

IQWiG-Berichte – Nr. 336

Netupitant/Palonosetron – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A15-28
Version: 1.0
Stand: 12.11.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Netupitant/Palonosetron – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

16.07.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-28

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Jochem Potenberg, Evangelisches Waldkrankenhaus, onkologisches Zentrum, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Bewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Bewertung eingebunden. Für die Inhalte der Bewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Lisa Schell
- Christiane Balg
- Lars Beckmann
- Gertrud Egger
- Andreas Gerber-Grote
- Ulrike Lampert
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Netupitant, Palonosetron, Antitumormittel, Antiemetika, Tumoren, Nausea, Erbrechen, Nutzenbewertung

Keywords: Netupitant, Palonosetron, Antineoplastic Agents, Antiemetics, Neoplasms, Nausea, Vomiting, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Fragestellung A (Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie)	10
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	10
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	13
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	13
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	14
2.4 Fragestellung B (Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis)	14
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	14
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	14
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	15
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	20
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	20
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	21
2.4.2.3 Ergebnisse.....	22
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	26
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	27
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	27
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	28
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	29
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	30
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	31
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	31

2.6.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	32
2.6.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	32
2.6.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	34
2.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	36
2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	36
2.6.2.3.2	Studienpool	38
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
2.6.2.4.1	Studiendesign und Population.....	41
2.6.2.4.2	Verzerrungspotenzial	42
2.6.2.4.3	Ergebnisse	43
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	46
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	46
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	46
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	46
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	46
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	47
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	48
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	48
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	48
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	48
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	49
3	Kosten der Therapie	50
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	50
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	50
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	50
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	50
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	55

3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	55
3.2.1	Fragestellung A (Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie).....	55
3.2.1.1	Behandlungsdauer.....	56
3.2.1.2	Verbrauch	57
3.2.1.3	Kosten	58
3.2.1.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	59
3.2.1.5	Jahrestherapiekosten	59
3.2.1.6	Versorgungsanteile	60
3.2.2	Fragestellung B (Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis)	60
3.2.2.1	Behandlungsdauer.....	61
3.2.2.2	Verbrauch	62
3.2.2.3	Kosten	63
3.2.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	63
3.2.2.5	Jahrestherapiekosten	64
3.2.2.6	Versorgungsanteile	66
3.3	Konsequenzen für die Bewertung	66
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	67
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)	67
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	67
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	67
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung	68
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	68
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	68
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	69
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	70
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
6	Literatur	75
	Anhang A – Fragestellung A, direkter Vergleich: vom pU eingeschlossene Studie	78
	Anhang B – Fragestellung A, indirekter Vergleich: vom pU eingeschlossene Studien ...	84
	Anhang C – Fragestellung B, Ergebnisse zu Nebenwirkungen	87
	Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	89

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Netupitant/Palonosetron.....	3
Tabelle 3: Netupitant/Palonosetron – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Netupitant/Palonosetron.....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason	14
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason ..	16
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason ..	17
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason ..	19
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason ..	20
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason	21
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason	22
Tabelle 12: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason ..	23
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason	28
Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Netupitant/Palonosetron + Dexamethason im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason.....	29
Tabelle 15: Netupitant/Palonosetron – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	30
Tabelle 16: Jahrestherapiekosten pro Patient nach Annahmen des pU und Neuberechnung in €.....	60
Tabelle 17: Jahrestherapiekosten pro Patient nach Annahmen des pU und Neuberechnung in €.....	65
Tabelle 18: Netupitant/Palonosetron – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	68
Tabelle 19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	69
Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	70
Tabelle 21: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Palonosetron + Dexamethason.....	78

Tabelle 22: Charakterisierung der Interventionen in der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Palonosetron + Dexamethason	79
Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulation in der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Palonosetron + Dexamethason	80
Tabelle 24: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) in der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Palonosetron + Dexamethason (1. Chemotherapiezyklus).....	81
Tabelle 25: Häufige UEs in der vom pU eingeschlossenen Studie ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Palonosetron + Dexamethason (1. Chemotherapiezyklus).....	82
Tabelle 26: Häufige SUEs in der vom pU eingeschlossenen Studie ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Palonosetron + Dexamethason (1. Chemotherapiezyklus).....	83
Tabelle 27: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Ondansetron \pm Dexamethason	84
Tabelle 28: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Ondansetron \pm Dexamethason	86
Tabelle 29: Häufige UEs ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason	87

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Datenlage für den indirekten Vergleich 39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FLIE	functional living index – emesis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
PT	preferred term (bevorzugte Benennung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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.

2.2 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 4 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt hat.

Tabelle 4: 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

Zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit werden im Bericht die folgenden Bezeichnungen für die beiden Anwendungsgebiete verwendet:

- Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie (Fragestellung A)
- Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis (Fragestellung B)

Der G-BA hat für Fragestellung A eine Zweifachkombination aus Serotonin-Antagonist (Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Dolasetron, Palonosetron) + Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der G-BA spezifiziert die zweckmäßige Vergleichstherapie dahin gehend, dass die Anwendung der Zweifachkombination vor der Chemotherapie an Tag 1 erfolgt und die Prävention nach Tag 1 entweder mit dem Serotonin-Antagonisten (außer Palonosetron), ggf. in Kombination mit Dexamethason, oder mit Dexamethason mono fortgeführt wird (siehe Abschnitt 2.6.1). Der pU folgt der Festlegung

des G-BA und wählt aus den genannten Alternativen Palonosetron + Dexamethason als Vergleichstherapie.

Für Fragestellung B hat der G-BA eine Dreifachkombination aus Serotonin-Antagonist (Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Dolasetron, Palonosetron) + Neurokinin-1-Rezeptor-antagonist (Aprepitant, Fosaprepitant) + Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der G-BA spezifiziert die zweckmäßige Vergleichstherapie dahin gehend, dass die Anwendung der Dreifachkombination vor der Chemotherapie an Tag 1 erfolgt und die Prävention an den Tagen 2 bis 3 mit Aprepitant und Dexamethason (falls Aprepitant an Tag 1) sowie an Tag 4 mit Dexamethason fortgeführt wird (siehe Abschnitt 2.6.1). Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den genannten Alternativen Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason als Vergleichstherapie.

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.

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

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Netupitant/Palonosetron (Stand zum 19.06.2015)
- bibliografische Recherche zu Netupitant/Palonosetron (letzte Suche am 18.06.2015)
- Suche in Studienregistern zu Netupitant/Palonosetron (letzte Suche am 19.06.2015)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 18.06.2015)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.06.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Netupitant/Palonosetron (letzte Suche am 11.08.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU Studien für einen direkten und einen indirekten Vergleich.

Weder der direkte noch der indirekte Vergleich sind geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Die Nichtberücksichtigung des direkten Vergleichs wird im Folgenden begründet, zu den Gründen der Nichtberücksichtigung des indirekten Vergleichs siehe Abschnitt 2.6.2.3.2.

Studienpool des pU für den direkten Vergleich

Für den direkten Vergleich zieht der pU 1 RCT heran, die Studie NETU-08-18 [3].

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.

Es wurden 1455 Patienten im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsarme randomisiert. Eingeschlossen wurden erwachsene, chemotherapienaive Patienten, die eine Chemotherapie-Kombination aus Cyclophosphamid + Doxorubicin oder Cyclophosphamid + Epirubicin erhielten.

Die Studiendauer betrug pro Chemotherapiezyklus 2 bis 5 Wochen. Dabei war die Anzahl der Chemotherapiezyklen pro Patient nicht begrenzt.

Patientenrelevante Endpunkte der Studie waren Erbrechen, Übelkeit, bedeutende Übelkeit, Nebenwirkungen sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Für die patientenrelevanten Endpunkte lagen im Dossier des pU jeweils nur Analysen des 1. Chemotherapiezyklus vor. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem functional living index – emesis (FLIE)-Fragebogen [4,5] erhoben, welcher die Auswirkungen von Übelkeit und Erbrechen im Laufe der Chemotherapie auf die täglichen Aktivitäten der Patienten misst.

Die Studie ist nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Netupitant/Palonosetron geeignet. Dies wird im Folgenden begründet.

Patientenpopulation entspricht nicht dem Anwendungsgebiet (Chemotherapie hoch emetogen statt mäßig emetogen)

In die Studie NETU-08-18 wurden Patienten eingeschlossen, die eine Kombinationschemotherapie aus Cyclophosphamid + Doxorubicin oder Cyclophosphamid + Epirubicin erhielten. Der pU stuft diese Kombinationschemotherapien als mäßig emetogen ein. In aktuellen Leitlinien [6-9] werden sie jedoch als hoch emetogen eingestuft und entsprechen somit nicht dem vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Studie wurde von der European Medicines Agency (EMA) zwar trotzdem als Basis für die Zulassung von Netupitant/Palonosetron bei mäßig emetogener Chemotherapie akzeptiert [10], wenn auch mit der Auflage, in der Fachinformation zu Netupitant/Palonosetron [11] zu adressieren, dass die

Zulassung von Netupitant/Palonosetron zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie auf einer Studie mit hoch emetogener Chemotherapie beruht.

Die Studie ist auch nicht auf die Fragestellung B (hoch emetogene Chemotherapie) anwendbar, da dafür eine Benachteiligung der Vergleichsgruppe nicht auszuschließen ist. Die Vergleichsintervention in der Studie ist eine Zweifachkombination aus Serotonin-Antagonist und Dexamethason. Für eine mäßig emetogene Chemotherapie stellt das zwar eine angemessene Therapie dar. Für eine Kombinationschemotherapie aus Cyclophosphamid + Doxorubicin oder Cyclophosphamid + Epirubicin wird in aktuellen Leitlinien jedoch eine Dreifachkombination aus Serotonin-Rezeptorantagonist, Steroid und Neurokinin-1-Rezeptorantagonist empfohlen [6,8,9]. Somit erhielten die Patienten der Vergleichsgruppe der Studie NETU-08-18 nicht die für sie empfohlene Therapie.

Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt

Darüber hinaus ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für mäßig emetogene Chemotherapie nicht adäquat, da Dexamethason nur an Tag 1 der Chemotherapie gegeben werden durfte.

Wie in Abschnitt 2.6.1 ausgeführt, konkretisiert der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie dahin gehend, dass die Prävention nach Tag 1 entweder mit dem Serotonin-Antagonisten (außer Palonosetron), ggf. in Kombination mit Dexamethason, oder mit Dexamethason mono fortgeführt wird und dabei die Angaben der jeweiligen Fachinformation, insbesondere zur Dauer der Anwendung, zu beachten sind (siehe Abschnitt 2.6.1). Die Fachinformation zu Dexamethason [12] legt für mäßig emetogene Chemotherapie fest, dass die Therapie erforderlichenfalls bis zu 3 Tage fortgeführt wird. Auch gemäß der aktuellen Leitlinien [7-9] sollte die Therapie mit Dexamethason an den Tagen 2 bis 3 fortgeführt werden.

Keine Eignung für Anwendungsgebiet B

In der Studie NETU-08-18 wurde eine hoch emetogene Chemotherapie statt einer mäßig emetogenen Chemotherapie eingesetzt. Die Studie NETU-08-18 kann jedoch aus folgenden Gründen ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet hoch emetogene Chemotherapie herangezogen werden:

Netupitant/Palonosetron ist nur für hoch emetogene Chemotherapien auf Cisplatin-Basis zugelassen. In der Studie NETU-08-18 wurden aber Kombinationschemotherapien aus Cyclophosphamid + Doxorubicin oder Cyclophosphamid + Epirubicin verabreicht. Des Weiteren entspricht die in der Studie eingesetzte Vergleichstherapie aus einer Zweifachtherapie mit Palonosetron und Dexamethason nicht der vom G-BA für dieses Anwendungsgebiet festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Dreifachtherapie aus Serotonin-Antagonist, Neurokinin-1-Rezeptorantagonist und Dexamethason (siehe Abschnitt 2.6.1).

Zusammenfassung

Insgesamt ist die Studie NETU-08-18 daher nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Netupitant/Palonosetron bei mäßig emetogener Chemotherapie geeignet.

Die Charakteristika, die Interventionen sowie die Ergebnisse der Studie NETU-08-18 für den direkten Vergleich sind ergänzend in Tabelle 21, Tabelle 22 sowie in Tabelle 24 in Anhang A dargestellt.

Studienpool des pU für den indirekten Vergleich

Zusätzlich zum direkten Vergleich führte der pU einen adjustierten indirekten Vergleich von Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason vs. Ondansetron (ggf. in Kombination mit Dexamethason) durch. Als Brückenkompator diente Palonosetron (ggf. in Kombination mit Dexamethason).

Hierzu umfasst der Studienpool des pU 2 RCT zum Vergleich von Palonosetron (ggf. in Kombination mit Dexamethason) mit Ondansetron (ggf. in Kombination mit Dexamethason): PALO-99-03 [13] und Kaushal 2010 [14]. Für den Vergleich von Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason und Palonosetron in Kombination mit Dexamethason identifizierte der pU eine RCT, die Studie NETU-08-18 [3], die er auch für den direkten Vergleich heranzieht.

Die Charakteristika und die Interventionen der Studien für den indirekten Vergleich sind in Tabelle 27 und Tabelle 28 in Anhang B dargestellt.

Da der pU für den indirekten Vergleich auf Netupitant/Palonosetron-Seite die Studie NETU-08-18 heranzieht, welche schon für den direkten Vergleich als ungeeignet eingeschätzt wurde, wird der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitt 2.6.2.3.2). Darüber hinaus zieht der pU selbst den indirekten Vergleich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran, sondern stellt ihn nur ergänzend dar.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für erwachsene Patienten, die Netupitant/Palonosetron zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie erhalten, keine relevanten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron nicht belegt.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.4 Fragestellung B (Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis)

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Netupitant/Palonosetron (Stand zum 19.06.2015)
- bibliografische Recherche zu Netupitant/Palonosetron (letzte Suche am 18.06.2015)
- Suche in Studienregistern zu Netupitant/Palonosetron (letzte Suche am 19.06.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Netupitant/Palonosetron (letzte Suche am 11.08.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in Tabelle 5 aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
NETU-10-29	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Netupitant/Palonosetron stimmt mit demjenigen des pU überein. In der eingeschlossenen Studie NETU-10-29 wurde Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason direkt mit Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason verglichen.

