Sicherheitsaspekt auf. Abschnitt 5.3 fasst die relevanten präklinischen Daten zusammen. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | keine | Umgesetzt |
| Schwere Hypersensitivitätsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktion und Schock | <u>Fachinformation</u> Kontraindikation in Abschnitt 4.3 aufgenommen. Abschnitt 4.4 enthält einen angemessenen Warnhinweis in Bezug auf allergische Reaktionen gegenüber den Bestandteilen. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | keine | Umgesetzt |
| Schwere Obstipation (aufgrund von Palonosetron) | <u>Fachinformation</u> Warnhinweise und Schutzmaßnahmen für die Anwendung in Abschnitt 4.4 aufgenommen. In Abschnitt 4.8 aufgelistet. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | keine | Umgesetzt |
| Krampfartige Ereignisse (wegen Palonosetron) | Keine vorgeschlagen. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | keine | Umgesetzt |
| Serotonin-Syndrom (wegen Palonosetron) | <u>Fachinformation</u> Warnhinweise und Schutzmaßnahmen für die Anwendung in den Abschnitten 4.4 und 4.5 aufgenommen. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | keine | Umgesetzt |
| Erhöhte Leber-Transaminase-Werte | <u>Fachinformation</u> In Abschnitt 4.8 aufgelistet. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | keine | Umgesetzt |
| Interaktion mit CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren (wegen Netupitant) | <u>Fachinformation</u> Abschnitt 4.5 informiert über mögliche Interaktionen. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | keine | Umgesetzt |

| | | | |
|--|--|-------|-----------|
| Interaktion mit CYP3A4-Substraten (wegen Netupitant) | <u>Fachinformation</u> Abschnitt 4.5 informiert über mögliche Interaktionen. Abschnitt 4.2 informiert über die empfohlene Dosis-Reduktion im Zusammenhang mit oralem Dexamethason. Geeignete Anwendungsvorgaben für die gleichzeitige Anwendung mit Dexamethason sind in Abschnitt 5.1 genannt. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | keine | Umgesetzt |
| Phospholipidose (wegen Netupitant) | <u>Fachinformation</u> Abschnitt 5.3 fasst die relevanten präklinischen Daten zusammen. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | keine | Umgesetzt |
| Interaktion with BCRP (wegen Netupitant) | <u>Fachinformation</u> Abschnitt 4.5 informiert über mögliche Interaktionen. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | keine | Umgesetzt |
| Interaktion mit dem Glucoronidierungs-Isozym UGT2B7 (wegen Netupitant) | <u>Fachinformation</u> Abschnitt 4.5 informiert über mögliche Interaktionen. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | keine | Umgesetzt |
| Interaktion mit P-gp-Substraten | <u>Fachinformation</u> Abschnitt 4.5 informiert über mögliche Interaktionen. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | keine | Umgesetzt |
| Teratogene Wirkung | <u>Fachinformation</u> Abschnitt 5.3 fasst die relevanten präklinischen Daten zusammen. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | keine | Umgesetzt |
| Wirkung auf Schwangerschaft und Laktation | <u>Fachinformation</u> Abschnitt 4.6 enthält relevante Informationen Abschnitt 5.3 fasst die relevanten präklinischen Daten zusammen. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | keine | Umgesetzt |
| Wirkung auf Fertilität | <u>Fachinformation</u> Abschnitt 4.6 enthält relevante Informationen Abschnitt 5.3 fasst die relevanten präklinischen Daten zusammen. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | keine | Umgesetzt |

| | | | |
|--|--|-------|-----------|
| Wirkung bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Endstadium, die eine Hämo-Dialyse erhalten | <u>Fachinformation</u> Informationen zum Fehlen entsprechender Daten ist in Abschnitt 4.2 enthalten Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | keine | Umgesetzt |
| Wirkung bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion | <u>Fachinformation</u> Informationen über die limitierte Datenbasis sind in den Abschnitten 4.2., 4.4 und 5.2 enthalten. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | keine | Umgesetzt |
| Wirkung bei Kindern | <u>Fachinformation</u> Informationen zum Fehlen entsprechender Daten ist in Abschnitt 4.2 enthalten Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | keine | Umgesetzt |
| Wirkung bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder mehr | <u>Fachinformation</u> Informationen zum Fehlen entsprechender Daten ist in Abschnitt 4.2 enthalten Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | keine | Umgesetzt |

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieveruchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem EPAR abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von NEPA (Akyzneo®) bekannt [1, 2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zur Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung entstammen der Fachinformation und dem European Public Assessment Report von NEPA (Akynzeo®).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. RIEMSER Pharma GmbH (2015): Akynzeo® 300 mg / 0,5 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Juni 2015.
2. European Medicines Agency (2015): European Public Assessment Report - Akynzeo - International non-proprietary name: netupitant/palonosetron - Procedure No. EMEA/H/C/003728/0000.