

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rolapitant

Vom 17. November 2017

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	1
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	2
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Rolapitant (Varuby®) gemäß Fachinformation.....	2
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4	Therapiekosten	10
3.	Bürokratiekosten	27
4.	Verfahrensablauf	27

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,

3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Rolapitant ist der 1. Juni 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 1. Juni 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2017 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Rolapitant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Rolapitant nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Rolapitant (Varuby®) gemäß Fachinformation

Die Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch oder mäßig emetogenen antineoplastischen Chemotherapie bei Erwachsenen.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Patienten mit einer hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie

Für Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Dreifachkombination aus Serotonin-Antagonist (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + Neurokinin-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant oder Fosaprepitant) + Dexamethason. Die Anwendung der Dreifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie. An den Tagen 2 – 4 wird die Prävention mit Dexamethason, an den Tagen 2 – 3 zusätzlich mit Aprepitant (falls Aprepitant an Tag 1; entfällt für Fosaprepitant an Tag 1) fortgeführt.

b) Patienten mit einer mäßig emetogenen antineoplastischen Chemotherapie

Für Patienten mit mäßig emetogener Chemotherapie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Zweifachkombination aus Serotonin-Antagonist (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + Dexamethason. Die Anwendung der Zweifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie. Nach Tag 1 wird die Prävention entweder mit dem Serotonin-Antagonisten (außer Palonosetron), ggf. in Kombination mit Dexamethason, oder mit Dexamethason mono fortgeführt. Die Angaben der jeweiligen Fachinformation, insbesondere zur Dauer der Anwendung, sind zu beachten.

Zur Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei einer Chemotherapie mit Carboplatin ist in der Regel eine Dreifachkombination zu Tag 1 angezeigt. An den Tagen 2 – 4 wird die Prävention mit Dexamethason, oder an den Tagen 2 – 3 mit Aprepitant (falls Aprepitant an Tag 1), fortgeführt.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen im Rahmen hoch oder mäßig emetogener Chemotherapie zur Krebsbehandlung bei Erwachsenen stehen die Serotonin-Antagonisten Ondansetron, Granisetron, Tropisetron und Palonosetron, die Prokinetika Metoclopramid, Domperidon und Alizaprid, die Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten Aprepitant, Fosaprepitant und Netupitant und die Corticosteroide Betamethason, Dexamethason, Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison zur

Verfügung. Netupitant ist ausschließlich in einer Fixkombination mit Palonosetron zugelassen.

- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet liegt ein Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 4. Februar 2016 für die Wirkstoffkombination Netupitant/Palonosetron vor. Diese ist neben der Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen auch zur Prävention akuter Übelkeit und Erbrechen zugelassen. Im Ergebnis wurde weder für Patienten mit mäßig emetogener noch für Patienten mit stark emetogener Chemotherapie ein Zusatznutzen festgestellt.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen ist die Unterscheidung zwischen hoch emetogener Chemotherapie und mäßig emetogener Chemotherapie bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen. In Abhängigkeit vom emetogenen Potenzial der vorliegenden Chemotherapie wird die Prävention mit unterschiedlichen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen durchgeführt. Es ist festzustellen, dass eine Anthrazyklin/Cyclophosphamid-haltige Chemotherapie in den aktuellen Leitlinien mittlerweile als hoch emetogen eingestuft wird.

Der vorliegenden Evidenz und den Leitlinienempfehlungen entsprechend, stellt die Dreifach-Kombination aus Serotonin-Antagonist, Neurokinin-1-Rezeptorantagonist und Dexamethason den Therapiestandard bei hoch emetogener Chemotherapie dar. Darüber hinaus basiert die Zulassung der Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten – Aprepitant, Fosaprepitant und Netupitant – auf der Dreifachkombination. Hinsichtlich der verschiedenen, laut Zulassungsstatus in Betracht kommenden Serotonin-Antagonisten – Ondansetron, Granisetron, Tropisetron und Palonosetron – lässt sich keine Über- bzw. Unterlegenheit eines bestimmten Wirkstoffes feststellen, weshalb diese gleichrangige Alternativen darstellen. Ebenso verhält es sich bei den in Betracht kommenden Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten Aprepitant und Fosaprepitant. Für den Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten Netupitant in Kombination mit Palonosetron wurde im Beschluss nach § 35a vom 4. Februar 2016 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Zudem kann aufgrund der kurzen Marktverfügbarkeit der Stellenwert dieser Therapieoption nicht abschließend beurteilt werden. Daher kann Netupitant nicht als gleichermaßen zweckmäßige Option bei den Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten berücksichtigt werden.

Da sich in der klinischen Praxis die Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen nicht trennen lässt, wird hier die Prävention sowohl an Tag 1 des Chemotherapie-Zyklus als auch an den folgenden Tagen als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Fortführung der Prävention ist über Tag 1 hinaus angezeigt. Hierfür kommt sowohl aufgrund der vorliegenden Evidenz als auch aufgrund der Zulassung zusätzlich zur Prävention mit Dexamethason der Neurokinin-1-Rezeptorantagonist Aprepitant in Frage.

Den Leitlinienempfehlungen entsprechend besteht bei mäßig emetogener Chemotherapie die Standardprophylaxe aus Dexamethason. Bei insgesamt limitierter Evidenz zur antiemetischen Prophylaxe bei explizit mäßig emetogener Chemotherapie zählt die Zweifachkombination aus Dexamethason und Serotonin-Antagonist zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Hinsichtlich der verschiedenen laut Zulassungsstatus in Betracht kommenden Serotonin-Antagonisten – Ondansetron, Granisetron, Tropisetron und Palonosetron – lässt sich keine Überlegen- bzw. Unterlegenheit eines bestimmten Serotonin-Antagonisten feststellen, weshalb diese gleichrangige Alternativen darstellen.