Abschnitt 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
NETU-10-29	RCT, doppelblind, parallel	chemotherapienaive erwachsene Patienten mit moderat oder hoch emetogener Chemotherapie	Netupitant/Palonosetron + Dexamethason (N = 309) Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason (N = 104) davon relevante Teilpopulation: ^b Netupitant/Palonosetron + Dexamethason (n = 74) Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason (n = 26)	Einzel- und Multizyklus ^c pro Chemotherapie-Zyklus: Screening: bis zu 14 Tage Behandlung: an Tag 1–4 ^b Nachbeobachtung: bis 21 (+2) Tage	59 Zentren in 10 Ländern (Bulgarien, Tschechische Republik, Deutschland, Ungarn, Indien, Polen, Russland, Serbien, Ukraine, USA) 07/2011–09/2012	primär: UE sekundär: Übelkeit, Erbrechen, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie c: Die Anzahl der Chemotherapiezyklen pro Patient war nicht begrenzt N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason

Studie	Intervention	Vergleich
NETU-10-29	<p>Tag 1: Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,50 mg oral 60 min vor Verabreichung der Chemotherapie</p> <p>+</p> <p>Placebo für Aprepitant und Palonosetron</p> <p>+</p> <p>Dexamethason 12 mg oral 30 min vor Verabreichung der Chemotherapie</p> <p>Tag 2–3: Dexamethason 8 mg oral</p> <p>+</p> <p>Placebo für Aprepitant</p> <p>Tag 4: Dexamethason 8 mg oral</p>	<p>Tag 1: Aprepitant 125 mg oral 60 min vor Verabreichung der Chemotherapie</p> <p>+</p> <p>Palonosetron 0,5 mg oral 60 min vor Verabreichung der Chemotherapie</p> <p>+</p> <p>Placebo für Netupitant/Palonosetron</p> <p>+</p> <p>Dexamethason 12 mg oral 30 min vor Verabreichung der Chemotherapie</p> <p>Tag 2–3: Aprepitant 80 mg oral</p> <p>+</p> <p>Dexamethason 8 mg oral</p> <p>Tag 4: Dexamethason 8 mg oral</p>
<p>erlaubte Chemotherapie:^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tag 1: jegliche Dosierung von Cisplatin, Mechlorethamin, Streptozocin, Carmustin, Dacarbazin oder Cyclophosphamid $\geq 1500 \text{ mg/m}^2$ ▪ Tag 2–5: keine moderat oder hoch emetogene Chemotherapie erlaubt <p>erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Notfallmedikation bei bestehender, refraktärer oder anhaltender Übelkeit, jedoch nicht zur Vorbeugung oder um die Wirkung der Studienmedikamente zu erhöhen ▪ nicht erlaubte Notfallmedikation: Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten, Serotonin-Rezeptorantagonisten <p>verbotene Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Kortikosteroide: bis zu 72 Stunden vor Beginn der Chemotherapie, am Tag der Gabe der Studienmedikation sowie an den folgenden Tagen. (Ausnahme: die Gabe systemischer Kortikosteroide war in den 48 Stunden vor Beginn der Chemotherapie erlaubt, falls dies durch das Chemotherapie regime vorgesehen war) 		
<p>a: Die Angaben beziehen sich auf die Teilpopulation der Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

Studiendesign

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. Insgesamt wurden 413 Patienten im Verhältnis 3:1 in die 2 Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Emetogenität (hoch oder moderat emetogen) der Chemotherapie und Geschlecht. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation mit hoch emetogener Chemotherapie umfasste n = 74 Patienten im Interventionsarm und n = 26 Patienten im Vergleichsarm der Studie. Der pU legt Auswertungen auf Basis dieser relevanten Teilpopulation der Studie NETU-10-29 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. Die Dauer eines Behandlungszyklus betrug 2 bis 5 Wochen.

Patientenrelevante Endpunkte der Studie waren Erbrechen, Übelkeit sowie Nebenwirkungen.

Charakterisierung der Interventionen

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 der relevanten Teilpopulation 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.

In der Studie NETU-10-29 wurde 0,5 mg Palonosetron oral verabreicht, obwohl Palonosetron bei stark emetogener Chemotherapie nur als intravenöse Darreichung in einer Dosierung von 0,25 mg zugelassen ist. Dies bleibt jedoch ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 2.6.2.1).

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason

Studie Charakteristika Kategorie	Netupitant/Palonosetron + Dexamethason N = 74 ^a	Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason N = 26 ^a
NETU-10-29		
Alter [Jahre], MW (SD)	58 (10,0)	56 (13,2)
Geschlecht [w / m], %	39 / 61	39 / 62
ECOG-PS, n (%)		
0	41 (55,4)	13 (50,0)
1	32 (43,2)	12 (46,2)
2	1 (1,4)	1 (3,8)
BMI, MW (SD)	24,8 (4,9)	23,3 (4,0)
Ethnie, n (%)		
weiß	65 (87,8)	22 (84,6)
asiatisch	9 (12,2)	4 (15,4)
Alkoholkonsum, n (%)		
nein	37 (50,0)	16 (61,5)
gelegentlich	32 (43,2)	8 (30,8)
regelmäßig	5 (6,8)	2 (7,7)
Chemotherapie (1. Zyklus)		
Carmustin	0 (0)	1 (4,0)
Cisplatin	72 (96,0)	23 (92,0)
Dacarbazin	3 (4,0)	1 (4,0)
Studienabbrecher 1. Zyklus, n (%)	k. A.	k. A.
Therapieabbrecher 1. Zyklus, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbrecher gesamt, n (%)	k. A.	k. A.
Therapieabbrecher gesamt, n (%)	k. A.	k. A.
a: Anzahl der randomisierten Patienten in dem Full Analysis Set (FAS). Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
BMI: Body-Mass-Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; k. A: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus		

Hinsichtlich Alter, Geschlecht, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status sowie Ethnie bestanden zwischen den Behandlungsgruppen keine maßgeblichen Unterschiede. Die Patienten waren durchschnittlich 58 bzw. 56 Jahre alt. In beiden Studienarmen waren mehr Männer als Frauen eingeschlossen, wobei die Verteilung vergleichbar war. Der Anteil an Patienten, die keinen Alkohol konsumierten, lag im Vergleichsarm mehr als 10 Prozentpunkte höher als im Netupitant/Palonosetron-Arm. Zur primären Krebsdiagnose lag keine Auswertung der relevanten Teilpopulation vor.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich:
Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
NETU-10-29	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Übelkeit
 - Erbrechen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
 - Diarrhö (preferred term [PT])

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason

Studie	Endpunkte						
	Gesamtmortalität	Übelkeit	Erbrechen	gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Diarrhö
NETU-10-29	ja	nein ^a	ja ^b	nein ^c	ja	ja	ja
a: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung b: Daten nur für 1. Chemotherapiezyklus vorhanden c: Endpunkt wurde nicht erhoben RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus							

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason

Studie	Studien-ebene	Endpunkte						
		Gesamtmortalität	Übelkeit	Erbrechen	gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Diarrhö
NETU-10-29 (gesamte Studiendauer)	N	H ^a	- ^b	- ^c	- ^d	H ^a	H ^a	H ^a
NETU-10-29 (1. Zyklus) ^e	N	H ^a	- ^b	H ^a	- ^d	H ^a	H ^a	- ^c
a: keine Angaben zu fehlenden Werten in der relevanten Teilpopulation b: keine verwertbaren Daten vorhanden c: keine Auswertungen über diesen Zeitraum vorhanden d: Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben e: Die Daten zum 1. Chemotherapiezyklus werden ebenfalls dargestellt, sind zur Ableitung eines Zusatznutzens allein jedoch nicht ausreichend (siehe Abschnitt 2.4.2.3). H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus								

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene weicht von derjenigen des pU ab.

Die Endpunkte Gesamtmortalität, Erbrechen, SUE, Abbruch wegen UE und Diarrhö wurden abweichend vom pU aufgrund fehlender Angaben zu Anteilen fehlender Werte in der relevanten Teilpopulation als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Eine ausführliche Begründung der Einschätzung des Verzerrungspotenzials findet sich in Abschnitt 2.6.2.4.2.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Netupitant/Palonosetron + Dexamethason mit Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

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. Falls für einzelne Endpunkte nur Ergebnisse für den 1. Chemotherapiezyklus vorlagen, wurden die entsprechenden Ergebnisse ebenfalls dargestellt. Die alleinige Betrachtung von Ergebnissen zum 1. Chemotherapiezyklus wurde für die Bewertung des Zusatznutzens jedoch nicht als ausreichend angesehen. Für den Endpunkt Erbrechen lagen Ergebnisse zur gesamten Phase des 1. Chemotherapiezyklus vor, die Ergebnisse der akuten und verzögerten Phase werden ergänzend dargestellt (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Tabelle 12: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich:

Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Netupitant/ Palonosetron + Dexamethason		Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason		Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
NETU-10-29					
Mortalität					
Gesamtmortalität					
gesamte Studiendauer	75	4 (5,3)	25	1 (4,0)	1,33 [0,16; 11,38] ^a 0,870 ^b
1. Zyklus	75	0 (0,0)	25	0 (0,0)	n. b.
Morbidität					
Anteil Patienten ohne Übelkeit	keine verwertbaren Daten				
Anteil Patienten ohne Erbrechen	k. A.				
gesamte Studiendauer					
1. Zyklus					
gesamte Phase ^d	74 ^c	64 (86,5)	26 ^c	16 (61,5)	1,40 [1,02; 1,92] 0,008 ^b
<i>ergänzend: akute Phase^e</i>	74 ^c	70 (94,6)	26 ^c	25 (96,2)	0,98 [0,88; 1,10] 0,783 ^b
<i>ergänzend: verzögerte Phase^f</i>	74 ^c	65 (87,8)	26 ^c	16 (61,5)	1,42 [1,03; 1,95] 0,005 ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich:
 Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason
 (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Netupitant/ Palonosetron + Dexamethason		Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason		Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Der Endpunkt wurde nicht erhoben					
Nebenwirkungen					
UE ^g					
gesamte Studiendauer	75	64 (85,3)	25	22 (88,0)	
1. Zyklus	75	47 (62,7)	25	13 (52,0)	
SUE ^g					
gesamte Studiendauer	75	12 (16,0)	25	8 (32,0)	0,50 [0,23; 1,08] ^a 0,107 ^b
1. Zyklus	75	2 (2,7)	25	2 (8,0)	0,34 [0,05; 2,25] 0,290 ^b
Abbruch wegen UE ^g					
gesamte Studiendauer	75	7 (9,3)	25	4 (16,0)	0,58 [0,19; 1,83] ^a 0,388 ^b
1. Zyklus	75	1 (1,3)	25	1 (4,0)	0,33 [0,02; 5,09] 0,447 ^b
Diarrhö					
gesamte Studiendauer	75	5 (6,7)	25	7 (28,0)	0,24 [0,08; 0,68] ^a 0,007 ^b
1. Zyklus				k. A.	
a: eigene Berechnung					
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [15])					
c: Daten des Full-Analysis-Sets					
d: umfasst die ersten 120 h des Chemotherapiezyklus					
e: umfasst die ersten 24 h des Chemotherapiezyklus					
f: umfasst ab 25 h – 120 h des Chemotherapiezyklus					
g: die Daten zu UE, SUE und Abbruch wegen UE enthalten keine Ereignisse mit den PTs Erbrechen und Übelkeit					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; PT: bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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.

Der pU zieht den Endpunkt (operationalisiert als bedeutende Übelkeit) in seiner Bewertung zwar heran, leitet aber ebenfalls keinen Zusatznutzen ab.

Erbrechen

Für den Endpunkt Erbrechen lagen nur Ergebnisse für den 1. Chemotherapiezyklus vor (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). 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. 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.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen beträchtlichen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableitet.

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.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Nebenwirkungen

In Anhang C sind die in der relevanten Teilpopulation der Studie NETU-10-29 am häufigsten aufgetretenen UE dargestellt. Die Auflistungen von häufigen SUE und Abbrüchen wegen UE lagen für die relevante Teilpopulation nicht vor.

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.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

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.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Netupitant/Palonosetron. Für diesen Endpunkt wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Eine derartige Nebenwirkung ergibt sich nicht aus den Fachinformationen von Aprepitant [16], Palonosetron [17] oder Dexamethason [12]. Die Chemotherapie regime in den beiden Behandlungsarmen unterschieden sich nicht wesentlich, sodass es unwahrscheinlich ist, dass der beobachtete geringere Schaden auf die Chemotherapien zurückzuführen ist.

Daraus ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Netupitant/Palonosetron im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason.

Der pU zieht den Endpunkt Diarrhö in seiner Bewertung nicht heran.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Um mögliche Effektmodifikationen zu identifizieren, sollten ausgewählte Subgruppen dahingehend untersucht werden, ob heterogene Behandlungseffekte vorliegen. Im Dossier des pU lagen keine Subgruppenanalysen vor (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Somit entfällt die Darstellung von Subgruppenergebnissen.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [18].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.2 präsentierte Datenlage ergibt für erwachsene Patienten, die Netupitant/Palonosetron zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie erhalten, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Netupitant/Palonosetron im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason für den Endpunkt Diarrhö.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason

Endpunktkategorie Endpunkt	Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	5,3 % vs. 4,0 % RR: 1,33 [0,16; 11,38] ^c p = 0,870 ^d	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Anteil Patienten ohne Übelkeit	keine verwertbaren Daten	
Anteil Patienten ohne Erbrechen ^e	keine Daten für die Betrachtung mehrerer Zyklen	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	Endpunkt wurde nicht erhoben	
Nebenwirkungen		
SUE	16,0 % vs. 32,0 % RR: 0,50 [0,23; 1,08] ^c p = 0,107 ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	9,3 % vs. 16,0 % RR: 0,58 [0,19; 1,83] ^c p = 0,388 ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Diarrhö	6,7 % vs. 28,0 % RR: 0,24 [0,08; 0,68] ^c p = 0,007 ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀) c: eigene Berechnung d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [15]) e: Es liegen ausschließlich Ergebnisse zum 1. Chemotherapiezyklus vor. f: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens KI: Konfidenzintervall, KI₀: obere Grenze Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Netupitant/Palonosetron + Dexamethason im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome: Diarrhö)	-

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.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

NETU-10-29

Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A, Balsler C, Rizzi G, Rossi G et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol* 2014; 25(7): 1333-1339.

Helsinn Healthcare. A safety study of oral netupitant and palonosetron for the prevention of nausea and vomiting: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 06.11.2014 [Zugriff: 18.06.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376297>.

Helsinn Healthcare. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, unbalanced (3:1) active control study to assess the safety and describe the efficacy of netupitant and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in repeated chemotherapy cycles [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 19.06.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023297-39.

Helsinn Healthcare. A safety study of oral netupitant and palonosetron for the prevention of nausea and vomiting: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.11.2014 [Zugriff: 18.06.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01376297>.

Helsinn Healthcare. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, unbalanced (3:1) active control study to assess the safety and describe the efficacy of netupitant and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in repeated chemotherapy cycles: study NETU-10-29; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 15 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Netupitant/Palonosetron im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 15: 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

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron zur Prävention und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie weder für erwachsene Patienten, die eine mäßig emetogene Chemotherapie erhalten (Anwendungsgebiet A), noch für erwachsene Patienten, die stark emetogene Chemotherapie auf Cisplatin-Basis erhalten (Anwendungsgebiet B), belegt.

Diese Gesamtbewertung weicht von der des pU ab, der für Fragestellung A einen Hinweis und für Fragestellung B einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A und Modul 3 B (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Fragestellung A

Für die Fragestellung A (Patienten, die eine mäßig emetogene Chemotherapie erhalten) benennt der pU Palonosetron + Dexamethason als Vergleichstherapie. Er konkretisiert, dass die Anwendung der Zweifachkombination vor der Chemotherapie an Tag 1 erfolgt und die Prävention nach Tag 1 mit Dexamethason gemäß Fachinformation fortgeführt wird.

Der pU folgt damit der Festlegung des G-BA, der als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Zweifachkombination aus

- Serotonin-Antagonist (Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Dolasetron, Palonosetron)
- Dexamethason

festgelegt hat und dahin gehend konkretisiert, dass die Anwendung der Zweifachkombination vor der Chemotherapie an Tag 1 erfolgt und die Prävention nach Tag 1 entweder mit dem Serotonin-Antagonisten (außer Palonosetron, welches laut Fachinformation [19] nur vor der Chemotherapie an Tag 1 gegeben werden soll), ggf. in Kombination mit Dexamethason, oder mit Dexamethason mono fortgeführt wird und dabei die Angaben der jeweiligen Fachinformation, insbesondere zur Dauer der Anwendung, zu beachten sind.

Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

Fragestellung B

Für Fragestellung B (Patienten, die eine stark emetogene Chemotherapie erhalten) benennt der pU Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason als Vergleichstherapie. Er konkretisiert, dass die Anwendung der Dreifachkombination vor der Chemotherapie an Tag 1 erfolgt und die Prävention an den Tagen 2 bis 3 mit Aprepitant und Dexamethason sowie an Tag 4 mit Dexamethason (jeweils gemäß Fachinformation) fortgeführt wird.

Der pU folgt damit der Festlegung des G-BA, der als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Dreifachkombination aus

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

festgelegt hat und dahin gehend konkretisiert, dass die Anwendung der Dreifachkombination vor der Chemotherapie an Tag 1 erfolgt und die Prävention an den Tagen 2 bis 3 mit

Aprepitant und Dexamethason (falls Aprepitant als Neurokinin-1-Rezeptorantagonist ausgewählt wurde; Aprepitant soll laut Fachinformation [16] über 3 Tage gegeben werden) sowie an Tag 4 mit Dexamethason fortgeführt wird.

Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung A

Direkter Vergleich

Die Fragestellung des pU ist es, bei erwachsenen Patienten den Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie zu zeigen.

Der Vergleich soll gegenüber der Zweifachkombination aus Palonosetron (orale und intravenöse Formulierung) und Dexamethason (Gabe an Tag 1, Fortsetzung der Behandlung erforderlichenfalls bis zu 3 Tage) mit Bezug auf patientenrelevante Endpunkte durchgeführt werden. Die Bewertung soll auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien (RCT) erfolgen.

Der Fragestellung sowie den Ein- und Ausschlusskriterien des direkten Vergleichs wird bis auf folgende Punkte gefolgt:

Der pU legt als Intervention Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason fest. Entgegen der Angaben des pU muss Netupitant/Palonosetron laut Fachinformation [11] nicht zwingend in Kombination mit Dexamethason gegeben werden. Daher ist es ausreichend, die Intervention auf Netupitant/Palonosetron einzuschränken. Darüber hinaus legt der pU keine Mindeststudiendauer fest. Da Patienten mehrere Chemotherapiezyklen erhalten, ist für die Nutzenbewertung jedoch insbesondere relevant, ob der potenzielle antiemetogene Effekt über mehrere Chemotherapiezyklen bestehen bleibt. Auch gemäß der Guideline der EMA [20] sollten Antiemetika in mehr als 1 Chemotherapiezyklus evaluiert werden. Da der pU in seinem Dossier keine für die Nutzenbewertung relevante Studie vorlegt, bleiben diese Aspekte ohne Konsequenz.

Indirekter Vergleich

Neben dem direkten Vergleich formuliert der pU ergänzend eine Fragestellung für einen indirekten Vergleich. Dieser soll gegenüber Ondansetron, ggf. in Kombination mit Dexamethason, mit Bezug auf patientenrelevante Endpunkte durchgeführt werden. Als Brückenkompator wählt der pU Palonosetron, ggf. in Kombination mit Dexamethason.

Da die vom pU für den indirekten Vergleich angegebene Vergleichstherapie somit nur eine optionale Dexamethasongabe vorsieht, weicht der pU von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab (siehe Abschnitt 2.6.1). Des Weiteren legt der pU keine Mindeststudiendauer fest. Da Patienten mehrere Chemotherapiezyklen erhalten, ist für die Nutzenbewertung jedoch insbesondere relevant, ob der potenzielle antiemetogene Effekt über mehrere Chemotherapiezyklen bestehen bleibt. Auch gemäß der Guideline der EMA [20] sollten Antiemetika in mehr als 1 Chemotherapiezyklus evaluiert werden.

Da der pU den indirekten Vergleich jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Netupitant/Palonosetron heranzieht, bleiben diese Abweichungen ohne Konsequenz.

Fragestellung B

Die Fragestellung des pU ist es, bei erwachsenen Patienten den Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener Chemotherapie zu zeigen. Der Vergleich soll gegenüber der Dreifachkombination aus Aprepitant + Palonosetron (orale und intravenöse Formulierung) + Dexamethason mit Bezug auf patientenrelevante Endpunkte durchgeführt werden. Die Bewertung soll auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien (RCT) erfolgen.

Der Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird bis auf die folgenden Punkte gefolgt.

Intervention

Der pU legt als Intervention Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason fest. Entgegen der Angaben des pU muss Netupitant/Palonosetron laut Fachinformation [11] jedoch nicht zwingend in Kombination mit Dexamethason gegeben werden. Daher ist es ausreichend, die Intervention auf Netupitant/Palonosetron einzuschränken.

Vergleichstherapie

Der pU benennt Palonosetron (orale und intravenöse Formulierung) als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Palonosetron ist bei stark emetogener Chemotherapie nur als intravenöse, nicht jedoch als orale Formulierung zugelassen. Der pU argumentiert mit der vergleichbaren Wirksamkeit von oral und intravenös verabreichtem Palonosetron, die im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Netupitant/Palonosetron gezeigt worden sei. Dies ist nachvollziehbar. In die Nutzenbewertung wurden auch solche Studien eingeschlossen, in denen Palonosetron oral verabreicht wurde.

Studiendauer

Der pU legt keine Mindeststudiendauer fest. Da Patienten mehrere Chemotherapiezyklen erhalten, ist für die Nutzenbewertung jedoch insbesondere relevant, ob der potenzielle antiemetogene Effekt über mehrere Chemotherapiezyklen bestehen bleibt. Auch gemäß der Guideline der EMA [20] sollten Antiemetika in mehr als 1 Chemotherapiezyklus evaluiert

werden. Daher wurden vorrangig die Ergebnisse für die gesamte Studiendauer für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Falls für einzelne Endpunkte nur Ergebnisse für den 1. Chemotherapiezyklus vorlagen, wurden die entsprechenden Ergebnisse ebenfalls dargestellt. Die alleinige Betrachtung von Ergebnissen zum 1. Chemotherapiezyklus wurde für die Bewertung des Zusatznutzens jedoch nicht als ausreichend angesehen.

2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Fragestellung A

Eine Kommentierung der Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse für Fragestellung A entfällt, da der pU keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Netupitant/Palonosetron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.1).

Fragestellung B

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs und Nicht-RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, das Studiendesign und die Methodik anhand der Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements zu beschreiben. Dem wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an, die Studienpopulation aufgrund allgemeiner demografischer Angaben und darüber hinausgehender Charakteristika wie Alkohol- und Tabakkonsum, ECOG und primärer Krebsdiagnose zu beschreiben.

Die vom pU genannten Merkmale reichen im Wesentlichen für eine adäquate Charakterisierung der Studienpopulation aus. Da Netupitant/Palonosetron im vorliegenden Anwendungsgebiet nur für Patienten zugelassen ist, die eine Chemotherapie auf Cisplatin-Basis erhalten, in die Studie aber auch Patienten eingeschlossen wurden, die andere Chemotherapien erhielten, wurden die Angaben zur Art der Chemotherapie ergänzt.

Endpunkte

Der pU beschreibt die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, weshalb sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Netupitant/Palonosetron relevanten Endpunkte erfolgte unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.6.2.4.3 dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt in Modul 4 B Abschnitt 4.2.5.4 an, dass keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden, da es sich bei der von ihm eingeschlossenen Studie um eine Sicherheitsstudie handele. Dieser Begründung wird nicht gefolgt. Sensitivitätsanalysen können sich als sinnvoll erweisen, wie beispielsweise bei fehlenden Werten, um die Robustheit von Ergebnissen zu überprüfen.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 B in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird eingeschränkt gefolgt. Die Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Der pU gibt an, dass er einen zum Test auf Interaktion gehörenden p-Wert von $< 0,05$ als Beleg für unterschiedliche Subgruppeneffekte interpretiert. Hiervon abweichend wird in der Nutzenbewertung dem Methodenpapier des IQWiG [18] folgend zusätzlich ein zum Niveau von 0,20 signifikantes Ergebnis als Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Gruppen gewertet.

Der pU argumentiert für die Nichtdarstellung von Subgruppenanalysen in Studien mit geringen Patientenzahlen. Dabei verweist der pU auf die Dossierbewertung A11-23 (Fingolimod) [21]. Dieser Methodik wird nicht gefolgt. Grundsätzlich gibt es keine Mindestzahl an Patienten zur Analyse von Subgruppen. Große Subgruppeneffekte lassen sich auch bei kleinen Patientenzahlen aufdecken. Erst durch Betrachtung der Subgruppen-ergebnisse kann für jeden Einzelfall beurteilt werden, ob verlässliche Aussagen getroffen werden können. Daher sollten Subgruppenergebnisse grundsätzlich unabhängig von der Fallzahl berichtet werden.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Fragestellung A

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurde keine relevante Studie zu Netupitant/Palonosetron im Anwendungsgebiet Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Ondansetron und Palonosetron durchgeführt.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Ondansetron und Palonosetron durchgeführt.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zu Netupitant/Palonosetron ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen (siehe Recherchen zum direkten Vergleich). Die Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools ergab keine relevante Studie zu Netupitant/Palonosetron im Anwendungsgebiet Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung.

Die Informationsbeschaffung des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist ebenfalls geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da die im Netupitant/Palonosetron-Arm eingeschlossene Studie als nicht relevant eingeschätzt wurde (siehe Abschnitt 2.3.1).

Fragestellung B

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurde keine zusätzliche relevante Studie zu Netupitant/Palonosetron im Anwendungsgebiet Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis identifiziert.

2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Fragestellung A

Direkter Vergleich

Der pU legt zum Nachweis des Zusatznutzens die Studie NETU-08-18 vor, in der Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason mit Palonosetron in Kombination mit Dexamethason verglichen wurde. Die Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von

Netupitant/Palonosetron zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die in der Studie eingesetzte Chemotherapie hoch emetogen statt mäßig emetogen ist. Eine Erläuterung der Ausschlussgründe ist Abschnitt 2.3.1 der vorliegenden Bewertung zu entnehmen.

Indirekter Vergleich

Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich von Netupitant/Palonosetron vs. Ondansetron mit Palonosetron als Brückenkomparator durch. Hierzu umfasst sein Studienpool 3 RCT.

Auf der Netupitant/Palonosetron-Seite des indirekten Vergleichs schließt der pU die Zulassungsstudie NETU-08-18 ein, die er auch für den direkten Vergleich heranzieht. In der Studie wurde Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason mit Palonosetron in Kombination mit Dexamethason verglichen.

Auf der Komparator-Seite schließt der pU die Studien PALO-99-03 sowie Kaushal 2010 ein. Die Studie PALO-99-03 verglich Ondansetron mit Palonosetron, die Studie Kaushal 2010 verglich Ondansetron in Kombination mit Dexamethason mit Palonosetron in Kombination mit Dexamethason.

Die vom pU präsentierte Datenlage für den indirekten Vergleich ist Abbildung 1 zu entnehmen.

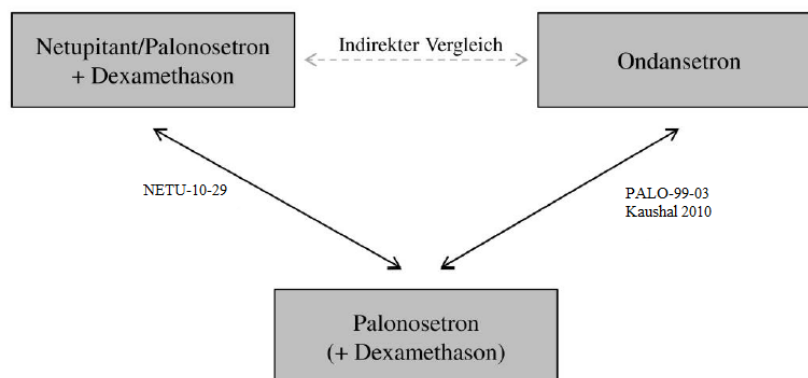


Abbildung 1: Datenlage für den indirekten Vergleich

Eine ausführliche Darstellung der Charakteristika und Interventionen der vom pU für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien befindet sich in Anhang B.

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ist nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Netupitant/Palonosetron geeignet. Dies wird im Folgenden begründet.

Patientenpopulation entspricht nicht dem Anwendungsgebiet (Chemotherapie hoch emetogen statt mäßig emetogen)

In der auf Netupitant/Palonosetron-Seite herangezogenen Studie NETU-08-18 wurde eine Kombinationschemotherapie aus Cyclophosphamid + Doxorubicin oder Cyclophosphamid + Epirubicin eingesetzt. Diese Kombinationschemotherapien werden in aktuellen Leitlinien [6-9] als hoch emetogen eingestuft und entsprechen somit nicht dem vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Studie wurde von der EMA zwar trotzdem als Basis für die Zulassung von Netupitant/Palonosetron bei mäßig emetogener Chemotherapie von der Zulassungsbehörde akzeptiert [10], wenn auch mit der Auflage, dass in der Fachinformation zu Netupitant/Palonosetron [11] adressiert wird, dass die Zulassung von Netupitant/Palonosetron zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie auf einer Studie mit hoch emetogener Chemotherapie beruht (siehe Abschnitt 2.3.1).

Bei der auf Ondansetron-Seite herangezogenen Studie PALO-99-03 ist keine Übersicht der tatsächlich erhaltenen Chemotherapiekombinationen verfügbar. Daher bleibt unklar, ob das in der Studie PALO-99-03 eingesetzte Chemotherapieregime dem Anwendungsgebiet mäßig emetogene Chemotherapie entspricht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie besteht aus einer Kombination von einem Serotonin-Antagonisten und Dexamethason. In der vom pU für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie PALO-99-03 bestand die Vergleichstherapie aber lediglich aus Ondansetron.

Nicht zulassungsgemäßer Einsatz von Ondansetron

In der Studie PALO-99-03 wurden vor Verabreichung der Chemotherapie intravenös 32 mg Ondansetron verabreicht. Dies entspricht nicht der Zulassung [22], welche aufgrund des dosisabhängig steigenden Risikos einer QT-Verlängerung eine maximale Einzeldosis von 16 mg vorsieht.

In der Studie Kaushal 2010 wurde Ondansetron vor Beginn der Chemotherapie mit einer intravenösen Dosierung von 16 mg eingesetzt. Gemäß Fachinformation [22], wird die einmalige Anwendung von 16 mg Ondansetron jedoch nur bei Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie empfohlen.

Zusammenfassung

Aus den oben genannten Gründen ist der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Netupitant/Palonosetron geeignet und wird im Folgenden nicht weiter kommentiert. Im Übrigen zieht der pU selbst den indirekten Vergleich nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Netupitant/Palonosetron heran.

Fragestellung B

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Netupitant/Palonosetron zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie legt der pU eine direkt vergleichende RCT vor. Hierbei handelt es sich um die Zulassungsstudie NETU-10-29, die chemotherapienaive, erwachsene Patienten mit moderat oder hoch emetogener Chemotherapie einschloss. Für die Nutzenbewertung von Fragestellung B ist lediglich die Teilpopulation der Patienten, die eine hoch emetogene Chemotherapie erhielten, relevant. Die Studie verglich Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason mit Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason. Da der pU Auswertungen zu der relevanten Teilpopulation (Patienten, die eine hoch emetogene Chemotherapie erhalten) vorlegt, ist die Studie zur Bestimmung des Zusatznutzens von Netupitant/Palonosetron zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie geeignet.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Der pU legt keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Netupitant/Palonosetron zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, daher entfällt die Kommentierung der Ergebnisse für Fragestellung A.

Die folgenden Kommentare beziehen sich auf Fragestellung B.

2.6.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Der pU stellt das Design und die Charakteristika der in die Studie NETU-10-29 eingeschlossenen Patienten dar (auch separat für die relevante Teilpopulation mit stark emetogener Chemotherapie). Die Angaben sind grundsätzlich umfassend und nachvollziehbar.

Bei den Patientencharakteristika fehlen Angaben zu der erhaltenen Chemotherapie. Da Netupitant/Palonosetron im vorliegenden Anwendungsgebiet nur für Patienten zugelassen ist, die eine Chemotherapie auf Cisplatin-Basis erhalten, in die Studie aber auch Patienten eingeschlossen wurden, die andere Chemotherapien erhielten, wurden die Angaben zur Art der Chemotherapie ergänzt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2) pauschal, dass die Studienpopulation überwiegend weiß sei und daher aus physiologischer/genetischer Sicht eine vollständige Übertragbarkeit gegeben sei. Da Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums in der Studie NETU-10-29 innerhalb enger Grenzen vorgegeben war, könnten nur sehr geringe Variationen zwischen den an der Studie beteiligten Ländern bestehen. Zudem würden

die verwendeten Chemotherapeutika auch in Deutschland üblicherweise eingesetzt. Der pU führt jedoch keine Quellen an, anhand derer sich diese Aussagen überprüfen ließen.

Die in die Studie NETU-10-29 eingeschlossenen Patienten waren chemotherapienaiv und wiesen einen guten Allgemeinzustand (ECOG 0 oder 1) auf. Inwieweit die Ergebnisse auf mit Chemotherapie vorbehandelte Patienten oder auf Patienten mit einem schlechteren Gesundheitszustand übertragbar sind, ist unklar.

