



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's-GRAVENHAGE

0530.2016132255

Datum 24 november 2016
Betreft GVS rapport 16/16 netupitant/palonosetron (Akynzeo®)

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

Onze referentie
2016132255

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 7 maart 2016 (CIBG-16-01790) heeft u Zorginstituut Nederland (ZIN) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of netupitant/palonosetron (Akynzeo®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Netupitant/palonosetron is een combinatiepreparaat, bestaande uit een vaste combinatie van een 5-HT₃-antagonist (palonosetron) en een NK1-antagonist (netupitant). Het is geregistreerd voor de indicatie preventie van misselijkheid en braken bij matig of sterk emetogene chemotherapie.

Het is beschikbaar als capsule welke 300 mg netupitant en 0,5 mg palonosetron (als hydrochloride) bevat. De aanbevolen dosering bij volwassenen is één capsule van 300 mg/0,5 mg, in te nemen ongeveer één uur vóór aanvang van elke cyclus chemotherapie.

Toets onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de geldende criteria is netupitant/palonosetron niet onderling vervangbaar met enig middel in het GVS.

Op grond van bovenstaande kan netupitant/palonosetron (Akynzeo®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of het in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

Therapeutische waarde

Zorginstituut Nederland is, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad, tot de eindconclusie gekomen dat voor de preventie van misselijkheid/braken na *hoog emetogene* chemotherapie (HEC) en op anthracycline met cyclofosfamide (A/C) gebaseerde hoog-emetogene chemotherapie netupitant/palonosetron een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de losse combinatie van de NK1 antagonist aprepitant plus een 5-HT₃-antagonist.

Voor preventie van misselijkheid en braken bij *matig emetogene* chemotherapie zijn geen geschikte studies met netupitant/palonosetron beschikbaar. Daarnaast is er volgens de meest recente richtlijnen geen plaats voor toevoeging van een NK-1 antagonist aan de standaardbehandeling met een 5HT₃-antagonist in combinatie met dexamethason bij matig emetogene chemotherapie.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
24 november 2016

Onze referentie
2016132255

Budget impact analyse

Opname op bijlage 1B gaat gepaard met totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget van tussen de €2.483 en €3.652. Hierbij is rekening gehouden met substitutie van de goedkoopste 5-HT₃-antagonist. De kans is hierdoor groot dat opname van netupitant/palonosetron in het GVS eerder tot besparingen dan tot meerkosten zal leiden.

Op grond van de geschatte budget impact is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse.

Advies

Netupitant/palonosetron (Akyzneo®) is niet onderling vervangbaar met enig middel in het GVS. Wanneer een middel niet onderling vervangbaar is en een therapeutische gelijke waarde heeft, kan het middel alleen op bijlage 1B worden geplaatst indien er geen sprake is van meerkosten. Omdat opname in het GVS eerder tot besparingen dan tot meerkosten zal leiden voor het farmaciebudget adviseert het Zorginstituut u netupitant/palonosetron (Akyzneo®) op te nemen op bijlage 1B.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport 16/16
netupitant/palonosetron (Akynzeo®)

Onderdeel van de beoordeling van extramurale
geneesmiddelen

Datum 31 oktober 2016
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2015141791
Volgnummer	2016051053
Contactpersoon	mevr. J. de Boer, arts, secretaris WAR CG +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. M.R. Kuijpers, apotheker mw. F. van Heesch
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Netupitant/palonosetron (Akynzeo®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
- 2.2 Conclusie plaatsing op lijst 1A—7

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling budget impact analyse—10
- 3.3 Conclusie plaatsing op lijst 1B—10

4 Conclusie plaatsing in GVS—11

5 Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 7 maart 2016 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel netupitant/palonosetron (Akynzeo®).

1.1 Netupitant/palonosetron (Akynzeo®)

Samenstelling

Akynzeo® is een combinatiepreparaat en bestaat uit netupitant/palonosetron 300 mg/0,5 mg, harde capsules. Elke capsule bevat 300 mg netupitant en palonosetronhydrochloride, overeenkomend met 0,5 mg palonosetron. Blisterverpakking met één harde capsule.

Geregistreerde indicatie

De geregistreerde indicatie van Akynzeo® zoals vermeld in de samenvatting van de productkenmerken (SmPC¹):

1. voor gebruik bij volwassenen voor de preventie van acute en vertraagde misselijkheid en braken na sterk emetogene chemotherapie op basis van cisplatine bij kanker;
2. voor gebruik bij volwassenen voor de preventie van acute en vertraagde misselijkheid en braken na matig emetogene chemotherapie bij kanker.

Dosering

De aanbevolen dosering bij volwassenen is één capsule van 300 mg/0,5 mg, in te nemen ongeveer één uur vóór aanvang van elke cyclus chemotherapie.¹

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor de geregistreerde indicatie.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt, indien geen sprake is van onderlinge vervangbaarheid, beoordeeld wat de therapeutische waarde van netupitant/palonosetron (NEPA) is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

Netupitant/palonosetron is een combinatiepreparaat, bestaande uit een vaste combinatie van een 5-HT3-antagonist (palonosetron) en een NK1-antagonist (netupitant). Het is geregistreerd voor de indicatie preventie van misselijkheid en braken bij matig of sterk emetogene chemotherapie. In het GVS zijn de volgende geneesmiddelen opgenomen voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid:

- drie 5-HT3-antagonisten (ondansetron, granisetron en tropisetron) zijn als enkelvoudige preparaten (oraal, transdermaal, rectaal, iv) opgenomen op bijlage 1A van de RZv in cluster 0A04AAAOV.
- daarnaast is de NK1-antagonist aprepitant (Emend®) als enkelvoudig preparaat (oraal) opgenomen op bijlage 1B van de RZv.

Omdat noch netupitant, noch palonosetron in het GVS zijn opgenomen, is netupitant/palonosetron niet onderling vervangbaar met enkelvoudige preparaten in het GVS.

Hieruit volgt dat netupitant/palonosetron in beginsel niet onderling vervangbaar is met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

- 2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*
N.v.t.
- 2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*
N.v.t.
- 2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*
N.v.t.
- 2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*
N.v.t.

2.2 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan netupitant/palonosetron (Akynzeo®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of netupitant/palonosetron in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

De beoordeling van de therapeutische waarde is gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport van netupitant/palonosetron (zie bijlage).

Gunstige effecten

De effecten van netupitant/palonosetron (NEPA) zijn beoordeeld op basis van twee RCT's: NETU 07-07 bij hoog emetogene chemotherapie² en NETU 08-18 bij hoog emetogene op A/C gebaseerde chemotherapie³. Het bewijs is aangevuld door een ondersteunende studie NETU 10-29⁴. De drie studies vergeleken effecten van NEPA met die van de 5HT₃-antagonist PALO (beide gecombineerd met dexamethason). De anti-emetische effectiviteit van NEPA voor preventie misselijkheid en braken geassocieerd met hoog-emetogene chemotherapie (HEC), inclusief op A/C gebaseerde HEC werd in alle drie studies aangetoond. Deze vergelijkende arm is echter niet relevant voor deze beoordeling van de gunstige effecten van NEPA. Studies NETU 07-07 en NETU 10-29 vergeleken NEPA daarnaast ook met de standaardbehandeling APR+5-HT₃-antagonist. Op basis van de opzet en de resultaten van deze studies kan echter geen statistisch significant onderbouwde uitspraak worden gedaan over de gunstige effecten van NEPA ten opzichte van de combinatie van APR en een 5-HT₃-antagonist voor preventie van misselijkheid en braken na hoog emetogene chemotherapie. Een *mixed treatment comparison* toont aan dat er geen verschillen zijn in gunstige effecten tussen NEPA en APR/OND in HEC-setting (exclusief op A/C gebaseerde chemotherapie).⁵ Een indirecte vergelijking tussen NEPA en APR/OND bij patiënten die op A/C gebaseerde hoog emetogene chemotherapie ondergaan⁶, suggereert dat NEPA ten minste even effectief is als de APR+5-HT₃-antagonist OND.

Bij matig emetogene chemotherapie zijn geen geschikte studies met NEPA beschikbaar. Daarnaast is er volgens de meest recente richtlijnen geen plaats voor toevoeging van een NK-1 antagonist aan de standaardbehandeling met een 5-HT₃-antagonist en dexamethason bij matig emetogene chemotherapie.^{7,8}

Ongunstige effecten

De meest frequent gemelde bijwerkingen bij NEPA zowel als bij APR+5-HT₃-antagonist zijn hoofdpijn, obstipatie en vermoeidheid. Ernstige bijwerkingen werden weinig gemeld, en waren voornamelijk gerelateerd aan de toxiciteit van chemotherapie. Bij NEPA was dit febrile neutropenie (1,5%), bij APR/5-HT₃-antagonist was dit anemie (2,9%). Het aantal patiënten dat behandeling staakte vanwege bijwerkingen is laag en vergelijkbaar in de NEPA- en APR+5-HT₃-antagonist-armen. De ongunstige effecten van NEPA en APR+5-HT₃-antagonist kunnen als vergelijkbaar worden beschouwd.⁹

Conclusie

Voor de preventie van misselijkheid/braken na hoog emetogene chemotherapie (HEC) en op A/C gebaseerde hoog-emetogene chemotherapie heeft netupitant/palonosetron een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van aprepitant + 5-HT₃-antagonist. Bij matig emetogene chemotherapie is geen plaats voor NEPA voor de preventie van misselijkheid en braken.

3.2 Beoordeling budget impact analyse

Rekening houdend met tussen de 4.510 en 6.633 potentiële patiënten en een marktpenetratie van 50%, zal opname op lijst 1B van het GVS van netupitant/palonosetron (Akynzeo®) bij braken als gevolg van chemotherapie gepaard gaan met totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget van tussen de €2.483 en €3.652.

Hierbij moet opgemerkt worden dat de kans groot is dat NEPA eerder tot besparingen dan meerkosten zal leiden. Dit komt doordat er bij de berekening van substitutie rekening is gehouden met de kosten van de goedkoopste 5-HT₃-antagonist. In de praktijk worden echter ook duurdere alternatieven gebruikt.¹⁰

3.3 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Netupitant/palonosetron (Akynzeo®) kan op bijlage 1B worden geplaatst voor de preventie van misselijkheid en braken na hoog emetogene chemotherapie, inclusief op A/C gebaseerde chemotherapie. Er is geen plaats voor Akynzeo® voor de preventie van misselijkheid en braken na matig emetogene chemotherapie. Opname op bijlage 1B gaat gepaard met totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget van tussen de €2.483 en €3.652. Doordat er bij de berekening van substitutie rekening is gehouden met de kosten van de goedkoopste 5-HT₃-antagonist, is de kans groot dat netupitant/palonosetron eerder tot besparingen dan tot meerkosten zal leiden.

4 Conclusie plaatsing in GVS

NEPA is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. Het komt daarmee in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B.

Akynzeo® heeft een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van aprepitant+5-HT₃-antagonist voor de preventie van misselijkheid en braken na hoog emetogene chemotherapie en op A/C gebaseerde hoog emetogene chemotherapie bij kanker. Voor de preventie van misselijkheid en braken na matig emetogene chemotherapie bij kanker is geen plaats voor Akynzeo®.

Netupitant/palonosetron (Akynzeo®) kan op bijlage 1B worden geplaatst voor de preventie van misselijkheid en braken na hoog emetogene chemotherapie en op A/C gebaseerde hoog emetogene chemotherapie. Er is sprake van een therapeutische gelijke waarde en de kans is groot dat de opname op bijlage 1B eerder tot besparingen dan tot meerkosten zal leiden.

5 Literatuur

- 1 Samenvatting van de Productkenmerken. Akynzeo 300 mg/0,5 mg harde capsules. EMA, 2015.
- 2 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 dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol* 2014;25:1340-6.
- 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* 2014;25:1328-33.
- 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* 2014;25:1333-9.
- 5 Shi Q, Li W et al. Prevention of cisplatin-based chemotherapy-induced delayed nausea and vomiting using triple antiemetic regimens: a mixed treatment comparison. *Oncotarget* 2016 Apr 26;7(17):24402-14. doi: 10.18632/oncotarget.8255.
- 6 Warr DG, Hesketh PJ et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2822-30.
- 7 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* 2010; 21 suppl 5; 232-43.
- 8 Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4189-98.
- 9 CHMP assessment report Akynzeo (netupitant/palonosetron). EMA/236963/2015. 26 March 2015.
- 10 Zorginstituut Nederland: BIA netupitant/palonosetron (Akynzeo®)



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport
netupitant/palonosetron (Akynzeo®) voor de
preventie van misselijkheid/braken na
chemotherapie

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 31 oktober 2016
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2015141791
Volgnummer	2016038588
Contactpersoon	mevr. J. de Boer, arts, plv. secretaris WAR CG +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. M.R. Kuijpers, apotheker mw. F. van Heesch
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1 Inleiding 7

- 1.1 Achtergrond 7
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 10

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 13

- 2.1 Zoekstrategie 13
- 2.2 Databases & websites 13
- 2.3 Selectiecriteria 13

3 Resultaten 15

- 3.1 Resultaten literatuursearch 15
- 3.2 Gunstige effecten 15
- 3.3 Ongunstige effecten 26
- 3.4 Ervaring 29
- 3.5 Toepasbaarheid 29
- 3.6 Gebruiksgemak 30
- 3.7 Eindconclusie therapeutische waarde 31

4 Afkortingen 33

5 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 35

- 5.1 Oud advies 35
- 5.2 Nieuw advies 35

6 Literatuur 37

Bijlage 1: Overzicht geïnccludeerde studies 41

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 43

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen, standaarden en overige bronnen 44

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van de combinatie netupitant/palonosetron (NEPA) voor de preventie van misselijkheid/braken na chemotherapie. Netupitant/palonosetron is daarbij vergeleken met aprepitant plus 5-HT₃-antagonist op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat voor de preventie van misselijkheid/braken na hoog emetogene chemotherapie (HEC) en op A/C gebaseerde hoog-emetogene chemotherapie netupitant/palonosetron een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van aprepitant + 5-HT₃-antagonist. Een *mixed treatment comparison* toont aan dat er in HEC-setting geen verschillen zijn in gunstige effecten tussen netupitant/palonosetron en aprepitant plus de in Nederland meest voorgeschreven 5-HT₃-antagonist ondansetron (exclusief op A/C gebaseerde hoog emetogene chemotherapie). Een indirecte vergelijking tussen netupitant/palonosetron en aprepitant+ondansetron bij patiënten die op A/C gebaseerde hoog emetogene chemotherapie ondergaan, suggereert dat netupitant/palonosetron ten minste even effectief is als aprepitant plus de de 5-HT₃ antagonist ondansetron.