Da sich in der klinischen Praxis die Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit nicht trennen lässt, wird hier die Prävention von Übelkeit sowohl an Tag 1 des Chemotherapie-Zyklus als auch an den folgenden Tagen als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Hierfür kommt, den Leitlinienempfehlungen als auch der Zulassung der Serotonin-Antagonisten folgend, die Fortführung der Serotonin-Antagonisten in Betracht, ggf. in Kombination mit Dexamethason. Diese Option entfällt für Palonosetron, das laut Zulassung nur an Tag 1 gegeben wird. Unter Berücksichtigung der verschiedenen Angaben zur Dauer der Anwendung der Serotonin-Antagonisten in der jeweiligen Fachinformation, kann die Dauer der Fortführung des Serotonin-Antagonisten über Tag 1 hinaus unterschiedlich ausfallen. Andererseits ist die Fortführung einer Dexamethason-Monotherapie eine durchweg in den Leitlinien empfohlene sowie durch entsprechende Evidenz gestützte Prophylaxe zur Verhinderung von verzögerter Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen. Daher ist bei einem Behandlungsregime, in dem der Serotonin-Antagonist nur an Tag 1 gegeben wird, die Fortsetzung der Prophylaxe mit einer Dexamethason-Monotherapie angezeigt.

Bei einer Chemotherapie mit Carboplatin ist den Leitlinienempfehlungen entsprechend in der Regel eine Dreifachkombination zu Tag 1 des Chemotherapiezyklus angezeigt. Zur Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen ist für die folgenden Tage dann im Falle einer Kombination mit dem Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten Aprepitant entsprechend dessen Zulassung an den Tagen 2 – 3 eine weitere Therapie mit Aprepitant angezeigt. Bei einer Kombination mit Fosaprepitant wird die Prävention mit Dexamethason an den Tagen 2 – 4 fortgeführt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Rolapitant wie folgt bewertet:

a) Patienten mit einer hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie

Ein Zusatznutzen von Rolapitant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Gruppe der Patienten mit hoch emetogener antineoplastischer Chemotherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis des Zusatznutzens die Ergebnisse der Studien TS-P04832 und TS-P04833 sowie einer Teilpopulation der Studie TS-P04834 heran. Es handelt sich jeweils um randomisierte, doppelblinde und multizentrische Studien. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einer Cisplatin-basierten Chemotherapie (TS-P04832 und TS-P04833) bzw. einer Anthrazyklin/Cyclophosphamid-basierten Chemotherapie (Teilpopulation von TS-P04834, vorrangig Brustkrebs-Patientinnen), die jeweils gemäß Leitlinien als hoch emetogen einzustufen sind. Es handelt sich somit grundsätzlich um eine für die Nutzenbewertung relevante Populationen.

In den Studien TS-P04832 und TS-P04833 wurde an Tag 1 des Chemotherapiezyklus vor Beginn der Chemotherapie die Kombination Rolapitant + Granisetron + Dexamethason mit der Zweifachkombination aus Granisetron + Dexamethason verglichen, jeweils gefolgt von Dexamethason an den Tagen 2 – 4. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die

Patienten in der Vergleichsgruppe zusätzlich Placebo. Der Vergleich entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da diese an Tag 1 eine Dreifachkombination aus Neurokinin-1-Antagonist, Serotonin-Antagonist und Dexamethason vorsieht, gefolgt von Dexamethason und ggf. Aprepitant an den Tagen 2 – 4. Auch wenn im Anwendungsgebiet lediglich die verzögerte Übelkeit bzw. das verzögerte Erbrechen adressiert wird, so umfasst die Prävention dennoch den gesamten Therapiezyklus der Chemotherapie, beginnend mit Tag 1. Da die Patienten der Vergleichsgruppe an Tag 1 nicht die Dreifachkombination erhielten, kann nicht ausgeschlossen werden, dass sie auch für den Zeitraum der verzögerten Phase des Therapiezyklus nicht ausreichend therapiert waren, selbst wenn eine Dexamethason-Gabe ohne weitere Kombination an den Tagen 2 – 4 grundsätzlich in Frage kommt (sofern Fosaprepitant an Tag 1 gegeben wurde).

Auch in der Studie TS-P04834 wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Vergleichsgruppe nicht umgesetzt. Es wurde die Kombination Rolapitant + Granisetron + Dexamethason mit der Zweifachkombination aus Granisetron + Dexamethason (+ Placebo) verglichen, die wie oben beschrieben als nicht ausreichend im Anwendungsgebiet angesehen wird. Es folgte eine ebenfalls nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechende Gabe von Granisetron an den Tagen 2 und 3 des Chemotherapiezyklus.

Aufgrund der genannten Abweichungen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie können die Daten der genannten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens in der vorliegenden Patientengruppe nicht als relevant angesehen werden.

Zusammenfassend liegen für den Vergleich von Rolapitant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine relevanten Daten vor. Für Patienten mit einer hoch emetogenen Chemotherapie kann daher kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

b) Patienten mit einer mäßig emetogenen antineoplastischen Chemotherapie

Ein Zusatznutzen von Rolapitant ist weder für Patienten ohne Carboplatin-haltige Chemotherapie (gegenüber der Kombination Granisetron plus Dexamethason) noch für Patienten mit Carboplatin-haltiger Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt.

Begründung:

Für die Gruppe der Patienten mit mäßig emetogener antineoplastischer Chemotherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis des Zusatznutzens die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie TS-P04834 heran. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Studie, die an 175 Zentren in Europa, Asien, Mittel- und Südamerika, Südafrika und in den USA durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 1 369 Patienten in diese Studie eingeschlossen.

Die für das Teilanwendungsgebiet bei mäßig emetogener, nicht-Carboplatin-haltiger Chemotherapie relevante Studienpopulation schloss 228 erwachsene Patienten ein. Nach Studienprotokoll erlaubte mäßig emetogene Chemotherapie-Regime enthielten die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Daunoubicin oder Cytarabin. Die Patienten wurden mit der Kombination Rolapitant + Granisetron + Dexamethason (n=130) bzw. mit Granisetron + Dexamethason (n=98) behandelt. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurde in der Vergleichsgruppe zusätzlich Placebo verabreicht. Die Patientencharakteristika waren zwischen den Gruppen vergleichbar.

Die Patienten erhielten am Tag der Chemotherapie Rolapitant (180 mg oral) bzw. Placebo, Granisetron (2 mg oral) und Dexamethason (20 mg oral). Gemäß Fachinformation von Rolapitant soll bei mäßig emetogener Chemotherapie die Gabe des Serotonin-Antagonisten

entsprechend dessen Fachinformation an den Tagen 1 – 4 des Chemotherapiezyklus erfolgen. In der Studie erfolgte eine Granisetron-Gabe (2 mg oral) an den Tagen 1 – 3 in beiden Studienarmen. Dies ist zulassungskonform, da die Therapie „bis zu einer Dauer von einer Woche nach [...] Chemotherapie“ (Fachinformation Granisetron) erfolgen soll. Die orale Therapie mit Dexamethason, die nur an Tag 1 durchgeführt wird, entspricht ebenfalls den Fachinformationen. Gemäß der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie muss im Vergleichsarm keine weitere Dexamethason-Therapie erfolgen, wenn – wie im vorliegenden Fall – mit einem Serotonin-Antagonisten weiterbehandelt wird. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für diese Patiententeilpopulation daher adäquat umgesetzt.

Das Studiendesign sah vor, die Patienten für den ersten Zyklus der Chemotherapie zu beobachten. Da eine Chemotherapie in der Regel über mehrere Therapiezyklen erfolgt, ist es für die Bewertung des Zusatznutzens jedoch von Relevanz, ob ein antiemetogener Effekt über mehrere Zyklen bestehen bleibt. Die ausschließliche Betrachtung von Ergebnissen des ersten Zyklus ist daher nicht ausreichend. In der vorliegenden Studie konnten die Patienten zwar über bis zu 5 weitere Zyklen mit der Studienmedikation behandelt und beobachtet werden, wenn sowohl sie selbst als auch der zuständige Prüfarzt dem zustimmten, wobei die Verblindung erhalten blieb. Es liegen jedoch – insbesondere für die zu betrachtende Teilpopulation – keine Informationen darüber vor, warum die Patienten jeweils nach dem ersten oder nach einem der folgenden Therapiezyklen die Behandlung abbrachen. Die Abbrecherquote lag bereits nach dem ersten Zyklus bei 20 %. Zum sechsten Zyklus wurden nur noch 33% (Verumarm) bzw. 36 % (Kontrollarm) der ursprünglich eingeschlossenen Patienten ausgewertet. Aus dem Studienbericht geht hervor, dass etwa die Hälfte der Studienabbrecher in der Gesamtpopulation vor dem sechsten Zyklus ausschied, weil die Chemotherapie beendet war oder eine andere Behandlung begonnen wurde. Inwieweit die Abbruchgründe auf die hier betrachtete Teilpopulation zu übertragen sind, ist unbekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich unter den Studienabbrechern hauptsächlich Patienten befanden, die trotz der Behandlung stark unter Übelkeit und Erbrechen gelitten haben und evtl. auch ein erhöhtes Risiko in den folgenden Zyklen aufwiesen. Die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu den Zyklen 2 – 6 wird dadurch als stark eingeschränkt eingeschätzt, sodass ihnen in der Bewertung des Zusatznutzens ein ergänzender Charakter zukommt. Mithin liegen hinreichend interpretierbare Daten nur für den ersten Chemotherapiezyklus vor.

Patienten mit Carboplatin-haltiger Chemotherapie wurden ebenfalls in der Studie TS-P04834 berücksichtigt. An Tag 1 des Chemotherapiezyklus vor Beginn der Chemotherapie erhielt die Vergleichsgruppe die Zweifachkombination aus Granisetron + Dexamethason, jeweils gefolgt von Granisetron an den Tagen 2 – 3. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten in der Vergleichsgruppe zusätzlich Placebo. Der Vergleich entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da diese an Tag 1 eine Dreifachkombination aus Neurokinin-1-Antagonist, Serotoninantagonist und Dexamethason vorsieht, gefolgt von Dexamethason an den Tagen 2 – 4 bzw. Aprepitant an den Tagen 2 – 3. Die Daten zu diesen Patienten können aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Die folgenden Bewertungen der einzelnen Endpunktkategorien und Endpunkte beziehen sich daher ausschließlich auf Patienten mit mäßig emetogener, nicht-Carboplatin-haltiger Chemotherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Während der gesamten Studiendauer verstarben im Rolapitant-Arm 2 Patienten (1,5 %) und im Kontrollarm 1 Patient (1,0 %). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Primärer Endpunkt der Studie war die Rate des vollständigen Ansprechens, wobei es sich um einen kombinierten Endpunkt aus Erbrechen und dem Einsatz von Notfallmedikation handelt. Da der Einsatz von Notfallmedikation indirekt die separat erfassten patientenrelevanten Endpunkte Übelkeit und Erbrechen abbildet, wird er nicht in die Auswertung einbezogen.

Erbrechen

In der Auswertung der Zeit bis zum ersten Erbrechen über die gesamte Studiendauer findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wobei die genannten Unsicherheiten der verfügbaren Daten der Therapiezyklen 2 – 6 zu beachten sind.

Bei ausschließlicher Betrachtung des ersten Chemotherapiezyklus ergibt sich für die gesamte Behandlungsphase (umfasst die ersten 120 Stunden des Zyklus) im Endpunkt „kein Erbrechen“ ein signifikanter Unterschied zugunsten von Rolapitant mit einer absoluten Risikoreduktion von 14,5 % ($p=0,014$), der jedoch bei separater Betrachtung der akuten (0–24 Stunden des Zyklus) und der verzögerten (25–120 Stunden) Phase nicht erkennbar ist, wodurch das Ergebnis schwer zu interpretieren ist. Wie oben beschrieben, ist zudem die alleinige Betrachtung des ersten Zyklus nicht ausreichend. Ergänzend sei angemerkt, dass sich in der Einzelauswertung der Zyklen 2 – 6 kein statistisch signifikanter Unterschied findet, sodass die Bedeutung des positiven Ergebnisses im ersten Zyklus auch dann noch fraglich bliebe, wenn diese Daten uneingeschränkt für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden könnten.

