

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

7. Dezember 2015

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Netupitant / Palonosetron

veröffentlicht am 16. November 2015

Vorgangsnummer 2015-08-15-D-172

IQWiG Bericht Nr. 336

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Netupitant/Palonosetron (Akynzeo®)
 4. 1. Moderat emetogene Chemotherapie
 4. 1. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 1. 2. Studien
 4. 1. 3. Endpunkte
 4. 1. 3. 1. Ansprechen
 4. 1. 3. 2. Weitere Endpunkte
 4. 1. 3. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 1. 3. 4. Nebenwirkungen
 4. 2. Hoch emetogene Chemotherapie
 4. 2. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. 2. Studien
 4. 2. 3. Endpunkte
 4. 2. 3. 1. Ansprechen
 4. 2. 3. 2. weitere Endpunkte
 4. 2. 3. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 2. 3. 4. Nebenwirkungen
4. 3. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur (nach Erstellung der Konsensversion)

verzögert	Auftreten später als 24 Stunden nach Beginn der Chemotherapie und Dauer bis zu 5 Tage
antizipatorisch	ausgelöst durch externe Faktoren wie Geruch, Geschmack und visuelle Eindrücke, durch psychische Faktoren wie Angst und Anspannung, oder geprägt durch Übelkeit und Erbrechen bei einer vorherigen Chemotherapie im Sinne einer klassischen Konditionierung.

Übelkeit und Erbrechen sind häufige Nebenwirkungen der medikamentösen Tumortherapie. Erbrechen ist ein komplexer Vorgang. Dem motorischen Reflex des Erbrechens geht in der Regel eine unterschiedlich lang und unterschiedliche intensive Phase von Übelkeit und abdominellen Unwohlsein voraus. Bei der medikamentösen Tumortherapie kann Erbrechen pathophysiologisch durch unterschiedliche Mechanismen ausgelöst werden. Gut charakterisiert sind diese Signalwege:

- peripher durch Freisetzung von Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen im Dünndarm. Serotonin bindet an die 5-HT₃ Rezeptoren der benachbarten afferenten Vagusnerven und leitet stimulierende Impulse an den „Central Pattern Generator“, früher Brechzentrum genannt, in der Medulla oblongata weiter. Der periphere Signalweg induziert vor allem das akute Erbrechen.
- zentral durch Freisetzung von Substanz P, einem Peptid aus der Gruppe der Neurokinine, und Bindung an NK₁ Rezeptoren im Gehirn. Die Substanz P/NK₁ Rezeptor-Bindung spielt auch eine zentrale Rolle in der Schmerzwahrnehmung und ist vor allem für das verzögerte Erbrechen nach medikamentöser Tumortherapie verantwortlich.

Die Rolle und Interaktion anderer Signaltransduktionswege unter Beteiligung von Dopamin, Histamin oder Acetylcholin ist nicht vollständig geklärt.

3. Stand des Wissens

Der klinische Durchbruch in der Reduktion von Chemotherapie-assoziiertes Übelkeit und Erbrechen wurde zu Beginn der 90er Jahre durch die Einführung der 5HT₃-Rezeptorantagonisten erreicht. Gleichzeitig wurde die Prophylaxe als Standard etabliert. Ein weiterer Fortschritt war die Einführung der NK₁-Rezeptor-Antagonisten vor etwa 10 Jahren.

Trotz leitliniengerechter Therapie tritt bei ca. 20-30% der Patienten nach wie vor Erbrechen während der Chemotherapie auf [1]. Besonders oft treten Übelkeit und Erbrechen nach Anwendung von klassischen Zytostatika wie Cisplatin auf, aber auch bei anderen Formen der medikamentösen Tumortherapie wie monoklonalen Antikörpern oder gezielten Inhibitoren. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Übelkeit und Erbrechen wird vor allem beeinflusst durch die Tumortherapie selbst, sowohl medikamentös als auch durch Bestrahlung. Eine weitere wichtige Rolle spielen patientenindividuelle Faktoren, die das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen fördern oder verhindern können [1].

Die Erstlinienprophylaxe richtet sich nach dem emetogenen Potenzial der geplanten Therapie. Die in Tabelle 2 zusammengefasste Klassifikation dient als Basis für klinische Studien und für den klinischen Alltag.

Tabelle 2: Klassifikation des emetogenen Risikos medikamentöser Tumortherapie

Stufe	Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ohne Prophylaxe
hoch	>90%
moderat	30-90%

gering	10-30%
minimal	<10%

Die aktuellen Therapieempfehlungen für antiemetische Prophylaxe sind in Tabelle 3 dargestellt [2].

Tabelle 3: Empfehlungen für die antiemetische Prophylaxe bei medikamentöser Tumortherapie

Emetogenes Potenzial	Akute Phase (bis 24 h nach Chemotherapie)	Verzögerte Phase (ab Stunde 24 bis Tag 5 nach Chemotherapie)
hoch	5HT ₃ -RA + Steroid + NK ₁ -RA	Steroid + NK ₁ -RA (Aprepitant)
moderat	5HT ₃ -RA + Steroid	Steroid
gering	Steroid oder 5HT ₃ -RA oder MCP	Steroid
minimal	keine Routineprophylaxe	keine Routineprophylaxe

NK₁-Rezeptor-Antagonisten sind besonders wirksam in der Prophylaxe von verzögerter Übelkeit und Erbrechen unter medikamentöser Tumortherapie. Drei Arzneimittel aus dieser Substanzklasse sind in Deutschland, Österreich und der Schweiz in dieser Indikation zugelassen. Die Arzneimittel und die empfohlenen Dosierungen sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4: NK₁-Rezeptor-Antagonisten

Arzneimittel	Handelsname	Zulassung	Applikation	Empfohlene Dosis	Tag
Aprepitant	Emend®	FDA 3/2003	oral	125 mg	1
		EMA 11/2003		80 mg	2-3
Fosaprepitant	Ivemend®	FDA 1/2008 EMA 8/2009	intravenös	150 mg	1
Netupitant (in fixer Kombination mit Palonosetron 0,5 mg), NEPA	Akynzeo®	FDA 10/2014 EMA 6/2015	oral	300 mg	1
Rolapitant	Vaburi™	FDA 9/2015	oral	180 mg	1

4. Dossier und Bewertung von Netupitant/Palonosetron

4. 1. Moderat emetogene Chemotherapie

4. 1. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie ist die Kombination eines 5HT₃-Rezeptorantagonisten + Dexamethason die zweckmäßige Vergleichstherapie, entsprechend der Festlegung des G-BA.

4. 1. 2. Studien

Grundlage des Dossiers ist die multinationale, randomisierte, doppelblinde Studie NETU-08-18. Primärer Endpunkt war das komplette Ansprechen in der verzögerten Phase des ersten Zyklus der Chemotherapie. Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [3].

Das Problem der Zulassungsstudie als Basis der jetzigen frühen Nutzenbewertung liegt darin, dass sie fast ausschließlich Patientinnen (97,5%) mit Mammakarzinom unter Chemotherapie mit einem Anthrazyklin und Cyclophosphamid einschloss. Diese Chemotherapie wurde zum Zeitpunkt des Designs der Zulassungsstudie als moderat emetogen eingestuft, gilt heute aber als hoch emetogen [2].

In der Studie NETU-10-29 erhielten 76% der Patienten eine moderat emetogene, 24% der Patienten eine hoch emetogene Chemotherapie, siehe auch Kapitel 4. 2. 2. Allerdings liegt keine voll publizierte Auswertung der Subgruppen vor, sondern nur ein entsprechendes Abstract [6]. Die Vergleichsgruppe bestand in dieser Studie aus der Kombination Aprepitant, Palonosetron und Dexamethason. Insgesamt zeigen sich für beide Prophylaxe-Gruppen hohe Ansprechraten in allen Zyklen der moderat emetogenen Chemotherapie.

4. 1. 3. Endpunkte

4. 1. 3. 1. Ansprechen

Das erste Therapieziel bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen ist das vollständige Vermeiden von Übelkeit und Erbrechen. In den meisten klinischen Studien hat sich das komplette Ansprechen (Complete Response) durchgesetzt, definiert als „vollständiges Vermeiden von Erbrechen und keine Notwendigkeit einer Rescue-Therapie“. Die in früheren Studien gewählte Total Control, definiert als „kein Erbrechen, keine Übelkeit“ hat sich nicht durchgesetzt, da bei fast allen Patienten bei moderat und hoch emetogener Chemotherapie leichte Übelkeit persistiert und somit eine Bewertung des Symptoms Erbrechen vollständig in den Hintergrund trat. Ergebnisse mit Netupitant/Palonosetron sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Netupitant/Palonosetron zur Prophylaxe von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen

Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	gesamt CR ²	akut CR	verzögert CR
Aapro, 2014 [3]	Anthrazyklin/ Cyclophos- phamid- basierte Chemotherapie (früher moderat, heute hoch emetogen)	Palonosetron + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason + Netupitant	1450	66,6 vs 74,3 ³ p = 0,001	85,0 vs 88,4 p = 0,047	69,5 vs 76,9 p = 0,001
Hesketh, 2014 [5]	hoch emetogene Chemotherapie	Palonosetron + Dexamethason + Aprepitant	Palonosetron + Dexamethason + Netupitant	269	86,6 vs 89,6	94,8 vs 98,5	88,8 vs 90,4
Hesketh,	hoch	Palonosetron +	Palonosetron +	271	76,5 vs 89,6	89,7 vs 98,5	89,6 vs 91,9

2014 [5]	emetogene Chemotherapie	Dexamethason	Dexamethason + Netupitant		p = 0,004	p < 0,01	p < 0,05
Gralla, 2015 [4]	hoch und moderat emetogene Chemotherapie	Palonosetron + Dexamethason + Aprepitant	Palonosetron + Dexamethason + Netupitant	412	75,7 vs 80,6	94,2 vs 92,9	77,7 vs 83,2
Jordan, 2013 [6]	moderat emetogene Chemotherapie	Palonosetron + Dexamethason + Aprepitant	Palonosetron + Dexamethason + Netupitant	312	82 vs 80		
Jordan, 2015 [6]	hoch emetogene Chemotherapie	Palonosetron + Dexamethason + Aprepitant	Palonosetron + Dexamethason + Netupitant	100	58 vs 84		

¹ N - Anzahl Patienten; ² CR –Patienten ohne Erbrechen und ohne Gebrauch von Rescue Therapie, in %; ³ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁴ n.s. – nicht signifikant

Bei moderat emetogener Chemotherapie ist die Rate der Patienten ohne bedeutende Übelkeit unter Netupitant/Palonosetron statistisch signifikant höher als im Vergleichsarm.

4. 1. 3. 2. Weitere Endpunkte

Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert signifikante Unterschiede bei weiteren Endpunkten, die mit Chemotherapie-assoziiertes Erbrechen und Übelkeit assoziiert sind. Dazu gehören Bedarf an Rescue-Medikation oder Zeit bis zum ersten emetischen Ereignis. Allerdings waren dies keine primären Endpunkte der Zulassungsstudie.

4. 1. 3. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Zur Erfassung der spezifischen Symptomatik durch die Patienten wurde der Functional Living Index-Emesis (FLIE)-Fragebogen eingesetzt. Dabei berichteten mehr Patienten im Netupitant- als im Kontroll-Arm, dass ihre täglichen Aktivitäten nicht durch Erbrechen und Übelkeit eingeschränkt seien (p=0,005).

4. 1. 3. 4. Nebenwirkungen

NK₁-Rezeptor-Antagonisten sind gut verträglich. Weil sie in der Regel in Kombination mit 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten und Dexamethason eingesetzt werden, sind medikamentenspezifische Nebenwirkungen nicht immer klar zuzuordnen. Die fixe Kombination Netupitant/Palonosetron (NEPA) ist gut verträglich. Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen (3,6%), Obstipation (3,0%) und Fatigue (1,2%).

4. 2. Hoch emetogene Chemotherapie

4. 2. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie ist die Kombination eines NK₁-Rezeptor-Antagonisten mit einem 5HT₃-Rezeptorantagonisten + Dexamethason die zweckmäßige Vergleichstherapie, entsprechend der Festlegung des G-BA.

4. 2. 2. Studien

Grundlage des Dossiers ist die multinationale, randomisierte, doppelblinde Studie NETU-10-29 bei Patienten mit Cisplatin-basierter Chemotherapie. Der Vergleichsarm enthielt den NK₁-Rezeptorantagonisten Aprepitant und den 5HT₃-Rezeptorantagonisten Palonosetron. Die Randomisierung erfolgte 3:1. Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie war Sicherheit, sekundärer Endpunkt war das vollständige Ansprechen. Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4]. Weiterhin wurde in der multinationalen, randomisierten, doppelblinden Studie NETU-07-07 bei Patienten mit Cisplatin-basierter Chemotherapie verschiedene Netupitant Dosierungen und Palonosetron (fix 0,5 mg) mit Aprepitant und Palonosetron verglichen. Diese Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [5], siehe auch Tabelle 5.

4. 2. 3. Endpunkte

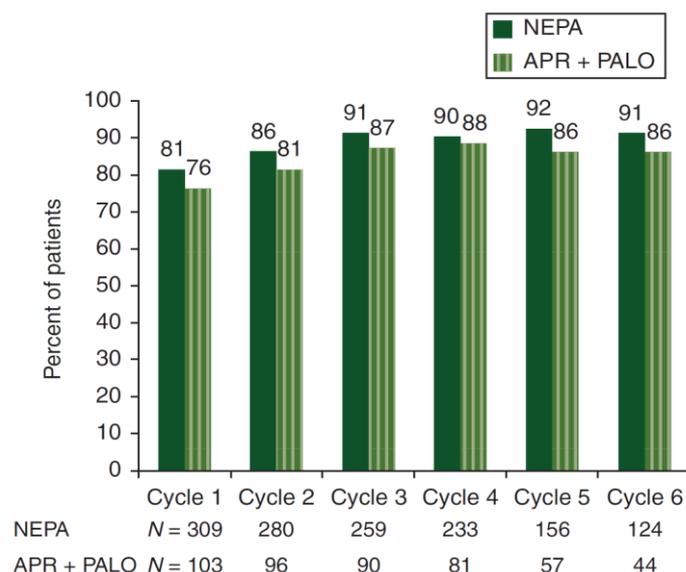
4. 2. 3. 1. Ansprechen

Trotz aller Erfolge der antiemetischen Therapie bleibt die vollständige Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen unter hoch emetogener Chemotherapie eine Herausforderung. Die aktuelle Liste der MASCC enthält 8 Einzelsubstanzen und die Kombination Anthrazyklin/Cyclophosphamid. Als Einzelsubstanz wird Cisplatin aus dieser Liste am häufigsten und in unterschiedlichen Entitäten eingesetzt. Die Ergebnisse der fixen Kombination Netupitant/Palonosetron aus der Zulassungsstudie sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Soweit bei der relativ kleinen Zahl von Patienten im Kontrollarm beurteilbar, ist die Netupitant-haltige Kombination dem Aprepitant-Kontrollarm gleichwertig, dem „alten“ Standard aus 5HT₃-Rezeptor-Antagonist und Dexamethason signifikant überlegen.

4. 2. 3. 2. Weitere Endpunkte

In einer weiteren Studie wurde die fixe Kombination Netupitant/Palonosetron an Tag 1 mit einem exploratorischen Arm aus Aprepitant/Palonosetron über drei Tage verglichen [Gralla, 2015]. Ergebnisse dieser Studie mit Verlaufsbeobachtung über bis zu 6 Zyklen pro Patienten und insgesamt 1961 Therapiezyklen sind in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Vergleich von Netupitant/Palonosetron versus Aprepitant/Palonosetron bei wiederholten Chemotherapie-Zyklen [4]



Die Auswertung zeigt, dass der Effekt von Netupitant/Palonosetron nachhaltig ist. Kritisch ist anzumerken, dass in diese Studie auch Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie eingeschlossen wurden, und dass der Kontrollarm explorativ war.

4. 2. 3. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Zur Erfassung der spezifischen Symptomatik durch die Patienten wurde der Functional Living Index-Emesis (FLIE)-Fragebogen eingesetzt. Dabei berichteten mehr signifikant mehr Patienten im Netupitant- als im Kontroll-Arm, dass ihre täglichen Aktivitäten nicht durch Erbrechen und Übelkeit eingeschränkt seien.

4. 2. 3. 4. Nebenwirkungen

Siehe Kapitel 4. 1. 3. 4.

4. 3. Bericht des IQWiG

Das IQWiG lehnt die Bewertung der Morbidität ab, da „die alleinige Betrachtung von Ergebnissen zum 1. Chemotherapiezyklus für die Bewertung des Zusatznutzens jedoch nicht als ausreichend angesehen wurde“. Das ist eine Meinung. Eine wissenschaftlich fundierte Begründung fehlt.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Das Verfahren ist das erste zur prophylaktischen Antiemese von Onkologika. Die Fixkombination von Netupitant/Palonosetron ist der offenen Kombination von NK1-RA/5HT3-RA bei hoch emetogener Therapie mit Anthrazyklin/Cyclophosphamid oder Cisplatin mindestens gleichwertig. Hinweise auf Überlegenheit sind methodisch nicht sauber belegt.

Für moderat emetogene Chemotherapie fehlt nach der neuen Definition der Nachweis der Überlegenheit, da die dort eingesetzte Zytostatikakombination heute als hoch emetogen eingestuft wird.

6. Literatur (nach Erstellung der Konsensversion)

1. Jordan K, Jahn F, Aapro M: Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review. *Ann Oncol* 26:1081-1090, 2015. DOI:10.1093/annonc/mdv138
2. Roila F, Herrstedt J, Aapro M et al.: Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus Conference. *Ann Oncol* 21 (Supplement 5):v232–v243, 2010. DOI:10.1093/annonc/mdq194
3. Aapro M, Rugo H, Rossi G 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* 25: 1328–1333, 2014. DOI: 10.1093/annonc/mdu101
4. Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A 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* 25: 1333–1339, 2014. DOI: 10.1093/annonc/mdu096

5. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized doseranging pivotal study. *Ann Oncol* 25: 1340–1346, 2014. DOI: [10.1093/annonc/mdu110](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu110)
6. Jordan K, Rizzi G, Borroni ME, Palmas M, Gralla R: Phase 3 study of NEPA (fixed-dose combination of netupitant and palonosetron) for prevention of CINV following repeated moderately (MEC) and highly (HEC) emetogenic chemotherapy cycles. *Support Care Cancer* 21 (Suppl 1):S152, 2013 (Abstract)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann zusammen mit Prof. Dr. Karin Jordan (Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Klinik für Innere Medizin IV, Halle) und Prof. Dr. Meinolf Karthaus (Klinikum Neuperlach, Klinik für Hämatologie und Onkologie, München) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär