

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Netupitant/Palonosetron gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.07.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Netupitant/Palonosetron zur Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei erwachsenen Patienten, die aufgrund einer Krebserkrankung eine mäßig emetogene Chemotherapie oder eine stark emetogene Chemotherapie auf Cisplatin-Basis erhalten, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dabei ergeben sich 2 Fragestellungen (A und B), für die der G-BA die in Tabelle 2 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt hat.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Netupitant/Palonosetron

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
A	Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung	Zweifachkombination aus: Serotonin-Antagonist (Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Dolasetron, Palonosetron) + Dexamethason
B	Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung	Dreifachkombination aus: Serotonin-Antagonist (Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Dolasetron, Palonosetron) + Neurokinin-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant , Fosaprepitant) + Dexamethason

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Aus den vom G-BA genannten Optionen wählt der pU für Fragestellung A Palonosetron + Dexamethason, für Fragestellung B Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Die vorliegende Bewertung wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse für Fragestellung A: Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie

Für Fragestellung A legt der pU eine direkt vergleichende Studie (NETU-08-18) und einen indirekten Vergleich vor. Weder die direkt vergleichende Studie noch der indirekte Vergleich sind für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet.

Bei der Studie NETU-08-18 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde und vom pU gesponserte Studie. In der Studie wurde Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason mit Palonosetron in Kombination mit Dexamethason verglichen. Die Studie ist zur Ableitung des Zusatznutzens von Netupitant/Palonosetron ungeeignet, da die Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entspricht: In die Studie NETU-08-18 wurden Patienten eingeschlossen, die eine Kombinationschemotherapie aus Cyclophosphamid + Doxorubicin oder Cyclophosphamid + Epirubicin erhielten. Eine derartige Chemotherapie wird in aktuellen Leitlinien als hoch emetogen eingestuft. Darüber hinaus erhielten die Patienten der Vergleichsgruppe nicht die für sie empfohlene Therapie. Im Vergleichsarm der Studie wurde eine Zweifachkombination aus Serotonin-Antagonist und Dexamethason als Vergleichstherapie eingesetzt. In aktuellen Leitlinien wird für die in der Studie verabreichte Chemotherapie jedoch eine Dreifachkombination aus Serotonin-Rezeptorantagonist, Steroid und Neurokinin-1-Rezeptorantagonist empfohlen.

Für den indirekten Vergleich zieht der pU auf Netupitant/Palonosetron-Seite noch einmal die Studie NETU-08-18 heran. Da die Patientenpopulation, wie im obigen Absatz geschildert, nicht dem Anwendungsgebiet entspricht, kann auch der indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Im Übrigen zieht der pU selbst den indirekten Vergleich nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heran.

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

Ergebnisse für Fragestellung B: Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie

Für die Nutzenbewertung lag eine relevante Studie vor (NETU-10-29).

Studiencharakteristika

Bei der Studie NETU-10-29 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde und vom pU gesponserte Studie, die weltweit in 59 Zentren durchgeführt wurde.

In der Studie wurde Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason mit Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason verglichen.

Eingeschlossen wurden erwachsene, chemotherapienaive Patienten, die eine moderat emetogene oder eine hoch emetogene Chemotherapie erhielten. Der pU legt Auswertungen auf Basis der Teilpopulation der Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie vor. Die in diese Auswertungen eingegangenen Patienten bilden die für die Fragestellung B relevante Teilpopulation adäquat ab und wurden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Patienten konnten die Studienmedikation über mehrere Chemotherapiezyklen hinweg erhalten, die Anzahl der Chemotherapiezyklen pro Patient war nicht begrenzt.

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

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wurde für die Studie NETU-10-29 auf Studienebene als niedrig, auf Endpunktebene jedoch für alle Endpunkte als hoch eingestuft.

Datenschnitt

Der pU legt Auswertungen des 1. Chemotherapiezyklus und Auswertungen über die gesamte Studiendauer vor. Da Patienten mehrere Chemotherapiezyklen erhalten, ist für die Nutzenbewertung insbesondere relevant, ob ein antiemetogener Effekt über mehrere Chemotherapiezyklen bestehen bleibt. Daher wurden vorrangig die Ergebnisse für die gesamte Studiendauer für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die alleinige Betrachtung von Ergebnissen zum 1. Chemotherapiezyklus wurde für die Bewertung des Zusatznutzens jedoch nicht als ausreichend angesehen.

Mortalität

Gesamtmortalität

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

Morbidität*Übelkeit*

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

Erbrechen

Für den Endpunkt Erbrechen lagen nur Ergebnisse für den 1. Chemotherapiezyklus vor. Es liegen somit keine ausreichenden Daten zu diesem Endpunkt vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den 1. Chemotherapiezyklus zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason. Das Ausmaß war jedoch bei diesem Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Somit ergibt sich für den Endpunkt Erbrechen selbst bei alleiniger Betrachtung des 1. Chemotherapiezyklus kein Vorteil von Netupitant/Palonosetron im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen*SUE*

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

Abbruch wegen UE

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

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Netupitant/Palonosetron. Diese Nebenwirkung ergibt sich nicht aus den Fachinformationen

von Aprepitant, Palonosetron oder Dexamethason. Die Chemotherapieregime in den beiden Behandlungsarmen unterschieden sich nicht wesentlich, sodass es unwahrscheinlich ist, dass der beobachtete geringere Schaden auf die Chemotherapien zurückzuführen ist.

Für diesen Endpunkt wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Netupitant/Palonosetron im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Netupitant/Palonosetron im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung A (Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie)

Für erwachsene Patienten, die mäßig emetogene Chemotherapie erhalten, ist ein Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron zur Prävention und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Fragestellung B (Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie)

In der Gesamtschau verbleibt ausschließlich ein positiver Effekt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt und dem Ausmaß beträchtlich.

Es ist zu beachten, dass sich der einzige positive Effekt zugunsten von Netupitant/Palonosetron im Bereich der Nebenwirkungen zeigte. Für die Ableitung eines Zusatznutzens ist deshalb der Nachweis der Nichtunterlegenheit in anderen Endpunktkategorien erforderlich. Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen jedoch keine Daten vor. Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität lagen darüber hinaus keine verwertbaren Daten bzw. nur Ergebnisse für den 1. Chemotherapiezyklus vor. Letztere werden aber allein für die Bewertung des Zusatznutzens als nicht ausreichend angesehen. Vor diesem Hintergrund ist das positive Ergebnis im Bereich der Nebenwirkungen nicht sinnvoll interpretierbar. Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten, die eine stark emetogene Chemotherapie zur Prävention und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen erhalten, nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Netupitant/Palonosetron.

Tabelle 3: Netupitant/Palonosetron – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung	Zweifachkombination aus: Serotonin-Antagonist (Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Dolasetron, Palonosetron) + Dexamethason	Zusatznutzen nicht belegt
B	Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung	Dreifachkombination aus: Serotonin-Antagonist (Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Dolasetron, Palonosetron) + Neurokinin-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant , Fosaprepitant) + Dexamethason	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.