Übelkeit

Der Endpunkt Übelkeit ist patientenrelevant und die Erhebung mittels visueller Analogskala (VAS) grundsätzlich adäquat. Es ist jedoch unklar, worauf der für die Operationalisierung der „bedeutenden Übelkeit“ gewählte Grenzwert von 25 mm beruht; Literatur zur Validierung wurde nicht vorgelegt. Für die Bewertung wird daher die Auswertung des Endpunkts „keine Übelkeit“ herangezogen. Die Definition als VAS-Wert < 5 mm wird hierfür als adäquat angesehen. Für diesen Endpunkt liegen keine Angaben über die gesamte Studiendauer, jedoch für die einzelnen Zyklen vor. Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in der akuten, verzögerten oder gesamten Phase des ersten Zyklus zwischen den Studienarmen. Selbst wenn die zur Verfügung stehenden Daten der Zyklen 2 – 6 uneingeschränkt berücksichtigt werden könnten, ergäbe sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, da sich auch hier kein signifikanter Unterschied zeigt.

Lebensqualität

In der Studie TS-P04834 wurde der Fragebogen FLIE (Functional Living Index – Emesis) eingesetzt. Die Validität des Instruments, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden, konnte nicht belegt werden. Es liegen somit keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3 sowie Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen liegen jeweils Daten zum ersten

Chemotherapiezyklus vor. In keinem der Endpunkte ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar. Die ergänzende Auswertung über die gesamte Studiendauer zeigt ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Es ergeben sich insgesamt keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Rolapitant im Bereich der Nebenwirkungen.

Gesamtbewertung

Aufgrund der im Rahmen der Studie TS-P04834 nicht erfassten Therapieabbruchgründe nach dem ersten Chemotherapiezyklus liegen aussagekräftige Daten nur für den ersten Zyklus vor. Für die Bewertung des Zusatznutzens ist jedoch relevant, ob ein antiemetogener Effekt über mehrere Zyklen bestehen bleibt, da eine Chemotherapie in der Regel über mehrere Therapiezyklen erfolgt. Die alleinige Betrachtung des ersten Zyklus ist nicht ausreichend. Die Relevanz eines signifikanten Vorteils von Rolapitant im Endpunkt „kein Erbrechen“ in der Gesamtphase des ersten Zyklus bleibt somit fraglich. Weitere signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen wurden nicht beobachtet. Die ergänzende Betrachtung der verfügbaren Daten zu den weiteren Zyklen ergibt darüber hinaus keine Hinweise auf besondere Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt kann auf Grundlage der Daten kein Zusatznutzen von Rolapitant für Patienten mit mäßig emetogener, nicht-Carboplatin-haltiger Chemotherapie abgeleitet werden.

Aufgrund der Abweichungen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie können die Studiendaten für die Patientengruppe mit Carboplatin-haltiger Chemotherapie im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens nicht als relevant angesehen werden. Da für diese Patienten keine relevanten Daten vorliegen, kann für diese Teilpopulation ebenfalls kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Rolapitant für Patienten mit mäßig emetogener Chemotherapie nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Die Patientenzahlen entsprechen denen des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Netupitant/Palonosetron vom 4. Februar 2016. Es besteht insgesamt eine Unsicherheit hinsichtlich der Größe der Zielpopulationen, die auf Unsicherheiten u.a. in der Größe der Anteile von Patienten mit Chemotherapie mit definierten Emetogenitäts-Schweregrad oder in der Zuordnung von Verordnungen zu spezifischen Indikationen beruhen. Dennoch haben sich seit dem Beschluss vom 4. Februar 2016 keine Hinweise auf bedeutende Änderungen der Zielpopulationen ergeben.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Varuby® (Wirkstoff: Rolapitant) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. November 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004196/WC500228742.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2017).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

a) Patienten mit einer hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie

Die Kosten werden für einen Chemotherapiezyklus als rechnerische Vergleichsgröße dargestellt. Es werden nur ganze Packungen berücksichtigt. Die tatsächlichen Therapiekosten ergeben sich aus der in Abhängigkeit der Erkrankung individuellen Zykluszahl und aus der Auswahl entsprechend therapiegerechter Packungsgrößen, wobei evtl. ein Verwurf einzurechnen ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus ²	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ³	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Rolapitant + Granisetron + Dexamethason	1 – 2x täglich	variabel	4
Rolapitant + Ondansetron + Dexamethason	1 – 3x täglich	variabel	4
Rolapitant + Palonosetron + Dexamethason	1 – 2x täglich	variabel	4
Rolapitant + Tropisetron + Dexamethason	1 – 2x täglich	variabel	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Aprepitant + Granisetron + Dexamethason	1x täglich	variabel	4
Aprepitant + Ondansetron + Dexamethason	1 – 3x täglich	variabel	4
Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason	1x täglich	variabel	4
Aprepitant + Tropisetron + Dexamethason	1x täglich	variabel	4

² Die Angabe bezieht sich ggf. nur auf einzelne Wirkstoffe der jeweiligen Kombination.

³ Abhängig von der Anzahl Chemotherapiezyklen, die patientenindividuell und je nach Erkrankung variieren kann.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus ²	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ³	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Fosaprepitant + Granisetron + Dexamethason	1 – 2x täglich	variabel	4
Fosaprepitant + Ondansetron + Dexamethason	1 – 3x täglich	variabel	4
Fosaprepitant + Palonosetron + Dexamethason	1 – 2x täglich	variabel	4
Fosaprepitant + Tropisetron + Dexamethason	1 – 2x täglich	variabel	4

Verbrauch:

Für die Berechnung wird von den folgenden Therapieschemata ausgegangen. Dabei wird von einer einmaligen Gabe der Chemotherapie pro Zyklus ausgegangen. Die Behandlungsoptionen ergeben sich aus den Fachinformationen von Rolapitant, Aprepitant und Fosaprepitant. Im Falle der Kombination mit Ondansetron oder Granisetron wird zur Darstellung eines Kostenbereichs jeweils das so ermittelte minimale (günstigste) und das maximale (kostenintensivste) Therapieschema angegeben, wobei sowohl intravenöse als auch orale Darreichungsformen berücksichtigt werden. Bei Kombinationen mit Palonosetron oder Tropisetron ergibt sich jeweils nur ein Therapieschema. Gemäß Fachinformation sollte Rolapitant nicht häufiger als in einem Abstand von mindestens zwei Wochen gegeben werden.