Voor preventie van misselijkheid en braken bij matig emetogene chemotherapie zijn geen geschikte studies met netupitant/palonosetron beschikbaar. Daarnaast is er volgens de meest recente richtlijnen geen plaats voor standaard toevoeging van een NK-1 antagonist (netupitant) aan de standaardbehandeling met een 5HT₃-antagonist in combinatie met dexamethason bij matig emetogene chemotherapie.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 31 oktober 2016 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 Pathofysiologie aandoening

Misselijkheid en braken veroorzaakt door chemotherapie (CINV, Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting) kunnen onafhankelijk van elkaar optreden, maar zullen meestal tegelijkertijd voorkomen. Er wordt verondersteld dat de twee symptomen via hetzelfde neuronale netwerk ontstaan. Braken wordt gestuurd door het braakcentrum, gelegen in de formatio reticularis van de medulla oblongata. Het braakcentrum ontvangt informatie vanuit de chemoreceptor triggerzone (CTZ), de cortex, het cerebellum (informatie uit het vestibulaire apparaat) en de tractus solitarius (informatie uit het maag-darmkanaal). De belangrijkste neurotransmitters hierbij zijn dopamine, histamine, acetylcholine en serotonine (5-HT₃). In de area postrema komen vooral dopaminereceptoren voor; in de nucleus tractus solitarii vooral histamine- en acetylcholinereceptoren; op vagale afferente neuronen, op andere neuronen van het maag-darmkanaal, in de area postrema en de nucleus tractus solitarius veel 5-HT₃-receptoren. De CTZ kan worden gestimuleerd door chemotherapeutica. Het braakcentrum stuurt informatie naar het diafragma (nervus phrenicus), het dwarsgestreepte spierweefsel van de buik en thorax (spinale zenuwen) en het spierweefsel van de maag, oesophagus, larynx en farynx (nervus vagus).¹ Vertraagd braken is in verband gebracht met de activering van neurokinine-1 (NK-1)-receptoren door substantie-P. Substantie P is een neuropeptide/ neurotransmitter in het centraal zenuwstelsel betrokken bij misselijkheid en overgeven.

1.1.2 Symptomen¹

Bij braken (emesis) veroorzaakt door chemotherapie worden drie verschijningsvormen met kenmerkende symptomen onderscheiden:

- *Acute emesis*: deze vorm begint meestal één à twee uur na begin van de chemotherapie (bij gebruik van cyclofosfamide vaak pas na 12–18 uur) en kan 8–24 uur (soms tot 48 uur) aanhouden. Het mechanisme is nog onduidelijk. Er zijn aanwijzingen dat serotonine uit de enterochromaffine cellen van de dunne darm vrijkomt en dat via stimulatie van de viscerale (vagale) afferente neuronen de CTZ en/of het braakcentrum wordt geactiveerd.
- *Vertraagde emesis*: deze vorm treedt meestal circa 24 uur of nog later op na de chemotherapie, vaak nadat al een fase van acute emesis heeft plaatsgevonden. In het algemeen is de ernst ervan aanzienlijk minder dan bij de acute emesis. Vooral bij hoog emetogene stoffen wordt deze vorm gezien. Er is een toegenomen risico van vertraagd braken bij slechte controle van de emesis bij eerdere cytostatische behandelingen, bij hogere doses van het chemotherapeuticum en bij vrouwen. Hypothesen omtrent de oorzaak van het vertraagde braken zijn: hogere doorlaatbaarheid van de bloed-hersenbarrière door het chemotherapeuticum met als gevolg cerebraal oedeem met verhoogde intracranieële druk; veranderde gastro-intestinale motiliteit door het chemotherapeuticum; stimulatie van het neuronale netwerk door afbraakproducten van beschadigde cellen.
- *Anticipatoire emesis*: deze vorm kan optreden bij patiënten die eerder met chemotherapeutica zijn behandeld. De frequentie zou nog meer toenemen bij herhaalde chemotherapie. Zo kan de gedachte aan het moeten ondergaan van een nieuwe chemokuur en het zien van een ziekenhuis al aanleiding geven tot misselijkheid en eventueel braken. Het betreft hier een geconditioneerde reactie en komt met name voor bij onvoldoende anti-emetische therapie tijdens

voorgaande kuren.

1.1.3 Incidentie / Prevalentie

De incidentie van CINV is afhankelijk van de emetogeniciteit van de toegepaste chemotherapie en varieert op basis van het tijdsverloop na toediening van de chemotherapie (acuut versus vertraagd). In een prospectief, observationeel onderzoek (uitgevoerd op oncologische dagbehandeling in negen algemene Nederlandse ziekenhuizen) werd de incidentie van CINV geëvalueerd bij chemotherapie-naïeve patiënten (n=277) die behandeld werden met HEC (hoog of sterk emetogene chemotherapie) of MEC (matig-emetogene chemotherapie) en anti-emetica. Gedurende de eerste behandeling werd door 39% van de deelnemers acute misselijkheid gerapporteerd en door 68% vertraagde misselijkheid. De percentages voor acuut en vertraagd braken waren respectievelijk 12% en 23%. Jongere patiënten (<65 jaar) rapporteerden na de eerste behandeling significant vaker acute misselijkheid dan oudere patiënten (47% vs. 14%), vrouwen significant vaker dan mannen (48% vs. 18%). Dezelfde trends werden waargenomen bij vertraagde misselijkheid, acuut braken en vertraagd braken.²

1.1.4 Ernst

Bij toepassing van chemotherapie treedt CINV zeer vaak op. Patiënten die behandeling met chemotherapie ondergaan noemen CINV als één van de meest belastende bijwerkingen. Onvoldoende gecontroleerde CINV heeft een sterk negatief effect op het dagelijks functioneren en op de kwaliteit van leven van kankerpatiënten.^{3,4} Daarnaast is CINV een veel voorkomende reden voor het staken van chemotherapie.⁵ Misselijkheid heeft vooral een negatieve impact op de eetlust, op de deelname aan het arbeidsproces en op de motivatie om de chemotherapie vol te houden en heeft bij meer patiënten een impact dan braken. Het percentage patiënten waarbij braken en/of misselijkheid een impact had op het dagelijks leven is aanzienlijk hoger bij HEC dan bij MEC.⁶ Chemotherapeutica zijn ingedeeld in vijf categorieën naar hun acute emetogene activiteit.^{7,8} Deze vijfdeling is belangrijk voor de inschatting van de emetogene activiteit van combinaties van chemotherapeutica. Deze hangt af van de aard van de stof, de toegepaste dosering, de toedieningsweg en bij parenterale toediening tevens de infusiesnelheid. Zie **Tabel 1** voor de indeling en de behandelingschema's.

Categorie	CINV risico	Dag 1	Dag 2-3	Dag 4
Hoog emetogeen (incl. cyclofosfamide > 1500 mg/m ²) en combinatie van anthracycline en cyclofosfamide [A/C])	>90%	5-HT3-antagonist + dexamethason + NK1-antagonist	dexamethason + NK1-antagonist Bij A/C chemo: NK1-antagonist	dexamethason Bij A/C chemo: -
Matig emetogeen (incl. cyclofosfamide < 1500 mg/m ²)	30-90%	5-HT3-antagonist + dexamethason	dexamethason	
Weinig emetogeen	10-30%	5-HT3-antagonist of metoclopramide	Indien nodig herhalen	-
Nauwelijks emetogeen	<10%	Indien nodig: metoclopramide	Indien nodig: metoclopramide	-

1.1.5

Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling

Toedieningschema's voor de standaardbehandeling per emetogene risico categorie staan in **Tabel 1**.

Bij weinig of nauwelijks emetogene chemotherapie komt metoclopramide in aanmerking, al dan niet in combinatie met corticosteroïden. Dexamethason of methylprednisolon zijn de hiervoor gebruikte corticosteroïden. Ze zijn in Nederland overigens niet geregistreerd voor deze toepassing. Bij ernstig braken of bij een sterk gestoorde maaglediging is orale therapie vaak niet mogelijk en zal het geneesmiddel parenteraal of rectaal moeten worden toegediend.^{1,9}

Matig-hoog emetogene chemotherapie

De Nederlandse IKNL-richtlijn 'Misselijkheid en braken', de Europese MASCC/ESMO en de Amerikaanse ASCO-richtlijnen adviseren de toevoeging van een 5-HT3-antagonist aan corticosteroïden bij matig tot hoog emetogene chemotherapie.^{7,8,9}

De geregistreerde 5-HT3-antagonisten zijn ondansetron (oraal, iv, rectaal), granisetron (oraal, iv, transdermaal), tropisetron (oraal, iv) en palonosetron (oraal, iv). Palonosetron is niet opgenomen in het GVS.

Hoog emetogene chemotherapie

Toevoeging van een NK-1-receptorantagonist (aprepitant, fosaprepitant, netupitant) aan de 5HT3-antagonist is volgens genoemde richtlijnen beperkt tot gebruik ter preventie van acute en vertraagde misselijkheid en braken bij hoog emetogene oncolytica. De 5-HT3-antagonist en NK-1-antagonist worden dan elk als enkelvoudig preparaat gecombineerd met dexamethason. In Nederland beschikbare enkelvoudige NK-1-antagonisten zijn aprepitant (oraal) en fosaprepitant (iv). De laatste is niet in het GVS opgenomen.

Op A/C gebaseerde chemotherapie

De combinatie van een anthracycline met cyclofosfamide (A/C) geeft een bijzonder grote kans op CINV en wordt daarom ook als hoog emetogeen beschouwd.^{1,7,8} Daarom wordt volgens de meest recente standaarden een NK-1-antagonist aan de 5-HT3-antagonist toegevoegd.^{7,8,9} De volgende anthracyclinen komen voor bij op A/C gebaseerde chemotherapie: daunorubicine, doxorubicine, epirubicine en idarubicine.²

1.1.6

Netupitant/palonosetron 300 mg/0,5 mg (Akynzeo®) harde capsules

Akynzeo® is een combinatiepreparaat met netupitant, een NK-1 antagonist en palonosetron, een 5-HT3 receptor antagonist. De combinatie van netupitant plus palonosetron wordt ook aangeduid als NEPA.

1.1.6.1

Geregistreerde indicatie¹⁰

De geregistreerde indicatie van Akynzeo® zoals vermeld in de samenvatting van de productkenmerken (SmPC).¹⁰

1. voor gebruik bij volwassenen voor de preventie van acute en vertraagde misselijkheid en braken na sterk (=hoog) emetogene chemotherapie op basis van cisplatine bij kanker;
2. voor gebruik bij volwassenen voor de preventie van acute en vertraagde misselijkheid en braken na matig emetogene chemotherapie bij kanker.

1.1.6.2

Dosering¹⁰

De aanbevolen dosering bij volwassenen is één capsule van 300 mg/0,5 mg, in te nemen ongeveer één uur vóór aanvang van elke cyclus chemotherapie. Bij gelijktijdige toediening van NEPA met dexamethason moet de aanbevolen, orale dosis dexamethason met ongeveer 50% verlaagd worden.¹⁰

1.1.6.3 **Werkingsmechanisme¹⁰**
Palonosetron is een selectieve, competitieve serotonine (5-HT₃)-receptor antagonist met een sterke affiniteit voor de 5-HT₃-receptor en weinig of geen affiniteit voor andere receptoren. Palonosetron blokkeert centrale 5-HT₃-receptoren in de area postrema van de medulla oblongata. Dit remt hun activatie en verhindert acuut braken. Netupitant is, net als aprepitant (oraal) en fosaprepitant (parenteraal, prodrug aprepitant) een selectieve NK1- (= humane substance-P neurokinine 1)-receptorantagonist. Deze middelen versterken de anti-emetische werking van 5-HT₃-antagonisten en corticosteroiden.

1.1.6.4 **Bijzonderheden**
Netupitant/palonosetron (Akynzeo®) is het eerste preparaat waarin een 5HT₃-receptor antagonist en een NK-1 receptor antagonist in orale vorm gecombineerd worden. Palonosetron is als enkelvoudig geneesmiddel (oraal, iv) door de EMA geregistreerd en in Nederland alleen als injectie beschikbaar, maar niet in het GVS opgenomen.

1.2 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

1.2.1 *Vraagstelling*

Wat is de therapeutische waarde van netupitant/palonosetron (Akynzeo®) voor de preventie van misselijkheid/braken na hoog emetogene en na matig emetogene chemotherapie (CINV) vergeleken met de standaardbehandeling voor deze indicatie?

1.2.2 *Patiëntenpopulatie*

Volwassen patiënten met kanker die behandeld worden met hoog emetogene chemotherapie (HEC) of met matig emetogene chemotherapie (MEC).

1.2.3 *Interventie*

Netupitant/palonosetron, toegevoegd aan dexamethason.

1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*

Voor toepassing van netupitant/palonosetron (toegevoegd aan dexamethason) bij hoog emetogene chemotherapie (HEC) en bij op anthracycline/cyclophosphamide gebaseerde chemotherapie is de vergelijkende behandeling aprepitant (NK-1-receptorantagonist) plus een 5-HT₃-antagonist, toegevoegd aan dexamethason.^{1,7,8} De 5-HT₃-antagonisten ondansetron, granisetron en tropisetron zijn opgenomen in het GVS. Volgens de meest recente richtlijnen zijn zij alle drie effectief bij HEC en op A/C gebaseerde chemotherapie.^{7,8} Ondansetron is de meest gebruikte 5-HT₃-receptor-antagonist in Nederland.³⁰ Voor de vergelijkende behandeling in HEC-setting en op A/C gebaseerde hoog emetogene chemotherapie beperken we ons daarom tot de combinatie aprepitant+ondansetron. Voor toepassing van de combinatie netupitant/palonosetron (toegevoegd aan dexamethason) bij matig emetogene chemotherapie is de vergelijkende behandeling een 5-HT₃-antagonist (toegevoegd aan dexamethason).

1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*

De CHMP 'Guideline on non-clinical and clinical development of medical products for the prevention of nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy'.¹¹ vermeldt als relevant eindpunt het percentage patiënten met complete respons (CR). Dit houdt in de afwezigheid van braken en misselijkheid. Daarnaast zijn secundaire eindpunten mogelijk om de duur en de intensiteit van misselijkheid te bepalen. Deze zijn minder goed objectief te bepalen.

1.2.6 *Relevante follow-up duur*

Acute fase (0-24 uur); vertraagde fase (25-120 uur); gehele (overall) fase (0-120 uur).

1.2.7 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Gerandomiseerde dubbelblinde gecontroleerde studie.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken van het registratiedossier en de European Public Assessment Report van de European Medicines Agency (EMA) van netupitant/palonosetron.^{10,12} Er is een literatuursearch verricht met de zoektermen: (netupitant AND palonosetron) AND (CINV) NOT Review.

NEPA is in een studie direct vergeleken met aprepitant+ondansetron. Daarom is ook gebruik gemaakt van de SmPC van aprepitant.¹³ Ter aanvulling van deze bron is ook voor aprepitant een literatuuronderzoek uitgevoerd met de volgende zoektermen: (aprepitant) AND (ondansetron) AND (CINV) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp]).

2.2 Databases & websites

De literatuursearches zijn doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library op 29 september 2016.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent preventie misselijkheid/braken na chemotherapie:

NICE, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Scottish Medicines Consortium (SMC), HAS, RIZIV (afkortingenlijst).

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor preventie misselijkheid/braken na chemotherapie: IKNL, NVMO commissie Beoordeling van Oncologische Middelen, MASCC, ESMO en ASCO (afkortingenlijst).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken. Publicaties over fase 1 studies en overzichtsartikelen betreffende netupitant/palonosetron werden geëxcludeerd, alleen publicaties over fase 2 t/m fase 4 studies zijn geselecteerd.

Bij de search naar literatuur over ondansetron + aprepitant + dexamethason (vergelijkende behandeling) werden alleen fase 3 studies meegenomen over toepassing ter preventie van chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV).

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Het literatuuronderzoek naar netupitant/palonosetron leverde in totaal 10 referenties op waarvan 6 artikelen na screening werden geëxcludeerd. Drie van de overgebleven referenties waren gericht op de werkzaamheid van NEPA: een fase 2 dose-finding studie bij patiënten met HEC (NETU 07-07), een fase 3 studie voor de preventie van CINV bij patiënten met op A/C gebaseerde hoog emetogene chemotherapie (NETU 08-18) en een fase 3 studie voor de preventie van CINV bij patiënten met HEC of MEC (NETU 10-29).^{14,15,16} Deze laatste studie was opgezet om de veiligheid van NEPA te onderzoeken in single- en multiple cycle HEC en MEC setting. Onderzoek naar de werkzaamheid van NEPA was een secundaire doelstelling van deze studie. Een vierde studie was een *mixed treatment comparison* (Shi et al., 2016)³¹. De resultaten van de NETU 07-07 studie¹⁴ zijn meegenomen in deze netwerk meta-analyse die verschillende anti-emetica bij HEC met elkaar vergelijkt.