2.6.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 B (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die vorliegende Nutzenbewertung im Wesentlichen vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

Der Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte wird nicht gefolgt. Für die vorliegende Bewertung sind für die Endpunkte Gesamtmortalität, Erbrechen und zu den Nebenwirkungen die Auswertungen über die gesamte Studiendauer maßgeblich (siehe Abschnitt 2.4.2.3). Die Ergebnisse für die Gesamtphase des 1. Chemotherapiezyklus werden ebenfalls dargestellt. Abweichend von der Einschätzung des pU ergibt sich für alle Endpunkte zu beiden Auswertungszeitpunkten ein hohes Verzerrungspotenzial.

Die Endpunkte Gesamtmortalität, SUE, Abbruch wegen UE sowie Diarrhö wurden bis zu 21 Tagen nach Behandlungsende erhoben. Es liegen keine Angaben zu fehlenden Werten, beispielsweise durch Studien- und Therapieabbrecher, in der interessierenden Teilpopulation vor. In der gesamten Studienpopulation brachen ca. 6 % der Teilnehmer die Behandlung vorzeitig ab. In der für die Bewertung relevanten Teilpopulation der Patienten mit hochemetogener Chemotherapie kann dieser Anteil jedoch deutlich höher und ggf. auch differenziell zwischen den Therapiearmen sein. Angaben dazu liegen nicht vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte mit hoch bewertet.

Der Endpunkt Erbrechen wurde mittels Tagebücher erhoben, die von den Patienten auszufüllen waren. Fehlende Werte wurden als Nichtansprechen gewertet. Es gibt keine Angaben zur Rücklaufquote und wie lange die Patienten unter Beobachtung standen. Daher ergibt sich für den Endpunkt Erbrechen ein hohes Verzerrungspotenzial.

Da für den Endpunkt Übelkeit keine Daten für die Nutzenbewertung verfügbar sind, erfolgt an dieser Stelle keine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt. Gleiches gilt für die Gesamtrate der UEs, da diese als nicht interpretierbar angesehen und lediglich deskriptiv dargestellt wird.

2.6.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in Abschnitt 2.6.2.2 bereits beschrieben, wurden alle vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität geprüft. Die Ergebnisse der Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils angegeben, ob ein Endpunkt beziehungsweise eine Operationalisierung in die Nutzenbewertung eingeschlossen wird oder nicht.

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Morbidität

- vollständiges Ansprechen: nicht eingeschlossen

Bei dem Endpunkt vollständiges Ansprechen handelt es sich um den kombinierten Endpunkt von Erbrechen und Einsatz von Rescue-Medikation.

Da der Endpunkt Einsatz von Rescue-Medikation als nicht patientenrelevant angesehen wird (siehe unten), wird der kombinierte Endpunkt nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

- Erbrechen: eingeschlossen

Erbrechen wurde in der Studie NETU-10-29 in den ersten 5 Tagen eines Chemotherapiezyklus mithilfe eines Patiententagebuchs erfasst. Der pU operationalisiert den Endpunkt Erbrechen als Anteil Patienten ohne Erbrechen in der akuten Phase (0–24 Stunden nach Chemotherapie), in der verzögerten Phase (25–120 Stunden nach Chemotherapie) sowie in der gesamten Phase (0–120 Stunden nach Chemotherapie).

Der pU legt nur Daten für den 1. Chemotherapiezyklus und nicht für die gesamte Studiendauer vor. Er begründet dies damit, dass Erbrechen nur im 1. Chemotherapiezyklus als eigenständiger Endpunkt erhoben worden sei.

Dies ist nicht nachvollziehbar. Für den kombinierten Endpunkt vollständiges Ansprechen (s. o.) liegen dem pU Auswertungen über die gesamte Studiendauer vor. In den kombinierten Endpunkt vollständiges Ansprechen gehen aber die Endpunkte Erbrechen und Einsatz von Rescue-Medikation ein. Somit sollten Auswertungen des Endpunkts Erbrechen über die gesamte Studiendauer möglich sein.

Für die Nutzenbewertung wird die Auswertung des 1. Chemotherapiezyklus über die gesamte Zyklusphase dargestellt. Die Auswertungen über die akute und verzögerte Phase werden zusätzlich ergänzend dargestellt.

- Einsatz von Rescue-Medikation: nicht eingeschlossen

Der Einsatz von Rescue-Medikation war in der Studie NETU-10-29 definiert als jeglicher Einsatz von Medikamenten zur Behandlung bestehender, refraktärer oder persistierender Übelkeit und bestehendem, refraktärem oder persistierendem Erbrechen.

Der pU argumentiert, dass der Endpunkt in dieser Definition eine direkte Aussage zu den patientenrelevanten Ereignissen Erbrechen und Übelkeit ermögliche, da Rescue-Medikamente laut Studienprotokoll nur dann eingesetzt werden sollten, wenn mindestens eines der beiden Ereignisse in signifikanten Ausmaß aufgetreten war.

Die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sind jedoch direkt messbar und wurden in der Studie NETU-10-29 als Endpunkte erhoben.

- Übelkeit: eingeschlossen

Der pU stellt in seinem Dossier den Endpunkt in einer Operationalisierung als „bedeutende Übelkeit“ dar. Übelkeit wurde in der Studie NETU-10-29 anhand einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 100 mm erhoben, wobei 0 mm keiner und 100 mm einer Übelkeit so schlimm wie möglich entspricht. Die VAS war Teil des Patiententagebuchs und Übelkeit wurde jeweils in den ersten 5 Tagen eines Chemotherapiezyklus darin aufgezeichnet. Der pU operationalisiert den Endpunkt bedeutende Übelkeit als Anteil Patienten, die an keinem Tag des jeweiligen Untersuchungszeitraums eine Übelkeit von mehr als 25 mm auf der VAS erfasst hatten.

Der Endpunkt Übelkeit ist im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant und auch die Erhebung anhand einer VAS ist grundsätzlich adäquat. Allerdings legt der pU für den Endpunkt Übelkeit keine verwertbaren Daten vor. Es ist unklar, worauf der für die Operationalisierung „bedeutende Übelkeit“ gewählte Grenzwert von 25 mm beruht und der pU legt auch keine Literatur, beispielsweise zur Validierung dieses Grenzwerts, vor. Die im Dossier des pU vorliegende Auswertung kann daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Andere Arten der Auswertung der mit der VAS erhobenen Ergebnisse, beispielsweise auf Grundlage der stetigen Daten wären grundsätzlich möglich. Allerdings liegen die dazu notwendigen Daten im Dossier des pU nicht vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt keine Daten zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

UE wurden in der Studie NETU-10-29 von Tag 1 bis Tag 21 nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben. Die PTs Erbrechen und Übelkeit wurden in den ersten 5 Tagen eines Chemotherapiezyklus nicht als UE erhoben. Dies ist nachvollziehbar, da Erbrechen und Übelkeit in den ersten 5 Tagen jedes Zyklus als separate Endpunkte erfasst sind. Aus den Auswertungen zu UE über den gesamten Beobachtungszeitraum hat der pU jedoch auch

diejenigen Ereignisse zu den PTs Erbrechen und Übelkeit ausgeschlossen, die in den Tagen 6 bis 21 aufgetreten sind, jedoch nur für die relevante Teilpopulation. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar. Somit bleibt für diese Population unklar, in welchem Umfang diese PTs in die Endpunkte UE, SUE und Abbruch wegen UE hätten eingehen müssen. Für die Gesamtpopulation werden die Ergebnisse zu Nebenwirkungen im Dossier jedoch sowohl mit als auch ohne die PTs Erbrechen und Übelkeit dargestellt. Da anhand dieser Ergebnisse abgeschätzt werden kann, dass nur wenige Ereignisse mit den PTs Erbrechen und Übelkeit erfasst wurden und somit kein großer Informationsverlust besteht, können die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation in der vorliegenden Auswertung herangezogen werden.

Als zusätzliche Operationalisierungen stellt der pU in Modul 4 B auch UE mit Beziehung zur Studienmedikation und UE schwerer Intensität dar. Diese beiden Operationalisierungen sind nicht relevant. Die Einschätzung der Beziehung zur Studienmedikation erfolgt durch den Studienarzt und lässt keine Aussagen zur Kausalität der UE zu. Der Schweregrad der UE wird durch die Auswertungen der SUE abgebildet.

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- SUE: eingeschlossen
- Therapieabbruch aufgrund UE: eingeschlossen
- UE von speziellem Interesse: eingeschlossen

Der pU stellt in seinem Dossier für die relevante Teilpopulation keine UE von speziellem Interesse dar. Für SUE und Abbruch wegen UE lagen im Dossier des pU keine Informationen zu häufigen Ereignissen in der relevanten Teilpopulation vor. Auch Informationen zu den einzelnen PTs für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE, aus denen man die häufigsten UE hätte berechnen können, lagen nicht vor. Deswegen erfolgte die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung ausschließlich anhand der Angaben zu UEs auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Anhand dieser Angaben wurde als UE von speziellem Interesse ausgewählt:

- Diarrhö

Vorgelegte Analysen

Die in Modul 4 B dargestellten Ergebnisse beruhen teilweise auf vom pU post hoc berechneten Analysen. Für diese lagen die originalen Quelldokumente nicht vor.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU untersucht in seinem Dossier keine Effektmodifikationen und begründet dies mit der geringen Gruppengröße insbesondere im Vergleichsarm der Studie NETU-10-29.

Für die vorliegende Dossierbewertung wäre die Untersuchung von Effektmodifikationen durch Subgruppenmerkmale erforderlich gewesen. Allerdings konnten Effektmodifikationen nicht untersucht werden, da im Dossier des pU die dafür notwendigen Daten für die relevante Teilpopulation nicht vorlagen.

2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der im Dossier des pU vorgelegte indirekte Vergleich randomisierter kontrollierter Studien zu Fragestellung A wird zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen (siehe Abschnitt 2.6.2.3.2). Daher wird das Ergebnis nicht kommentiert.

Zu Fragestellung B wurden im Dossier des pU keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Netupitant/Palonosetron zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie herangezogen.

2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Netupitant/Palonosetron zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie (Fragestellung A) oder stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis (Fragestellung B) herangezogen.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Netupitant/Palonosetron zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie (Fragestellung A) oder stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis (Fragestellung B) herangezogen.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Fragestellung A

Für Fragestellung A bezieht sich der pU in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 A auf die von ihm eingeschlossene Studie NETU-08-18.

Die vorgelegte Studie ist jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens, insbesondere weil die Patientenpopulation nicht dem vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht, nicht geeignet (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.1). Daher werden die Angaben des pU nicht kommentiert.

Fragestellung B

Für Fragestellung B zieht der pU zur Ableitung des Zusatznutzens die Studie NETU-10-29 heran, die er dem Evidenzgrad 1b zuordnet. Er schätzt die Studie sowie die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte als niedrig verzerrt ein und geht daher von einer hohen Aussagekraft der Studie aus. Die Aussagekraft werde jedoch durch die geringe Patientenzahl der für die Nutzenbewertung relevanten Subgruppe eingeschränkt.

Die Einschätzung des pU hinsichtlich des Evidenzgrads und des Verzerrungspotenzials auf Studienebene der Studie NETU-10-29 wird geteilt. Allerdings wird, abweichend vom pU, das Verzerrungspotenzial aller herangezogenen Endpunkte als hoch verzerrt eingeschätzt. Somit können aus der Studie NETU-10-29 maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2).

2.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung A

Für Fragestellung A beansprucht der pU auf Basis der Studie NETU-08-18 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt, da die vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Netupitant/Palonosetron zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 2.3.1).

Fragestellung B

Für Fragestellung B zieht der pU zur Ableitung des Zusatznutzens die Ergebnisse des ersten Chemotherapiezyklus der Studie NETU-10-29 heran. Er leitet auf Basis der Endpunkte

vollständiges Ansprechen und Erbrechen einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt, da die vorgelegten Studiendaten für die Beantwortung der Fragestellung B nicht sinnvoll interpretierbar sind. Die Begründung ist dem Abschnitt 2.4.3.2 zu entnehmen.

Die aufgrund dieser Konsequenzen erstellte detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Netupitant/Palonosetron bei stark emetogener Chemotherapie ist Abschnitt 2.4.3 zu entnehmen.

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage des indirekten Vergleichs für die Fragestellung A damit, dass so eine grundsätzliche Aussage zur Wirksamkeit von Netupitant/Palonosetron im Vergleich zu Setronen der ersten Generation ermöglicht werde.

Der indirekte Vergleich ist jedoch aus den zuvor genannten Gründen nicht geeignet, um die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten (zur Argumentation siehe Abschnitte 2.6.1, 2.6.2.1, und 2.6.2.3.2). Auch der pU zieht den indirekten Vergleich nicht heran.

2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Netupitant/Palonosetron zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie (Fragestellung A) oder stark emetogener Chemotherapie aus Cisplatin-Basis (Fragestellung B) herangezogen.

2.6.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A und B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung von akut und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Netupitant/Palonosetron [11]. Sie besteht aus erwachsenen Patienten, die zur Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie und bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung behandelt werden.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, wie das zu bewertende Arzneimittel die Kontrolle der chemotherapie-induzierten Übelkeit insbesondere in der verzögerten Phase durch die Kombination zweier Wirkstoffe mit unterschiedlichen Signalwegen und langen Halbwertszeiten erhöhe. Außerdem sei davon auszugehen, dass die Therapieadhärenz der Patienten und die Adhärenz der behandelnden Ärzte an die Empfehlungen der gültigen Leitlinien durch die einmalige Applikation pro Chemotherapiezyklus verbessert werden.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wählt der pU 2 Ansätze:

- 1) Abschätzung anhand der Fallzahlen verschiedener Krebserkrankungen aus dem Register der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (Ansatz 1)

Zunächst entnimmt der pU die hochgerechneten Inzidenzen der verschiedenen Krebserkrankungen aus dem GEKID-Atlas für das Jahr 2011 [23] (483 478 neu an Krebs erkrankte Patienten [ohne sonstige Tumore der Haut]). Anschließend unterteilt er die neu erkrankten Patienten innerhalb einer Krebsentität anteilmäßig in a) Patienten ohne Chemotherapie, b) verstorbene Patienten ohne Chemotherapie und c) Patienten mit erster Chemotherapie. Zusätzlich ermittelt er aus den neu erkrankten Patienten diejenigen, die im weiteren Verlauf der Erkrankung eine Folge-Chemotherapie erhalten. Daraufhin bestimmt der pU die Anteile der Patienten mit einer hoch, moderat oder gering emetogenen Chemotherapie, getrennt für Patienten mit erster und Folge-Chemotherapie. Die Anteilsberechnungen dieser Unterteilungen beruhen laut pU zum großen Teil auf Annahmen und Schätzungen. Diese wurden mithilfe verschiedener Quellen (z. B. Auswertungen von Krebsregister, Fachliteratur und

Leitlinien) entwickelt. Abschließend addiert er die Anzahl der Patienten (sowohl mit erster als auch Folge-Chemotherapie) innerhalb des Kollektivs der Patienten mit einer hoch, moderat oder gering emetogenen Chemotherapie über alle Krebserkrankungen auf. Von 349 602 Patienten mit einer Chemotherapie erhalten 39 % eine hoch, 38 % eine moderat und 23 % eine gering emetogene Chemotherapie. Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87 % ermittelt der pU 113 927 Patienten mit einer moderat emetogenen Chemotherapie und 119 157 Patienten mit einer hoch emetogenen Chemotherapie.

2) Abschätzung anhand von Verordnungsdaten im ambulanten und stationären Bereich (Ansatz 2)

Der pU analysiert Verordnungsdaten zu den Serotonin-Antagonisten (Palonosetron, Ondansetron, Granisetron und Tropisetron) aus Datenbanken von a) Insight Health [24] für den ambulanten und b) IMS Health [25] für den stationären Bereich aus dem Jahr 2014. Er argumentiert, dass die Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei einer hoch und moderat emetogenen Chemotherapie in aller Regel die Verwendung eines Serotonin-Antagonisten einschließt. Dolasetron berücksichtigt er nicht, da es nicht mehr zugelassen ist.