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rolapitant + Granisetron + Dexamethason ⁴				
minimal	Rolapitant 180 mg + Granisetron 1mg (i.v.) + Dexamethason 20 mg (p.o.) ⁵	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)
maximal	Rolapitant 180 mg + Granisetron 2mg (p.o.) + Dexamethason 20 mg (p.o.) ⁵	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)
Rolapitant + Ondansetron + Dexamethason ⁴				
minimal	Rolapitant 180 mg + Ondansetron 8mg (i.v.) + Dexamethason 20 mg (p.o.) ⁵	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)
maximal	Rolapitant 180 mg + Ondansetron 3x 8mg (i.v.) + Dexamethason 20 mg (p.o.) ⁵	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)

⁴ Rolapitant wird gemäß Fachinformation am ersten Tag mit 20 mg Dexamethason oral und der Standarddosis des Serotonin-Antagonisten kombiniert. An den Tagen 2 – 4 erfolgt eine Monotherapie mit 2x 8 mg Dexamethason.

⁵ Für das Dosierungsschema entsprechend der Fachinformation wird für Dexamethason eine Dosisstärke von 8 mg oral zugrundegelegt.

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rolapitant + Palonosetron + Dexamethason ⁴				
	Rolapitant 180 mg + Palonosetron 250µg (i.v.) ⁶ + Dexamethason 20 mg (p.o.) ⁵	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)
Rolapitant + Tropisetron + Dexamethason ⁴				
	Rolapitant 180 mg + Tropisetron 5mg (i.v.) ⁷ + Dexamethason 20 mg (p.o.) ⁵	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Aprepitant + Granisetron + Dexamethason				
minimal	Aprepitant 125mg + Granisetron 1mg (i.v.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ⁵	Aprepitant 80mg + Dexamethason 8mg (p.o.)	Aprepitant 80mg + Dexamethason 8mg (p.o.)	Dexamethason 8mg (p.o.)
maximal	Aprepitant 125mg + Granisetron 2mg (p.o.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ⁵	Aprepitant 80mg + Dexamethason 8mg (p.o.)	Aprepitant 80mg + Dexamethason 8mg (p.o.)	Dexamethason 8mg (p.o.)
Aprepitant + Ondansetron + Dexamethason				
minimal	Aprepitant 125mg + Ondansetron 8mg (i.v.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ⁵	Aprepitant 80mg + Dexamethason 8mg (p.o.)	Aprepitant 80mg + Dexamethason 8mg (p.o.)	Dexamethason 8mg (p.o.)

⁶ Bei hoch emetogener Chemotherapie ist nur die intravenöse Darreichung von Palonosetron zugelassen.

⁷ Tropisetron wird gemäß Fachinformation am ersten Tag intravenös verabreicht.

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
Zu bewertendes Arzneimittel				
maximal	Aprepitant 125mg + Ondansetron 3x 8mg (i.v.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ⁵	Aprepitant 80mg + Dexamethason 8mg (p.o.)	Aprepitant 80mg + Dexamethason 8mg (p.o.)	Dexamethason 8mg (p.o.)
Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason				
	Aprepitant 125mg + Palonosetron 250µg (i.v.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ⁵	Aprepitant 80mg + Dexamethason 8mg (p.o.)	Aprepitant 80mg + Dexamethason 8mg (p.o.)	Dexamethason 8mg (p.o.)
Aprepitant + Tropisetron + Dexamethason				
	Aprepitant 125mg + Tropisetron 5mg (i.v.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ⁵	Aprepitant 80mg + Dexamethason 8mg (p.o.)	Aprepitant 80mg + Dexamethason 8mg (p.o.)	Dexamethason 8mg (p.o.)
Fosaprepitant + Granisetron + Dexamethason				
minimal	Fosaprepitant 150mg (i.v.) + Granisetron 1mg (i.v.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ⁵	Dexamethason 8mg (p.o.)	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)
maximal	Fosaprepitant 150mg (i.v.) + Granisetron 2mg (p.o.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ⁵	Dexamethason 8mg (p.o.)	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)
Fosaprepitant + Ondansetron + Dexamethason				
minimal	Fosaprepitant 150mg (i.v.) + Ondansetron 8mg (i.v.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ⁵	Dexamethason 8mg (p.o.)	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
Zu bewertendes Arzneimittel				
maximal	Fosaprepitant 150mg (i.v.) + Ondansetron 3x 8mg (i.v.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ⁵	Dexamethason 8mg (p.o.)	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)
Fosaprepitant + Palonosetron + Dexamethason				
	Fosaprepitant 150mg (i.v.) + Palonosetron 250µg (i.v.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ⁵	Dexamethason 8mg (p.o.)	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)
Fosaprepitant + Tropisetron + Dexamethason				
	Fosaprepitant 150mg (i.v.) + Tropisetron 5mg (i.v.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ⁵	Dexamethason 8mg (p.o.)	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)	Dexamethason 2x 8mg (p.o.)

Daraus ergeben sich folgende Angaben für den Verbrauch:

Arzneimittel	Wirkstärke	Menge pro Packung	Verbrauch je Chemotherapiezyklus (Ampullen/Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Rolapitant (p.o.)	90 mg	2	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie und Kombinationspartner			
Aprepitant (p.o.)	125 / 80 mg	3	3
Fosaprepitant (i.v.)	150 mg	1	1
Granisetron (i.v.)	1 mg	1	1
Granisetron (p.o.)	2 mg	1	1
Ondansetron (i.v.)	8 mg	1; 5	1 – 3
Palonosetron (i.v.)	250 µg	1	1
Tropisetron (i.v.)	5 mg	1	1
Dexamethason (p.o.)	8 mg	10	5 – 9

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Rolapitant (p.o.)	91,24 € (2 Tab.)	85,03 € [1,77 € ⁸ ; 4,44 € ⁹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Aprepitant (p.o.)	91,24 € (3 Kps.)	83,88 € [1,77 € ⁸ ; 5,59 € ⁹]
Fosaprepitant (i.v.)	93,59 € (1 Amp.)	62,87 € [1,77 € ⁸ ; 28,95 € ⁹]
Granisetron (i.v.)	27,43 € (1 Amp.)	24,88 € [1,77 € ⁸ ; 0,78 € ⁹]
Granisetron (p.o.) ¹⁰	30,58 € (1 Tab.)	27,26 € [1,77 € ⁸ ; 1,55 € ⁹]
Ondansetron (i.v.)	29,44 € (1 Amp.)	25,33 € [1,77 € ⁸ ; 2,34 € ⁹]
Ondansetron (i.v.)	61,56 € (5 Amp.)	57,39 € [1,77 € ⁸ ; 2,40 € ⁹]

⁸ Rabatt nach § 130 SGB V

⁹ Rabatt nach § 130a SGB V

¹⁰ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Palonosetron (i.v.)	69,97 € (1 Amp.)	65,40 € [1,77 € ⁸ ; 2,80 € ⁹]
Tropisetron (i.v.)	38,45 € (1 Amp.)	33,21 € [1,77 € ⁸ ; 3,47 € ⁹]
Dexamethason (p.o.) ¹⁰	21,73 € (10 Tab.)	19,11 € [1,77 € ⁸ ; 0,85 € ⁹]

Stand Lauer-Tabaxe: 1. November 2017

b) Patienten mit einer mäßig emetogenen antineoplastischen Chemotherapie

Die Kosten werden für einen Chemotherapiezyklus als rechnerische Vergleichsgröße dargestellt. Es werden nur ganze Packungen berücksichtigt. Die tatsächlichen Therapiekosten ergeben sich aus der in Abhängigkeit der Erkrankung individuellen Zykluszahl und aus der Auswahl entsprechend therapiegerechter Packungsgrößen, wobei evtl. ein Verwurf einzurechnen ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus ¹¹	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ¹²	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Rolapitant + Granisetron + Dexamethason	1x täglich	variabel	1 – 4
Rolapitant + Ondansetron + Dexamethason	1 – 2x täglich	variabel	1 – 4
Rolapitant + Palonosetron + Dexamethason	1x täglich	variabel	1
Rolapitant + Tropisetron + Dexamethason	1x täglich	variabel	1 – 4
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Granisetron + Dexamethason	1 – 3x täglich	variabel	2 – 8
Ondansetron + Dexamethason	1 – 3x täglich	variabel	2 – 6
Palonosetron + Dexamethason	1 – 3x täglich	variabel	2 – 4
Tropisetron + Dexamethason	1 – 3x täglich	variabel	2 – 6

¹¹ Die Angabe bezieht sich ggf. nur auf einzelne Wirkstoffe der jeweiligen Kombination.

¹² Abhängig von der Anzahl Chemotherapiezyklen, die patientenindividuell und je nach Erkrankung variieren kann.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus ¹¹	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ¹²	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Aprepitant + Granisetron + Dexamethason	1x täglich	variabel	3
Aprepitant + Ondansetron + Dexamethason	1 – 2x täglich	variabel	3
Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason	1x täglich	variabel	3
Aprepitant + Tropisetron + Dexamethason	1x täglich	variabel	3
Fosaprepitant + Granisetron + Dexamethason	1 – 3x täglich	variabel	4
Fosaprepitant + Ondansetron + Dexamethason	1 – 3x täglich	variabel	4
Fosaprepitant + Palonosetron + Dexamethason	1 – 3x täglich	variabel	4
Fosaprepitant + Tropisetron + Dexamethason	1 – 3x täglich	variabel	4

Verbrauch:

Für die Berechnung wird von den folgenden Therapieschemata ausgegangen. Dabei wird von einer einmaligen Gabe der Chemotherapie pro Zyklus ausgegangen. Die Behandlungsoptionen ergeben sich aus den Fachinformationen. Am Tag nach der Chemotherapie (Tag 2) erfolgt zumindest eine Dexamethason-Gabe bzw. im Falle der Kombination mit Aprepitant eine Aprepitant-Gabe an den Tagen 2 und 3, sowie im Falle der Kombination mit Fosaprepitant eine Dexamethason-Gabe an den Tagen 2 – 4. Zur Darstellung eines Kostenbereichs wird jeweils das so ermittelte minimale (günstigste) und das maximale (kostenintensivste) Therapieschema angegeben, wobei sowohl intravenöse als auch orale Darreichungsformen berücksichtigt werden. Gemäß Fachinformation sollte Rolapitant nicht häufiger als in einem Abstand von mindestens zwei Wochen gegeben werden.

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	weitere Tage
Zu bewertendes Arzneimittel					
Rolapitant + Granisetron + Dexamethason ¹³					
minimal	Rolapitant 180 mg + Granisetron 1mg (i.v.) + Dexamethason 20 mg (p.o.) ¹⁴	-	-	-	-
maximal	Rolapitant 180 mg + Granisetron 2mg (p.o.) + Dexamethason 20 mg (p.o.) ¹⁴	Granisetron 2mg (p.o.)	Granisetron 2mg (p.o.)	Granisetron 2mg (p.o.)	-
Rolapitant + Ondansetron + Dexamethason ¹³					
minimal	Rolapitant 180 mg + Ondansetron 8mg (i.v.) + Dexamethason 20 mg (p.o.) ¹⁴	-	-	-	-

¹³ Rolapitant wird gemäß Fachinformation am ersten Tag mit 20 mg Dexamethason oral und der Standarddosis des Serotonin-Antagonisten kombiniert. An den Tagen 2 – 4 erfolgt eine Monotherapie mit der Standarddosis des jeweiligen Serotonin-Antagonisten.

¹⁴ Für das Dosierungsschema entsprechend der Fachinformation wird für Dexamethason eine Dosisstärke von 4 mg oral zugrundegelegt.