Het literatuuronderzoek voor APR+OND+DEX leverde in totaal 15 referenties op waarvan 12 artikelen na screening werden geëxcludeerd. Er werden 3 relevante referenties gevonden. Twee van deze referenties waren publicaties over de fase 3 registratiestudies P052 en P054 die ook in de SmPC van aprepitant zijn beschreven bij patiënten met HEC.^{17,18} Deze twee studies zijn geëxcludeerd omdat ze ook al zijn meegenomen in de *mixed treatment comparison* van Shi et al. (2016)³¹. De fase 3 studie van Warr (2005) bij patiënten met op A/C gebaseerde chemotherapie werd wel geïnccludeerd.³²

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in **Bijlage 1**.

De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in **Bijlage 2**.

De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **Bijlage 3**.

3.2 Gunstige effecten

3.2.1 Evidentie

De gevonden studies leveren bewijs voor de gunstige effecten van netupitant/palonosetron (NEPA) voor de preventie van CINV bij hoog emetogene, inclusief anthracycline/cyclophosphamide (A/C) gebaseerde chemotherapie (HEC) ten opzichte van behandeling met aprepitant (NK1-receptor-antagonist) toegevoegd aan ondansetron (5-HT3-antagonist).

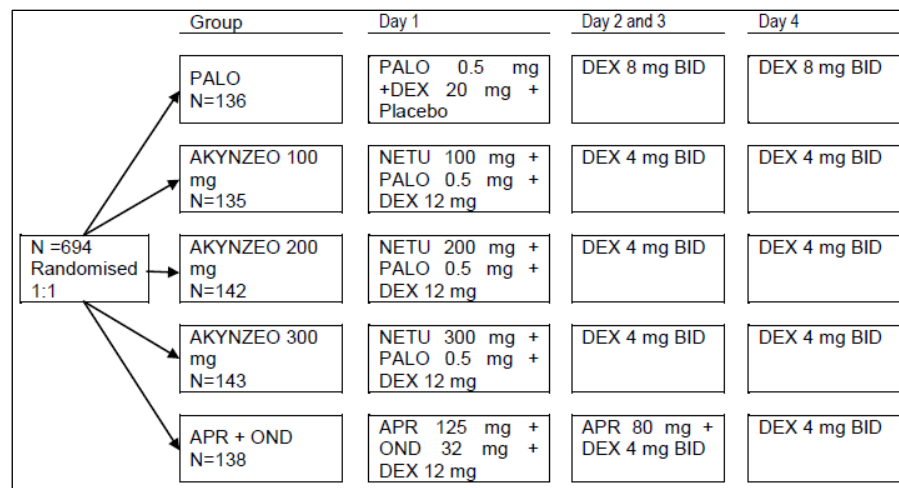
De combinatie netupitant/palonosetron is eveneens geregistreerd voor toepassing bij matig emetogene chemotherapie (MEC). Er zijn echter geen geschikte studies beschikbaar die netupitant/palonosetron (NEPA) ter preventie van CINV bij patiënten met MEC direct vergelijken met de standaardbehandeling. Daarnaast is de standaardbehandeling ter preventie van CINV bij matig emetogene chemotherapie een 5HT3-antagonist, zonder toevoeging van een NK-1 antagonist, gecombineerd met dexamethason.

Preventie van CINV bij HEC (exclusief op A/C gebaseerde chemotherapie)

NETU 07-07: Verschillende doseringen netupitant/palonosetron (NEPA) vs. palonosetron (PALO) en aprepitant+ondansetron (APR/OND) (Hesketh, 2014)¹⁴

De pivotal studie voor de registratie van NEPA is een fase 2, multicenter, dubbel

blinde, dubbel dummy, parallelgroep dosefinding studie gericht op preventie van CINV bij patiënten met HEC (cisplatine gebaseerd). De dosering van cisplatine is $\geq 50 \text{ mg/m}^2$, alleen of in combinatie met andere chemotherapie. Primair doel van de studie was vergelijkend onderzoek naar werkzaamheid en veiligheid van de vaste combinatie netupitant/palonosetron (met verschillende doseringen netupitant), en palonosetron, beide toegevoegd aan dexamethason (DEX). De in de studie geïncludeerde patiënten waren gerandomiseerd (gestratificeerd voor geslacht) over vijf behandelarmen: drie behandelarmen met NEPA/DEX (met 100, 200 en 300 mg netupitant), een behandelarm met palonosetron (PALO)/DEX en één exploratieve behandelarm met aprepitant+ondansetron (APREP/OND)/DEX. *Rescue* medicatie (m.u.v. 5-HT₃ receptor antagonisten en NK1 receptor antagonisten) was toegestaan bij refractaire of persistente misselijkheid of braken, maar in dat geval was er sprake van therapiefalen. **Figuur 1** geeft de studie opzet van NETU 07-07 weer.



PALO=palonosetron; NETU=netupitant; AKYNZEO=fixed combination of PALO+NETU; APR=aprepitant; DEX=dexamethason; OND=ondansetron. Alle anti-emetische studiemedicatie werd oraal toegediend, m.u.v. ondansetron welke i.v. werd toegediend.

Figuur 1: Schematische weergave opzet NETU 07-07 bij op cisplatine gebaseerde hoog emetogene chemotherapie (HEC). [Hesketh, 2014]¹⁴

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat in studie NETU 07-07 was complete respons (CR), gedefinieerd als geen misselijkheid en geen *rescue* medicatie gedurende de totale post chemotherapie fase (0 – 120 uur), geanalyseerd in de ITT (*intention-to-treat*) populatie. De ITT-populatie omvatte alle gerandomiseerde patiënten die de in het protocol vastgelegde dosis cisplatine en ten minste één dosis van de studiemedicatie hadden ontvangen. Om de effecten op de uitkomstmaten te bepalen werd gebruik gemaakt van een patiëntendagboek. Hierin hielden patiënten hun gegevens bij over tijdstip en duur van elke periode van misselijkheid, ernst van misselijkheid, gebruik van aanvullende medicatie (inclusief *rescue* medicatie) en patiënttevredenheid in het algemeen.¹⁴ De ernst van misselijkheid van patiënten werd gescoord door middel van een VAS (visuele analoge schaal).

Resultaten

In studie NETU 07-07 is het percentage patiënten met CR (Complete Respons), primaire uitkomstmaat van de studie, voor alle NEPA/DEX-armen significant hoger in vergelijking met de PALO/DEX-arm. Ook op de secundaire uitkomstmaten

vertonen de patiënten in de NEPA/DEX-armen hogere scores. Tussen de NEPA/DEX-arm en de APR/OND/DEX-arm is een exploratieve vergelijking gemaakt. Het numerieke percentage responders in de NEPA/DEX-arm is voor alle uitkomstmaten hoger dan in de APR/OND/DEX-arm, maar de verschillen zijn niet statistisch significant.

Zie ook **Tabel 2A**. Deze tabel presenteert alleen de resultaten van de studie-arm met NEPA/DEX 300 mg/0,5 mg, de geregistreerde sterkte.

Mixed treatment comparison (Shi, 2016)³¹

In deze *mixed treatment comparison* is een vergelijking gemaakt tussen verschillende behandelstrategieën van een NK-1- en 5-HT₃-antagonist plus dexamethason. De netwerk meta-analyse werd uitgevoerd volgens de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines*. Daartoe werd een literatuursearch verricht in PubMed, MEDLINE, EMBASE en the Cochrane Library databases met de zoektermen (*cisplatin*), (*CINV*) of (*chemotherapy induced nausea and vomiting*) in combinatie met (*highly emetogenic chemotherapy*) en (*randomized controlled clinical trials*). Trials werden geexcludeerd als ze niet waren gerandomiseerd, de interventie geen op cisplatine-gebaseerde chemotherapie betrof, geen *triple* behandelstrategie was meegenomen in de vergelijking, de publicatie niet Engels was of als vertraagde misselijkheid en overgeven geen uitkomstmaten van de trial waren. De methodologische kwaliteit en de *risk of bias* van elke studie werd beoordeeld middels respectievelijk de Jadad-schaal en *The Cochrane Collaboration's "Risk of Bias (RoB)"* tool.

Uitkomstmaten

Uitkomstmaten waren complete respons (CR), niet overgeven en geen misselijkheid in de vertraagde fase. Ook werd gekeken naar de ongunstige effecten constipatie, hik, asthenie, anorexia en diarree, omdat deze het vaakst waren gemeld in eerdere studies. Indien mogelijk werd data van ITT-analyses gebruikt van alle gerandomiseerde patiënten.

Resultaten

De literatuursearch leverde in totaal 10 RCT's op, waarvan één RCT met een NEPA/DEX studie-arm (de NETU 07-07 studie, n=135 NEPA 300 mg/DEX en n=136 PALO/DEX) en vijf studies met een APR/OND/DEX studie-arm (waaronder de NETU 07-07 studie, vijf studies tezamen: n=1959 APR/OND/DEX en n=649 (OND/DEX)). **Tabel 2B** toont de odds ratio's (OR) van de verschillende behandelstrategieën ten opzichte van elkaar. NEPA/DEX blijkt numeriek effectiever dan APR/OND/DEX wanneer gekeken wordt naar CR (OR 1,93 [95%BI 0,75;5,67]), geen misselijkheid (OR 1,75 [95%BI 0,71;onbekend]) en niet overgeven (OR 2,22 [95%BI 0,63; 13,42]). De verschillen tussen deze twee behandelstrategieën zijn niet statistisch significant.

Preventie van CINV bij op A/C gebaseerde chemotherapie

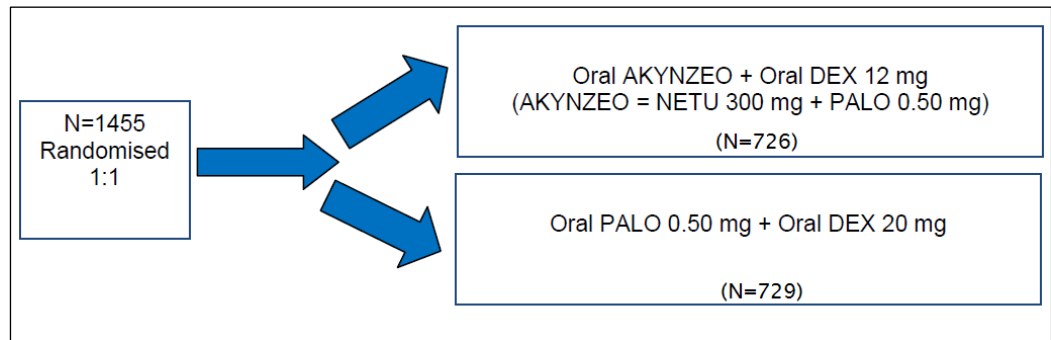
NETU 08-18: netupitant/palonosetron (NEPA) vs. palonosetron (PALO) (Aapro, 2014)¹⁵

Deze dubbelblinde, dubbel-dummy fase 3 studie vergelijkt de gunstige effecten van NEPA met die van PALO bij patiënten die een eerste cyclus op A/C gebaseerde chemotherapie ondergaan. De patiëntenpopulatie bestond voor 98% uit vrouwen met borstkanker. Chemotherapie bestond uit cyclofosfamide (500–1500 mg/m²) met doxorubicine (±66%) of epirubicine (±34%), combinaties die volgens recente richtlijnen als hoog emetogeen worden beschouwd.^{7,8}

De patiënten zijn gerandomiseerd over twee behandelarmen, waarvan een arm behandeld met NEPA (300 mg/0,5 mg) gecombineerd met 12 mg dexamethason, de

andere met PALO 0,5 mg plus 20 mg dexamethason. *Rescue* medicatie was toegestaan (m.u.v. 5HT₃- of NK1-receptorantagonisten). Zie **Figuur 2**.

PALO=palonosetron; NETU=netupitant; DEX=dexamethason



Figuur 2: Schematische weergave opzet NETU 08-18 bij op A/C gebaseerde hoog-emetogene chemotherapie (HEC) [Aapro, 2014]¹⁵

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat was het aantal patiënten met complete respons (CR) gedefinieerd als geen emesis en geen rescue medicatie tijdens de vertraagde fase (25–120 uur) van cyclus 1 van de chemotherapie. Een emetische episode bestond uit een of meer aaneengesloten perioden van braken of kokhalzen. Secundaire uitkomstmaten waren CR tijdens de acute fase (na 0-24 uur), CR tijdens de algehele fase (0–120 uur) en het aantal patiënten zonder significante misselijkheid (met een VAS-score < 25 mm) tijdens de acute/vertraagde/algehele fase. Daarnaast werden gescoord het aantal patiënten met complete bescherming (CR met afwezigheid van significante misselijkheid) en incidentie van bijwerkingen.

Resultaten

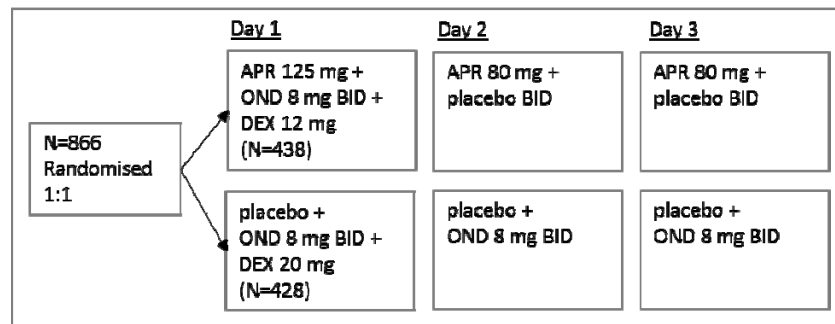
In de NEPA/DEX-arm van NETU 08-18 bereikten gedurende de vertraagde fase van cyclus 1 van de chemotherapie statistisch significant meer patiënten het primaire eindpunt van CR (Complete Respons) dan in de PALO/DEX-arm (76,9% vs. 69,5%; OR 1,48 [95%BI 1,16;1,87]). Daarnaast waren in de NEPA/DEX-arm statistisch significant meer patiënten die CR ondervonden in de acute fase van cyclus 1 ten opzichte van de PALO/DEX-arm. Dit verschil was echter beperkt. In de vertraagde fase van cyclus 1 waren er significant meer patiënten in de NEPA/DEX-arm die geen misselijkheid of complete bescherming ondervonden dan in de PALO/DEX-arm. Dit verschil was echter niet statistisch significant voor de acute fase van cyclus 1. Zie ook **Tabel 3**.

Aprepitant+ondansetron (APR/OND) vs. ondansetron (OND) (Warr, 2005)³²

Deze prospectieve, multicenter, dubbelblinde, dubbel-dummy, parallelgroep fase 3 studie vergelijkt de gunstige effecten van APR/OND/DEX met die van OND/DEX bij borstkankerpatiënten die naïef zijn voor emetogene chemotherapie en op (A)/C gebaseerde chemotherapie ondergaan. Chemotherapie bestond uit 1) cyclofosfamide ((750–1500 mg/m² (±5%)) (+ fluorouracil + metotrexaat), 2) cyclofosfamide (500-1500 mg/m² (±5%)) in combinatie met doxorubicine (≤60 mg/m² ((±5%)) (+ eventueel docetaxel, fluorouracil of paclitaxel) of 3) cyclofosfamide (500-1500 mg/m² (±5%)) in combinatie met epirubicine (≤ 100 mg/m² (±5%)) (+ eventueel fluorouracil). 99,8% van de patiënten was vrouw en 78,6% blank. 99% van de patiënten werd behandeld met op A/C gebaseerde chemotherapie (cyclofosfamide in combinatie met doxorubicine (±70%) of epirubicine (28,8%)). Zes patiënten

werden behandeld met cyclofosfamide zonder toevoeging van een anthracycline (1,4%).

De patiënten zijn gerandomiseerd over twee behandelarmen, waarvan een arm behandeld met APR/OND/DEX, de andere met OND/DEX (zie **Figuur 3**). *Rescue* medicatie was toegestaan (inclusief 5-HT₃-receptorantagonisten).



Figuur 3: Schematische weergave opzet Warr-studie bij op A/C gebaseerde hoog-emetogene chemotherapie (HEC) [Warr, 2005]³²

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat was het aantal patiënten met complete respons (CR) gedefinieerd als geen emesis (braken of kokhalzen) en geen *rescue* medicatie tijdens de algehele fase (0-120 uur) na initiatie van cyclus 1 van de chemotherapie. Secundaire uitkomstmaten waren onder andere CR tijdens de acute fase (na 0–24 uur), CR tijdens de vertraagde fase (24–120 uur) en het aantal patiënten zonder significante misselijkheid (met een VAS-score <25 mm) tijdens de acute/vertraagde/algehele fase.

Resultaten

In de APR/OND/DEX-arm bereikten gedurende de algehele fase van cyclus 1 van de chemotherapie statistisch significant meer patiënten het primaire eindpunt van CR dan in de OND/DEX-arm (51% vs. 42%, $p=0,015$). Dit gold ook voor complete respons in de acute fase (76% vs. 69%, $p=0,034$). Voor de vertraagde fase was dit verschil niet statistisch significant (55% vs. 49%). In de algehele, acute en vertraagde fase leidde toevoeging van aprepitant statistisch significant vaker tot geen braken ($p<0,001$), maar er was geen significant verschil tussen groepen in het gebruik van *rescue* therapie. Significanter meer patiënten die aprepitant gebruikten rapporteerden minimale of geen impact op dagelijks leven op het domein overgeven (85,7% vs. 71,8%, $p<0,001$), maar niet op het domein misselijkheid (53,5% vs. 50,5%) (FLIE vragenlijst). Er waren geen significante verschillen tussen behandelgroepen wat betreft significante misselijkheid tijdens de algehele fase (VAS<25 mm; 61% vs. 56%). Zie ook **Tabel 3**.

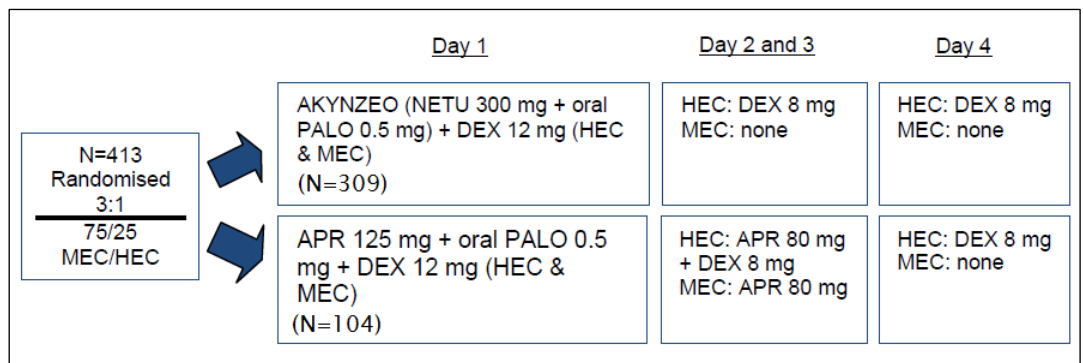
Ondersteunende studie

NETU 10-29 (Gralla, 2014)¹⁶

Deze dubbelblinde, gerandomiseerde fase 3 studie omvatte twee armen, een NEPA/DEX-arm ($n=309$) en een arm met APR/PALO/DEX ($n=104$). Doel van de studie was onderzoek naar het veiligheidsprofiel van NEPA toegepast gedurende ten minste zes cycli MEC of HEC bij volwassenen met solide tumoren. Chemotherapie bestond uit cisplatine, mechlorethamine, streptozocine, cyclofosfamide ≥ 1500 mg/m², carmustine, dacarbazine (HEC) en oxaliplatine, carboplatine, epirubicine, idarubicine, ifosfamide, irinotecan, daunorubicine, doxorubicine, cyclofosfamide (<1500 mg/m²), cytarabine (>1 g/m²), azacitidine, alemtuzumab, bendamustine of clofarabine (MEC). Vrouwen met borstkanker die op A/C gebaseerde chemotherapie

kregen waren geëxcludeerd van de studie. Primaire uitkomstmaat was incidentie van geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen. Secundaire uitkomstmaten waren Complete Respons (CR), zowel met betrekking tot acute als vertraagde symptomen en met betrekking tot misselijkheid. Vanwege de opzet als veiligheidsstudie kunnen de resultaten van de studie alleen als ondersteuning dienen van positieve resultaten in andere studies.

Figuur 3 geeft de opzet van elke cyclus van NETU 10-29.



PALO=palonosetron; NETU=netupitant; APR=aprepitant; DEX=dexamethason; HEC=hoog emetogene chemotherapie; MEC=matig emetogene chemotherapie.

Figuur 3: Schematische weergave opzet **NETU 10-29** [Gralla, 2014]¹⁶

Resultaten

in de NEPA/DEX- resp. de APR/PALO/DEX-arm van studie NETU 10-29 ondervonden patiënten in de diverse cycli van chemotherapie CR (Complete Respons) als volgt: 81% resp. 76% (cyclus 1); 86% resp. 81% (cyclus 2); 91 resp. 87% (cyclus 3); 90% resp. 88% (cyclus 4); 92% resp. 86% (cyclus 5); 91% resp. 86% (cyclus 6). Van de subgroep van patiënten die met HEC werden behandeld (24% van studiepopulatie) bereikte in de NEPA/DEX-arm 79-91% CR tijdens de diverse cycli. In de APR/PALO/DEX-arm bereikte 58-86% van de patiënten CR tijdens de cycli. Het aandeel patiënten zonder significante misselijkheid gedurende de cycli varieerde van 84-92% in de NEPA/DEX-arm en van 81-87% in de APR/PALO/DEX-arm.

Tabel 2A: Gunstige effecten van netupitant/palonosetron vergeleken met palonosetron en met aprepitant + 5-HT3-antagonist voor preventie van misselijkheid/braken na hoog emetogene chemotherapie in **NETU-07-07** [Hesketh, 2014]¹⁴

	NEPA 300/0,5 mg (n = 135)	$\Delta\%$ vs PALO* [95%BI] p	APR/OND iv 125/32 mg (n = 134)	$\Delta\%$ APR/OND vs NEPA [95%BI] p	$\Delta\%$ APR/OND vs PALO^ [95%BI] p	palonosetron 0,5 mg (n = 136)
<i>primaire eindpunt</i>						
Complete Respons						
Acute fase (% patiënten)	98	$p \leq 0,01^*$	95			90
Vertraagde fase (% patiënten)	90	$p \leq 0,05^*$	89		$p \leq 0,05^{\wedge}$	80
Overall (% patiënten)	90	13 [4,4;21,9] $p \leq 0,01^*$	87	3,1 [-4,7;10,8] $p = 0,45$	10 [0,9;19,3] $p \leq 0,05^{\wedge}$	77
<i>secundaire eindpunten</i>						
Afwezigheid braken						
Acute fase (% patiënten)	98	$p \leq 0,01^*$	95		$p \leq 0,05^{\wedge}$	90
Vertraagde fase (% patiënten)	92	$p \leq 0,01^*$	90		$p \leq 0,05^{\wedge}$	80
Overall (% patiënten)	91	14 [6,0;23,2] $p \leq 0,01^*$	87	3,8 [-3,6;11,2] $p = 0,33$	10,8 [1,8;19,9] $p = 0,02^{\wedge}$	77
Geen significante misselijkheid						
Acute fase (% patiënten)	98	$p \leq 0,05^*$	94			93
Vertraagde fase (% patiënten)	90	$p \leq 0,01^*$	88			81
Overall (% patiënten)	90	11 [1,7;18,7] $p \leq 0,05^*$	86		7 [-2,6;15,4] $p = 0,15^{\wedge}$	79
CR + geen significante misselijkheid (=complete bescherming)						
Acute fase (% patiënten)	97	$p \leq 0,01^*$	90			88
Vertraagde fase (% patiënten)	84	$p \leq 0,05^*$	82			74
Overall (% patiënten)	83	13,1 [3,1;23,1] $p \leq 0,01^*$	78	4,6 [-4,8;14,0] $p = 0,35$	8,5 [-1,9;18,9] $p = 0,09^{\wedge}$	70
*: voor effect NEPA vs PALO BI: Betrouwbaarheids Interval CR: Complete Respons ^: voor effect APR/OND vs PALO (post hoc analyse)						
N.B. Aan alle behandelarmen is dexamethason toegevoegd.						

Tabel 2B: Effectiviteit van netupitant/palonosetron, aprepitant+ondansetron, palonosetron en ondansetron voor de uitkomstmaten complete respons, afwezigheid braken en geen misselijkheid na hoog emetogene chemotherapie (resultaten van een *mixed treatment comparison*³¹)

Complete respons					Afwezigheid braken					Geen misselijkheid				
	NEPA	AOD	PD	OD		NEPA	AOD	PD	OD		NEPA	PD	AOD	OD
NEPA	0,86	1,93 (0,75 – 5,67)	2,18 (0,84 – 6,00)	5,57 (1,91 – 18,16)	NEPA	0,86	1,75 (0,71 – ...)	2,55 (0,95 – ...)	5,23 (2,01 – ...)	NEPA	0,79	1,99 (0,38 – 10,04)	2,22 (0,63 – 13,42)	4,17 (1,00 – 31,93)
AOD	0,52 (0,18 – 1,34)	0,76	1,13 (0,44 – 2,64)	2,85 (1,90 – 4,52)	AOD	0,57 (0,17 – ...)	0,78	1,46 (0,55 – ...)	2,99 (1,95 – ...)	PD	0,50 (0,10 – 2,62)	0,66	1,12 (0,34 – 5,74)	2,09 (0,55 – 13,49)
PD	0,46 (0,17 – 1,20)	0,88 (0,38 – 2,29)	0,73	2,54 (0,96 – 7,45)	PD	0,39 (0,13 – ...)	0,68 (0,31 – ...)	0,71	2,04 (0,90 – ...)	AOD	0,45 (0,07 – 1,60)	0,89 (0,17 – 2,91)	0,63	1,84 (0,93 – 4,50)
OD	0,18 (0,06 – 0,52)	0,35 (0,22 – 0,53)	0,39 (0,13 – 1,04)	0,52	OD	0,19 (0,05 – ...)	0,33 (0,20 – ...)	0,49 (0,16 – ...)	0,54	OD	0,24 (0,03 – 1,00)	0,48 (0,07 – 1,82)	0,54 (0,22 – 1,07)	0,47

Behandelingen zijn geordend op basis van hun effectiviteitsscore. Absolute *ranks* zijn weergegeven in de diagonalen. Hoe groter de absolute *rank*, des te beter is de behandeling. In de overige cellen zijn *odds ratio's* (OR) weergegeven. Een OR van meer dan 1 laat zien dat de toepassing in de rij gunstiger is dan de toepassing in de kolom. Ranges tussen haakjes zijn 95%-betrouwbaarheidsintervallen.

N.B.1 Alleen data van de behandelingen die van belang zijn voor dit beoordelingsrapport zijn opgenomen in de tabel. De volledige tabellen zijn te vinden in het artikel van Shi (2016)³¹.

N.B.2 De uitersten van de betrouwbaarheidsintervallen van de uitkomstmaat 'afwezigheid braken' zijn weggefallen in het artikel van Shi (2016)³¹.

N.B.3 Aan alle behandelingen is dexamethason toegevoegd.

AOD: aprepitant+ondansetron+dexamethason; **NEPA:** netupitant/palonosetron+dexamethason; **OD:** ondansetron+dexamethason; **PD:** palonosetron+dexamethason.

Tabel 3: Gunstige effecten van netupitant/palonosetron vergeleken met palonosetron (**NETU 08-18** [Aapro, 2014]¹⁵) indirect vergeleken met de gunstige effecten van aprepitant+ondansetron vergeleken met ondansetron [Warr, 2005]³²] voor preventie van misselijkheid/braken na op A/C gebaseerde hoog emetogene chemotherapie

	<i>Aapro, 2014</i>			<i>Warr, 2005</i>		
	<i>NEPA</i> (<i>n=726</i>)	<i>PD</i> (<i>n=729</i>)	<i>OR [95%BI]</i> (<i>p</i>)	<i>APR+OND</i> (<i>n=433</i>)	<i>OND</i> (<i>n=424</i>)	(<i>p</i>)
CR vertraagde ^a fase cyclus 1 (%)	76,9	69,5	Δ7,4 1,48 [1,16;1,87] p= 0,001	55	49	Δ6,0 NS
CR tijdens acute ^b fase cyclus 1 (%)	88,4	85,0	Δ3,4 1,37 [1,00;1,87] p=0,047	76	69	Δ7,0 p=0,034
CR tijdens overall ^d fase cyclus 1 (%)	74,3	66,6	Δ7,7 1,47 [1,17;1,85] p=0,001	51	42	Δ9,0 p=0,015
Geen significante misselijkheid tijdens vertraagde ^a fase cyclus 1 (%)	76,9	71,3	p=0,014			
CR + geen significante misselijkheid tijdens vertraagde ^a fase cyclus 1 (%)	67,3	60,3	p=0,005			
Geen significante misselijkheid tijdens acute ^b fase cyclus 1 (%)	87,3	87,9	NS			
CR + geen significante misselijkheid tijdens acute ^b fase cyclus 1 (%)	82,3	81,1	NS			
Geen significante misselijkheid tijdens overall ^d fase cyclus 1 (%)	74,6	69,1	p=0,020	61	56	NS
CR + geen significante misselijkheid tijdens overall ^d fase cyclus 1 (%)	63,8	57,9	p=0,020			

^a: vertraagde fase is 25 – 125 uur na chemotherapie^b: acute fase is 0 – 24 uur na chemotherapie^d: overall fase is 0 – 120 uur na chemotherapie

APR: aprepitant; **BI:** betrouwbaarheids interval; **CR:** complete respons, d.w.z. geen braken en geen *rescue* medicatie; **NEPA:** netupitant/palonosetron; **NS:** niet significant; **OND:** ondansetron; **OR:** odds ratio; **PD:** palonosetron.

N.B. Aan alle behandelarmen is dexamethason toegevoegd.

3.2.2

Discussie

Hoog emetogene chemotherapie (HEC)

Studie **NETU 07-07** heeft gefungeerd als registratiestudie om de effecten van de combinatie NEPA aan te tonen ten opzichte van de 5-HT₃-antagonist palonosetron (PALO) bij HEC. Palonosetron wordt intramuraal toegepast (iv) maar is niet opgenomen in het GVS. Een orale toedieningsvorm van palonosetron (capsule à 0,5 mg) heeft een Europese handelsvergunning voor preventie van misselijkheid en braken bij HEC en MEC. Volgens de meest recente richtlijnen bestaan er geen verschillen in werkzaamheid tussen de verschillende beschikbare 5-HT₃-receptor-antagonisten en is orale toediening even effectief en veilig als parenterale toediening.^{7,8} Oraal palonosetron als controle-arm in deze studie is dus een geschikte representant voor een 5-HT₃-antagonist.²⁰ Het verschil in effect van 13,2% voor CR tijdens de overall fase tussen de NEPA 300/0,5 studie-arm en de PALO-arm beschouwde de CHMP als voldoende klinisch relevant om NEPA te registreren voor toepassing bij HEC en MEC. Deze beoordeling gaat echter over de verschillen in effecten tussen NEPA in vergelijking met APR+5-HT₃-antagonist. De PALO-studiearm is voor de praktijk niet relevant als vergelijkende arm voor NEPA omdat deze patiënten zijn onderbehandeld. Volgens huidige (nationale en internationale) richtlijnen dient in HEC-setting altijd een NK-1-antagonist toegevoegd te worden aan de 5-HT₃-antagonist.^{7,8,9} De gevonden verschillen in gunstige effecten tussen de NEPA- en de APR/OND-studiearm zijn niet statistisch significant. Aan de studiearm met APR/OND lag geen vooraf gespecificeerd analyseplan ten grondslag (exploratieve studiearm), zonder verklaring voor deze keuze. Door deze opzet is de studie niet geschikt voor een onderbouwde uitspraak over verschillen in gunstige effecten van NEPA vs. de gebruikelijke combinatie van aprepitant plus ondansetron als 5-HT₃-antagonist (APR/OND).

Shi (2016)³¹ publiceerde onlangs een *mixed treatment comparison* waarin de gunstige effecten van NEPA uit studie NETU 07-07 werden vergeleken met de gunstige effecten van o.a. APR/OND uit andere studies. De analyse laat zien dat er geen statistisch significante verschillen zijn tussen behandeling met NEPA of APR/OND op de uitkomstmaten complete respons (CR), geen braken en geen misselijkheid in de vertraagde fase. Volgens de auteurs van de netwerk meta-analyse zijn de geïncludeerde studies van hoge methodologische kwaliteit en is het risico op bias laag.³¹ Selectiebias en detectiebias zijn echter niet geheel uit te sluiten, aangezien een beschrijving van *random sequence generation* en blinding van de *outcome assessors* in een aantal gevallen niet was gerapporteerd. Opvallend is dat de dosering van ondansetron in de acute fase van de geïncludeerde studies (32 mg i.v. of oraal) hoger is dan de aanbevolen dosering in de SmPC (max 16 mg i.v. of 24 mg oraal)^{19,33} en IKNL-richtlijn (16 mg i.v. oraal of als supp.). Pas sinds 2012 wordt een lagere dosering van ondansetron aanbevolen.³⁴ Dit verklaart waarom in de geïncludeerde studies hogere ondansetron doseringen zijn gebruikt. Omdat in alle geïncludeerde studies een te hoge dosis ondansetron is gebruikt, bevordert dit de vergelijkbaarheid tussen de studies. Deze *mixed treatment comparison* toont dus aan dat er in HEC-setting geen significante verschillen zijn in gunstige effecten tussen NEPA en APR/OND bij een hoge ondansetron dosering. Of NEPA effectiever is dan APR/OND bij een lagere (aanbevolen) ondansetron dosering, dient middels een direct vergelijkende studie te worden aangetoond.

Op A/C gebaseerde hoog emetogene chemotherapie

Studie **NETU 08-18** (uitgevoerd bij vrouwen met op A/C gebaseerde chemotherapie) vergelijkt NEPA alleen met PALO. Er is geen vergelijkende arm met APR/OND. De studie is opgezet om superioriteit van de combinatie NEPA ten opzichte van PALO aan te tonen. De chemotherapie in de studie had een dosering van 500–1500 mg/m² cyclofosfamide. Op A/C gebaseerde chemotherapie wordt

volgens huidige richtlijnen tegenwoordig altijd als hoog emetogeen beschouwd.^{7,8} Vroeger gold het als matig emetogeen bij een lage dosering cyclofosfamide. Op basis van deze studie heeft de EMA de combinatie NEPA geregistreerd zowel voor HEC als voor MEC. De rationale van de EMA hierbij is dat op A/C gebaseerde chemotherapie als 'worst-case' situatie voor MEC beschouwd kan worden en de studie bovendien uitsluitend vrouwen includeerde die meer kans hebben op misselijkheid en braken bij chemotherapie.¹⁰ De studie heeft enkele beperkingen. Zo is de behandelduur met dexamethason te kort volgens de Nederlandse richtlijn en zegt de studie niets over het aanhouden van het effect van NEPA na de eerste cyclus chemotherapie. Ook in deze studie zijn patiënten in de PALO-arm onderbehandeld. Standaard dient een NK-1 antagonist te worden toegevoegd.^{7,8,9} Ook de studie van Warr (2005)³² laat zien dat toevoeging van een NK-1 antagonist aan een 5-HT₃-antagonist (APR/OND) significant vaker tot een complete respons leidt (geen emesis) in de acute en *overall* fase (primaire uitkomstmaat) dan enkel een 5-HT₃-antagonist (OND) bij patiënten die worden behandeld met op A/C gebaseerde chemotherapie. Een complete respons in de vertraagde fase trad niet significant vaker op in de APR/OND-arm dan in de OND-arm. Ook hier geldt dat patiënten in de OND-arm zijn onderbehandeld, aangezien volgens de richtlijn hierbij standaard een NK-1 antagonist dient te worden toegevoegd. De studiepopulaties van studie NETU 08-18 en Warr (2005) zijn niet geheel identiek. Zo wordt ongeveer 30% van de patiënten uit de studie van Warr (2005) naast op A/C gebaseerde chemotherapie ook behandeld met docetaxel, fluorouracil of paclitaxel (allen weinig/niet emetogeen). Tevens zijn de controle-armen van beide studies verschillend (PALO vs. OND). Volgens de meest recente richtlijnen bestaan er geen verschillen in werkzaamheid tussen de 5-HT₃-receptor-antagonisten ondansetron, dolasetron, granisetron en tropisetron. Volgens diezelfde richtlijnen is in MEC-setting PALO de 5-HT₃ antagonist van eerste keuze vanwege betere effectiviteit. Als palonosetron niet beschikbaar is, gaat de voorkeur in MEC-setting uit naar ondansetron of granisetron⁸ Het is niet bekend of PALO in combinatie met een NK-1-antagonist eveneens effectiever is dan de overige 5-HT₃-antagonisten.⁷ Door de verschillende controle-armen is het lastig om een indirecte vergelijking te maken. Het is niet duidelijk of de verschillen in respons in de controle-armen worden veroorzaakt doordat palonosetron superieur is aan OND of door verschillen in onderzoeksopzet. Ditzelfde geldt voor de numeriek hogere responspercentages in de NEPA-arm vs. de APR/OND-arm. Er is daarom niet met voldoende zekerheid te zeggen dat NEPA effectiever is dan APR/OND. Hier zijn direct vergelijkende studies voor nodig. Tegelijkertijd zijn er geen aanwijzingen dat NEPA minder effectief is dan APR/OND.

Matig emetogene chemotherapie (MEC)

Studie **NETU 10-29** is als veiligheidsstudie opgezet en uitgevoerd bij patiënten die behandeld worden met meerdere cycli HEC of MEC. Een exploratieve controle-arm, behandeld met APR/PALO, is meegenomen. Deze studie was niet gepowerd om een vergelijkende analyse te kunnen uitvoeren tussen NEPA en APR/PALO. Er zijn daarmee geen geschikte studies beschikbaar die de gunstige effecten van NEPA bij patiënten die in MEC-setting behandeld worden aantonen. Bovendien is er volgens de meest recente richtlijnen geen plaats voor toevoeging van een NK-1-antagonist aan de standaardbehandeling met een 5-HT₃-antagonist en dexamethason bij matig emetogene chemotherapie.

3.2.3

Conclusie

De belangrijkste studies naar de gunstige effecten van NEPA zijn de pivotal RCT's NETU 07-07 bij HEC (cisplatine-gebaseerd) en NETU 08-18 bij hoog-emetogene A/C chemotherapie, aangevuld door een ondersteunende studie NETU 10-29. De anti-emetische effectiviteit van NEPA voor de preventie van misselijkheid en braken

geassocieerd met HEC, inclusief op A/C gebaseerde hoog-emetogene chemotherapie werd in de studies aangetoond, op basis van een vergelijking tussen NEPA met PALO (beide gecombineerd met DEXA). Deze vergelijkende arm is echter niet relevant voor deze beoordeling van de gunstige effecten van NEPA. Studies NETU 07-07 en NETU 10-29 vergeleken NEPA daarnaast direct met combinatie-behandeling van APR en een 5-HT₃ antagonist. Op basis van de opzet en de resultaten van de studies kan echter geen statistisch significant onderbouwde uitspraak worden gedaan over de gunstige effecten van NEPA ten opzichte van de combinatie van APR en een 5-HT₃ antagonist voor preventie van misselijkheid en braken na hoog emetogene chemotherapie. Een *mixed treatment comparison* van Shi (2016)³¹ toont aan dat er geen verschillen zijn in gunstige effecten tussen NEPA en APR/OND in HEC-setting (exclusief op A/C gebaseerde chemotherapie). Een indirecte vergelijking tussen NEPA en APR/OND bij patiënten die op A/C gebaseerde hoog emetogene chemotherapie ondergaan suggereert dat NEPA ten minste even effectief is als APR + de 5-HT₃ antagonist OND.

Bij matig emetogene chemotherapie zijn geen geschikte studies met NEPA beschikbaar. Daarnaast is er volgens de meest recente richtlijnen geen plaats voor toevoeging van een NK-1 antagonist aan de standaardbehandeling met een 5-HT₃-antagonist en dexamethason bij matig emetogene chemotherapie.

3.3 Ongunstige effecten

3.3.1 Evidentie

Het veiligheidsprofiel van NEPA is geëvalueerd met behulp van de vier studies die zijn uitgevoerd ten behoeve van registratie van NEPA voor de indicatie 'preventie van CINV bij patiënten behandeld met MEC of HEC'.^{10,12} De studiepopulatie was overwegend blank (86%) met een gemiddelde leeftijd van 54,5 jaar. In totaal werden in het klinisch studieprogramma 1538 deelnemers blootgesteld aan NEPA in de geregistreerde dosering van 300 mg/0,5 mg. Tenminste 1169 kankerpatiënten werden behandeld met tenminste één dosering NEPA tijdens deelname aan fase 2/3 studies. Van hen waren er 550 die zes of meer cycli chemotherapie ondergingen, van wie de meesten NEPA 300/0,5 gebruikten.¹²

De beoordeling van de ongunstige effecten is gebaseerd op een vergelijking tussen de NEPA armen (n=1442) en de APR/5-HT₃ armen (n=238) van de studies. Bijwerkingen gerelateerd aan de studiemedicatie tijdens cyclus 1 werden even vaak gemeld in de NEPA groep (9,6%) als in de APR/5-HT₃ groep (12,2%). Dit was ook het geval na meerdere cycli (NEPA: 13,5% versus APR/5-HT₃: 13,4%).¹² Ongunstige effecten die vaak werden gemeld met NEPA waren hoofdpijn, obstipatie en vermoeidheid. Deze bijwerkingen kwamen met NEPA ongeveer even vaak voor als bij behandeling met APR/5-HT₃. Gedurende cyclus 1 werden vergelijkbare incidenties waargenomen in bijwerkingen die optraden bij de NEPA- en APR/5-HT₃ groepen, met uitzondering van huid- en onderhuid aandoeningen (NEPA vs. APR/5-HT₃ is 22,3% vs. 7,1%) en bloed- en lymfestelselaandoeningen (NEPA vs. APR/5-HT₃ is 24,5% vs. 13,9%).¹²

Tabel 4 geeft de ongunstige effecten van NEPA weer vergeleken met APR/5-HT₃.

Veruit de meeste bijwerkingen die in de vier studies aan het licht traden waren mild of matig van aard. Ernstige bijwerkingen werden weinig gemeld, en waren voornamelijk gerelateerd aan de toxiciteit van chemotherapie. In fase 3 multicycli studies werden SAE's vaker gemeld in de APR/5-HT₃ groep (18,3%) dan in de NEPA groep (8,2%). De meest frequent gerapporteerde SAE bij behandeling met NEPA was febriële neutropenie (1,5%). In de APR/5-HT₃ was dit anemie (2,9%). Er werden 46 sterfgevallen gemeld in het klinisch studieprogramma, waarbij geen sterfgeval aan de studiemedicatie werd gerelateerd. Zowel de oorzaak als frequentie van overlijden waren consistent met de prognoses voor patiënten met kanker die

chemotherapie ondergaan. Ongewenste effecten die leidden tot vroegtijdig staken van de behandeling kwam in cyclus 1 voor de NEPA resp. de APR/5-HT₃-groep bij 1,1% resp. 1,7% van de patiënten voor. Gedurende alle cycli was dit respectievelijk 3,1% en 5,5%.¹²

De CHMP heeft op basis hiervan geconcludeerd dat behandeling met NEPA goed wordt verdragen en dat veel bijwerkingen kunnen worden gerelateerd aan de onderliggende aandoening (kanker) en/of de geïndiceerde chemotherapie.¹²

Tabel 4: Ongunstige effecten van netupitant/palonosetron vergeleken met aprepitant + 5-HT3-antagonist voor de preventie van misselijkheid/braken na chemotherapie^{10,12}

	<i>netupitant/palonosetron (n=1442)</i>	<i>aprepitant + 5-HT3-antagonist (n=238)</i>
meest frequent	hoofdpijn (3,6%) obstipatie (3,0%) vermoeidheid (1,2%)	hoofdpijn obstipatie vermoeidheid
Discontinuatie i.v.m. bijwerkingen	cyclus 1: 1,1% alle cycli: 3,1%	cyclus 1: 1,7% alle cycli: 5,5%

3.3.2

Conclusie

De meest frequent gemelde bijwerkingen bij NEPA en bij APR/5-HT3 waren hoofdpijn, obstipatie en vermoeidheid. Ernstige bijwerkingen werden weinig gemeld, en waren voornamelijk gerelateerd aan de toxiciteit van chemotherapie. Bij NEPA was dit febriële neutropenie (1,5%), bij APR/5-HT3 was dit anemie (2,9%). Het aantal patiënten dat behandeling staakte vanwege bijwerkingen was laag en vergelijkbaar in de NEPA- en APR+5-HT3 groepen. De ongunstige effecten van NEPA en APR/5-HT3 kunnen als vergelijkbaar worden beschouwd.

3.4

Ervaring

NEPA is sinds mei 2015 geregistreerd voor preventie van CINV. De ervaring met NEPA is beperkt. Aprepitant (Emend®) is sinds 2003 op de markt.¹³ Palonosetron (Aloxi®) is sinds 2005 op de markt (als i.v. toediening) en sinds 2010 als capsules.²¹ Ondansetron (Zofran®) is sinds 1991 geregistreerd. Ondansetron tabletten zijn sinds 1998 op de markt.²² De enkelvoudige preparaten aprepitant, palonosetron en ondansetron zijn alle meer dan 10 jaar op de markt. De ervaring met deze middelen kan als ruim worden beschouwd. Voor informatie zie **Tabel 5**.

Tabel 5: Ervaring met netupitant/palonosetron vergeleken met aprepitant + 5-HT3-antagonist

	<i>netupitant/ palonosetron</i>	<i>aprepitant + 5- HT3-antagonist</i>
<i>beperkt:</i> < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X	
<i>voldoende:</i> ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim:</i> > 10 jaar op de markt		X

3.4.1

Conclusie

De ervaring met NEPA is beperkt. De ervaring met APR/5-HT3 kan als ruim worden beschouwd.

3.5

Toepasbaarheid

Contra-indicaties

Een contra-indicatie voor het gebruik van NEPA is zwangerschap.¹⁰ Contra-indicaties voor het gebruik van APR zijn gelijktijdige toediening van pimozide, terfenadine, astemizol of cisapride.¹³ Oraal gebruik van 5-HT3 antagonisten is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van apomorfine.^{21,23} Er zijn geen belangrijke verschillen in contra-indicaties tussen NEPA en de combinatie van APR+5-HT3 antagonisten.

Specifieke groepen^{10,13,21,23}

Voor zowel NEPA, APR en 5-HT3 antagonisten (PALO en OND) geldt geen dosisaanpassingen voor oudere patiënten. De veiligheid en werkzaamheid van zowel NEPA, APR als PALO zijn niet vastgesteld bij pediatrische patiënten. PALO i.v. kan (in een dosering van 20 mcg/kg) worden toegepast bij kinderen (in de leeftijd van 1 maand tot 17 jaar). Ondansetron is geregistreerd voor

behandeling van CINV bij kinderen ≥ 6 maanden. Aanpassing van de dosis NEPA bij patiënten met lichte tot ernstige nierfunctiestoornissen is niet noodzakelijk. Gegevens over gebruik van NEPA bij patiënten met ESRD (end-stage renal disease) zijn niet beschikbaar; het gebruik van NEPA bij deze patiënten moet worden vermeden. Voor APR en 5-HT3-antagonisten zijn geen dosisaanpassingen nodig bij nierfunctiestoornissen. Bij patiënten met lichte of matige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing voor NEPA nodig. Gebruik van NEPA bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen kan leiden tot verhoogde blootstelling aan netupitant en oplettenheid is geboden. Hetzelfde geldt voor APR. Voor PALO zijn geen dosisaanpassingen nodig bij patiënten met leverfunctiestoornissen. De hepatische klaring van ondansetron is significant verminderd bij patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornis, waardoor dosisaanpassing nodig is.

Interacties^{10,13,21,23}

Netupitant is net als APR een substraat en matige remmer van CYP3A4. Zowel netupitant als APR kunnen de blootstelling aan gelijktijdig toegediende CYP3A4 substraten verhogen (zoals de chemotherapeutica docetaxel, cyclofosfamide, etoposide en irinotecan). Gelijktijdige toediening van netupitant met dexamethason leidt tot verhoogde blootstelling aan DEX, die tijds- en dosisafhankelijk is. De orale dosis DEX moet bij gelijktijdig gebruik met NEPA daarom met ongeveer 50% verlaagd worden. Hetzelfde geldt voor APR. PALO wordt via CYP2D6 gemetaboliseerd en heeft in klinisch relevante concentraties geen remmend of inducerend effect op CYP-enzymen. Ondansetron wordt gemetaboliseerd door meerdere cytochroom P450-enzymen in de lever (CYP3A4, CYP1A2 en CYP2D6), waardoor enzymremming of verminderde activiteit van één enzym gecompenseerd kan worden door andere. Dit leidt tot weinig of geen verandering in ondansetron klaring of dosisbehoefte.

Waarschuwingen en voorzorgen^{10,13,21,23}

NEPA mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap of borstvoeding. Hetzelfde geldt voor APR en 5-HT3 antagonist. PALO kan net als de andere 5-HT3-antagonisten de passagetijd in de dikke darm verlengen. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van obstipatie of tekenen van subacute darmobstructie is voorzichtigheid geboden.

3.5.1

Conclusie

De toepasbaarheid van NK1-antagonisten zoals netupitant en aprepitant wordt beperkt doordat geneesmiddelinteracties kunnen optreden. De toepasbaarheid van 5-HT3-antagonisten (o.a. PALO en OND) kent in het algemeen geen interacties. Er zijn geen belangrijke verschillen in contra-indicaties. NEPA kan net als APR+5-HT3 breed worden toegepast bij specifieke groepen (zoals ouderen, kinderen en patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen). Voor zowel NEPA als APR+5-HT3 geldt dat ze niet gebruikt dienen te worden bij zwangerschap en/of borstvoeding. Op basis van deze bevindingen kan geconcludeerd worden dat NEPA en de vergelijkende behandeling APR+5-HT3 even breed toepasbaar zijn.

3.6

Gebruiksgemak

NEPA is beschikbaar als capsule (300 mg/0,5 mg), met eenmalige toediening ca. één uur voor aanvang van elke cyclus chemotherapie.¹⁰ Hierbij is combinatie met een corticosteroid (dexamethason) aangewezen, overigens wel met dagelijkse inname en beschikbaar als tablet of injectievloeistof. De richtlijnen spreken geen voorkeur uit voor de toedieningsvorm van dexamethason.

Bij mensen met slikproblemen kan NEPA niet worden toegepast. Het gebruik van aprepitant is gedurende een periode van drie dagen als onderdeel van een combinatiebehandeling met een corticosteroid en separaat een 5HT₃-antagonist. De aanbevolen dosis is 125 mg oraal 1x daags één uur voor aanvang van chemotherapie op dag 1 en 80 mg oraal 1x daags op dag 2 en dag 3.¹³ Een injectievloeistof (fosaprepitant) is eveneens beschikbaar, maar niet in het GVS opgenomen. 5-HT₃-antagonisten zoals palonosetron of ondansetron kunnen oraal of parenteraal (en ondansetron ook rectaal) worden toegediend.^{21,23} Orale toediening van 5-HT₃-receptorantagonist is even effectief en veilig als parenterale toediening.^{7,8} De aanbevolen dosering ondansetron volgens de IKNL richtlijn is 2 x daags 8 mg p.o. of i.v., of 1 x daags 16 mg supp.⁹ De aanbevolen orale dosering van ondansetron is 8 mg 1-2 uur voor chemotherapie, gevolgd door 8 mg twaalf uur later. Orale behandeling met ondansetron (2 d.d. 8 mg) dient tot 5 dagen na een behandelingscyclus te worden voortgezet.^{21,23} Het gebruiksgemak van netupitant/palonosetron is weergegeven in **Tabel 6**.

Tabel 6: Gebruiksgemak van netupitant/palonosetron vergeleken met aprepitant + 5-HT₃-antagonist

	<i>netupitant/palonosetron*</i>	<i>aprepitant + 5-HT₃-antagonist*</i>
Toedieningswijze	Oraal	oraal, i.v., zetpil
Toedieningsfrequentie	1 x voor aanvang cyclus	1-2 x dd tot 5 dagen na cyclus

* Netupitant/palonosetron en aprepitant+5-HT₃-antagonist dienen in combinatie met een corticosteroid ingenomen te worden (oraal of intraveneus). Hiervoor geldt een dagelijkse toediening.

3.6.1

Conclusie

Vanwege de éénmalige orale toediening biedt NEPA een klein voordeel qua gebruiksgemak ten opzichte van de losse geneesmiddelen APR+5-HT₃-antagonist, die gedurende meerdere dagen moeten worden gebruikt. Dagelijkse orale, subcutane of intraveneuze toediening van een corticosteroid blijft wel nodig, waardoor het kleine voordeel van éénmalige orale toediening van NEPA deels teniet wordt gedaan. Bij mensen met slikproblemen kan NEPA niet worden toegepast. Het gebruiksgemak van NEPA is daardoor vergelijkbaar met dat van de combinatie APR+5HT₃ antagonist.

3.7

Eindconclusie therapeutische waarde

De effecten van netupitant/palonosetron (NEPA) zijn beoordeeld op basis van twee RCT's, NETU 07-07 bij hoog emetogene (cisplatine) chemotherapie en NETU 08-18 bij hoog emetogene op A/C gebaseerde chemotherapie. Het bewijs is aangevuld door een ondersteunende studie NETU 10-29. De drie studies vergeleken effecten van NEPA met die van de 5HT₃-antagonist PALO (beide gecombineerd met dexamethason). De anti-emetische effectiviteit van NEPA voor preventie van misselijkheid en braken geassocieerd met hoog-emetogene chemotherapie (HEC), inclusief op A/C gebaseerde HEC werd in alle drie studies aangetoond. Deze vergelijkende arm is echter niet relevant voor deze beoordeling van de gunstige effecten van NEPA. Studies NETU 07-07 en NETU 10-29 vergeleken NEPA daarnaast ook met de standaardbehandeling APR+5-HT₃ antagonist. Op basis van de opzet en de resultaten van deze studies kan echter geen statistisch significant onderbouwde uitspraak worden gedaan over de gunstige effecten van NEPA ten opzichte van de combinatie van APR en een 5-HT₃ antagonist voor preventie van misselijkheid en braken na hoog emetogene chemotherapie.

Een *mixed treatment comparison* toont aan dat er geen verschillen zijn in gunstige effecten tussen NEPA en APR/OND in HEC-setting (exclusief op A/C gebaseerde chemotherapie). Een indirecte vergelijking tussen NEPA en APR/OND bij patiënten die op A/C gebaseerde hoog emetogene chemotherapie ondergaan suggereert dat NEPA ten minste even effectief is als APR + de 5-HT₃ antagonist OND.

Bij matig emetogene chemotherapie zijn geen geschikte studies met NEPA beschikbaar. Daarnaast is er volgens de meest recente richtlijnen geen plaats voor toevoeging van een NK-1 antagonist aan de standaardbehandeling met een 5-HT₃-antagonist en dexamethason bij matig emetogene chemotherapie.

De meest frequent gemelde bijwerkingen bij NEPA zowel als bij APR/5-HT₃ zijn hoofdpijn, obstipatie en vermoeidheid. Ernstige bijwerkingen werden weinig gemeld, en waren voornamelijk gerelateerd aan de toxiciteit van chemotherapie. Bij NEPA was dit febriele neutropenie (1,5%), bij APR/5-HT₃ was dit anemie (2,9%). Het aantal patiënten dat behandeling staakte vanwege bijwerkingen is laag en vergelijkbaar in de NEPA- en APR+5-HT₃-armen. De ongunstige effecten van NEPA en APR/5-HT₃ kunnen als vergelijkbaar worden beschouwd.

De ervaring met NEPA is beperkt terwijl de ervaring met de combinatie APR/5-HT₃-antagonist ruim is. Net als aprepitant kan netupitant de blootstelling aan gelijktijdig toegediende CYP3A4 substraten – zoals de chemotherapeutica docetaxel, cyclofosfamide, etoposide en irinotecan – verhogen. De toepasbaarheid en het gebruiksgemak van beide combinaties zijn vergelijkbaar.

De conclusie luidt dat netupitant/palonosetron voor de preventie van misselijkheid en braken na hoog emetogene chemotherapie, inclusief op A/C gebaseerde hoog emetogene therapie, een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van behandeling met APR+5-HT₃. Voor preventie van misselijkheid en braken bij matig emetogene chemotherapie zijn geen geschikte studies met netupitant/palonosetron beschikbaar. Daarnaast is er volgens de meest recente richtlijnen geen plaats voor toevoeging van een NK-1 antagonist aan de standaardbehandeling met een 5HT₃-antagonist in combinatie met dexamethason bij matig emetogene chemotherapie.

4 Afkortingen

A/C	anthracycline/cyclofosfamide
APR	aprepitant
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CINV	chemotherapy induced nausea and vomiting
CR	complete respons
DB	dubbelblind
DEX	dexamethason
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAS	full analysis set
FLIE	Functional living index-emesis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAS	Haute Autorité de Santé
5-HT3	5-hydroxytryptamine (=serotonine)
HEC	hoog emetogene chemotherapie
HRQoL	health-related quality of life
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KPS	Karnofsky performance status
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MEC	matig emetogene chemotherapie
NEPA	netupitant/palonosetron
NETU	netupitant
NICE	The Nationale Institute for Health and Care Excellence
NK1	neurokinine-1 (neuropeptide en neurotransmitter, ook substantie P genoemd)
NVMO	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
OND	ondansetron
PALO	palonosetron
RCT	randomized controlled trial
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
SAE	serious adverse event
SMC	Scottish Medicines Consortium
SmPC	Summary of Product Characteristics
TEAE's	treatment-emergent adverse events
VAS	visual analogue scale
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
ZiNL	Zorginstituut Nederland

5 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Een 5-HT₃-(serotonine)receptorantagonist is het standaardmiddel voor de behandeling van misselijkheid en braken tijdens matig tot hoog emetogene chemotherapie, in combinatie met dexamethason en eventueel een neurokinine-1-receptorantagonist. Bij weinig of nauwelijks emetogene chemotherapie komt metoclopramide in aanmerking.

5.2 Nieuw advies

Netupitant/palonosetron is een vaste combinatie van de neurokinine-1-receptorantagonist netupitant en de 5HT₃-antagonist palonosetron. Een 5-HT₃-(serotonine)receptorantagonist is het standaardmiddel voor de behandeling van misselijkheid en braken tijdens matig tot hoog emetogene chemotherapie, in combinatie met dexamethason. Bij hoog emetogene chemotherapie, inclusief op A/C gebaseerde chemotherapie, komt toevoeging van een neurokinine-1-receptorantagonist in aanmerking. Bij weinig of nauwelijks emetogene chemotherapie komt metoclopramide in aanmerking.

6 Literatuur

- 1 Farmacotherapeutisch kompas. Achtergrondinformatie over middelen bij misselijkheid en braken. Zorginstituut Nederland. www.farmacotherapeutischkompas.nl. Geraadpleegd: 11-04-2016.
- 2 Hilarius DL, Kloeg PH, van der Wall E, et al. Misselijkheid en braken na chemotherapie in de dagelijkse praktijk: uitkomstenonderzoek in negen algemene ziekenhuizen. *PW Wetenschappelijk Platform* 2012;6:a1231.
- 3 Fernandez-Ortega P, Caloto MT, Chirveches E, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in clinical practice: impact on patients' quality of life. *Supp Care Cancer* 2012;20:3141-48.
- 4 Haiderali A, Menditto L, Good M, et al. Impact on daily functioning and indirect/direct costs associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in a U.S. population. *Supp Care Cancer* 2011;19:843-51.
- 5 Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *NEJM* 2008;358:2482-94.
- 6 Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, et al. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol* 2006;24:4472-78.
- 7 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* 2010; 21 suppl 5; 232-43.
- 8 Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4189-98.
- 9 Misselijkheid en braken. Landelijke richtlijn, Versie: 4.0. Integraal Kankercentrum Nederland. Datum Goedkeuring: 16-06-2014.
- 10 Samenvatting van de Productkenmerken. Akynzeo 300 mg/0,5 mg harde capsules. EMA, 2015.
- 11 CHMP. Guideline on non-clinical and clinical development of medicinal products for the prevention of nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy. London, 14 December 2006. Doc. Ref. CPMP/EWP/4937/03
- 12 CHMP assessment report Akynzeo (netupitant/palonosetron). EMA/236963/2015. 26 March 2015.
- 13 Samenvatting van de Productkenmerken. Emend 1x/125 mg; 2x/80 mg harde capsules. EMA, 2015.
- 14 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 dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol* 2014;25:1340-6.
- 15 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* 2014;25:1328-33.
- 16 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* 2014;25:1333-9.
- 17 Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin—the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:4112-9.
 - 18 Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003;97:3090-8.
 - 19 Samenvatting van de Productkenmerken. Ondansetron Injectie Mylan 2 mg/ml, oplossing voor injectie. CBG-MEB, januari 2016.
 - 20 Karthaus M, Tibor C, Lorusso V, et al. Efficacy and safety of oral palonosetron compared with IV palonosetron administered with dexamethasone for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients with solid tumors receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Support Care Cancer* 2015;23(10):2917-23.
 - 21 Samenvatting van de Productkenmerken. Aloxi® 250 microgram oplossing voor injectie/ Aloxi® 500 microgram zachte capsules. EMA, april 2015.
 - 22 CBG-MEB Geneesmiddeleninformatiebank: Zofran®. Geraadpleegd: 10-04-2016.
 - 23 Samenvatting van de Productkenmerken. Ondansetron 8 PCH, filmomhulde tabletten 8 mg. CBG-MEB, januari 2014.
 - 24 Schwartzberg LS, Rugo HS, Aapro MS. New and emerging therapeutic options for the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin Adv Hematol Oncol* 2015 Mar;13(3Suppl): 3-13.
 - 25 Reddy GK, Gralla RJ, Hesketh PJ. Novel neurokinin-1 antagonists as antiemetics for the treatment of chemotherapy-induced emesis. *Support Cancer Ther* 2006 Apr 1;3(3): 140-2.
 - 26 Hesketh PJ, Bohlke K et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. *JCO* Feb 1, 2016;381-386; DOI:10.1200/JCO.2015.64.3635.
 - 27 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 336: Netupitant/Palonosetron – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB. Version: 1.0. 12.11.2015.
 - 28 Scottish Medicines Consortium. Netupitant/palonosetron 300mg/0.5mg, hard capsule (Akynzeo®). SMC No. (1109/15). 4 December 2015.
 - 29 National Institute for Health and Care Excellence. Prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting in adults: netupitant/palonosetron. Evidence summary: new medicine. 1 March 2016. www.nice.org.uk/guidance/esnm69.
 - 30 GIP databank: Aantal gebruikers 2010-2014 voor ATC-code A04AA: Serotonine-antagonisten. Geraadpleegd: 16-10-2016.
 - 31 Shi Q, Li W et al. Prevention of cisplatin-based chemotherapy-induced delayed nausea and vomiting using triple antiemetic regimens: a mixed treatment comparison. *Oncotarget* 2016 Apr 26;7(17):24402-14. doi: 10.18632/oncotarget.8255.
 - 32 Warr DG, Hesketh PJ et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin*

- Oncol. 2005 Apr 20;23(12):2822-30.
- 33 CBG-MEB Geneesmiddeleninformatiebank: Ondansetron Sandoz 8®. Geraadpleegd 20 oktober 2016.
- 34 CBG nieuws: <https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2012/08/13/dhpc-zofran>. Geraadpleegd op 21 oktober 2016.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Hesketh, 2014 ¹⁴	Fase 2 gerandomiseerde, dubbelblinde parallelgroep dose-finding studie Enkelvoudige cyclus <i>NETU 07-07</i> (A2)	694	Solide tumoren; ≥18 jaar; chemo-naïef; behandeld met single cycle HEC (cisplatin); KPS≥70%	PALO po (n=136) NEPA 100/0,5 (n=135) NEPA 200/0,5 (n=142) NEPA 300/0,5 (n=143) APR+OND (n=138)	Primair: CR overall (0-120 hr) Secundair: CR acute (0-24 hr); CR delayed (25-120 hr); emesis; nausea; complete protection; safety	
Aapro, 2014 ¹⁵	Fase 3 gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde parallelgroep-studie Enkel- en meervoudige cycli <i>NETU 08-18</i> (A2)	1455	Solide tumoren; ≥18 jaar; chemo-naïef; behandeld met single & multiple A/C MEC; ECOG 0-2.	PALO po (n=726) NEPA 300/0,5 (n=729)	Primair: CR delayed (25-120 hr) Secundair: CR acute (0-24 hr); CR overall (0-120 hr); emesis; nausea; complete protection; safety	

Warr, 2005 ³²	Fase 3 gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy, gecontroleerde, parallelgroep-studie, Enkel- en meervoudige cycli (A2)	866	Solide tumoren; ≥18 jaar; emetogene chemo-naief; behandeld met single A/C MEC.	OND (n=428) APR+OND (n=438)	Primair: CR overall (0-120 uur) Secundair: CR acute (0-24 uur); CR delayed (25-120 uur); emesis; tijd tot overgeven; geen gebruik van proportie patiënten dat <i>rescue</i> therapie gebruikt; nausea; proportie patiënten met minimale of geen impact van misselijkheid op het dagelijks leven; safety;	
Gralla, 2014 ¹⁶	Fase 3 gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde parallelgroep-studie, Meervoudige cycli <i>NETU 10-29</i> (A2)	413	Maligne tumoren; ≥18 jaar; chemo-naief; behandeld met single & multiple cycle HEC of MEC; ECOG 0-2.	NEPA 300/0,5 (n=309) APR+PALO (n=104)	Primair: Safety (TEAE's) Secundair: CR (acute, delayed & overall); nausea	
NEPA=netupitant+palonosetron; PALO=palonosetron; APR=aprepitant; OND=ondansetron; HEC=highly emetogenic chemotherapy; MEC=moderately emetogenic chemotherapy; A/C=anthracycline-cyclophosphamide; KPS=Karnofsky Performance Scale; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group						

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Hesketh, 2003 ¹⁷	Fase 3 registratiestudies P052 van aprepitant + 5HT3-antagonist. Meegenomen in <i>mixed treatment comparison</i> van Shi (2016) ³¹
Poli-Bigelli, 2003 ¹⁸	Fase 3 registratiestudies P054 van aprepitant + 5HT3-antagonist. Meegenomen in <i>mixed treatment comparison</i> van Shi (2016) ³¹
Schwartzberg, 2015 ²⁴	Overzichtsartikel
Reddy, 2006 ²⁵	Overzichtsartikel

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen, standaarden en overige bronnen

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2015	Samenvatting van de productkenmerken netupitant/palonosetron (Akynzeo®). ¹⁰
EMA / CBG	2015	European Public Assessment Report (EPAR) netupitant/palonosetron (Akynzeo®). ¹²
Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)	2014	Landelijke richtlijn misselijkheid en braken. Versie 4.0. ⁹
MASCC/ESMO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer/European Society for Medical Oncology)	2010	Guideline update for ASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. ⁷
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	2011	Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. ⁸
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	2016	American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. ²⁶
Zorginstituut Nederland	2016	Farmacotherapeutisch Kompas – middelen bij misselijkheid en braken. ¹
Scottish Medicines Consortium (SMC)	2015	Netupitant/palonosetron 300mg/0.5mg, hard capsule (Akynzeo®). SMC No. (1109/15). ²⁸
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2016	Prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting in adults: netupitant/palonosetron. Evidence summary: new medicine. ²⁹
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2015	Netupitant/Palonosetron – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB. IQWiG-Berichte – Nr. 336. Version 1.0. ²⁷



Zorginstituut Nederland

Budget Impact Analyse
netupitant/palonosteron (Akynzeo®) bij de
behandeling van braken als gevolg van
chemotherapie

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 31 oktober 2016
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2015141791
Volgnummer	2015143530
Contactpersoon	mevr. drs. J.E. de Boer, arts, secretaris WAR CG +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	P. Makai PhD C. Sweegers PhD
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—8
2.4	Aannames—9
3	Budget Impact Analyse—11
4	Conclusie—13
5	Referenties—15

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als netupitant/palonosetron (NEPA, Akynzeo®) ter preventie van braken/misselijkheid wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met Akynzeo® in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling, mogelijke substitutie van de huidige behandeling, en marktpenetratie.

1.1 Geregistreerde indicatie

Netupitant/palonosetron (Akynzeo®) is geregistreerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- de preventie van acute en vertraagde misselijkheid en braken na sterk emetogene chemotherapie op basis van cisplatine bij kanker;
- de preventie van acute en vertraagde misselijkheid en braken na matig emetogene chemotherapie bij kanker.¹

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Netupitant/palonosetron is een combinatiepreparaat van de NK-1-antagonist netupitant en de 5-HT₃-antagonist palonosetron.

De Nederlandse IKNL-richtlijn 'Misselijkheid en Braken' (2015),² de Europese MASCC/ESMO (2010)³ en de Amerikaanse ASCO-richtlijnen (2011)⁴ adviseren een 5-HT₃-antagonist toe te voegen aan corticosteroiden bij matig tot hoog emetogene chemotherapie. Toevoeging van een NK-1-antagonist aan de 5-HT₃-antagonist is volgens deze richtlijnen beperkt tot gebruik ter preventie van acute en vertraagde misselijkheid/braken bij hoog emetogene chemotherapie. In dat geval worden de 5-HT₃-antagonist en de NK-1-antagonist (elk als enkelvoudig preparaat) gecombineerd met dexamethason (een corticosteroid).²

De combinatie van een anthracycline met cyclofosfamide (A/C) geeft een bijzonder grote kans op chemotherapie geïnduceerde misselijkheid/braken en wordt tegenwoordig ook als hoog emetogeen beschouwd.⁵ Volgens de meest recente standaarden wordt daarom bij op A/C gebaseerde chemotherapie een NK-1-antagonist aan de 5-HT₃-antagonist plus corticosteroid toegevoegd.^{2,3,4}

Zorginstituut Nederland is tot de conclusie gekomen dat voor de preventie van misselijkheid/braken na hoog emetogene chemotherapie (HEC) en op A/C gebaseerde hoog-emetogene chemotherapie NEPA een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van aprepitant + 5-HT₃-antagonist.

Bij matig emetogene chemotherapie is er geen plaats voor toevoeging van een NK-1-antagonist aan een 5-HT₃-antagonist, en dus ook niet voor NEPA.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Volgens de DIS database werden in 2013 meer dan 67.000 van de patiënten met kanker behandeld met chemotherapie.⁶ Hieronder vallen ook patiënten die met *matig* of een *weinig of niet* emetogene chemotherapie behandeld werden. Uitgaan van alle patiënten die chemotherapie ontvangen geeft een overschatting van de populatie die NEPA zal gaan gebruiken. Alleen de patiënten met een hoog emetogene chemotherapie komen in aanmerking voor NEPA.

Om inzicht te krijgen in deze potentiële patiëntpopulatie kan gekeken worden naar het huidige gebruik van aprepitant. NEPA zal namelijk een gelijke plek in het behandelalgoritme innemen als de combinatie van aprepitant met een 5-HT₃-antagonist. De GIP databank geeft inzicht in het aantal aprepitant gebruikers.⁷ In 2014 zijn volgens de GIP databank 13.003 patiënten behandeld met aprepitant. Het aantal patiënten dat met aprepitant wordt behandeld is sinds 2012 redelijk stabiel, met gemiddeld een jaarlijkse groei van ongeveer 0,5%. Uit gegevens van de GIP databank blijkt verder dat in 2014, 68% van de patiënten aprepitant in combinatie met ondansetron of granisetron (5-HT₃-antagonisten) gebruikte.

Tabel 1 geeft een minimale en een maximale schatting van het aantal patiënten met misselijkheid en braken als gevolg van hoog emetogene chemotherapie (inclusief op A/C gebaseerde chemotherapie) dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met NEPA, onder de assumptie van een jaarlijkse groei van 0,5%. Bij de maximale schatting is uitgegaan van het totaal aantal patiënten dat met aprepitant wordt behandeld. Bij de minimale schatting is uitgegaan van het aantal patiënten dat aprepitant in combinatie met ondansetron of granisetron gebruikt (68% van het maximale scenario).

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met misselijkheid en braken als gevolg van hoog emetogene chemotherapie dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met netupitant/palonosteron

	2016	2017	2018
Minimaal scenario			
Totaal aantal aprepitant/ondansetron, en aprepitant/granisetron gebruikers (GIP)	8.930	8.975	9.020
Maximaal scenario			
Totaal aantal aprepitant gebruikers (GIP)	13.133	13.199	13.265

Marktpenetratie

Omdat het Zorginstituut heeft geoordeeld dat NEPA een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de enkelvoudige preparaten aprepitant plus ondansetron en aprepitant plus granisetron, is de verwachting dat NEPA uiteindelijk 50% van deze markt zal overnemen. Het Zorginstituut gaat hier uit van een oplopende marktpenetratie van 15%, 30% en 50% in de eerste 3 jaar na marktintroduktie.

Indicatie-uitbreiding

Het Zorginstituut concludeert in het farmacotherapeutisch rapport dat er geen plaats is voor NEPA bij matig emetogene chemotherapie, terwijl NEPA wel voor deze indicatie geregistreerd is. De kans dat NEPA ook bij matig emetogene chemotherapie wordt ingezet is echter laag, aangezien verschillende richtlijnen, inclusief de Nederlandse IKNL-richtlijn,² aangeven dat er geen plaats is voor toevoeging van een NK-1-antagonist ter preventie van misselijkheid/braken bij matig emetogene chemotherapie.

2.2

Substitutie

De verwachting is dat er substitutie zal plaatsvinden van de enkelvoudige preparaten aprepitant plus ondansetron en aprepitant plus granisetron. Deze middelen zijn alle drie opgenomen in het GVS. Ondansetron en granisetron zijn beiden verkrijgbaar in verschillende doseringen en met verschillende toedieningsvormen. Ook zijn er verschillende fabrikanten die deze geneesmiddelen produceren. Dit maakt het lastig om een goede inschatting te maken van de kosten die gesubstitueerd worden. Het Zorginstituut heeft er daarom voor gekozen (in navolging van de berekening van de aanvrager) om een minimale schatting te maken van de substitutiekosten. Dit houdt in dat er in deze budget impact analyse gerekend wordt met de goedkoopst beschikbare combinatie van aprepitant plus een 5-HT₃-antagonist. Er zal daarom gerekend worden met ondansetron, omdat deze kosten lager liggen dan die van de andere 5-HT₃-antagonist: granisetron.

Deze berekening zal daarom dus een inschatting maken van de minimaal te substitueren kosten door introductie van NEPA. Hoogstwaarschijnlijk zal de werkelijke substitutie groter zijn omdat er ook middelen worden gebruikt die een stuk duurder zijn dan de prijs voor ondansetron die hier wordt aangehouden.

Mogelijk is er ook substitutie vanuit de medisch specialistische zorg met de NK-1-antagonist fosaprepitant en de 5-HT₃-antagonist palonosetron. Het Zorginstituut zal in deze budget impact analyse echter alleen rekening houden met substitutie binnen het farmaciebudget.

2.3

Kosten per patiënt per jaar

De dosering van aprepitant bij een chemotherapiekuur van drie dagen is 1 tablet van 125 mg op dag 1 en 1 tablet van 80 mg op dag 2 en 3.⁸ De dosering van ondansetron is 16 mg per dag, gedurende maximaal 5 dagen.² Op dag 1 kan eventueel 24 mg ondansetron gegeven worden.⁹ De dosering van NEPA is één capsule van 300 mg/0,5 mg, ongeveer één uur vóór de aanvang van elke cyclus chemotherapie.

Zoals hierboven aangegeven zal er substitutie berekend worden van aprepitant plus ondansetron. Voor ondansetron wordt de laagst beschikbare apotheekinkoopprijs aangehouden.

Tabel 2 geeft een overzicht van de kosten per patiënt voor de toepassing van NEPA en de combinatie van aprepitant plus ondansetron bij de preventie van misselijkheid/braken na hoog emetogene (inclusief op A/C gebaseerde) chemotherapie.

In deze tabel zijn ook de totale kosten per patiënt per jaar opgenomen. Bij deze berekening is uitgegaan van een gemiddeld aantal chemotherapiekuuren van 3,24 per jaar. Dit getal is gebaseerd op gegevens uit de GIP databank omtrent het gebruik van aprepitant. Door het totaal aantal DDD's van aprepitant (126.350) te

delen door het totaal aantal gebruikers van aprepitant (13.003), en dit getal vervolgens door 3 te delen (een aprepitant-kuur duurt 3 dagen) valt af te leiden dat patiënten ongeveer 3,24 kuren per jaar gebruiken.

Tabel 2: Kosten per patiënt voor de toepassing van NEPA en de combinatie van aprepitant plus ondansetron bij de preventie van misselijkheid en braken na hoog emetogene (inclusief op A/C gebaseerde) chemotherapie

	NEPA	Aprepitant	Ondansetron
Apotheekinkoopprijs	€62,25 per verpakking (1 capsule, 300 mg netupitant/0,5 mg palonosetron)	€61,28 per verpakking (1*125 mg+2*80 mg)	€0,08 / tablet van 8 mg
Apotheekinkoopprijs per chemotherapiekuur	€62,25	€61,28	€0,80 (16 mg per dag, 5 dagen)
Kosten per middel per patiënt per jaar	€201,63	€198,49	€2,59
Totale behandelkosten per patiënt per jaar	<u>NEPA</u> €201,63		<u>APR+OND</u> €201,08

APR: aprepitant; **NEPA:** netupitant/palonosetron; **OND:** ondansetron

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Een oplopende marktpenetratie in de eerste 3 jaar na marktintroductie: 15%, 30% en 50%
- 100% therapietrouw
- De DDD's in GIP geven een goede schatting van het aantal chemotherapiekuuren per patiënt per jaar
- Tropisetron, palonosetron en fosaprepitant worden niet gesubstitueerd

3 Budget Impact Analyse

In tabel 3 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer NEPA aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd ter preventie van misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie. Mogelijke kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3: Raming van de totale meerkosten van de toevoeging van netupitant/palonosteron aan het behandelarsenaal ter preventie van misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie

Jaar	Markt- penetratie NEPA	Aantal patiënten NEPA	Totale kosten/ jaar NEPA	Besparing door substitutie	
				Totale kosten/jaar aprepitant + ondansetron	Totale meerkosten per jaar
Minimaal scenario					
2016	15%	1.340	€270.080	€269.342	€738
2017	30%	2.693	€542.882	€541.399	€1.483
2018	50%	4.510	€909.340	€906.857	€2.483
Maximaal scenario					
2016	15%	1.970	€397.196	€396.111	€1.085
2017	30%	2.693	€798.384	€796.204	€2.180
2018	50%	6.633	€1.337.294	€1.333.642	€3.652

De overige financiële consequenties op het compleet budgettair kader zorg (BKZ) voor elk van de komende drie jaren door de toepassing van het geneesmiddel zijn niet berekend. De verwachting is dat opname van NEPA tot een kleine besparing op het overige BKZ leidt. Dit komt door het verschil in uitgiftekosten, in de oude situatie waren twee uitgiftes nodig, in de nieuwe situatie is één uitgifte nodig. De kosten van een eerste uitgifte zijn €12 en bij elke volgende uitgifte €6.

4 Conclusie

Rekening houdend met tussen de 4.510 en 6.633 potentiële patiënten en een marktpenetratie van 50%, zal opname op lijst 1B van het GVS van netupitant/palonosteron (Akynzeo®) bij braken als gevolg van chemotherapie gepaard gaan met totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget van tussen de €2.483 en €3.652.

Hierbij moet opgemerkt worden dat de kans groot is dat NEPO eerder tot besparingen dan meerkosten zal leiden. Dit komt doordat er bij de berekening van substitutie rekening is gehouden met de kosten van de goedkoopste 5-HT₃-antagonist. In de praktijk worden echter ook duurdere alternatieven gebruikt.

5 Referenties

- 1 SmPC netupitant/palonosteron (Akynzeo®)
- 2 Integraal kankercentrum Nederland. Misselijkheid en Braken. Landelijk richtlijn, versie 4.0.
- 3 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* 2010; 21 suppl 5; 232-43.
- 4 Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4189-98.
- 5 Farmacotherapeutisch kompas. Achtergrondinformatie over middelen bij misselijkheid en braken. Zorginstituut Nederland. www.farmacotherapeutischkompas.nl. Geraadpleegd: 11-04-2016.
- 6 DIS / NZa / Zorginstituut Nederland
- 7 Zorginstituut Nederland. Genees- en hulpmiddelen Informatie Project.
- 8 SmPC aprepritant
- 9 SmPC ondansetron



**Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op
23 mei 2016
35e e vergadering van de werkcommissie Geneesmiddelen**

Agendapunt 6

Netupitant/palonosetron (Akynzeo®), 1B

FT

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Netupitant/palonosetron (AkynzeoR) is een combinatiegeneesmiddel waarin de NK-1-antagonist netupitant en de 5HT3-antagonist palonosetron in een oraal preparaat zijn samengevoegd (NEPA 300 mg/0,5 mg). Het geneesmiddel is geregistreerd voor preventie van misselijkheid en braken bij volwassenen ten gevolge van hoog en matig emetogene chemotherapie bij kanker. Voor netupitant/palonosetron wordt plaatsing op bijlage 1B van de regeling zorgverzekering (Rzv) aangevraagd. De aanvrager claimt een gelijke therapeutische waarde voor netupitant/palonosetron, ter preventie van acute en vertraagde misselijkheid en braken na sterk emetogene chemotherapie o.b.v. cisplatine of na matig emetogene chemotherapie bij kanker, ten opzichte van aprepitant+5HT3-antagonist (als enkelvoudige preparaten). Palonosetron en netupitant zijn beide niet als enkelvoudige geneesmiddelen opgenomen in het GVS. Daardoor is AkynzeoR niet clusterbaar met andere in het GVS opgenomen geneesmiddelen en is opname op bijlage 1B aangevraagd.

FT

Discussie

Een vraag van het Zorginstituut is of de orale toedieningsvorm een probleem is. De eerste referent antwoordt dat dit in de praktijk geen probleem is. Indien orale toediening vanwege misselijkheid of braken onmogelijk is dient gewacht te worden met chemotherapie. Voor de beoordeling is gebruik gemaakt van drie studies. De referent geeft zijn commentaar bij deze studies. Bij de NETU 07-07 studie is de vergelijkende arm met aprepitant+5HT3-antagonist niet geschikt voor een vergelijking om een statistisch onderbouwde uitspraak te kunnen doen. Hierdoor is er alleen een vergelijking van het combinatiepreparaat met palonosetron. Bij de studie NETU 08-18 is het resultaat gebaseerd op toepassing van NEPA gedurende een kuur chemotherapie. In hoeverre houdt dit resultaat stand na meerdere kuren? De NETU 10-29 is opgezet en uitgevoerd als veiligheidsstudie, en niet als effectiviteitsstudie bij patiënten die behandeld worden met meerdere cycli HEC of MEC. Een exploratieve controle-arm, behandeld met APR/PALO, is meegenomen. Deze studie was niet gepowerd om een vergelijkende analyse voor effectiviteit te kunnen uitvoeren tussen NEPA en APR/PALO. Deze studie kan daarom buiten beschouwing worden gelaten. De referent geeft aan dat op basis van de twee beschikbare studies geen oordeel kan worden gegeven over toepassing van NEPA bij hoog-emetogene chemotherapie. In de vergelijkende arm hebben patiënten alleen een 5HT3-antagonist gekregen, geen NK1-antagonist, terwijl dit volgens 5 de richtlijnen wel hoort. De vergelijkende arm is daardoor onderbehandeld. Op basis hiervan is de referent van mening dat het concept oordeel van de WAR een therapeutische minderwaarde moet zijn: door het ontbreken van een goed opgezette vergelijkende arm is er onvoldoende bewijs voor een uitspraak over toepassing van NEPA bij hoog-emetogene chemotherapie. De tweede referent doet de suggestie dat in het rapport duidelijker omschreven moet worden dat de NETU 07-07 studie 'dose finding study' is. De tweede referent deelt de mening van de eerste referent dat het niet duidelijk is waarom in de NETU 07-07 studie de vergelijkende arm onjuist is opgezet. Hier wordt geen verklaring voor gegeven. De vergelijking moet gemaakt kunnen worden bij hoog emetogene chemotherapie. In het rapport moet de beschrijving van de NETU 08-18 studie worden aangepast. Chemotherapie bestaande uit cyclofosfamide (500 - 1500 mg/m²) in combinatie met doxorubicine wordt volgens recente richtlijnen altijd als hoog emetogeen beschouwd. Verder is deze referent van mening dat bij de veiligheid de CYP3A4 interacties nader omschreven moeten worden. Het Zorginstituut geeft met betrekking tot de studie NETU 07-07 aan dat deze studie is

opgezet om de effecten van NEPA en de effecten van palonosetron (PALO) bij HEC te kunnen vergelijken. De 5HT3-antagonist palonosetron wordt intramuraal wel toegepast (iv), maar is niet opgenomen in het GVS. Dit staat ook in het FT-rapport.

Een ander WAR-lid is niet van mening dat het concept oordeel therapeutische minderwaarde zou moeten zijn met als argument dat het een semi-indirecte vergelijking betreft, waarbij de 25 uitspraak voor beide combinaties (NEPA en APR/OND) geldt.

Het voorstel van de WAR is dat aan de fabrikant aanvullende vragen worden gesteld over waarom de APR/OND studie-arm van NETU 07-07 niet zodanig is opgezet dat een statistisch significante uitspraak over non-inferiority mogelijk was.

Een referent vindt de grenzen die gehanteerd worden bij de categorie bij tabel 1 (Behandelschema's voor standaardbehandeling per emetogene risico categorie) discutabel.

De eerste referent geeft aan dat in de praktijk hier flexibeler mee wordt omgegaan en dat er ook patiëntafhankelijke factoren meegenomen worden.

FT

Advies van de WAR aan ZIN

Het concept advies van de WAR aan het Zorginstituut luidt dat het combinatiepreparaat NEPA voor de preventie van acute en vertraagde misselijkheid en braken na hoog emetogene chemotherapie, inclusief op A/C gebaseerde hoog emetogene therapie, een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van behandeling met APR + 5-HT3 vanwege onvoldoende gegevens. Aan de fabrikant wordt gevraagd of zij een betere indirecte vergelijking kunnen maken voor de ondansetron en aprepitant arm.

BIA

Inleiding

FE-vrijstelling is toegekend omdat het middel budgetneutraal is. Bij de BIA worden twee scenario's gepresenteerd, een scenario op basis van daadwerkelijk gebruik van anti-emetica in het verleden, en een extreem scenario waarbij NEPA bij alle vormen van chemotherapie wordt ingezet. Op basis van de schattingen zijn de kosten van NEPA volgens de resultaten van het eerste scenario € 2 miljoen, en volgens de resultaten van het extreme scenario € 5 miljoen. Uitgaande van de huidige medicijnprijzen is een kleine besparing van € 29.000 te verwachten op basis van het eerste scenario en een besparing van € 162.000 op basis van het extreme scenario.

BIA

Discussie

De eerste referent heeft niet de middelen bekeken die binnenkort 'uit patent' gaan, maar stelt voor dat het Zorginstituut dit uitzoekt en als nodig meeneemt in de BIA. Verder stelt de referent voor om bij het extreem scenario een schatting te maken van hoeveel chemotherapieën hoog emetogeen zijn. Een ander WAR lid merkt op dat dit onmogelijk is. De tweede referent geeft aan dat in de BIA staat dat volgens de iKNL richtlijn 'Misselijkheid en braken' 31% last heeft van misselijkheid. Dit is op basis van alle chemotherapieën. In het FT-rapport staat dat gedurende de eerste behandeling door 39% van de deelnemers acute misselijkheid wordt gerapporteerd en door 68% vertraagde misselijkheid. Het Zorginstituut zoekt uit waar dit verschil in zit.

BIA

Advies van de WAR aan ZIN

Het concept advies van de WAR aan het Zorginstituut is om netupitant/5 palonosetron voor preventie van misselijkheid en braken bij volwassenen ten gevolge van hoog emetogene chemotherapie NIET op te nemen in het GVS



**Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op
31 oktober 2016
40^e vergadering van de werkcommissie Geneesmiddelen**

Agendapunt 4

Netupitant/palonosetron (Akynzeo®), 1B

FT

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking van netupitant/palonosetron (NEPA). Op advies van de WAR is aan de fabrikant gevraagd of zij een betere indirecte vergelijking kunnen maken voor de ondansetron (OND) plus aprepitant (APR)-arm. Het Zorginstituut heeft de door de fabrikant aangeleverde studies beoordeeld en het concept FT-rapport hierop aangepast. Voor de vergelijking van NEPA met APR/OND bij hoog emetogene op cisplatine-gebaseerde chemotherapie is gebruik gemaakt van een mixed treatment comparison. In deze netwerk meta-analyse is onder andere studie NETU 07-07 meegenomen. De mixed treatment comparison toont aan dat er geen significante verschillen zijn in effectiviteit tussen NEPA en APR/OND.

Voor de vergelijking van NEPA met APR/OND bij op A/C gebaseerde hoog emetogene chemotherapie (HEC) is studie NETU 08-18 (NEPA vs. palonosetron (PALO)) indirect vergeleken met de studie van Warr (2005) (APR/OND vs. OND). Door de verschillende controle-armen (PALO vs. OND) is het lastig om een indirecte vergelijking te maken. Het is niet duidelijk of de verschillen in respons in de controle-armen worden veroorzaakt doordat PALO superieur is aan OND of door verschillen in onderzoekopzet. Ditzelfde geldt voor de numeriek hogere responspercentages in de NEPA-arm vs. de APR/OND-arm. Er is daarom niet met voldoende zekerheid te zeggen dat NEPA effectiever is dan APR/OND. Hier zijn direct vergelijkende studies voor nodig. Tegelijkertijd zijn er geen aanwijzingen dat NEPA minder effectief is dan APR/OND.

FT

Discussie

De eerste referent kan zich vinden in de indirecte vergelijkingen die zijn gemaakt. Tevens is de referent het eens met de concept conclusie m.b.t. de therapeutische waarde.

De referent stelt voor om in de eindconclusie op te nemen dat netupitant en aprepitant de blootstelling aan gelijktijdig toegediende chemotherapeutica zoals docetaxel en cyclofosfamide kunnen verhogen.

De tweede referent onderschrijft de mening van de eerste referent. Met betrekking tot het FT-rapport heeft de tweede referent de volgende suggesties:

- Om bij de bespreking van de studies bij NEPA ook dexamethason toe te voegen zoals ook bij de andere studies gebeurt.
- Bij de paragraaf over de ongunstige effecten staat dat de meest frequent gerapporteerde SAE bij behandeling met NEPA febriële neutropenie (1,5%) was. Bij APR/5-HT3 was dit anemie (2,9%). De referent geeft aan dat dit geen ongunstige effecten van het middel als zodanig zijn, maar van de chemotherapie. De referent stelt voor om de ongunstige effecten die voornamelijk gerelateerd zijn aan de toxiciteit van de chemotherapie te verwijderen uit Tabel 3.

Concept-brieven

Vifor Pharma Nederland

Het is niet duidelijk wie de indirecte vergelijking heeft gemaakt. Het voorstel is om dit duidelijker in de brief naar voren te laten komen.

VAGZ

Het voorstel is om de vierde alinea over de gelijke therapeutische waarde en het opnemen van het middel in het GVS op bijlage 1B te vervangen door de alinea uit de brief van Vifor Pharma Nederland waar dit wel helder wordt verwoord.

BIA

Een WAR-lid merkt op dat in de BIA nog uitgegaan wordt van toepassing van NEPA bij matig emetogene chemotherapie (MEC). In de BIA wordt aangepast dat alleen mensen met HEC (inclusief op A/C-gebaseerde chemotherapie) voor NEPA in aanmerking komen.

FT

Advies van de WAR aan ZIN

De conclusie van de WAR aan het Zorginstituut luidt dat netupitant/palonosetron voor de preventie van misselijkheid en braken na hoog emetogene chemotherapie, inclusief op A/C gebaseerde hoog emetogene therapie, een therapeutisch gelijke waarde heeft ten opzichte van behandeling met APR+5-HT₃.