- a) Laut pU werden durch die Datenbank von Insight Health ca. 55 % aller Verordnungen in der GKV erfasst und anschließend auf die Grundgesamtheit hochgerechnet.
- b) Die Datenbank von IMS Health berücksichtigt laut pU ein repräsentatives Panel von ca. 26 % einer Auswahlgesamtheit von etwa 1900 Krankenhäusern. Dabei wird der Arzneimittelverbrauch der krankenhausversorgenden Apotheke für die einzelnen Stationen erfasst. Anschließend wird der Arzneimittelverbrauch auf die Auswahlgesamtheit hochgerechnet.

Beide Auswertungen berücksichtigen Arzneimittel pro Standardeinheit, z B. pro Ampulle. Der pU stellt dar, dass er aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsformen, Dosierungen und teils unterschiedlichen Anwendungsgebiete der Serotonin-Antagonisten folgende Kriterien bei den Auswertungen einschließt bzw. annimmt:

- Ondansetron wird ausschließlich in der intravenösen Form und mit einer Wirkstoffstärke von 8 mg berücksichtigt. Somit werden laut pU möglichst andere Indikationen ausgeschlossen. Der pU nimmt an, dass die Präventionstherapie in der Regel mit der intravenösen Gabe von Ondansetron 8 mg beginnt und mit der oralen Darreichungsform fortgesetzt wird. Die Anzahl der Verordnungen bzw. verbrauchten Mengen von Ondansetron 8 mg intravenös entspricht unter diesen Annahmen der Anzahl der Chemotherapiezyklen.
- Granisetron wird ausschließlich in der intravenösen Form und mit einer Wirkstoffstärke von 3 mg berücksichtigt. Somit werden laut pU möglichst andere Indikationen ausgeschlossen. Der pU nimmt an, dass die Präventionstherapie in der Regel mit der intravenösen Gabe von Granisetron 3 mg beginnt und mit der oralen Darreichungsform

fortgesetzt wird. Die Anzahl der Verordnungen bzw. verbrauchten Mengen von Granisetron 3 mg intravenös entspricht unter diesen Annahmen der Anzahl der Chemotherapiezyklen.

- Palonosetron wird sowohl in der intravenösen als auch in der oralen Gabe erfasst. Beide Formen werden 1-mal pro Chemotherapiezyklus verabreicht. Die Anzahl der Verordnungen bzw. verbrauchten Mengen von Palonosetron entspricht der Anzahl der Chemotherapiezyklen. Eine abschließende Berechnung berücksichtigt, dass Palonosetron nicht zur Präventionstherapie bei gering emetogener Chemotherapie zugelassen ist.
- Tropisetron wird ausschließlich in der intravenösen Form berücksichtigt, da die Behandlung mit einer intravenösen Gabe beginnt. Die Anzahl der Verordnungen bzw. verbrauchten Mengen von Tropisetron intravenös entspricht der Anzahl der Chemotherapiezyklen.

Der pU setzt die Anzahl der Verordnungen bzw. verbrauchten Mengen der jeweiligen Serotonin-Antagonisten der Anzahl emetogener Chemotherapiezyklen unter den oben beschriebenen Annahmen gleich (535 783 im ambulanten bzw. 1 443 947 im stationären Bereich). Anschließend dividiert er diese durch eine durchschnittliche Anzahl Zyklen (4,75), um die Patientenzahl mit emetogener Chemotherapie zu erhalten. Der Durchschnittswert von 4,75 basiert auf einer gewichteten gemittelten Anzahl Chemotherapiezyklen der Krebsentitäten aus Ansatz 1. Außerdem korrigiert der pU die Anzahl der Patienten mit einer emetogenen Chemotherapie im stationären Bereich, die mit Ondansetron bzw. Granisetron behandelt werden. Er geht davon aus, dass nur die Hälfte der stationären Patienten eine einmalige intravenöse Gabe erhalten, während bei der anderen Hälfte eine dreimalige Gabe notwendig ist. Dadurch wird die Anzahl der stationären Patienten mit emetogener Chemotherapie im Jahr 2014 nach unten korrigiert (155 391 statt 303 898 Patienten).

In einem weiteren Schritt verteilt der pU die Patienten auf die Chemotherapien mit unterschiedlichem Emetogenitätsgrad. Die Anteile dafür übernimmt er aus Ansatz 1 (39 % mit hoch, 38 % mit mäßig und 23 % mit gering emetogener Chemotherapie). Durch eine zusätzliche Korrektur beachtet der pU, dass Palonosetron nicht bei einer gering emetogenen Chemotherapie zugelassen ist.

Unter Berücksichtigung eines G-KV-Anteils von 87 % ermittelt er abschließend 97 259 Patienten mit einer moderat emetogenen Chemotherapie und 99 819 Patienten mit einer hoch emetogenen Chemotherapie (von insgesamt 247 407 GKV-Patienten mit einer Chemotherapie).

Mithilfe der 2 Ansätze und einer zusätzlichen Unsicherheit von 20 % weist der pU eine Spanne von 77 808 bis 136 713 Patienten mit einer moderat emetogenen Chemotherapie und 79 855 bis 142 989 Patienten mit einer hoch emetogenen Chemotherapie in der GKV-Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Wie der pU selber ausführt, ist die Vorgehensweise zur Bestimmung der GKV-Patienten in der Zielpopulation von erheblicher Unsicherheit gekennzeichnet:

Zu 1)

Der pU erläutert, dass durch den GEKID-Atlas nur eine bestimmte Auswahl an Tumorentitäten erfasst wird. Zudem zieht er den (geringen) Anteil von Kindern und Jugendlichen nicht ab, obwohl das zu bewertende Arzneimittel nur für erwachsenen Patienten zugelassen ist.

Auch wenn der pU sich der Unsicherheit bei den Anteilsberechnungen innerhalb einer Krebsentität bewusst ist, die zum großen Teil auf Annahmen und Schätzungen beruhen, so fehlen doch größtenteils Erläuterungen wie er zu diesen Schätzwerten gelangt. Dies kann nur in Einzelfällen und Teilbereichen nachvollzogen werden. Da die Anteile grundlegend für die Bestimmung der Zielpopulation sind, ist eine Bewertung nicht möglich. Detailliert können nur folgende Punkte festgehalten werden: Der pU verteilt die neu erkrankten Patienten auf die Gruppen a) Patienten ohne Chemotherapie, b) verstorbene Patienten ohne Chemotherapie und c) Patienten mit erster Chemotherapie. Bei 3 Krebsentitäten (Mamma-, Darm- und Prostatakarzinom) ergibt die Summe dieser Gruppen jedoch nicht die Anzahl der neuerkrankten Patienten. Außerdem ist aus den Auswertungen des Krebsregisters Halle zu entnehmen, dass für die Anteilsberechnung der Patienten mit einer Folge-Chemotherapie nur Patienten mit einer 2. Chemotherapie berücksichtigt werden. Patienten für weitere Folge-Chemotherapien sind nicht aufgeführt. Dies würde zu einer Unterschätzung führen.

Aufgrund der mangelhaften Erläuterungen und der fehlenden Nachvollziehbarkeit zu den Anteilsberechnungen kann keine abschließende Bewertung vorgenommen werden.

Zu 2)

Der pU erläutert folgende Unsicherheiten:

- Für das Vorgehen im Ansatz 2 trifft der pU implizit die Annahme, dass auch Patienten mit einer gering emetogenen Chemotherapie mit einem Serotonin-Antagonisten behandelt werden (23 % der Patienten mit Chemotherapie). Dies weicht von den Empfehlungen der Leitlinien [6-8] ab. Danach werden die Patienten mit einer gering emetogenen Chemotherapie nicht unbedingt mit einem Serotonin-Antagonisten behandelt. Der pU führt aus, dass dadurch eine Unterschätzung der Patienten mit hoch bzw. mäßig emetogener Chemotherapie und somit eine Unterschätzung der Zielpopulation vorliegen kann. Dies ist plausibel.
- Die Annahmen zu den einzelnen Wirkstoffen der Serotonin-Antagonisten führen ebenfalls zu einer Unsicherheit, wobei der pU keine Aussagen machen kann, ob daraus eine Über- oder Unterschätzung resultiert.

- Eine Übertragung von Ansatz 1 auf Ansatz 2 findet bei der Verteilung der Patienten auf die Chemotherapie mit unterschiedlichem Emetogenitätsgrad statt (39 % mit hoch, 38 % mit mäßig und 23 % mit gering emetogener Chemotherapie). Die Anteilsberechnung gewinnt der pU im Ansatz 1 und verwendet sie ebenfalls in Ansatz 2. Er stellt jedoch fest, dass eine Marktforschungsanalyse zu ähnlichen Ergebnissen kommt (35 % mit hoch, 48 % mit mäßig und 17 % mit gering emetogener Chemotherapie) [26]. Damit begründet er die Übertragbarkeit der Anteile von Ansatz 1 auf Ansatz 2.
- Die Anteile zum Emetogenitätsgrad finden sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich Verwendung, obwohl laut pU im klinischen Bereich eher Chemotherapien mit einem höheren emetogenen Potenzial zu erwarten seien.
- Der pU zieht den (geringen) Anteil von Kindern und Jugendlichen nicht ab, obwohl das zu bewertende Arzneimittel nur für erwachsenen Patienten zugelassen ist.

Weitere Punkte, die der pU nicht diskutiert, sind folgende:

- Nicht nur bei der Verteilung der Patienten nach Emetogenitätsgrad der Chemotherapie, sondern auch bei der durchschnittlichen Anzahl Zyklen (4,75) findet eine Übertragung von Ansatz 1 auf Ansatz 2 statt. Damit ist die Unabhängigkeit der beiden Ansätze zur Abschätzung der Zielpopulation nicht gewährleistet und führt zu einer weiteren Unsicherheit.
- Insbesondere die Berücksichtigung von Ondansetron und Granisetron ausschließlich in der intravenösen Applikationsform scheint sich der Einfachheit halber zwar anzubieten, jedoch wird weder in den Fachinformationen [22,27,28] noch in den Leitlinien [6-8] eine Darreichungsform (oral oder intravenös) präferiert. Die getroffenen Annahmen sind weder mit Literatur noch mit Expertenbefragungen untermauert. Dies gilt ebenfalls für die weiteren Annahmen der jeweiligen Wirkstoffe der Serotonin-Antagonisten.
- Die Datenbank von IMS Health im stationären Bereich berücksichtigt ein Panel ausgewählter deutscher Akutkrankenhäuser [25]. Der Arzneimittelverbrauch wird dabei auf eine Auswahlgesamtheit hochgerechnet. Die Auswahlgesamtheit bildet jedoch nicht die Grundgesamtheit ab, die für eine Erfassung aller Patienten in der Zielpopulation notwendig ist. Hier kann eine erhebliche Unterschätzung vorliegen.

Aufgrund einer Vielzahl von Unsicherheitsfaktoren und Annahmen ohne Nachweise ist eine abschließende Bewertung nicht möglich.

In beiden Ansätzen ermittelt der pU die Anzahl der GKV-Patienten mit einer hoch emetogenen Chemotherapie, ohne nach den Chemotherapeutika zu unterscheiden, die zur Anwendung gekommen sind. Das Anwendungsgebiet der Fachinformation umfasst jedoch ausschließlich Patienten mit einer Cisplatin-basierten Chemotherapie. Eine weitere Eingrenzung der Patienten zur Gewinnung der Zielpopulation wäre notwendig.

Der pU weist die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation auf Grundlage von GEKID-Daten aus dem Jahr 2011 und Verordnungsdaten aus dem Jahr 2014 aus. Im Abschnitt zur zukünftigen Änderung der Anzahl der GKV-Patienten ermittelt er eine jährliche Steigerungsrate von 1,8 %, die er für die Bestimmung der aktuellen Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation nicht berücksichtigt.

Obwohl der pU sich der Unsicherheit seines Vorgehens in beiden Ansätzen bewusst ist und versucht, dies mit einer zusätzlichen Spanne von 20 % auszugleichen, resultiert aus den genannten Kritikpunkten eine nicht quantifizierbare Unsicherheit der vom pU ausgewiesenen Größe der Zielpopulation.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU ermittelt für die Krebsinzidenz eine jährliche Steigerungsrate von 1,8 % anhand der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten [29]. Diese überträgt er auf die ermittelte Spanne der Zielpopulation und stellt die folgenden 5 Jahre dar. Dabei korrigiert er nach eigenen Aussagen die Obergrenze auf Grundlage von GEKID-Daten. Diese Korrektur ist nicht dargestellt.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A und B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

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

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sieht zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie folgende zweckmäßige Vergleichstherapie vor:

Zweifachkombination aus Serotonin-Antagonist (Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Dolasetron, Palonosetron) und 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.

Daraus ergeben sich 3 Möglichkeiten für die medikamentöse Prävention:

- **an Tag 1 vor der Chemotherapie:**
Serotonin-Antagonist und Dexamethason
- **nach Tag 1:**
 - 1) Serotonin-Antagonist (Monotherapie)
oder
 - 2) Serotonin-Antagonist und Dexamethason
oder
 - 3) Dexamethason (Monotherapie)

Dolasetron befindet sich nicht mehr im Handel und wird daher nicht bewertet.

Für Tropisetron findet sich keine Fachinformation in der Roten Liste online (Stand 09/2015). Daher werden die Angaben aus dem mitgelieferten Dokument „Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)“ aus dem Jahr 2008 übernommen [30]. Ob diese Angaben weiterhin Bestand haben, kann nicht beurteilt werden.

3.2.1.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Netupitant/Palonosetron pro Chemotherapiezyklus entspricht der Fachinformation [11]. Laut Fachinformation ist Netupitant/Palonosetron etwa 1 Stunde vor Beginn jedes Chemotherapiezyklus einzunehmen. Laut pU wird Netupitant/Palonosetron in Kombination mit Dexamethason verabreicht, welches ebenfalls an Tag 1 eines Chemotherapiezyklus verabreicht wird (siehe Tabelle 4 [11]). Anschließend stellt der pU die Behandlungsdauer für 5 Zyklen dar, die er auf Grundlage von Durchschnittsberechnungen ermittelt hat (siehe Ausführungen im Dossier S:58 Modul 3 A Abschnitt 3.3).

Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der pU die Behandlungsdauer für jeden Wirkstoff einzeln nach Fachinformation [12,17,19,22,27,28,30] und pro Chemotherapiezyklus aus. Dabei trennt er die Serotonin-Antagonisten (außer Tropisetron) zusätzlich nach ihren Applikationsformen (intravenös und oral). Für die intravenöse Gabe von Ondansetron und Granisetron erfasst er durch die Trennung eine Behandlungsdauer von 2 Tagen bzw. 1 Tag und schließt eine Fortsetzung der Präventionstherapie mit einer oralen Formulierung aus. Für die orale Gabe von Ondansetron und Granisetron weist er ebenfalls eine Spanne aus, 2 bis 6 Tage bzw. 1 bis 8 Tage. Die intravenöse bzw. orale Form von Palonosetron wird korrekt nach Fachinformation 1-mal vor der Chemotherapie ohne Fortsetzung verabreicht. Für Tropisetron weist der pU eine Spanne von 2 bis 6 Tagen aus. Die Behandlungsdauer von Dexamethason umfasst laut pU eine Spanne von 2 bis 4 Tagen. Anschließend multipliziert er die jeweilige Behandlungsdauer mit 5 Zyklen, die er auf Grundlage von Durchschnittsberechnungen ermittelt hat (siehe Ausführungen im Dossier S: 58 Modul 3 A Abschnitt 3.3).

Der pU geht implizit davon aus, dass das Chemotherapeutikum 1-mal pro Zyklus verabreicht wird.

Diese Annahme liegt vereinfachend auch den Neuberechnungen zugrunde, welche im Unterschied zum pU sowohl die Fachinformationen [12,17,19,22,27,28,30] als auch die Bestimmung des G-BA zur zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zweifachkombination aus Serotonin-Antagonist und Dexamethason berücksichtigen. Hiernach kann die intravenöse Gabe eines Serotonin-Antagonisten an Tag 1 ggf. mit einer oralen Form nach Tag 1 fortgesetzt werden (außer bei Palonosetron). Daraus ergeben sich folgende Behandlungsdauern pro Chemotherapiezyklus: 2 bis maximal 6 Tage für Ondansetron und Dexamethason, 2 bis maximal 8 Tage für Granisetron und Dexamethason, 2 bis maximal 4 Tage für Palonosetron und Dexamethason und 2 bis maximal 6 Tage für Tropisetron und Dexamethason. Die maximale Länge der Behandlungsdauer der jeweiligen Zweifachkombination mit Ondansetron, Granisetron und Tropisetron ist durch die Fachinformationen der Serotonin-Antagonisten determiniert, bei Palonosetron (einmalige Anwendung vor der Chemotherapie) durch die Fachinformation von Dexamethason. Für Palonosetron wird davon ausgegangen, dass die Behandlung nach Tag 1 für mindestens 1 Tag mit Dexamethason fortgesetzt wird.

3.2.1.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Netupitant/Palonosetron pro Chemotherapiezyklus entsprechen der Fachinformation [11]. Es wird eine Kapsel zu 300 mg / 0,5 mg etwa 1 Stunde vor Beginn des Chemotherapiezyklus eingenommen. Die Fachinformation empfiehlt die orale Dexamethason-Dosis um etwa 50 % zu reduzieren ist. Der pU geht von einer einmaligen oralen Gabe von 12 mg Dexamethason an Tag 1 aus (siehe Tabelle 4 [11]). Er berücksichtigt Tabletten mit einer Wirkstoffstärke von 8 mg, die eine Teilung erfordern. Es stehen ebenfalls Tabletten mit einer Wirkstoffstärke von 4 mg zur Verfügung. Er rechnet den Verbrauch auf 5 Chemotherapiezyklen hoch und berücksichtigt Verwurf.

Für die Berechnung des Verbrauchs der Serotonin-Antagonisten Ondansetron, Granisetron und Palonosetron unterscheidet der pU die Applikationsformen (intravenös und oral). Zusätzlich weist er für Ondansetron, Granisetron und Tropisetron eine Spanne aus, abgeleitet aus den Empfehlungen der Fachinformationen zu den Dosierungen und der Behandlungsdauern [22,27,28,30]. Dabei berücksichtigt er für die intravenöse Gabe von Ondansetron die Angabe der Fachinformation: „Die empfohlene intravenöse Ondansetron-Dosis beträgt 8 mg als langsame intravenöse Injektion über nicht weniger als 30 Sekunden, unmittelbar vor der Behandlung verabreicht [...]. 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“ [22]. Er weist somit eine Spanne von 8 mg bis 32 mg pro Zyklus für die intravenöse Gabe von Ondansetron aus. Für Dexamethason berücksichtigt der pU ausschließlich die orale Form, obwohl ebenfalls eine intravenöse Applikation möglich ist.

Anschließend multipliziert er den Verbrauch der jeweiligen Wirkstoffe mit 5 Zyklen.

Eine Neuberechnung zum Verbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt sowohl die Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Zweifachkombination als auch die Angaben der Fachinformationen zu den Dosierungen und Behandlungsdauern [12,17,19,22,27,28,30,31] und die Möglichkeit eines Wechsels der Applikationsform (von intravenös zu oral bei Ondansetron und Granisetron) nach Tag 1. Es wird die intravenöse Gabe von Dexamethason in die Berechnung einbezogen. Eine Spanne umfasst den Verbrauch mit der kürzesten Behandlungsdauer, der niedrigst möglichen Dosierung und gleichzeitig kostengünstigsten zugelassenen Applikationsform bzw. längsten Behandlungsdauer, höchst möglichen Dosierung und gleichzeitig einer zugelassenen Applikationsform mit den höchsten Kosten der Zweifachkombination bestehend aus einem Serotonin-Antagonisten und Dexamethason: Z. B. ergibt sich für eine Zweifachkombination aus Ondansetron und Dexamethason als untere Spanne ein Verbrauch von Ondansetron 8 mg (oral) und Dexamethason 10 mg (oral) an Tag 1 vor der Chemotherapie und eine Fortführung nach Tag 1 mit Dexamethason Monotherapie 2-mal 4 mg (oral) für 1 Tag. Der obere Wert der Spanne beinhaltet den Verbrauch von Ondansetron 8 mg (intravenös) und Dexamethason 20 mg (intravenös) an Tag 1 vor der Chemotherapie und Fortführung nach Tag 1 mit Ondansetron 2-mal 8 mg (oral) für 5 Tage und Dexamethason 3-mal 8 mg (intravenös) für 3 Tage. Im Gegensatz zum pU wird für die Neuberechnung nicht die Empfehlung der Fachinformation für zusätzliche intravenöse Gaben von Ondansetron nach der initialen Gabe von 8 mg berücksichtigt, da davon ausgegangen wird, dass sie während oder nach der Chemotherapie an Tag 1 verabreicht werden. Nach Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt die Gabe des Serotonin-Antagonisten an Tag 1 vor der Chemotherapie. Es wird der Empfehlung in der Fachinformation einer oralen Behandlung zur Vorbeugung von verzögertem oder verlängertem Erbrechen ab Tag 2 gefolgt. Außerdem wird zur Vereinfachung der Darstellung der Annahme des pU einer einmaligen Gabe eines Chemotherapeutikums pro Zyklus gefolgt. Der Verbrauch bezieht sich auf jeweils einen Zyklus.

3.2.1.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Netupitant/Palonosetron, Dexamethason, Ondansetron, Granisetron, Palonosetron und Tropisetron geben korrekt den Stand vom 15.06.2015 bzw. 15.08.2015 (erstmalige Listung von Netupitant/Palonosetron) wieder.

Der pU berücksichtigt, außer für Tropisetron, korrekt sämtliche Festbeträge, Apotheken- und Herstellerrabatte. Die Kosten für Tropisetron sind ohne Herstellerrabatt berechnet. Der pU berechnet die Kosten auf Grundlage von 5 Zyklen und der damit verbundenen wirtschaftlichsten Packungsgrößen (außer für Ondansetron als intravenöse Gabe) einschließlich Verwurf. Für die intravenöse Gabe von Ondansetron setzt der pU für die obere Spanne eine Packungsgröße mit 5 Ampullen (mit jeweils 8 mg Ondansetron) an, obwohl eine Packung mit 10 Ampullen (mit jeweils 8 mg Ondansetron) zur Verfügung steht.

3.2.1.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU führt korrekt aus, dass laut Fachinformationen keine zusätzlichen GKV-Leistungen anfallen [11,12,17,19,22,27,28,30]. Die Kosten für eine gegebenenfalls intravenöse Anwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie seien durch die Vergütung der Chemotherapie abgedeckt. Dieser Annahme wird gefolgt.

3.2.1.5 Jahrestherapiekosten

Für die Jahrestherapiekosten addiert der pU die unteren und oberen Werte der Kosten des jeweiligen Serotonin-Antagonisten (für Ondansetron, Granisetron und Palonosetron getrennt nach Applikationsform) und von Dexamethason um eine Spanne für eine Zweifachkombination zu erhalten.

Durch die Addition der unteren Spannen erhält der pU für den unteren Wert der Zweifachkombination mit Ondansetron, Granisetron und Palonosetron ausschließlich die Kosten für Tag 1, jedoch nicht für die Präventionstherapie nach Tag 1. Nach Vorgabe des G-BA wird die Prävention jedoch nach Tag 1 entweder mit dem Serotonin-Antagonisten (außer Palonosetron), ggf. in Kombination mit Dexamethason, oder mit Dexamethason als Monotherapie fortgeführt. Dies hat der pU nicht berücksichtigt. Da der pU für die intravenöse Form von Ondansetron und Granisetron nur eine Behandlungsdauer von 2 Tagen bzw. 1 Tag berücksichtigt und eine Fortsetzung mit einer oralen Form ausschließt, beinhaltet der obere Wert der Spanne der Jahrestherapiekosten die Fortsetzung der Präventionstherapie nach Tag 1 ausschließlich mit Dexamethason.

Eine Neuberechnung weist die Kosten für die jeweilige Zweifachkombination mit einer Spanne aus. Dabei werden die oben erläuterten Aspekte zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch berücksichtigt. Die Kosten werden für einen Zyklus auf Basis einer Dauertherapie ermittelt, da die Anzahl der Zyklen variieren kann und die Fachinformationen keine Begrenzung der Therapie empfehlen. Es wird jeweils die wirtschaftlichste Packungsgröße für eine kontinuierliche Therapie ohne Verwurf berücksichtigt. Eine Multiplikation ist mit jeglicher Anzahl Zyklen möglich. Beispielhaft werden die Kosten sowohl nach einem als auch nach 5 Zyklen berechnet und den ermittelten Kosten des pU gegenübergestellt.

Tabelle 16: Jahrestherapiekosten pro Patient nach Annahmen des pU und Neuberechnung in €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient laut pU in € (für 5 Zyklen)	Neuberechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient in € (für 1 Zyklus) ^a	Neuberechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient in € (für 5 Zyklen) ^a
Netupitant/Palonosetron + Dexamethason	811,66	159,23	796,15
Ondansetron i.v. + Dexamethason	80,63 bis 316,39	8,12 bis 84,59	40,62 bis 422,94 ^b
Ondansetron oral + Dexamethason	92,54 bis 397,35		
Granisetron i.v. + Dexamethason	73,18 bis 163,47	19,29 bis 152,76	96,47 bis 763,79 ^b
Granisetron oral + Dexamethason	103,78 bis 738,27		
Palonosetron i.v. + Dexamethason	443,71 bis 501,96	87,28 bis 109,79	436,40 bis 548,93 ^b
Palonosetron oral + Dexamethason	466,61 bis 524,86		
Tropisetron i.v. / oral + Dexamethason	233,20 bis 621,65	28,67 bis 123,34	143,34 bis 616,72 ^b
a: Berechnung auf Basis einer Dauertherapie b: Abweichungen sind rundungsbedingt i.v.: intravenös			

3.2.1.6 Versorgungsanteile

Der pU erwartet im 4. Jahr nach Markteinführung von Netupitant/Palonosetron einen Versorgungsanteil von 28 % von antiemetisch behandelten Patienten mit einer moderat emetogenen Chemotherapie.

3.2.2 Fragestellung B (Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis)

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sieht zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen, die durch hoch emetogener (Cisplatin-basierter) Chemotherapie hervorgerufen werden, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie vor:

Dreifachkombination aus Serotonin-Antagonist (Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Dolasetron, Palonosetron) und Neurokinin-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant, Fosaprepitant) und Dexamethason.

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

Daraus ergeben sich 2 Möglichkeiten für die medikamentöse Prävention:

▪ **an Tag 1 vor der Chemotherapie:**

Serotonin-Antagonist und Neurokinin-1-Rezeptoantagonist (Aprepitant oder Fosaprepitant) und Dexamethason

▪ **nach Tag 1:**

1) Dexamethason an den Tagen 2 bis 4 und Aprepitant an den Tagen 2 bis 3 (falls Aprepitant an Tag 1 gegeben wird)

oder

2) Dexamethason an den Tagen 2 bis 4 (falls Fosaprepitant an Tag 1 gegeben wird)

Dolasetron befindet sich nicht mehr im Handel und wird daher nicht bewertet.

Für Tropisetron findet sich keine Fachinformation in der Roten Liste online (Stand 09/2015). Daher werden die Angaben des mitgelieferten Dokuments „Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)“ aus dem Jahr 2008 übernommen [30]. Ob diese Angaben weiterhin Bestand haben, kann nicht beurteilt werden.

3.2.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Netupitant/Palonosetron pro Chemotherapiezyklus entsprechen der Fachinformation [11]. Laut Fachinformation ist Netupitant/Palonosetron etwa 1 Stunde vor Beginn jedes Chemotherapiezyklus einzunehmen. Laut pU wird Netupitant/Palonosetron mit Dexamethason kombiniert, welches an Tag 1 bis 4 eines Chemotherapiezyklus verabreicht wird (siehe Tabelle 2 [11]). Anschließend multipliziert der pU die Behandlungsdauer mit 4 Zyklen, die er auf Grundlage von Durchschnittsberechnungen ermittelt hat (siehe Ausführungen im Dossier S: 62 Modul 3 B).

Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der pU die Behandlungsdauer für jeden Wirkstoff einzeln nach Fachinformation [12,16,17,22,27,28,30,32] und pro Chemotherapiezyklus aus. Dabei trennt er die Serotonin-Antagonisten Ondansetron und Granisetron zusätzlich nach ihren Applikationsformen (intravenös und oral). Er berücksichtigt nicht, dass nach Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die Gabe des Serotonin-Antagonisten ausschließlich an Tag 1 erfolgt. Er weist für Tropisetron und die orale Form von Granisetron und Ondansetron eine zu lange Behandlungsdauer als oberen Wert einer Spanne auf. Anschließend multipliziert er die jeweilige Behandlungsdauer mit 4 Zyklen, die er auf Grundlage von Durchschnittsberechnungen ermittelt hat (siehe Ausführungen im Dossier S: 62 Modul 3 B)

Der pU geht er implizit davon aus, dass das Chemotherapeutikum 1-mal pro Zyklus verabreicht wird.

Unter Berücksichtigung sowohl der Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als auch der konkreten Angaben zum Behandlungsschema der Dreifachkombination in den Fachinformationen der Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten Aprepitant und Fosaprepitant [16,32] ergeben sich für die Wirkstoffe der Dreifachkombination pro Chemotherapiezyklus folgende Behandlungsdauern:

1) In der Kombination mit Aprepitant:

1 Tag für Serotonin-Rezeptorantagonist, 3 Tage für Aprepitant (oral) und 4 Tage für Dexamethason (oral)

2) In der Kombination mit Fosaprepitant:

1 Tag für Serotonin-Rezeptorantagonist, 1 Tag für Fosaprepitant (intravenös) und 4 Tage für Dexamethason (oral)

Diese gelten unter der Voraussetzung, dass das Chemotherapeutikum 1-mal pro Zyklus verabreicht wird. Es erfolgt keine Unterscheidung nach Applikationsform der Serotonin-Rezeptorantagonisten.

3.2.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Netupitant/Palonosetron pro Chemotherapiezyklus entspricht der Fachinformation [11]. Es wird eine Kapsel zu 300 mg / 0,5 mg etwa 1 Stunde vor Beginn des Chemotherapiezyklus eingenommen. Die Fachinformation empfiehlt die orale Dexamethason-Dosis um etwa 50 % zu reduzieren ist. Der pU geht von einer einmaligen oralen Gabe von 12 mg Dexamethason an Tag 1 aus und jeweils 1-mal 8 mg an den Tagen 2 bis 4 aus (siehe Tabelle 2 [11]). Er berücksichtigt Tabletten mit einer Wirkstoffstärke von 8 mg, die bei der Dosierung von 12 mg eine Teilung erfordern. Es stehen jedoch ebenfalls Tabletten mit einer Wirkstoffstärke von 4 mg zur Verfügung. Er rechnet den Verbrauch auf 4 Chemotherapiezyklen hoch und berücksichtigt einen Verwurf.

Da der pU für Tropisetron, Ondansetron und die orale Form von Granisetron eine zu lange Behandlungsdauer als oberen Wert einer Spanne berücksichtigt, ist der Verbrauch dementsprechend zu hoch angesetzt. Zusätzlich berücksichtigt er für die intravenöse Gabe von Ondansetron die Angabe der Fachinformation: „Die empfohlene intravenöse Ondansetron-Dosis beträgt 8 mg als langsame intravenöse Injektion über nicht weniger als 30 Sekunden, unmittelbar vor der Behandlung verabreicht [...]. 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“ [22]. Er weist somit eine Spanne von 8 mg bis 32 mg pro Zyklus für die intravenöse Gabe von Ondansetron aus.

Den Verbrauch für die Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten (Aprepitant, Fosaprepitant) ermittelt der pU korrekt, ebenso den für Dexamethason (oral) basierend auf dem Behandlungsschema aus den Fachinformationen der Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten [16,32].

Anschließend multipliziert er den Verbrauch der jeweiligen Wirkstoffe mit 4 Zyklen und berücksichtigt dabei Verwurf.

Eine Neuberechnung zum Verbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapien berücksichtigt sowohl die Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als auch die Angaben des Behandlungsschemas aus den Fachinformationen von Aprepitant und Fosaprepitant [16,32]. Eine Spanne umfasst sowohl die Variabilität der Dosierung an Tag 1 vor der Chemotherapie laut Fachinformationen als auch die unterschiedlichen Applikationsformen der Serotonin-Antagonisten Ondansetron und Granisetron [22,27,28]. Im Gegensatz zum pU wird für die Neuberechnung nicht die Empfehlung der Fachinformation für zusätzliche intravenöse Gaben von Ondansetron nach der initialen Gabe von 8 mg berücksichtigt, da davon ausgegangen wird, dass sie während oder nach der Chemotherapie an Tag 1 verabreicht werden. Nach Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt die Gabe des Serotonin-Antagonisten an Tag 1 vor der Chemotherapie. So ergibt sich z. B. für Ondansetron ein Verbrauch von 8 bis 16 mg intravenös bzw. 8 bis 24 mg oral pro Chemotherapiezyklus.

3.2.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Netupitant/Palonosetron, Dexamethason, Ondansetron, Granisetron, Palonosetron, Tropisetron, Aprepitant und Fosaprepitant geben korrekt den Stand vom 15.06.2015 bzw. 15.08.2015 (erstmalige Listung von Netupitant/Palonosetron) wieder.

Der pU berücksichtigt, außer für Tropisetron, korrekt sämtliche Festbeträge, Apotheken- und Herstellerrabatte. Die Kosten für Tropisetron sind ohne Herstellerrabatt berechnet. Der pU berechnet die Kosten auf Grundlage von 4 Zyklen und der damit verbundenen wirtschaftlichsten Packungsgrößen (außer für Ondansetron als intravenöse Gabe) einschließlich Verwurf. Für die intravenöse Gabe von Ondansetron setzt der pU für die obere Spanne eine Packungsgröße mit 5 Ampullen an, obwohl eine Packung mit 10 Ampullen zur Verfügung steht.

3.2.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU führt korrekt aus, dass laut Fachinformationen keine zusätzlichen GKV-Leistungen anfallen [11,12,16,17,22,27,28,30,32]. Die Kosten für eine gegebenenfalls intravenöse Anwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie seien durch die Vergütung der Chemotherapie abgedeckt. Dieser Annahme wird gefolgt.

3.2.2.5 Jahrestherapiekosten

Für die Jahrestherapiekosten addiert der pU die unteren und oberen Werte der Kosten des jeweiligen Serotonin-Antagonisten (für Ondansetron und Granisetron getrennt nach Applikationsform), des jeweiligen Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten und von Dexamethason.

Da er sowohl für Tropisetron als auch für die orale Form von Ondansetron und Granisetron eine zu lange Behandlungsdauer ansetzt, fallen diese Kosten zu hoch aus.

Eine Neuberechnung berücksichtigt die oben erläuterten Aspekte zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch. Die Kosten werden für einen Zyklus auf Basis einer Dauertherapie ermittelt, da die Anzahl der Zyklen variieren kann und die Fachinformationen keine Begrenzung der Therapie empfehlen. Es wird die jeweils wirtschaftlichste Packungsgröße für eine kontinuierliche Therapie ohne Verwurf berücksichtigt. Eine Multiplikation ist mit jeglicher Anzahl Zyklen möglich. Beispielhaft werden die Kosten sowohl nach 1 als auch nach 4 Zyklen berechnet und den ermittelten Kosten des pU gegenübergestellt.

Tabelle 17: Jahrestherapiekosten pro Patient nach Annahmen des pU und Neuberechnung in €

Bezeichnung der Therapie		Jahrestherapiekosten pro Patient laut pU in € (für 4 Zyklen)	Neuberechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient in €(für 1 Zyklus) ^a	Neuberechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient in €(für 4 Zyklen) ^{a, b}
Netupitant/Palonosetron + Dexamethason oral		663,49	163,01	652,03
Aprepitant +	Ondansetron i.v. + Dexamethason oral	424,14 bis 569,01	94,39 bis 110,88	377,57 bis 443,51
	Ondansetron oral + Dexamethason oral	436,05 bis 682,62		
	Granisetron i.v + Dexamethason oral	416,69 bis 448,73	105,56 bis 105,85	422,25 bis 423,40
	Granisetron oral + Dexamethason oral	447,29 bis 941,21		
	Palonosetron i.v. + Dexamethason oral	702,77	173,55	694,19
	Tropisetron i.v. / oral + Dexamethason oral	576,71 bis 824,36	114,94 ^c	459,74 ^c
Fosaprepitant +	Ondansetron i.v. + Dexamethason oral	359,21 bis 504,08	75,63 bis 92,12	302,52 bis 368,47
	Ondansetron oral + Dexamethason oral	371,12 bis 617,68		
	Granisetron i.v + Dexamethason oral	351,76 bis 383,80	86,80 bis 87,09	347,20 bis 348,35
	Granisetron oral + Dexamethason oral	382,36 bis 876,28		
	Palonosetron i.v. + Dexamethason oral	637,84	154,79	619,15
	Tropisetron i.v. / oral + Dexamethason oral	511,78 bis 759,43	96,17 ^c	384,70 ^c
<p>a: Berechnung auf Basis einer Dauertherapie b: Abweichungen sind rundungsbedingt c: Die Kosten von Tropisetron beinhalten ausschließlich die intravenöse Applikationsform.</p>				

3.2.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erwartet im 4. Jahr nach Markteinführung von Netupitant/Palonosetron einen Versorgungsanteil von 47 % von antiemetisch behandelten Patienten mit einer hoch emetogenen Chemotherapie.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Es besteht eine nicht quantifizierbare Unsicherheit der vom pU ausgewiesenen Größe der Zielpopulation, welche der pU teilweise auch adressiert. Teilschritte der Berechnungen sind nicht nachvollziehbar.

Unter Berücksichtigung der Fachinformationen [11,12,16,17,19,27,28,30,32,33] und der Bestimmung des G-BA zur zweckmäßige Vergleichstherapie werden die Kosten neu berechnet. Die Kosten werden für einen Zyklus auf Basis einer Dauertherapie ermittelt.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.6, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Abschnitt 2.1.2 des Dossiers stellt der pU den Wirkmechanismus von Netupitant/Palonosetron und anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander, dar. Die Beschreibung ist an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Modul 2, Abschnitt 2.2 stellt der pU den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus von Netupitant/Palonosetron ausreichend dar.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 A und Modul 3 B (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan) in Modul 3 A und Modul 3 B weitgehend umfassend. Im Abschnitt 3.4.3 weist der pU jeweils darauf hin, dass kein Annex IV des European Public Assessment Reports (EPAR) vorliegt.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Netupitant/Palonosetron wird angewendet bei Erwachsenen zur:

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

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: 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.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Netupitant/Palonosetron	Fragestellung A erwachsene Patienten, die zur Prävention von akuter und verzögerter auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung behandelt werden	77 808 bis 136 713 ^a	Es kann keine abschließende Bewertung der Größe der Zielpopulationen vorgenommen werden, da unter anderem Teilschritte der Berechnungen nicht nachvollziehbar sind. Insgesamt besteht eine nicht quantifizierbare Unsicherheit.
	Fragestellung B erwachsene Patienten, die zur Prävention von akuter und verzögerter auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung behandelt werden	79 855 bis 142 989 ^a	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Fragestellung A Netupitant/Palonosetron + Dexamethason	erwachsene Patienten, die zur Prävention von akuter und verzögerter auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie und aufgrund einer Krebserkrankung behandelt werden	811,66 ^{a, b}	Eine Neuberechnung ermittelt Kosten für einen Zyklus auf Basis einer Dauertherapie (159,23 €).
Ondansetron i.v. + Dexamethason		80,63 bis 316,39 ^{a, b}	Eine Neuberechnung ermittelt Kosten für einen Zyklus auf Basis einer Dauertherapie (8,12 bis 84,59 €).
Ondansetron oral + Dexamethason		92,54 bis 397,35 ^{a, b}	
Granisetron i.v + Dexamethason		73,18 bis 163,47 ^{a, b}	Eine Neuberechnung ermittelt Kosten für einen Zyklus auf Basis einer Dauertherapie (19,29 bis 152,76 €).
Granisetron oral + Dexamethason		103,78 bis 738,27 ^{a, b}	
Palonosetron i.v. + Dexamethason		443,71 bis 501,96 ^{a, b}	Eine Neuberechnung ermittelt Kosten für einen Zyklus auf Basis einer Dauertherapie (87,28 bis 109,79 €).
Palonosetron oral + Dexamethason		466,61 bis 524,86 ^{a, b}	
Tropisetron i.v. / oral + Dexamethason		233,20 bis 621,65 ^{a, b}	Eine Neuberechnung ermittelt Kosten für einen Zyklus auf Basis einer Dauertherapie (28,67 bis 123,34 €).

(Fortsetzung)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Fragestellung B Netupitant/Palonosetron + Dexamethason oral		erwachsene Patienten, die zur Prävention von akuter und verzögerter auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung behandelt werden	663,49 ^{a, c}	Eine Neuberechnung ermittelt Kosten für einen Zyklus auf Basis einer Dauertherapie (163,01 €).
Aprepiatant +	Ondansetron i.v. + Dexamethason oral		424,14 bis 569,01 ^{a, c}	Eine Neuberechnung ermittelt Kosten für einen Zyklus auf Basis einer Dauertherapie (94,39 bis 110,88 €).
	Ondansetron oral + Dexamethason oral		436,05 bis 682,62 ^{a, c}	
	Granisetron i.v. + Dexamethason oral		416,69 bis 448,73 ^{a, c}	Eine Neuberechnung ermittelt Kosten für einen Zyklus auf Basis einer Dauertherapie (105,56 bis 105,85 €).
	Granisetron oral. + Dexamethason oral		447,29 bis 941,21 ^{a, c}	
	Palonosetron i.v. + Dexamethason oral		702,77 ^{a, c}	Eine Neuberechnung ermittelt Kosten für einem Zyklus auf Basis einer Dauertherapie (173,55 €).
	Tropisetron i.v. / oral + Dexamethason oral		576,71 bis 824,36 ^{a, c}	Eine Neuberechnung ermittelt Kosten für einem Zyklus auf Basis einer Dauertherapie (114,94 €).
Fosaprepitant +	Ondansetron i.v. + Dexamethason oral		359,21 bis 504,08 ^{a, c}	Eine Neuberechnung ermittelt Kosten für einem Zyklus auf Basis einer Dauertherapie (75,63 bis 92,12 €).
	Ondansetron oral + Dexamethason oral		371,12 bis 617,68 ^{a, c}	
	Granisetron i.v. + Dexamethason oral		351,76 bis 383,80 ^{a, c}	Eine Neuberechnung ermittelt Kosten für einem Zyklus auf Basis einer Dauertherapie (86,80 bis 87,09 €).
	Granisetron oral. + Dexamethason oral		382,36 bis 876,28 ^{a, c}	
	Palonosetron i.v. + Dexamethason oral		637,84 ^{a, c}	Eine Neuberechnung ermittelt Kosten für einem Zyklus auf Basis einer Dauertherapie (154,79 €).
	Tropisetron i.v. / oral + Dexamethason oral		511,78 bis 759,43 ^{a, c}	Eine Neuberechnung ermittelt Kosten für h einem Zyklus auf Basis einer Dauertherapie (96,17 € ^d).

(Fortsetzung)

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

- a: Angaben des pU
 - b: Der pU weist die Kosten auf Grundlage von 5 Chemotherapiezyklen aus.
 - c: Der pU weist die Kosten auf Grundlage von 4 Chemotherapiezyklen aus.
 - d: Die Kosten von Tropisetron beinhalten ausschließlich die intravenöse Applikationsform.
- GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

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

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

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

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

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

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

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

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

- QT/QTc Verlängerung*
- Schwere Hypersensitivitätsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion und Schock*
- Schwere Obstipation (aufgrund von Palonosetron)*
- Krampfartige Ereignisse (wegen Palonosetron)*
- Serotonin-Syndrom (wegen Palonosetron)*

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

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

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

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

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Aapro M, Rugo H, Rossi G, Rizzi G, Borroni ME, Bondarenko I et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014; 25(7): 1328-1333.
4. Martin AR, Pearson JD, Cai B, Elmer M, Horgan K, Lindley C. Assessing the impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients' daily lives: a modified version of the Functional Living Index-Emesis (FLIE) with 5-day recall. *Support Care Cancer* 2003; 11(8): 522-527.
5. Lindley CM, Hirsch JD, O'Neill CV, Transau MC, Gilbert CS, Osterhaus JT. Quality of life consequences of chemotherapy-induced emesis. *Qual Life Res* 1992; 1(5): 331-340.
6. Multinational Association of Supportive Care in Cancer. MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2013 [online]. 2013. URL: http://www.mascc.org/assets/documents/mascc_guidelines_english_2013.pdf.
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: antiemesis; version 1.2015 [online]. 01.04.2015. URL: <http://www.nccn.org>.
8. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011; 29(31): 4189-4198.
9. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [online]. 07.2012 [Zugriff: 28.09.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_1_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf.
10. European Medicines Agency. Akynzeo: European public assessment report [online]. 26.03.2015. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003728/WC500188434.pdf.
11. Riemsler. Akynzeo 300 mg/0,5 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 06.2015. URL: <http://www.fachinfo.de>.

12. AbZ-Pharma. Dexa-CT 4 mg Tabletten; Dexa-CT 8 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 10.2013 [Zugriff: 27.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Gralla R, Lichinitser M, Van der Vegt S, Sleeboom H, Mezger J, Peschel C et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003; 14(10): 1570-1577.
14. Kaushal J, Gupta MC, Kaushal V, Bhutani G, Dhankar R, Atri R et al. Clinical evaluation of two antiemetic combinations palonosetron dexamethasone versus ondansetron dexamethasone in chemotherapy of head and neck cancer. *Singapore Med J* 2010; 51(11): 871-875.
15. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
16. MSD. Emend: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Riemser. Aloxi 250 Mikrogramm Injektionslösung: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
19. Riemser. Aloxi 500 Mikrogramm Weichkapseln: Fachinformation [online]. 04.2014. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of medicinal products for the prevention of nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy [online]. 14.12.2006 [Zugriff: 08.09.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017746.pdf.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fingolimod: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-23 [online]. 11.01.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 113). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-23_Fingolimod_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
22. Novartis Pharma. Zofran: Fachinformation [online]. 05.2015 [Zugriff: 22.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland [online]. 12.2013. URL: http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Help/Altersspezifische%20Angaben_2014.xlsx.
24. Insight Health. NVI: Nationale Verordnungsinformation [unveröffentlicht]. 2014.

25. IMS Health. GPI Krankenhaus-Index (DKM) [unveröffentlicht]. 2015.
26. Twelve. Positionierung von NetuPalo [unveröffentlicht]. 2013.
27. Roche. Kevatril Filmtabletten 2 mg: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Roche. Kevatril 1 mg/1 ml Injektionslösung; Kevatril 3 mg/3 ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland; Altersgruppen 0 - 85+; Diagnose Krebs gesamt (C00-C97 ohne C44); beide Geschlechter; Jahre 2000 - 2010 [online]. In: Datenbank des ZfKD. 25.03.2015 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
30. Novartis Pharma. Navoban 5 mg/5 ml; Navoban 5 mg: Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) [online]. 02.2008. URL: www.pharmnet-bund.de.
31. AbZ Pharma. Dexa-CT 4 mg/1 ml Ampullen; Dexa-CT 8 mg/2 ml Ampullen: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 11.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. MSD. Ivemend: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. GlaxoSmithKline. Zofran: Fachinformation [online]. 12.2014 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Hesketh PJ. Defining the emetogenicity of cancer chemotherapy regimens: relevance to clinical practice. *Oncologist* 1999; 4(3): 191-196.

Anhang A – Fragestellung A, direkter Vergleich: vom pU eingeschlossene Studie

Der pU legt für Fragestellung A (Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie) nur Ergebnisse für den 1. Chemotherapiezyklus vor.

Tabelle 21: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Palonosetron + Dexamethason

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
NETU-08-18	RCT, doppelblind, parallel	chemotherapienaive erwachsene Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie ^b	Netupitant/Palonosetron + Dexamethason (N = 726) Palonosetron + Dexamethason (N = 729)	Einzel- und Multizyklus ^c pro Chemotherapie-Zyklus: Screening: ▪ Einzelzyklus: bis zu 14 Tagen ▪ Multizyklus: bis zu 7 Tagen Behandlung: an Tag 1 Nachbeobachtung: bis 21 ± 2 Tage	177 Zentren in 15 Ländern (Argentinien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Indien, Italien, Kroatien, Mexiko, Polen, Rumänien, Russland, Ukraine, Ungarn, USA, Weißrussland) 04/2011–11/2012	primär: kein Erbrechen und keine Notfallmedikation 25–120 Stunden nach der Chemotherapie sekundär: Erbrechen, bedeutende Übelkeit, Übelkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: stratifiziert nach Alter und Region c: die Anzahl der Chemotherapiezyklen pro Patient war nicht begrenzt. N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>						

Tabelle 22: Charakterisierung der Interventionen in der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Palonosetron + Dexamethason

Studie	Intervention	Vergleich
NETU-08-18	<p>Tag 1:</p> <p>Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg oral 60 min. vor Verabreichung der Chemotherapie</p> <p>+</p> <p>Placebo für Palonosetron</p> <p>+</p> <p>Dexamethason 12 mg oral 30 min. vor Verabreichung der Chemotherapie</p> <p>+</p> <p>Placebo für Dexamethason 20 mg</p>	<p>Tag 1:</p> <p>Palonosetron 0,5 mg oral 60 min. vor Verabreichung der Chemotherapie</p> <p>+</p> <p>Placebo für Netupitant/Palonosetron</p> <p>+</p> <p>Dexamethason 20 mg oral 30 min. vor Verabreichung der Chemotherapie</p>
	<p>erlaubte Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cyclophosphamid 500–1500 mg/m² + Doxorubicin ≥ 40 mg/m² <i>oder</i> ▪ Cyclophosphamid 500–1500 mg/m² + Epirubicin ≥ 60 mg/m² <p>erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ antiemetische Notfallmedikation, jedoch nicht zur Prävention oder Verstärkung der zu erwartenden antiemetischen Wirkung der Studienmedikation <p>verbotene Begleitmedikation (24 Stunden vor Chemotherapie und bis 120 Stunden danach):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Medikamente mit potenziell antiemetischer Wirkung: z. B. Serotonin-Rezeptorantagonisten, Benzamide, systemische Kortikosteroidtherapie (außer topisch und inhalativ) innerhalb 72 Stunden vor Tag 1 	
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulation in der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Palonosetron + Dexamethason

Studie Charakteristika Kategorie	Netupitant/Palonosetron + Dexamethason N = 725 ^a	Palonosetron + Dexamethason N = 725 ^a
NETU-08-18		
Alter [Jahre], MW (SD)	53,7 (10,7)	54,1 (10,7)
Geschlecht [w / m], %	98,1 / 1,9	98,1 / 1,9
ECOG-PS, n (%)		
0	504 (69,5)	502 (69,2)
1	215 (29,7)	222 (30,6)
2	6 (0,8)	1 (0,1)
BMI, MW (SD)	27,7 (5,8)	27,8 (5,7)
Ethnie, n (%)		
weiß	574 (79,2)	579 (79,9)
schwarz	1 (0,1)	3 (0,4)
asiatisch	101 (13,9)	103 (14,2)
hispanisch	46 (6,3)	36 (5,0)
andere	3 (0,4)	4 (0,6)
Primäre Krebsdiagnose		
Brustkrebs	708 (97,7)	705 (97,2)
anderer Krebs	17 (2,3)	20 (2,8)
Alkoholkonsum, n (%)		
nein	577 (79,6)	584 (80,6)
gelegentlich	142 (19,6)	137 (18,9)
regelmäßig	5 (0,7)	4 (0,6)
keine Angabe	1 (0,1)	0 (0,0)
Chemotherapie ^b		
Cyclophosphamid	724 (99,9)	724 (99,9)
Doxorubicin	493 (68,0)	461 (63,6)
Epirubicin	232 (32,0)	263 (36,3)
Studienabbrecher, n (%)	k. A.	k. A.
Therapieabbrecher, n (%)	18 (2,5) ^c	21 (2,9) ^c
a: Daten der Safety-Population. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b: Mehrfachnennung möglich		
c: Anzahl randomisierter Patienten		
k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus		

Tabelle 24: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) in der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Palonosetron + Dexamethason (1. Chemotherapiezyklus)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Netupitant/ Palonosetron + Dexamethason		Palonosetron + Dexamethason		Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Palonosetron + Dexamethason RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
NETU-08-18					
Mortalität					
Gesamtmortalität	725	0 (0,0)	725	1 (0,1)	0,33 [0,01; 8,17]; 0,530
Morbidität					
Anteil Patienten ohne Erbrechen					
gesamte Phase	724	578 (79,8)	725	523 (72,1)	1,11 [1,04; 1,17]; < 0,001
<i>ergänzend: akute Phase</i>	724	658 (90,9)	725	633 (87,3)	1,04 [1,00; 1,08]; 0,030 ^b
<i>ergänzend: verzögerte Phase</i>	724	592 (81,8)	725	548 (75,6)	1,08 [1,03; 1,14]; 0,004
Anteil Patienten ohne Übelkeit					
gesamte Phase	724	364 (50,3)	725	342 (47,2)	1,07 [0,96; 1,18]; 0,248
<i>ergänzend: akute Phase</i>	724	510 (70,4)	725	508 (70,1)	1,01 [0,94; 1,07]; 0,924
<i>ergänzend: verzögerte Phase</i>	724	386 (53,3)	725	359 (49,5)	1,08 [0,97; 1,19]; 0,153
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FLIE – NIDL ^c					
gesamter Fragebogen	724	568 (78,5)	725	523 (72,1)	1,09 [1,03; 1,15]; 0,005
Domäne Übelkeit	724	518 (71,5)	725	477 (65,8)	1,09 [1,01; 1,17]; 0,019
Domäne Erbrechen	724	652 (90,1)	725	612 (84,4)	1,07 [1,03; 1,11]; 0,001
Nebenwirkungen					
UE	725	551 (76,0)	725	507 (69,9)	
SUE	725	13 (1,8)	725	12 (1,7)	1,08 [0,50; 2,36]; 0,897
Abbruch wegen UE	725	7 (1,0)	725	4 (0,6)	1,75 [0,51; 5,95]; 0,530
<p>a: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [15])); im Falle fehlender Ereignisse in einem der Behandlungsarme mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen</p> <p>b: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p> <p>c: Der FLIE-Fragebogen erfasst die Auswirkungen von durch Chemotherapie bedingter Übelkeit und Erbrechen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität [4,5]</p> <p>FLIE: functional living index – emesis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; NIDL: no impact on daily life; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 25: Häufige UEs in der vom pU eingeschlossenen Studie ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Palonosetron + Dexamethason (1. Chemotherapiezyklus)

Studie	Patienten mit Ereignis	
	n (%)	
SOC ^a PT ^a	Netupitant/Palonosetron + Dexamethason N = 725	Palonosetron + Dexamethason N = 725
NETU-08-18		
Gesamtrate UE	551 (76,0)	507 (69,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	245 (33,8)	227 (31,1)
Leukopenie	96 (13,2)	90 (12,4)
Neutropenie	173 (23,9)	182 (25,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	99 (13,7)	94 (13,0)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	117 (16,1)	103 (14,2)
Asthenie	59 (8,1)	50 (6,9)
Ermüdung	47 (6,5)	38 (5,2)
Untersuchungen	57 (7,9)	51 (7,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	58 (8,0)	57 (7,9)
Erkrankungen des Nervensystems	86 (11,9)	67 (9,2)
Kopfschmerz	64 (8,8)	52 (7,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	264 (36,4)	261 (36,0)
Alopezie	253 (34,9)	253 (34,9)
a: verwendete MedDRA Version: 14.0		
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 26: Häufige SUEs in der vom pU eingeschlossenen Studie (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Palonosetron + Dexamethason (1. Chemotherapiezyklus)

Studie SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Netupitant/Palonosetron + Dexamethason N = 725	Palonosetron + Dexamethason N = 725
NETU-08-18		
Gesamtrate SUE	13 (1,8)	12 (1,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (1,1)	4 (0,6)
febrile Neutropenie	4 (0,6)	3 (0,4)
Leukopenie	2 (0,3)	0 (0,0)
Neutropenie	2 (0,3)	1 (0,1)
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang B – Fragestellung A, indirekter Vergleich: vom pU eingeschlossene Studien

Tabelle 27: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Ondansetron ± Dexamethason

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Netupitant/ Palonosetron vs. Palonosetron						
NETU-08-18	siehe Tabelle 21					
Palonosetron vs. Ondansetron						
PALO-99-03	RCT, doppelblind, parallel	chemotherapienaive und -erfahrene erwachsene Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie ^d	Palonosetron 0,25mg (N = 192) Palonosetron 0,75mg (N = 190) ^e Ondansetron (N = 188)	1 Chemotherapie- zyklus Screening: 7 Tage Behandlung: an Tag 1 Nachbeobachtung: bis Tag 15 ±1	58 Zentren in 5 Ländern (Deutschland, Italien, Niederlande, Russland, Vereinigtes Königreich) 08/2000–10/2001	primär: keine Übelkeit und keine Notfallmedikation bis 24 Stunden nach Chemotherapie sekundär: höchstens leichte Übelkeit, Anzahl emetische Episoden, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Ondansetron ± Dexamethason (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Kaushal 2010	RCT, offen, Cross-over	erwachsene Patienten mit Kopf- oder Halstumoren mit moderat emetogener Chemotherapie	Palonosetron + Dexamethason (N = 30) ^f Ondansetron + Dexamethason (N = 30) ^f	2 Chemotherapiezyklen pro Chemotherapiezyklus: Behandlung: an Tag 1 Nachbeobachtung: bis Tag 5	1 Zentrum in Indien k. A.	primär: k. A. sekundär: Häufigkeit des Erbrechens (innerhalb 24 Stunden nach Chemotherapie, 24 Stunden nach Chemotherapie bis Tag 5, Tag 1–5), Intensität der Übelkeit (innerhalb 24 Stunden nach Chemotherapie, 24 Stunden nach Chemotherapie bis Tag 5, Tag 1–5), Anzahl Patienten ohne Übelkeit
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: stratifiziert nach Alter und Region</p> <p>c: Die Anzahl der Chemotherapiezyklen pro Patient war nicht begrenzt.</p> <p>d: stratifiziert nach Geschlecht und vorausgegangener Chemotherapie. Der Gebrauch von Dexamethason wurde im Protokoll Amendment 5 als Stratifikierungskriterium aufgenommen. Bei der Implementierung des Amendments war die Rekrutierung der Patienten bereits abgeschlossen, daher ist das Kriterium nicht zum Tragen gekommen.</p> <p>e: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>f: Die insgesamt 30 Patienten wurden auf eine Therapiesequenz statt einer Therapieoption randomisiert.</p> <p>k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 28: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Ondansetron ± Dexamethason

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator
Netupitant/ Palonosetron vs. Palonosetron		
NETU-08-18	siehe Tabelle 22	
Palonosetron vs. Ondansetron		
PALO-99-03	<p>Tag 1: Ondansetron 32 mg i. v. 30 min. vor Verabreichung der Chemotherapie</p> <p>erlaubte Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einzeldosis mindestens einer der Wirkstoffe: Carboplatin, Epirubicin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Mitoxantron, Methotrexat > 250 mg/m², Cyclophosphamid < 1500 mg/m², Doxorubicin 25 mg/m², Cisplatin 50 mg/m² (nur an Tag 1) ▪ Chemotherapien ≤ Level 2^a (an Tag 2 bis 6) <p>erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ antiemetische Notfallmedikation war mit Ausnahme der Studienmedikation erlaubt. <p>verbotene Begleitmedikation (24 Stunden vor Chemotherapie bis Tag 5):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Medikamente mit potenziell antiemetischer Wirkung: z. B. Serotonin-Rezeptorantagonisten, jegliche Kortikosteroide (außer topisch und inhalativ), Metoclopramid 	<p>Tag 1: Palonosetron 0,25 mg i. v. 30 min. vor Verabreichung der Chemotherapie</p>
Kaushal 2010	<p>Tag 1: Ondansetron 16 mg i. v. 30 min. vor Verabreichung der Chemotherapie + Dexamethason 16 mg i. v. 30 min. vor Verabreichung der Chemotherapie</p> <p>erhaltene Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel 60 mg/m² i. v. + Carboplatin 300 mg/m² i. v. + 5-Fluorouracil 600 mg/m² i. v. <p>verbotene Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide außer Studienmedikation 	<p>Tag 1: Palonosetron 0,25 mg i. v. 30 min. vor Verabreichung der Chemotherapie + Dexamethason 16 mg i. v. 30 min. vor Verabreichung der Chemotherapie</p>
<p>a: Die Level-Angabe bezieht sich auf die Emetogenität der Chemotherapie, siehe [34] i. v.: intravenös; min.: Minuten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

Anhang C – Fragestellung B, Ergebnisse zu NebenwirkungenTabelle 29: Häufige UEs ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Netupitant/Palonosetron + Dexamethason N = 75	Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason N = 25
NETU-10-29		
Gesamtrate UE	64 (85,3)	22 (88,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	33 (44,0)	10 (40,0)
Anämie	15 (20,0)	6 (24,0)
Leukopenie	13 (17,3)	2 (8,0)
Neutropenie	21 (28,0)	4 (16,0)
Thrombozytopenie	9 (12,0)	2 (8,0)
Herzerkrankungen	7 (9,3)	3 (12,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	28 (37,3)	10 (40,0)
Obstipation	11 (14,7)	4 (16,0)
Diarrhö	5 (6,7)	7 (28,0)
Dyspepsie	10 (13,3)	2 (8,0)
Übelkeit	7 (9,3)	3 (12,0)
Stomatitis	4 (5,3)	1 (4,0)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22 (29,3)	10 (40,0)
Asthenie	7 (9,3)	3 (12,0)
Ermüdung	8 (10,7)	7 (28,0)
Fieber	8 (10,7)	4 (16,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (20,0)	7 (28,0)
Untersuchungen	14 (18,7)	7 (28,0)
Kreatin im Blut erhöht	3 (4,0)	4 (16,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	4 (5,3)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (24,0)	6 (24,0)
Appetit vermindert	8 (10,7)	3 (12,0)
Hypokaliämie	5 (6,7)	3 (12,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (6,7)	5 (20,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8 (10,7)	2 (8,0)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (17,3)	5 (20,0)
Kopfschmerz	5 (6,7)	2 (8,0)
psychiatrische Erkrankungen	7 (9,3)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Häufige UEs ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Netupitant/Palonosetron + Dexamethason vs. Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Netupitant/Palonosetron + Dexamethason N = 75	Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason N = 25
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (2,7)	4 (16,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (22,7)	4 (16,0)
Husten	3 (4,0)	2 (8,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	21 (28,0)	11 (44,0)
Alopezie	17 (22,7)	9 (36,0)
Gefäßerkrankungen	7 (9,3)	3 (12,0)
a: verwendete MedDRA Version: 14.0 N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Potenberg, Jochem	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Hass, Maria; Deutsche ILCO e. V. Bundesverband	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein
Ehrmann, Udo; Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?