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	weitere Tage
maximal	Rolapitant 180 mg + Ondansetron 2x 8mg (p.o.) + Dexamethason 20 mg (p.o.) ¹⁴	Ondansetron 2x 8mg (p.o.)	Ondansetron 2x 8mg (p.o.)	Ondansetron 2x 8mg (p.o.)	-
Rolapitant + Palonosetron + Dexamethason ¹³					
minimal	Rolapitant 180 mg + Palonosetron 250µg (i.v.) + Dexamethason 20 mg (p.o.) ¹⁴	-	-	-	-
maximal	Rolapitant 180 mg + Palonosetron 500µg (p.o.) + Dexamethason 20 mg (p.o.) ¹⁴	-	-	-	-
Rolapitant + Tropisetron + Dexamethason ¹³					
minimal	Rolapitant 180 mg + Tropisetron 5mg (i.v.) ¹⁵ + Dexamethason 20 mg (p.o.) ¹⁴	-	-	-	-
maximal	Rolapitant 180 mg + Tropisetron 5mg (i.v.) ¹⁵ + Dexamethason 20 mg (p.o.) ¹⁴	Tropisetron 5mg (p.o.)	Tropisetron 5mg (p.o.)	Tropisetron 5mg (p.o.)	-

¹⁵ Tropisetron wird gemäß Fachinformation am ersten Tag intravenös, an den folgenden Tagen oral verabreicht.

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	weitere Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Granisetron + Dexamethason					
minimal	Granisetron 1mg (i.v.) + Dexamethason 8mg (i.v.)	Dexamethason 2x 4mg (i.v.)	-	-	-
maximal	Granisetron 2mg (p.o.) + Dexamethason 20mg (i.v.)	Granisetron 2mg (p.o.) + Dexamethason 3x 8mg (i.v.)	Granisetron 2mg (p.o.) + Dexamethason 3x 8mg (i.v.)	Granisetron 2mg (p.o.) + Dexamethason 3x 8mg (i.v.)	Tage 5 – 8: jeweils Granisetron 2mg (p.o.)
Ondansetron + Dexamethason					
minimal	Ondansetron 8mg (i.v.) + Dexamethason 10mg (i.v.)	Dexamethason 2x 4mg (i.v.)	-	-	-
maximal	Ondansetron 2x 8mg (p.o.) + Dexamethason 20mg (i.v.)	Ondansetron 2x 8mg (p.o.) + Dexamethason 3x 8mg (i.v.)	Ondansetron 2x 8mg (p.o.) + Dexamethason 3x 8mg (i.v.)	Ondansetron 2x 8mg (p.o.) + Dexamethason 3x 8mg (i.v.)	Tage 5 – 6: jeweils Ondansetron 2x 8mg (p.o.)
Palonosetron + Dexamethason					
minimal	Palonosetron 250µg (i.v.) + Dexamethason 10mg (i.v.)	Dexamethason 2x 4mg (i.v.)	-	-	-
maximal	Palonosetron 500µg (p.o.) + Dexamethason 20mg (i.v.)	Dexamethason 3x 8mg (i.v.)	Dexamethason 3x 8mg (i.v.)	Dexamethason 3x 8mg (i.v.)	-
Tropisetron + Dexamethason					
minimal	Tropisetron 5mg (i.v.) ¹⁵ + Dexamethason 10mg (i.v.)	Dexamethason 2x 4mg (i.v.)	-	-	-

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	weitere Tage
maximal	Tropisetron 5mg (i.v.) ¹⁵ + Dexamethason 20mg (i.v.)	Tropisetron 5mg (p.o.) + Dexamethason 3x 8mg (i.v.)	Tropisetron 5mg (p.o.) + Dexamethason 3x 8mg (i.v.)	Tropisetron 5mg (p.o.) + Dexamethason 3x 8mg (i.v.)	Tag 5 – 6: jeweils Tropisetron 5mg (p.o.)
Aprepitant + Granisetron + Dexamethason					
minimal	Aprepitant 125mg + Granisetron 1mg (i.v.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ¹⁴	Aprepitant 80mg	Aprepitant 80mg	-	-
maximal	Aprepitant 125mg + Granisetron 2mg (p.o.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ¹⁴	Aprepitant 80mg	Aprepitant 80mg	-	-
Aprepitant + Ondansetron + Dexamethason					
minimal	Aprepitant 125mg + Ondansetron 8mg (i.v.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ¹⁴	Aprepitant 80mg	Aprepitant 80mg	-	-
maximal	Aprepitant 125mg + Ondansetron 2x 8mg (p.o.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ¹⁴	Aprepitant 80mg	Aprepitant 80mg	-	-
Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason					
minimal	Aprepitant 125mg + Palonosetron 250µg (i.v.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ¹⁴	Aprepitant 80mg	Aprepitant 80mg	-	-

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	weitere Tage
maximal	Aprepitant 125mg + Palonosetron 500µg (p.o.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ¹⁴	Aprepitant 80mg	Aprepitant 80mg	-	-
Aprepitant + Tropisetron + Dexamethason					
	Aprepitant 125mg + Tropisetron 5mg (i.v.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ¹⁴	Aprepitant 80mg	Aprepitant 80mg	-	-
Fosaprepitant + Granisetron + Dexamethason					
minimal	Fosaprepitant 150mg (i.v.) + Granisetron 1mg (i.v.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ¹⁴	Dexamethason 2x 4mg (p.o.)	Dexamethason 2x 4mg (p.o.)	Dexamethason 2x 4mg (p.o.)	-
maximal	Fosaprepitant 150mg (i.v.) + Granisetron 2mg (p.o.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ¹⁶	Dexamethason 3x 8mg (p.o.)	Dexamethason 3x 8mg (p.o.)	Dexamethason 3x 8mg (p.o.)	-
Fosaprepitant + Ondansetron + Dexamethason					
minimal	Fosaprepitant 150mg (i.v.) + Ondansetron 8mg (i.v.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ¹⁴	Dexamethason 2x 4mg (p.o.)	Dexamethason 2x 4mg (p.o.)	Dexamethason 2x 4mg (p.o.)	-

¹⁶ Für das Dosierungsschema entsprechend der Fachinformation wird für Dexamethason eine Dosisstärke von 8 mg oral zugrundegelegt.

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	weitere Tage
maximal	Fosaprepitant 150mg (i.v.) + Ondansetron 2x 8mg (p.o.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ¹⁶	Dexamethason 3x 8mg (p.o.)	Dexamethason 3x 8mg (p.o.)	Dexamethason 3x 8mg (p.o.)	-
Fosaprepitant + Palonosetron + Dexamethason					
minimal	Fosaprepitant 150mg (i.v.) + Palonosetron 250µg (i.v.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ¹⁴	Dexamethason 2x 4mg (p.o.)	Dexamethason 2x 4mg (p.o.)	Dexamethason 2x 4mg (p.o.)	-
maximal	Fosaprepitant 150mg (i.v.) + Palonosetron 500µg (p.o.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ¹⁶	Dexamethason 3x 8mg (p.o.)	Dexamethason 3x 8mg (p.o.)	Dexamethason 3x 8mg (p.o.)	-
Fosaprepitant + Tropisetron + Dexamethason					
minimal	Fosaprepitant 150mg (i.v.) + Tropisetron 5mg (i.v.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ¹⁴	Dexamethason 2x 4mg (p.o.)	Dexamethason 2x 4mg (p.o.)	Dexamethason 2x 4mg (p.o.)	-
maximal	Fosaprepitant 150mg (i.v.) + Tropisetron 5mg (i.v.) + Dexamethason 12mg (p.o.) ¹⁶	Dexamethason 3x 8mg (p.o.)	Dexamethason 3x 8mg (p.o.)	Dexamethason 3x 8mg (p.o.)	-

Daraus ergeben sich folgende Angaben für den Verbrauch:

Arzneimittel	Wirkstärke	Menge pro Packung	Verbrauch je Chemotherapiezyklus (Ampullen/Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Rolapitant (p.o.)	90 mg	2	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie und Kombinationspartner			
Aprepitant (p.o.)	125 / 80 mg	3	3
Fosaprepitant (i.v.)	150 mg	1	1
Granisetron (i.v.)	1 mg	1	1
Granisetron (p.o.)	2 mg	1; 5	1 – 8
Ondansetron (i.v.)	8 mg	1	1
Ondansetron (p.o.)	8 mg	6; 10	2 – 12
Palonosetron (i.v.)	250 µg	1	1
Palonosetron (p.o.)	500 µg	1	1
Tropisetron (i.v.)	5 mg	1	1
Tropisetron (p.o.)	5 mg	5	3 – 5
Dexamethason (p.o.)	4 mg	20	3 – 9
Dexamethason (p.o.)	8 mg	20	11
Dexamethason (i.v.)	4 mg	5	4 – 5
Dexamethason (i.v.)	8 mg	3; 10	12

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Rolapitant (p.o.)	91,24 € (2 Tab.)	85,03 € [1,77 € ¹⁷ ; 4,44 € ¹⁸]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Aprepitant (p.o.)	91,24 € (3 Kps.)	83,88 € [1,77 € ¹⁷ ; 5,59 € ¹⁸]
Fosaprepitant (i.v.)	93,59 € (1 Amp.)	62,87 € [1,77 € ¹⁷ ; 28,95 € ¹⁸]
Granisetron (i.v.)	27,43 € (1 Amp.)	24,88 € [1,77 € ¹⁷ ; 0,78 € ¹⁸]

¹⁷ Rabatt nach § 130 SGB V

¹⁸ Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Granisetron (p.o.) ¹⁹	30,58 € (1 Tab.)	27,26 € [1,77 € ¹⁷ ; 1,55 € ¹⁸]
Granisetron (p.o.) ¹⁹	85,14 € (5 Tab.)	77,50 € [1,77 € ¹⁷ ; 5,87 € ¹⁸]
Ondansetron (i.v.)	29,44 € (1 Amp.)	25,33 € [1,77 € ¹⁷ ; 2,34 € ¹⁸]
Ondansetron (p.o.) ¹⁹	51,05 € (6 Tab.)	46,11 € [1,77 € ¹⁷ ; 3,17 € ¹⁸]
Ondansetron (p.o.) ¹⁹	68,82 € (10 Tab.)	62,48 € [1,77 € ¹⁷ ; 4,57 € ¹⁸]
Palonosetron (i.v.)	69,97 € (1 Amp.)	65,40 € [1,77 € ¹⁷ ; 2,80 € ¹⁸]
Palonosetron (p.o.)	103,28 € (1 Tab.)	96,40 € [1,77 € ¹⁷ ; 5,11 € ¹⁸]
Tropisetron (i.v.)	38,45 € (1 Amp.)	33,21 € [1,77 € ¹⁷ ; 3,47 € ¹⁸]
Tropisetron (p.o.) ¹⁹	79,81 € (5 Kps.)	72,60 € [1,77 € ¹⁷ ; 5,44 € ¹⁸]
Dexamethason 4 mg (p.o.) ¹⁹	24,28 € (20 Tab.)	21,46 € [1,77 € ¹⁷ ; 1,05 € ¹⁸]
Dexamethason 8 mg (p.o.) ¹⁹	32,96 € (20 Tab.)	29,45 € [1,77 € ¹⁷ ; 1,74 € ¹⁸]
Dexamethason 4 mg (i.v.) ¹⁹	13,92 € (5 Amp.)	11,92 € [1,77 € ¹⁷ ; 0,23 € ¹⁸]
Dexamethason 8 mg (i.v.) ¹⁹	13,92 € (3 Amp.)	11,92 € [1,77 € ¹⁷ ; 0,23 € ¹⁸]
Dexamethason 8 mg (i.v.) ¹⁹	20,05 € (10 Amp.)	17,56 € [1,77 € ¹⁷ ; 0,72 € ¹⁸]

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

¹⁹ Festbetrag

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 23. Dezember 2016, eingegangen am 23. Dezember 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. März 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 24. März 2017 statt.

Am 1. Juni 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Rolapitant beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Juni 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Rolapitant beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. August 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Oktober 2017 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. November 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. November 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. März 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	4. Oktober 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Oktober 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Oktober 2017 1. November 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. November 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. November 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken