



(20391), AKYNZEO, Vifor SA

1 Kapsel zu 300 mg Netupitant und 0.5 mg Palonosetron

Neuaufnahme in Spezialitätenliste per 1. Januar 2016

1 Zulassung Swissmedic

Akynzeo wurde von Swissmedic per 6. November 2015 mit folgender Indikation zugelassen:

„Akynzeo in Kombination mit Dexamethason ist für Erwachsene indiziert:

- zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener zytostatischer Chemotherapie;
- zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei mässig emetogener zytostatischer Chemotherapie.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie Nr. 1: NETU-07-07: Hesketh P.J. 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 dose-ranging pivotal study. *Annals of Oncology* (2014) 25: 1340-1346.

In der randomisierten, doppelblinden, double-dummy Phase II-Studie bei Chemotherapie-naïven Patienten mit soliden Tumoren, die sich einer Cisplatin-basierten Chemotherapie unterziehen mussten, wurden im Wesentlichen drei verschiedene Dosierungen von Netupitant (100 mg, 200 mg und 300 mg) zusammen mit oral verabreichtem Palonosetron und Dexamethason gegen Palonosetron und Dexamethason verglichen. Die kompletten Ansprechraten (CR, definiert als keine Emesis-Episoden, keine Notfallmedikation) unter Netupitant innerhalb von 120 Stunden (Gesamtphase) nach Beginn der Gabe der stark emetogenen Chemotherapie fielen statistisch signifikant höher aus (87.4 - 89.6 % der Patienten vs. 76.5 %). Die höchste Netupitant Dosis von 300 mg erwies sich in der akuten Phase (0-24 Stunden) wie auch in der verzögerten Phase (25-120 Stunden) bezüglich der sekundären Endpunkte (kein Erbrechen, keine signifikante Übelkeit und kompletter Schutz (CR + keine signifikante Übelkeit) mehrheitlich als am wirksamsten. Im Vergleich zu den Ergebnissen in einem explorativen Studienarm mit 125 mg oralem Aprepitant (am ersten Tag in Kombination Ondansetron 32 mg i.v. und Dexamethason) waren die Resultate mit Netupitant 300 mg allesamt numerisch besser und erreichten partiell statistische Signifikanz (CR sowie kein Erbrechen in der verzögerten Phase und insgesamt).

Studie Nr. 2: NETU-08-18: Aapro M. 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. *Annals of Oncology* (2014) 25: 1328-1333.

In der randomisierten, doppelblinden, double-dummy Phase III-Studie bei Chemotherapie-naïven Patienten mit soliden Tumoren, die sich einer Anthracyclin- oder Cyclophosphamid basierten Chemotherapie unterziehen mussten, wurde Akynzeo in Kombination mit Dexamethason gegenüber einer Kontrolle mit Palonosetron und Dexamethason verglichen. Die CR (kein Erbrechen, keine Notfallmedikation) in

der verzögerten Phase, d. h. 25 - 120 Stunden nach Beginn der Gabe der Chemotherapie fielen mit 76.9 % unter AKYNZEO gegenüber 69.5 % unter Palonosetron statistisch signifikant höher aus ($p = 0.001$).

Die kompletten Ansprechraten waren unter Akynzeo auch in der akuten Phase (0-24 Stunden) sowie gesamthaft (0-120 Stunden) signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Bezüglich weiterer sekundärer Endpunkte wie kein Erbrechen, keine signifikante Übelkeit und kompletter Schutz erwies sich Akynzeo in der verzögerten Phase sowie gesamthaft als wirksamer als Palonosetron. In der akuten Phase litten die Patienten unter Akynzeo zudem signifikant weniger unter Erbrechen.

Der Einfluss von Übelkeit und Erbrechen auf den Alltag der Patienten wurde mithilfe des Fragebogens „Functional Living Index–Emesis“ (FLIE) erhoben. Der Anteil von Patienten, die insgesamt keinen Einfluss auf den Alltag angaben, war in der Akynzeo-Gruppe (78,5 %) statistisch signifikant höher ($p = 0,005$) als in der Palonosetron-Gruppe (72,1 %).

Die Patienten setzten die Behandlung im Rahmen einer mehrzyklischen Verlängerung über bis zu sieben weitere Chemotherapiezyklen fort. Die antiemetische Aktivität von Akynzeo blieb bei denjenigen Patienten, die in jedem von mehreren Zyklen weiterbehandelt wurden, in allen Wiederholungszyklen erhalten.

Studie Nr. 3: NETU-10-29: Gralla R.J. 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. *Annals of Oncology* (2014) 25: 1333-1339.

In der randomisierten, doppelblinden, double-dummy Phase III-Sicherheitsstudie bei Patienten, die initiale und Wiederholungszyklen einer Chemotherapie erhielten, wurden mit Akynzeo gesamthaft höhere komplette Ansprechraten als mit Palonosetron zusammen mit dem alternativen NK₁-Antagonisten Aprepitant erreicht. Die Ansprechraten waren in beiden Gruppen hoch und wurden über mehrere Zyklen beibehalten. Akynzeo zeigte dabei kleine numerische Vorteile (2 - 7 %).

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit von Akynzeo ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit / Verträglichkeit

Unter Akynzeo häufig berichtete Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (3,6 %), Obstipation (3,0 %) und Ermüdung (1,2 %). Keines dieser Ereignisse war schwerwiegend.

Netupitant verursacht gemäss Fachinformation keine häufig auftretenden Nebenwirkungen; ihre Häufigkeit war mit der unter alleiniger Gabe von oral angewendetem Palonosetron vergleichbar. Darüber hinaus wurde unter oral angewendetem Palonosetron über Augenschwellung, Dyspnoe und Myalgie berichtet, während der Entwicklung von Akynzeo wurden diese Erscheinungen jedoch nicht beobachtet. Alle diese Nebenwirkungen traten gelegentlich auf.

In der Sicherheitsstudie NETU-10-29 traten behandlungsbedürftige Nebenwirkungen (TEAE) unter Akynzeo vergleichbar häufig auf wie unter Palonosetron zusammen mit Aprepitant. Die meisten Nebenwirkungen waren mild bis moderat. QTc-Veränderungen im 12-Kanal-EKG im Speziellen wurden in beiden Gruppen gleich häufig beobachtet.

Dosisstärken / Packungsgrößen / Dosierung

1 Kapsel Akynzeo wird 1 Stunde vor Beginn der Chemotherapie eingenommen. Die antiemetische Wirkung hält in Kombination mit Dexamethason 5 Tage an.

Es steht eine Packung zu 1 Kapsel zur Verfügung.

Medizinischer Bedarf

Übelkeit und Erbrechen, die akut (bis 24 Stunden nach Chemotherapie) und verzögert (bis 120 Stunden nach Chemotherapie) auftreten können, sind unbehandelt die häufigsten Nebenwirkungen einer Chemotherapie. Viele Patienten erhalten keine leitliniengerechte Antiemetese, die auf einer Hemmung multipler CINV-assoziiertes Signalwege basiert. Dies hat zur Folge, dass Symptome der CINV nach hoch und mässig emetogener Chemotherapie immer noch häufig vorkommen.

Akynzeo ist derzeit die einzige Fixkombination eines 5HT3- und eines NK1-Antagonisten.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:
In Kombination mit Dexamethason für Erwachsene:
- zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener zytostatischer Chemotherapie;
- zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei mässig emetogener zytostatischer Chemotherapie.
- aufgrund des Preisvergleichs mit der Kombination von Aloxi (Palonosetron; 1x 0.5 mg) und Emend (Aprepitant; (Eintageschema mit 1x 165 mg oder Dreitageschema mit 1x 125 mg und 2x 80 mg) auf der Grundlage der Kurkosten, welche pro Chemotherapiezyklus Fr. 85.49 + Fr. 75.79 = Fr. 161.28 (FAP) betragen,
- ohne Innovationszuschlag,
- zu folgenden Preisen:

Akynzeo 300mg/ 05 mg	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
1 Kapsel	Fr. 100.97	Fr. 132.30