



Zusammenfassende Dokumentation

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

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten.....	28
4. Verfahrensablauf.....	28
5. Beschluss.....	30
6. Anhang.....	37
6.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger.....	37
B. Bewertungsverfahren	43
1. Bewertungsgrundlagen.....	43
2. Bewertungsentscheidung.....	43
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	43
2.2 Nutzenbewertung.....	43
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	43
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	43
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	43
2.2.4 Therapiekosten.....	43
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ...	44
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	45
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	48
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	49
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	49
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	50

5.1	Stellungnahme Tesaro Bio Germany GmbH	50
5.2	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	67
5.3	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	70
5.4	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	76
D.	Anlagen.....	91
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	91
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	101

A. Tragende Gründe und Beschluss

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.

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

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-basierter Chemotherapie (TS-P04832 und TS-P04833) bzw. einer Anthrazyklin/Cyclophosphamid-basierter 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

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)
Aprepitant + Ondansetron + Dexamethason	1 – 3x täglich	variabel	4
Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason	1x täglich	variabel	4
Aprepitant + Tropisetron + Dexamethason	1x täglich	variabel	4
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-Steuer: 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.)	Tage 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

5. Beschluss

Vom 17. November 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. November 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. November 2017 (BAnz AT 27.11.2017 B3), wie folgt zu ändern:

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Rolapitant wie folgt ergänzt:

Rolapitant

Beschluss vom: 17. November 2017
In Kraft getreten am: 17. November 2017
BAnz AT 13.12.2017 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. April 2017):

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

Varuby wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie gegeben (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten mit einer hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit einer mäßig emetogenen antineoplastischen Chemotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Granisetron + Dexamethason:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Patienten mit einer hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie

Es liegen keine Daten zum Vergleich von Rolapitant mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

b) Patienten mit einer mäßig emetogenen antineoplastischen Chemotherapie

Ergebnisse der Studie TS-P04834 nach Endpunkten.¹ Es werden nur Daten der Teilpopulation mit Patienten ohne Carboplatin-haltige mäßig emetogene Chemotherapie dargestellt. Für Patienten mit Carboplatin-haltiger Chemotherapie liegen keine relevanten Daten vor.

Endpunktkategorie Endpunkt ^{a)}	Rolapitant + Granisetron + Dexamethason		Placebo + Granisetron + Dexamethason		Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason
Mortalität					
Gesamtmortalität					
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^{b)}
Gesamte Studiendauer	130	2 (1,5)	100	1 (1,0)	1,5 [0,1; 16,7] 0,739
Erster Zyklus	130	2 (1,5)	100	0 (0,0)	3,85 [0,19; 79,41] ^{c)} 0,266
Morbidität					
Zeit bis zum ersten Erbrechen					
	N	Median [25%-; 75%- Perzentil]	N	Median [25%-; 75%- Perzentil]	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamte Studiendauer	130	n.e. [3,0; n.e.]	98	n.e. [1,0; n.e.]	0,70 [0,45; 1,07] 0,066
Kein Erbrechen					
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^{b)}
Gesamte Studiendauer ^{d)}	130	90 (69,2)	98	56 (57,1)	1,21 [0,99; 1,49] 0,061
Erster Zyklus:					

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A17-26).

Endpunktkategorie Endpunkt ^{a)}	Rolapitant + Granisetron + Dexamethason		Placebo + Granisetron + Dexamethason		Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason
- Gesamte Phase ^{e)}	130	105 (80,8)	98	65 (66,3)	1,2 [1,0; 1,4] 0,014 ARR=14,5%
- Verzögerte Phase ^{f)}	130	105 (80,8)	98	69 (70,4)	1,1 [1,0; 1,3] 0,076
- Akute Phase ^{g)}	130	120 (92,3)	98	83 (84,7)	1,1 [1,0; 1,2] 0,075
Keine Übelkeit					
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^{b)}
Gesamte Studiendauer	Keine Angabe				
Erster Zyklus:					
- Gesamte Phase ^{e)}	130	63 (48,5)	98	43 (43,9)	1,1 [0,8; 1,5] 0,609
- Verzögerte Phase ^{f)}	130	69 (53,1)	98	44 (44,9)	1,2 [0,9; 1,6] 0,266
- Akute Phase ^{g)}	130	89 (68,5)	98	65 (66,3)	1,0 [0,9; 1,2] 0,746
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Es liegen keine relevanten Daten vor.					
Nebenwirkungen					
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^{b)}
Unerwünschte Ereignisse					
Gesamte Studiendauer	130	107 (82,3)	100	87 (87,0)	n.b.
Erster Zyklus	130	85 (65,4)	100	69 (69,0)	n.b.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
Gesamte Studiendauer	130	22 (16,9)	100	15 (15,0)	1,1 [0,6; 2,1] 0,703

Endpunktkategorie Endpunkt ^{a)}	Rolapitant + Granisetron + Dexamethason		Placebo + Granisetron + Dexamethason		Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason
Erster Zyklus	130	12 (9,2)	100	6 (6,0)	1,5 [0,6; 4,0] 0,372
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)					
Gesamte Studiendauer	130	35 (26,9)	100	28 (28,0)	1,0 [0,6; 1,5] 0,912
Erster Zyklus	130	20 (15,4)	100	12 (12,0)	1,3 [0,7; 2,5] 0,609
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
Gesamte Studiendauer	130	12 (9,2)	100	4 (4,0)	2,3 [0,8; 6,9] 0,138
Erster Zyklus	130	5 (3,8)	100	1 (1,0)	3,8 [0,5; 32,4] 0,193
<p>a) Die Studie war darauf ausgelegt, die Endpunkte für alle eingeschlossenen Patienten im ersten Chemotherapiezyklus zu erfassen. Nach der Einschätzung des Prüfarzts geeignete Patienten konnten nach Abschluss des ersten Zyklus die Studienteilnahme auf bis zu 6 Zyklen erweitern. Hinreichend interpretierbare Daten liegen nur für den ersten Zyklus vor.</p> <p>b) Berechnung des IQWiG; unbedingter exakter Test nach CSZ-Methode.</p> <p>c) Berechnung des IQWiG von RR (mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch).</p> <p>d) Berechnung des IQWiG.</p> <p>e) umfasst die ersten 120h des Chemotherapiezyklus.</p> <p>f) umfasst ab 25h bis 120h des Chemotherapiezyklus.</p> <p>g) umfasst die ersten 24h des Chemotherapiezyklus.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: ARR: absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko.</p>					

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

- a) Patienten mit einer hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie
ca. 79 900 – 143 000 Patienten
- b) Patienten mit einer mäßig emetogenen antineoplastischen Chemotherapie
ca. 77 800 – 136 700 Patienten

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

4. Therapiekosten

Die Kosten werden für einen Chemotherapie-Zyklus 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.

a) Patienten mit einer hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten pro Patient (Kosten für 1 Chemotherapiezyklus)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Rolapitant + Granisetron + Dexamethason	129,02 €– 131,40 €
Rolapitant + Ondansetron + Dexamethason	129,47 €– 161,53 €
Rolapitant + Palonosetron + Dexamethason	169,54 €
Rolapitant + Tropisetron + Dexamethason	137,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Aprepitant + Granisetron + Dexamethason	127,87 €– 130,25 €
Aprepitant + Ondansetron + Dexamethason	128,32 €– 160,38 €
Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason	168,39 €
Aprepitant + Tropisetron + Dexamethason	136,20 €
Fosaprepitant + Granisetron + Dexamethason	106,86 €– 109,24 €
Fosaprepitant + Ondansetron + Dexamethason	107,31 €– 139,37 €
Fosaprepitant + Palonosetron + Dexamethason	147,38 €
Fosaprepitant + Tropisetron + Dexamethason	115,19 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 01.11.2017)

b) Patienten mit einer mäßig emetogenen antineoplastischen Chemotherapie

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten pro Patient (Kosten für 1 Chemotherapiezyklus)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Rolapitant + Granisetron + Dexamethason	131,37 €– 183,99 €
Rolapitant + Ondansetron + Dexamethason	131,82 €– 168,97 €
Rolapitant + Palonosetron + Dexamethason	171,89 €– 202,89 €
Rolapitant + Tropisetron + Dexamethason	139,70 €– 212,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
bei mäßig emetogener Chemotherapie ohne Carboplatin:	
Granisetron + Dexamethason	36,80 €– 184,48 €
Ondansetron + Dexamethason	37,25 €– 121,70 €
Palonosetron + Dexamethason	77,32 €– 125,88 €
Tropisetron + Dexamethason	45,13 €– 135,29 €
bei mäßig emetogener Chemotherapie mit Carboplatin:	
Aprepitant + Granisetron + Dexamethason	130,22 €– 132,60 €
Aprepitant + Ondansetron + Dexamethason	130,67 €– 151,45 €
Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason	170,74 €– 201,74 €
Aprepitant + Tropisetron + Dexamethason	138,55 €
Fosaprepitant + Granisetron + Dexamethason	109,21 €– 119,58 €
Fosaprepitant + Ondansetron + Dexamethason	109,66 €– 138,43 €
Fosaprepitant + Palonosetron + Dexamethason	149,73 €– 188,72 €
Fosaprepitant + Tropisetron + Dexamethason	117,54 €– 125,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 01.11.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. November 2017 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. November 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Rolapitant**

Vom 17. November 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. November 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. November 2017 (BAnz AT 27.11.2017 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Rolapitant wie folgt ergänzt:

Rolapitant

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. April 2017):

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

Varubiy wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie gegeben (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten mit einer hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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 bis 4 wird die Prävention mit Dexamethason, an den Tagen 2 bis 3 zusätzlich mit Aprepitant (falls Aprepitant an Tag 1; entfällt für Fosaprepitant an Tag 1) fortgeführt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit einer mäßig emetogenen antineoplastischen Chemotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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), gegebenenfalls 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 bis 4 wird die Prävention mit Dexamethason, oder an den Tagen 2 bis 3 mit Aprepitant (falls Aprepitant an Tag 1), fortgeführt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Granisetron + Dexamethason:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Patienten mit einer hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie

Es liegen keine Daten zum Vergleich von Rolapitant mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.



b) Patienten mit einer mäßig emetogenen antineoplastischen Chemotherapie

Ergebnisse der Studie TS-P04834 nach Endpunkten.¹ Es werden nur Daten der Teilpopulation mit Patienten ohne Carboplatin-haltige mäßig emetogene Chemotherapie dargestellt. Für Patienten mit carboplatinhaltiger Chemotherapie liegen keine relevanten Daten vor.

Endpunktkategorie Endpunkt ^a	Rolapitant + Granisetron + Dexamethason		Placebo + Granisetron + Dexamethason		Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason
Mortalität					
Gesamtmortalität					
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamte Studiendauer	130	2 (1,5)	100	1 (1,0)	1,5 [0,1; 16,7] 0,739
Erster Zyklus	130	2 (1,5)	100	0 (0,0)	3,85 [0,19; 79,41] ^c 0,266
Morbidität					
Zeit bis zum ersten Erbrechen					
	N	Median [25 %-; 75 %- Perzentil]	N	Median [25 %-; 75 %- Perzentil]	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamte Studiendauer	130	n. e. [3,0; n. e.]	98	n. e. [1,0; n. e.]	0,70 [0,45; 1,07] 0,066
Kein Erbrechen					
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamte Studiendauer ^d	130	90 (69,2)	98	56 (57,1)	1,21 [0,99; 1,49] 0,061
Erster Zyklus:					
- Gesamte Phase ^e	130	105 (80,8)	98	65 (66,3)	1,2 [1,0; 1,4] 0,014 ARR = 14,5 %
- Verzögerte Phase ^f	130	105 (80,8)	98	69 (70,4)	1,1 [1,0; 1,3] 0,076
- Akute Phase ^g	130	120 (92,3)	98	83 (84,7)	1,1 [1,0; 1,2] 0,075
Keine Übelkeit					
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamte Studiendauer	Keine Angabe				
Erster Zyklus:					
- Gesamte Phase ^e	130	63 (48,5)	98	43 (43,9)	1,1 [0,8; 1,5] 0,609
- Verzögerte Phase ^f	130	69 (53,1)	98	44 (44,9)	1,2 [0,9; 1,6] 0,266
- Akute Phase ^g	130	89 (68,5)	98	65 (66,3)	1,0 [0,9; 1,2] 0,746

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A17-26).



Endpunktkategorie Endpunkt ^a	Rolapitant + Granisetron + Dexamethason		Placebo + Granisetron + Dexamethason		Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Es liegen keine relevanten Daten vor.					
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse					
Gesamte Studiendauer	130	107 (82,3)	100	87 (87,0)	n. b.
Erster Zyklus	130	85 (65,4)	100	69 (69,0)	n. b.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
Gesamte Studiendauer	130	22 (16,9)	100	15 (15,0)	1,1 [0,6; 2,1] 0,703
Erster Zyklus	130	12 (9,2)	100	6 (6,0)	1,5 [0,6; 4,0] 0,372
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad \geq 3)					
Gesamte Studiendauer	130	35 (26,9)	100	28 (28,0)	1,0 [0,6; 1,5] 0,912
Erster Zyklus	130	20 (15,4)	100	12 (12,0)	1,3 [0,7; 2,5] 0,609
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
Gesamte Studiendauer	130	12 (9,2)	100	4 (4,0)	2,3 [0,8; 6,9] 0,138
Erster Zyklus	130	5 (3,8)	100	1 (1,0)	3,8 [0,5; 32,4] 0,193

a Die Studie war darauf ausgelegt, die Endpunkte für alle eingeschlossenen Patienten im ersten Chemotherapiezyklus zu erfassen. Nach der Einschätzung des Prüfarztes geeignete Patienten konnten nach Abschluss des ersten Zyklus die Studienteilnahme auf bis zu sechs Zyklen erweitern. Hinreichend interpretierbare Daten liegen nur für den ersten Zyklus vor.

b Berechnung des IQWiG; unbedingter exakter Test nach CSZ-Methode.

c Berechnung des IQWiG von RR (mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch).

d Berechnung des IQWiG.

e umfasst die ersten 120 h des Chemotherapiezyklus.

f umfasst ab 25 h bis 120 h des Chemotherapiezyklus.

g umfasst die ersten 24 h des Chemotherapiezyklus.

Verwendete Abkürzungen: ARR: absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko.

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

- Patienten mit einer hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie
ca. 79 900 bis 143 000 Patienten
- Patienten mit einer mäßig emetogenen antineoplastischen Chemotherapie
ca. 77 800 bis 136 700 Patienten

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

4. Therapiekosten

Die Kosten werden für einen Chemotherapie-Zyklus als rechnerische Vergleichsgröße dargestellt. Es werden nur ganze Packungen berücksichtigt. Die tatsächlichen Therapiekosten ergeben sich aus der in der Abhängigkeit der Er-



krankung individuellen Zykluszahl und aus der Auswahl entsprechend therapiegerechter Packungsgrößen, wobei evtl. ein Verwurf einzurechnen ist.

a) Patienten mit einer hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten pro Patient (Kosten für 1 Chemotherapiezyklus)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Rolapitant + Granisetron + Dexamethason	129,02 € – 131,40 €
Rolapitant + Ondansetron + Dexamethason	129,47 € – 161,53 €
Rolapitant + Palonosetron + Dexamethason	169,54 €
Rolapitant + Tropisetron + Dexamethason	137,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Aprepitant + Granisetron + Dexamethason	127,87 € – 130,25 €
Aprepitant + Ondansetron + Dexamethason	128,32 € – 160,38 €
Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason	168,39 €
Aprepitant + Tropisetron + Dexamethason	136,20 €
Fosaprepitant + Granisetron + Dexamethason	106,86 € – 109,24 €
Fosaprepitant + Ondansetron + Dexamethason	107,31 € – 139,37 €
Fosaprepitant + Palonosetron + Dexamethason	147,38 €
Fosaprepitant + Tropisetron + Dexamethason	115,19 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2017)

b) Patienten mit einer mäßig emetogenen antineoplastischen Chemotherapie

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten pro Patient (Kosten für 1 Chemotherapiezyklus)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Rolapitant + Granisetron + Dexamethason	131,37 € – 183,99 €
Rolapitant + Ondansetron + Dexamethason	131,82 € – 168,97 €
Rolapitant + Palonosetron + Dexamethason	171,89 € – 202,89 €
Rolapitant + Tropisetron + Dexamethason	139,70 € – 212,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
bei mäßig emetogener Chemotherapie ohne Carboplatin:	
Granisetron + Dexamethason	36,80 € – 184,48 €
Ondansetron + Dexamethason	37,25 € – 121,70 €
Palonosetron + Dexamethason	77,32 € – 125,88 €
Tropisetron + Dexamethason	45,13 € – 135,29 €
bei mäßig emetogener Chemotherapie mit Carboplatin:	
Aprepitant + Granisetron + Dexamethason	130,22 € – 132,60 €
Aprepitant + Ondansetron + Dexamethason	130,67 € – 151,45 €
Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason	170,74 € – 201,74 €
Aprepitant + Tropisetron + Dexamethason	138,55 €
Fosaprepitant + Granisetron + Dexamethason	109,21 € – 119,58 €
Fosaprepitant + Ondansetron + Dexamethason	109,66 € – 138,43 €
Fosaprepitant + Palonosetron + Dexamethason	149,73 € – 188,72 €
Fosaprepitant + Tropisetron + Dexamethason	117,54 € – 125,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. November 2017 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. November 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Juni 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Rolapitant eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. September 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rolapitant](#)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rolapitant

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Rolapitant
- **Handelsname:** Varuby®
- **Therapeutisches Gebiet:** Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** TESARO Bio Germany GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2017
- **Beschlussfassung:** Mitte November 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-06-01-D-290)

- [Modul 1 \(269,6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1929/2017-05-31_Modul1_Rolapitant.pdf)
- [Modul 2 \(132,6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1930/2017-05-31_Modul2_Rolapitant.pdf)
- [Modul 3A \(1,1 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1931/2017-05-31_Modul3A_Rolapitant.pdf)
- [Modul 3B \(935,1 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1932/2017-05-31_Modul3B_Rolapitant.pdf)
- [Modul 4A \(3,3 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1933/2017-05-31_Modul4A_Rolapitant.pdf)
- [Modul 4B \(18,3 MB, PDF\)](#)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(2,5 MB, PDF\)](#)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1936/2017-06-01_Informationen-zVT_Rolapitant_D-290.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Rolapitant (Varuby®)

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

Varuby wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie gegeben (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei hoch oder moderat emetogener Chemotherapie zur Krebsbehandlung bei Erwachsenen, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie bei

- hoch emetogener Chemotherapie:

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.

- moderat emetogener Chemotherapie:

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

Stand der Information: März 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2017 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(682,9 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1935/2017-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Rolapitant_D-290.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2017

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/293/>

01.09.2017

- Mündliche Anhörung: 09.10.2017
Bitte melden Sie sich bis zum 02.10.2017 [per E-Mail](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) **an**.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)
(155,5 kB, Word)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.09.2017** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Rolapitant%20-%202017-06-01-D-290>) mit Betreffzeile

Stellungnahme - Rolapitant - 2017-06-01-D-290). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.10.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.10.2017 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) **an**. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte November 2017). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.10.2017 um 13.00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Rolapitant**

Stand: 08.10.2017

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Tesaro Bio Germany GmbH	22.09.2017
MSD Sharp & Dohme GmbH	21.09.2017
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.09.2017
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	22.09.2017

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
TEASORO Bio GmbH						
Borchardt-Wagner, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Konieczny, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schunck, Fr.	Ja		Nein	Nein	Nein	Ja
Loske, Fr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Meyer, Fr. Dr. med.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kaskel, Hr. Dr. med.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Schraishuhn, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Tesaro Bio Germany GmbH

Datum	22.09.2017
Stellungnahme zu	Rolapitant/Varuby®
Stellungnahme von	TESARO Bio GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Tesaro Bio GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 01.09.2017 die Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Arzneimittel Varuby® (Wirkstoff Rolapitant) veröffentlicht (IQWiG Bericht Nr. 534, Dossierbewertung A17-26).</p> <p>Bei Varuby® (Rolapitant) handelt es sich um ein Arzneimittel mit einer Zulassung zur Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch oder mäßig emetogenen antineoplastischen Chemotherapie bei Erwachsenen als Bestandteil einer Kombinationstherapie.</p> <p>Rolapitant ist ein Neurokinin-1 (NK-1)-Rezeptor-Antagonist. Durch die Hemmung des NK-1-Rezeptors wird die emetogene Wirkung des NK-1-Systems unterbunden. Rolapitant verfügt über eine lange Halbwertszeit von 180 Stunden. Eine Positronenemissionstomographie-Studie am Menschen zeigte, dass Rolapitant die Blut-Hirn-Schranke passiert und an NK-1-Rezeptoren im Gehirn bindet. Bei der 180-mg-Dosis von Rolapitant betrug die mittlere NK-1-Rezeptor-Bindung im Kortex für mindestens 120 Stunden > 90 % [1; 2]. Damit ist eine langanhaltende Wirksamkeit bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (Chemotherapy-Induced Nausea und Vomiting, CINV) gegeben. Rolapitant muss nur einmalig am Beginn des jeweiligen Chemotherapiezyklus verabreicht werden.</p>	<p>Die Angaben entsprechen dem zugelassenen Anwendungsgebiet.</p>

Stellungnehmer: Tesaro Bio GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Rolapitant konnten in drei großen Phase III-Studien gezeigt werden: Weltweit wurden ca. 2.500 Patienten in die Studien eingeschlossen, die entweder eine moderat emetogene Chemotherapie (Moderately Emetogenic Chemotherapy, MEC) oder hoch emetogene Chemotherapie (Highly Emetogenic Chemotherapy, HEC) erhielten. In die Studien TS-P04832 und TS-P04833 wurden Patienten mit einer HEC eingeschlossen. Die Studie TS-P04834 bildet Patienten ab, die eine MEC erhalten. Aus Aktualisierungen der Leitlinien ergibt sich hierfür eine Besonderheit, die nachfolgend erläutert wird. Als Vergleichstherapie wurden in allen drei Studien Granisetron und Dexamethason verwendet. Zum Zeitpunkt der Studienplanung stellte dies die übliche klinische Praxis dar. TESARO Bio ist sich bewusst, dass die Vergleichstherapie nur für einen Teil der betrachteten Studienpopulation der durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) entspricht [3]. Dennoch wurden mit dem Nutzenbewertungsdossier die Daten auch für die nicht mit der zVT behandelten Patientenpopulationen vorgelegt, um alle uns aus den Phase III-Studien verfügbaren Daten darzustellen, auf deren Basis auch die Zulassungserteilung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) erfolgte.</p> <p>Im Nutzenbewertungsdossier wurden daher die Ergebnisse aller drei bereits genannten Studien dargestellt. Im Modul 4A konzentriert sich die Betrachtung auf die Patienten der Studie TS-P04834 mit MEC, die eine MEC in Form einer Chemotherapie mit</p>	<p>Die Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 konnten in der Bewertung des Zusatznutzens bei hoch emetogener Chemotherapie nicht berücksichtigt werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Vergleichsgruppe nicht umgesetzt wurde. 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. 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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Carboplatin AUC ≥ 4 erhielten (= Carboplatin-Population), sowie auf Patienten, die eine andere MEC als eine Chemotherapie mit Carboplatin AUC ≥ 4 erhielten (= MEC-Population). Für die MEC-Population findet in den Studien die durch den G-BA bestimmte zVT Anwendung. Neben diesen beiden Patientenpopulationen der Studie TS-P04834 gab es Patienten (ca. 50 % der Studienpopulation), die Anthracycline in Kombination mit Cyclophosphamid (AC) erhielten. Zum Zeitpunkt der Studienplanung galt AC als Goldstandard der MEC und stellte eine hoch potente MEC-Therapie dar. Die aktuellen Leitlinien von MASCC/ESMO und die deutsche S3-Leitlinie aus dem Jahr 2016 stufen die AC-Therapie inzwischen jedoch als hoch emetogen ein [4; 5]. Die AC-Population wurde entsprechend der aktuellen Leitlinie als hoch emetogen eingestuft und zusammen mit den Populationen aus den Studien TS-P04832 und TS-P04833 im Modul 4B dargestellt, welches Patienten betrachtet, die eine HEC erhielten. In allen dargestellten Patientenpopulationen konnte über verschiedene Wirksamkeitsendpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rolapitant gezeigt werden.</p> <p>Das Sicherheitsprofil von Rolapitant wurde im Rahmen der Zulassungserteilung durch die EMA folgendermaßen beurteilt: „Overall, the safety profile of rolapitant used in prevention of CINV appears sufficiently investigated. No major safety issues have been identified in the course of the CINV trials with most of adverse events appearing manageable, and in line with the adverse events usually observed with anti-emetic products.“ [6]</p>	<p>Die Teilpopulation mit mäßig emetogener, nicht Carboplatin-haltiger Chemotherapie der Studie TS-P04834 wurde für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die Teilpopulation mit Carboplatin-haltiger Chemotherapie konnte nicht berücksichtigt werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Vergleichsgruppe nicht umgesetzt wurde. Es wurde die Kombination Rolapitant + Granisetron + Dexamethason mit der Zweifachkombination aus Granisetron + Dexamethason (+ Placebo) verglichen, die 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.</p> <p>Die Bewertungen der einzelnen Endpunktkategorien und Endpunkte beziehen sich daher ausschließlich auf Patienten mit mäßig emetogener, nicht-Carboplatin-haltiger Chemotherapie.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Tesaro Bio GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Über das gesamte klinische Studienprogramm hinweg (Phase I-, Phase II- und Phase-III-Studien) wurden als häufigste Nebenwirkungen Ermüdung (1,9 %) sowie Kopfschmerzen (1,5 %) berichtet. Bei den Studien mit mehreren Zyklen einer HEC- oder MEC-Therapie ähnelte das Sicherheitsprofil in den Folgezyklen demjenigen des ersten Zyklus. Ebenfalls hervorzuheben ist, dass für Rolapitant <i>in vivo</i> keine inhibitorische oder induzierende Wirkung von Rolapitant auf CYP 3A4 zu erwarten ist [2]. Dies ermöglicht für Rolapitant eine freie Kombinierbarkeit mit den gemäß Leitlinien für die antiemetische Prophylaxe vorgesehenen Wirkstoffe, welche im Rahmen einer Kombinationstherapie zum Einsatz kommen.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Rolapitant eine wirksame Alternative zu den bisher auf dem deutschen Markt verfügbaren NK-1-Rezeptor-Antagonisten darstellt. Es verfügt über ein günstiges Sicherheitsprofil sowie ein geringes Risiko für Arzneimittel-Wechselwirkungen, da Rolapitant im Gegensatz zu den anderen NK-1-Rezeptor-Antagonisten nicht mit CYP 3A4 interagiert und somit eine freie Kombination mit anderen, zur antiemetischen Prophylaxe eingesetzten Wirkstoffen erlaubt. Die Applikation muss aufgrund der langen Halbwertszeit pro Chemotherapiezyklus nur einmalig am Beginn des Zyklus erfolgen. Aus Sicht von TESARO Bio stellt Rolapitant daher eine kosteneffiziente Alternative für Krebspatienten dar, welche an vermeidbarem CINV leiden.</p> <p>Im Folgenden nimmt TESARO Bio zu folgenden Punkten Stellung:</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Tesaro Bio GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ol style="list-style-type: none">1. Der Ableitung eines Zusatznutzens aus der MEC-Population2. Zum FLIE-Fragebogens als patientenrelevanter und validierter Endpunkt für die Lebensqualität3. Zu methodologischen Aspekte	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Tesaro Bio GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6 Z. 14	<p><i>„Für die vorliegende Teilpopulation liegen keine Informationen darüber vor, warum Patientinnen und Patienten die Studie abgebrochen haben. Den Angaben im Dossier lässt sich aber entnehmen, wie viele Patientinnen und Patienten jeweils in die Folgezyklen eingingen. Etwa 20 % der relevanten Teilpopulation schieden nach dem 1. Zyklus aus der Studie aus. Dabei kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich darunter im Wesentlichen Patientinnen und Patienten befanden, die bereits im 1. Zyklus stark unter Erbrechen und Übelkeit gelitten haben und damit auch ein hohes Risiko für Erbrechen und Übelkeit in den Folgezyklen hätten. Darauf weisen auch die Daten zu den Endpunkten Erbrechen und Übelkeit hin. In der relevanten Teilpopulation waren die Anteile der Patientinnen und Patienten, die (bezogen auf die Anzahl derer, die im jeweiligen Zyklus noch unter Beobachtung waren) mindestens 1 Ereignis hatten, bei beiden Endpunkten im 1. Chemotherapiezyklus am höchsten (Erbrechen: 19 % vs. 34 %; Übelkeit: 51 % vs. 56 %). In den Folgezyklen sind die entsprechenden Ereignisraten jeweils wesentlich niedriger (Zyklus 2 – Erbrechen: 8 % vs. 10 %;</i></p>	

Stellungnehmer: Tesaro Bio GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Übelkeit: 13 % vs. 17 %). Auf Basis der vorliegenden Informationen ist daher nicht auszuschließen, dass ab dem 2. Zyklus in großem Umfang informative Zensierungen vorliegen, sodass die Daten zu allen Endpunkten für die Zyklen 2 bis 6 nicht mehr interpretierbar sind.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>In allen drei Studien (TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834) hatten die Patienten die Möglichkeit zur freiwilligen Fortsetzung ihrer Studienteilnahme über bis zu fünf Chemotherapiezyklen, wobei sie weiterhin die in Zyklus 1 zugewiesene Behandlung erhielten. Voraussetzung für die weitere Studienteilnahme war der zufriedenstellende Abschluss des ersten Chemotherapiezyklus und der damit verbundenen Studienprozeduren sowie dass nach Ermessen des Prüfarztes eine Eignung für weitere Chemotherapiezyklen vorliegt und diese kein ungerechtfertigtes Risiko für den Patienten darstellen.</p> <p>Es muss betont werden, dass die Teilnahme über den ersten Zyklus hinaus für alle Patienten freiwillig war und die Studien daher methodologisch primär auf die Erfassung von Ergebnissen des ersten Zyklus ausgerichtet waren. Ergänzend ist zu sagen, dass es aus pharmakologischen</p>	<p>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 abbrechen. Die Abbrecherquote lag bereits nach dem ersten Zyklus bei 20 %. Zum sechsten Zyklus wurden nur noch 33%</p>

Stellungnehmer: Tesaro Bio GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesichtspunkten nicht ersichtlich ist, warum die Wirksamkeit von Rolapitant nicht auch in den Folgezyklen gegeben ist. Rolapitant bindet direkt an den NK-1-Rezeptor und ist daher bezüglich seines Wirkmechanismus unabhängig davon, in welchem Chemotherapiezyklus es verabreicht wird.</p> <p>Der primäre Endpunkt unserer Studien wurde im ersten Chemotherapiezyklus erhoben. Die Patienten konnten jedoch auf freiwilliger Basis die Studie für bis zu fünf weitere Zyklen fortsetzen. Dies war bereits prospektiv im Studienprotokoll und im statistischen Analyseplan festgelegt. Basierend auf der Freiwilligkeit der Fortsetzung der Studie ist es nicht zu verhindern, dass die Fallzahlen von Zyklus zu Zyklus geringer werden und auch eine informative Zensur ist nicht auszuschließen. Dies deckt sich mit einer Ansprechrate von ca. 80 % im ersten Zyklus und der Tatsache, dass etwa 20 % der Patienten die Studie nach dem ersten Zyklus abbrechen. Im Verhältnis dazu werden jedoch die Ansprechraten in den Folgezyklen höher [7]. Hieraus lässt sich ableiten, dass die Patienten, die auf Rolapitant ansprechen, dies auch in den folgenden Zyklen tun.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>(Verumarm) bzw. 36 % (Kontrollarm) der ursprünglich eingeschlossenen Patienten ausgewertet. Aus dem Studienbericht geht hervor, dass etwa die Hälfte der Studienabbrucher 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 Studienabbruchern 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.</p>

Stellungnehmer: Tesaro Bio GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>TESARO Bio bittet den G-BA basierend auf den obigen Ausführungen um Berücksichtigung der mit der durch den G-BA bestimmten zVT behandelten MEC-Population der Studie TS-P04834 bei der Ableitung des Zusatznutzens von Rolapitant.</p>	
S. 21 Z. 1	<p><i>„Der pU gibt in seiner Beschreibung der Patientencharakteristika an, dass 11 % der Patientinnen und Patienten in der Rolapitantgruppe und 13 % in der Vergleichsgruppe keine begleitende emetogene Chemotherapie erhalten hätten. Es ist unklar, was der pU hierunter versteht, da die Behandlung mit einer emetogenen Chemotherapie ein Einschlusskriterium der Studie darstellt. Zudem berichtet er auch nicht konsistent, da sich die Angaben in Text und Tabelle unterscheiden. Gemäß Angaben aus dem Studienbericht gibt es in der gesamten Studienpopulation nur insgesamt 3 Patienten, die keine emetogene Chemotherapie erhalten haben. Welche sonstigen begleitenden Therapien hier gemeint sind, geht aus den Angaben des pU nicht hervor.“</i></p> <p>Unter der begleitenden emetogenen Chemotherapie ist jegliche Chemotherapie mit einem Hesketh-Level von 3 oder</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung des</p>

Stellungnehmer: Tesaro Bio GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mehr zu verstehen, die zusätzlich zu der bei Studieneinschluss geplanten Chemotherapie verabreicht wird. Dies traf im Fall der MEC-Population auf 11 % der Patienten im Rolapitant-Arm und 13 % der Patienten im Placebo-Arm zu. Die Zahlangaben in der entsprechenden Tabelle 4-11 des Dossiers sind korrekt. Im Fließtext hätte die Angabe korrekt heißen müssen „Die meisten Patienten bekamen keine begleitende emetogene Chemotherapie (89,2 % in der Verum-Gruppe und 86,7 % in der Kontroll-Gruppe).“ Hier ist uns leider ein Fehler in der Datenübertragung unterlaufen.</p> <p>Die 3 Patienten des Kontroll-Arms, die gemäß Studienbericht keine emetogene Chemotherapie erhalten haben, haben im Gegensatz dazu tatsächlich keine emetogene Chemotherapie erhalten. Das heißt, ihnen wurde auch nicht die bei Studieneinschluss geplante Chemotherapie verabreicht. Diese Patienten wurden als „major protocol deviation“ eingestuft und dementsprechend in den Analysen der Studiendaten nicht weiter berücksichtigt.</p>	<p>Zusatznutzens. Die Patientencharakteristika waren zwischen den Gruppen vergleichbar.</p>

Stellungnehmer: Tesaro Bio GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 43 Z. 12	<p>„Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FLIE: nicht relevant <p><i>Der Fragebogen FLIE besteht aus 18 Items, von denen jeweils 9 vergleichbare Items den Domänen „Übelkeit“ und „Erbrechen“ zugeordnet werden. Die Items sollen den Einfluss dieser Symptome auf körperliche Aktivitäten, soziale und emotionale Funktionen sowie die Fähigkeit, Mahlzeiten zu genießen, adressieren [16]. Jedes Item besteht aus einer VAS mit einer Spanne von 1 bis 7. Es existiert eine Version mit 3-Tage-Recall und eine Version mit 5-Tage-Recall, um die akute und verzögerte Phase nach Chemotherapie zu erfassen. Der pU setzt das 5-Tage-Recall-Instrument ein. Die vorliegenden Studien [16,17] lassen jedoch Zweifel an der Eignung des Instruments erkennen, die Multidimensionalität der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden. Zudem wurde der Fragebogen nur während des 1. Chemotherapiezyklus eingesetzt, sodass die Daten hierzu ohnehin nicht sinnvoll interpretierbar wären (siehe Abschnitt 2.4.2).“</i></p> <p>Anmerkung: Bei dem FLIE-Fragebogen handelt es sich um ein validiertes</p>	

Stellungnehmer: Tesaro Bio GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Selbstbewertungsmessinstrument, welches in allen klinischen Studien zum CINV als Maß für die Bewertung des Einflusses des CINV auf die Lebensqualität verwendet wurde. Das IQWiG betont in seinen allgemeinen Methoden die Wichtigkeit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als patientenrelevanten Endpunkt sowie deren Einsatz in klinischen Studien [8]. Der FLIE-Fragebogen ist ein anerkannter Fragebogen, dessen Verwendung auch von der EMA in der Leitlinie „Guideline on non-clinical and clinical development of medicinal products for the prevention of nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy“ empfohlen wird. Die EMA betont darin die Bedeutung des Fragebogens, der speziell entwickelt wurde, um die Auswirkungen der CINV auf das tägliche Leben zu messen [9].</p> <p>Durch das Beantworten des Fragebogens sind minimal 18 und maximal 126 Punkte erreichbar. Ein Gesamtscore von > 108 Punkten (von maximal 126 Punkten) beim FLIE-Fragebogen ist ein patientenrelevanter Marker für den Erhalt der Lebensqualität und ist gleichzusetzen mit „keine Beeinflussung des täglichen Lebens der Patienten durch Übelkeit und Erbrechen“ [10].</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Tesaro Bio GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Grenze von 108 Punkte ist international anerkannt und wird in verschiedenen Studien als Responsekriterium angewendet [11; 12]. Dieses Responsekriterium wurde für alle der drei Phase III-Studien verwendet. In der für die Bewertung relevanten Teilpopulation (MEC-Population) wird hier statistische Signifikanz erreicht ($p = 0,034$ bei einem relativen Risiko von 1,2 und einem 95 % Konfidenzintervall von 1,0 – 1,4).</p> <p>Die Erhebung des Endpunktes „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ wurde nur im ersten Chemotherapiezyklus durchgeführt. Die Erfassung der Lebensqualität in onkologischen klinischen Studien ist aufgrund der speziellen palliativen Situation, in der sich Patienten mit onkologischen Erkrankungen häufig befinden, mit geringen Rücklaufquoten verbunden. Ein Grund dafür waren die stets abnehmenden Patientenzahlen nach dem ersten Zyklus, da beispielsweise Brustkrebspatientinnen üblicherweise maximal nur 4 Chemotherapiezyklen erhalten. Eine Erhebung des FLIE-Fragebogens über alle Zyklen hinweg wäre mit hohem Motivationsbedarf verbunden gewesen, um die Patienten zum regelmäßigen Ausfüllen zu bewegen und eine Rücklaufquote von mindestens 70 % zu</p>	<p>Die Validität des Instruments, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden, konnte nicht belegt werden.</p> <p>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 Effekt über mehrere Zyklen bestehen bleibt. Die ausschließliche Betrachtung von Ergebnissen des ersten Zyklus ist daher nicht ausreichend.</p>

Stellungnehmer: Tesaro Bio GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erreichen, damit eine valide statistische Bewertung des Fragebogens möglich ist.</p> <p>Die EMA unterstreicht, dass die Kontrolle des CINV im ersten Chemotherapiezyklus methodisch die stärkste Aussagekraft hat und ein wichtiger Prädiktor für die folgenden Zyklen darstellt [9]. Hierzu kann ergänzend ausgeführt werden, dass die Wirkung von Rolapitant aufgrund des Wirkmechanismus (Bindung an den NK-1-Rezeptor) unabhängig davon ist, in welchem Chemotherapiezyklus es verabreicht wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Auf Basis der obigen Ausführungen sieht TESARO Bio den FLIE als patientenrelevant an und bittet dementsprechend um Berücksichtigung der Ergebnisse dieses Endpunktes für die Ableitung des Zusatznutzens von Rolapitant.</p>	
S. 35 Z. 31	<p><i>„Der pU unterscheidet zwischen Belegen für (p-Wert Interaktionstest < 0,05) und Hinweisen auf (p-Wert Interaktionstest zwischen 0,05 und 0,2) eine Interaktion. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Gemäß aktueller Methodik des IQWiG [14] wird ein statistischer Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen verschiedenen</i></p>	

Stellungnehmer: Tesaro Bio GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Subgruppen anhand eines adäquaten Homogenitäts-beziehungsweise Interaktionstests zum Niveau $\alpha = 0,05$ vorgenommen.“</i></p> <p>Das Dossier von Rolapitant zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wurde am 01.06.2017 eingereicht. Zum Zeitpunkt der Einreichung handelte es sich bei „Allgemeine Methoden Version 5.0“ um eine Entwurfsversion und nicht um eine zur Anwendung freigegebene Version. Das IQWiG hatte seinen Entwurf für die nächste Version zwar vorgestellt, die „Allgemeine Methoden Version 4.2“ wurde jedoch erst am 10.07.2017 durch „Allgemeine Methoden Version 5.0“ abgelöst.</p> <p>TESARO Bio möchte hiermit unterstreichen, dass das Dossier gemäß dem anerkannten wissenschaftlichen Standard („Allgemeine Methoden Version 4.2“) zum Zeitpunkt der Einreichung erstellt wurde.</p>	<p>Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens. Aufgrund der insgesamt nur eingeschränkt interpretierbaren Daten wird keine Betrachtung von Subgruppen vorgenommen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Poma, A., Christensen, J., Davis, J., Kansra, V., Martell, R. E. & Hedley, M. L. 2014. Phase 1 positron emission tomography (PET) study of the receptor occupancy of rolapitant, a novel NK-1 receptor antagonist. American Society of Clinical Oncology.
2. TESARO 2017. Fachinformation Varuby® Filmtabletten – Stand 04/2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-205.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) & Deutschen Krebshilfe (DKH) 2016. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen.
5. Roila, F., Molassiotis, A., Herrstedt, J., Aapro, M., Gralla, R. J., Bruera, E., Clark-Snow, R. A., Dupuis, L. L., Einhorn, L. H., Feyer, P., Hesketh, P. J., Jordan, K., Olver, I., Rapoport, B. L., Roscoe, J., Ruhlmann, C. H., Walsh, D., Warr, D., van der Wetering, M. & on behalf of the participants of the, M. E. C. C. C. 2016. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. Ann Oncol, 27, v119-v33.
6. European Medicines Agency (EMA) 2017. Assessment report - Varuby.
7. Rapoport, B., Schwartzberg, L., Chasen, M., Powers, D., Arora, S., Navari, R. & Schnadig, I. 2016. Efficacy and safety of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over multiple cycles of moderately or highly emetogenic chemotherapy. Eur J Cancer, 57, 23-30.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017.
9. European Medicines Agency (EMA) 2006. Guideline on non-clinical and clinical development of medicinal products for the prevention of nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy.
10. Martin, A. R., Pearson, J. D., Cai, B., Elmer, M., Horgan, K. & Lindley, C. 2003. Assessing the impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients' daily lives: a modified version of the Functional Living Index-Emesis (FLIE) with 5-day recall. Support Care Cancer, 11, 522-7.
11. Bossi, P., Cortinovis, D., Fatigoni, S., Cossu Rocca, M., Fabi, A., Seminara, P., Ripamonti, C., Alfieri, S., Granata, R., Bergamini, C., Agustoni, F., Bidoli, P., Nole, F., Pessi, M. A., Macchi, F., Michellini, L., Montanaro, F. & Roila, F. 2017. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of a ginger extract in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving high dose cisplatin. Ann Oncol.
12. Marx, W., McCarthy, A. L., Ried, K., McKavanagh, D., Vitetta, L., Sali, A., Lohning, A. & Isenring, E. 2017. The Effect of a Standardized Ginger Extract on Chemotherapy-Induced Nausea-Related Quality of Life in Patients Undergoing Moderately or Highly Emetogenic Chemotherapy: A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Trial. Nutrients, 9.

5.2 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22. September 2017
Stellungnahme zu	Rolapitant / Varuby®
Stellungnahme von	<i>MSD SHARP & DOHME GMBH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG äußert Zweifel an der Eignung des Functional Living Index-Emesis (FLIE)-Fragebogen, die Multidimensionalität der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden. Bei FLIE handelt es sich um ein Emesis-spezifisches Instrument, das Berücksichtigung finden sollte. Idealerweise sollte die Lebensqualität auch mit einem generischen onkologischen Instrument wie dem EORTC QLQ C30 abgebildet werden.</p>	<p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.3 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.09.2017
Stellungnahme zu	Rolapitant (Varuby®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. September 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Rolapitant (Varuby®) von TESARO Bio Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Rolapitant wird angewendet zur Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer mäßig oder hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie bei Erwachsenen als Bestandteil einer Kombinationstherapie.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung unterscheidet das IQWiG insgesamt drei Fragestellungen: Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach (1) hoch emetogener Chemotherapie, (2a) moderat emetogener Chemotherapie und (2b) moderat emetogener Chemotherapie mit Carboplatin.</p> <p>Für alle drei Fragestellungen sah das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Alle vom Hersteller vorgelegten Zulassungsstudien wurden als nicht relevant eingestuft. Dies begründete das IQWiG mit einer nicht adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. mit der fehlenden Aussagekraft von Daten aufgrund von Studienabbruchern.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aufteilung der Fragestellung 2 und die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung 2b durch das IQWiG nicht nachvollziehbar</p> <p>Das IQWiG unterteilt seine Teilfragestellung 2 in weitere Teilfragen (2a) „<i>Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach moderat emetogener Chemotherapie</i>“ sowie (2b) „<i>Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach moderat emetogener Chemotherapie mit Carboplatin</i>“.</p> <p>Für die Fragestellung (2a) benennt das IQWiG die zweckmäßige Vergleichstherapie „<i>Zweifachkombination aus: Serotonin-Antagonist (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + Dexamethason</i>“.</p> <p>Für die Fragestellung (2b) benennt das IQWiG die zweckmäßige Vergleichstherapie „<i>Dreifachkombination aus: Serotonin-Antagonist (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + NK-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant oder Fosaprepitant) + Dexamethason</i>“</p> <p>Diese Aufteilung der Fragestellung 2 sowie die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für 2b seitens des IQWiG können nach Auffassung des vfa nicht nachvollzogen werden, da sie nicht der öffentlich verfügbaren Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen.</p>	<p>Die Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfo und Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in den Tragenden Gründen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA fest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „bei hoch emetogener Chemotherapie: <p><i>Dreifachkombination aus Serotonin-Antagonist (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + Neurokinin-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant oder Fosaprepitant) + Dexamethason</i></p> <p><i>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.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • bei moderat emetogener Chemotherapie: <p><i>Zweifachkombination aus Serotonin-Antagonist (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + Dexamethason</i></p> <p><i>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.“</i></p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>a) Patienten mit einer hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie</p> <p>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.</p> <p>b) Patienten mit einer mäßig emetogenen antineoplastischen Chemotherapie</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Generell ist hier anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>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.</p> <p>Die Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO und Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in den Tragenden Gründen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	22. September 2017
Stellungnahme zu	Rolapitant
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Rolapitant (Varuby®) ist die dritte zugelassene Substanz aus der Gruppe der oralen Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten (NK1-RA) und induziert die zweite frühe Nutzenbewertung für ein Arzneimittel zur Prophylaxe von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen. Der G-BA hat zwei Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen der vorliegenden Daten. Einen Überblick über die Subgruppen und die Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>G-BA</th> <th></th> <th colspan="3">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subgruppe n</th> <th>ZVT</th> <th>Subgruppe</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">hoch emetogene Chemotherapie</td> <td rowspan="2">Dreifachkombination aus Serotonin-Antagonist, NK1-Rezeptor-Antagonist + Dexamethason</td> <td>Cisplatin-Basis</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Beleg</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Anthrazyklin/Cyclophosphamid</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Hinweis</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">moderat emetogene Chemotherapie</td> <td rowspan="2">Zweifachkombination aus Serotonin-Antagonist + Dexamethason</td> <td>Carboplatin-Basis (AUC ≥ 4)</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>andere</td> <td>gering</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>					G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG		Subgruppe n	ZVT	Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	hoch emetogene Chemotherapie	Dreifachkombination aus Serotonin-Antagonist, NK1-Rezeptor-Antagonist + Dexamethason	Cisplatin-Basis	nicht quantifizierbar	Beleg	nicht belegt	-	Anthrazyklin/Cyclophosphamid	nicht quantifizierbar	Hinweis	-	-	moderat emetogene Chemotherapie	Zweifachkombination aus Serotonin-Antagonist + Dexamethason	Carboplatin-Basis (AUC ≥ 4)	nicht quantifizierbar	Hinweis	nicht belegt	-	andere	gering	Hinweis	nicht belegt	-	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG																																							
Subgruppe n	ZVT	Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																																						
hoch emetogene Chemotherapie	Dreifachkombination aus Serotonin-Antagonist, NK1-Rezeptor-Antagonist + Dexamethason	Cisplatin-Basis	nicht quantifizierbar	Beleg	nicht belegt	-																																						
		Anthrazyklin/Cyclophosphamid	nicht quantifizierbar	Hinweis	-	-																																						
moderat emetogene Chemotherapie	Zweifachkombination aus Serotonin-Antagonist + Dexamethason	Carboplatin-Basis (AUC ≥ 4)	nicht quantifizierbar	Hinweis	nicht belegt	-																																						
		andere	gering	Hinweis	nicht belegt	-																																						

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die festgelegten Subgruppen des G-BA sind klinisch relevant, die zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen unseren Therapieempfehlungen. • Die Kombination von Rolapitant in Kombination mit Serotonin-Antagonisten+Dexamethason führt gegenüber Serotonin-Antagonist+Dexamethason zu einer höheren Rate von Patienten, bei denen Übelkeit und Erbrechen vollständig verhindert werden können. In den Zulassungsstudien wurde dies sowohl für Patienten unter den hoch emetogenen Chemotherapien Cisplatin, Carboplatin \geqAUC4 und Anthrazykline/ Cyclophosphamid, als auch für die heterogene Gruppe von Patienten unter moderat emetogenen Chemotherapien gezeigt. • Die Nebenwirkungsrate ist niedrig. <p>Der Einsatz von Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten gehört inzwischen zum klinischen Standard beim Einsatz von hoch emetogener Chemotherapie. Ergebnisse direkt vergleichender Studien von Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten liegen bisher noch nicht oder nur in Abstract-Form vor.</p>	<p>Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Rolapitant für Patienten mit mäßig oder hoch emetogener Chemotherapie nicht belegt.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie sieht für hoch emetogene Chemotherapie eine Kombination mit einem Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten vor.</p>
<p>2. Einleitung</p> <p>Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen nach medikamentöser Tumortherapie sind ein zusammenhängender Symptomkomplex [1]. Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen werden nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Symptomatik in 3 Formen unterschieden:</p> <p>akut Auftreten innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Chemotherapie</p> <p>verzögert Auftreten später als 24 Stunden nach Beginn der Chemotherapie und Dauer bis zu 5 Tage</p> <p>antizipatorisch ausgelöst durch externe Faktoren wie Geruch, Geschmack und visuelle Eindrücke, durch psychische Faktoren wie Angst und Anspannung, oder</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geprägt durch Übelkeit und Erbrechen bei einer vorherigen Chemotherapie im Sinne einer klassischen Konditionierung.</p> <p>Übelkeit und Erbrechen sind häufige Nebenwirkungen der medikamentösen Tumortherapie. Erbrechen ist ein komplexer Vorgang. Dem motorischen Reflex des Erbrechens geht in der Regel eine unterschiedlich lange und unterschiedlich intensive Phase von Übelkeit und abdominellen Unwohlsein voraus. Bei der medikamentösen Tumortherapie kann Erbrechen pathophysiologisch durch unterschiedliche Mechanismen ausgelöst werden. Gut charakterisiert sind diese Signalwege:</p> <ul style="list-style-type: none"> - peripher durch Freisetzung von Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen im Dünndarm. Serotonin bindet an die 5-HT₃ Rezeptoren der benachbarten afferenten Vagusnerven und leitet stimulierende Impulse an den „Central Pattern Generator“, früher Brechzentrum genannt, in der Medulla oblongata weiter. Der periphere Signalweg induziert vor allem das akute Erbrechen. - zentral durch Freisetzung von Substanz P, einem Peptid aus der Gruppe der Neurokinine, und Bindung an NK₁ Rezeptoren im Gehirn. Die Substanz P/NK₁ Rezeptor-Bindung spielt auch eine zentrale Rolle in der Schmerzwahrnehmung und ist vor allem für das verzögerte Erbrechen nach medikamentöser Tumortherapie verantwortlich. <p>Die Rolle und Interaktion anderer Signaltransduktionswege unter Beteiligung von Dopamin, Histamin oder Acetylcholin ist nicht vollständig geklärt.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Der klinische Durchbruch in der Reduktion von Chemotherapie-assoziiertes Übelkeit und Erbrechen wurde zu Beginn der 90er Jahre durch die Einführung der 5HT₃-Rezeptorantagonisten erreicht. Gleichzeitig wurde die Prophylaxe als Standard etabliert. Ein weiterer Fortschritt war die Einführung der NK₁-Rezeptor-Antagonisten vor etwa 10 Jahren.</p> <p>Trotz leitliniengerechter Therapie tritt bei ca. 20-30% der Patienten nach wie vor Erbrechen während der Chemotherapie auf [2]. Besonders oft treten Übelkeit und Erbrechen nach Anwendung von</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
<p>klassischen Zytostatika wie Cisplatin auf, aber auch bei anderen Formen der medikamentösen Tumorthherapie wie monoklonalen Antikörpern oder gezielten Inhibitoren [1]. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Übelkeit und Erbrechen wird vor allem beeinflusst durch die Tumorthherapie selbst, sowohl medikamentös als auch durch Bestrahlung [3]. Eine weitere wichtige Rolle spielen patientenindividuelle Faktoren, die das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen fördern oder verhindern können [1, 3].</p> <p>Die Erstlinienprophylaxe richtet sich nach dem emetogenen Potenzial der geplanten Therapie. Die in Tabelle 2 zusammengefasste Klassifikation dient als Basis für klinische Studien und für den klinischen Alltag.</p> <p><i>Tabelle 2: Klassifikation des emetogenen Risikos medikamentöser Tumorthherapie</i></p> <table border="1" data-bbox="150 815 1373 1134"> <thead> <tr> <th>Stufe</th> <th>Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ohne Prophylaxe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hoch</td> <td>>90%</td> </tr> <tr> <td>moderat</td> <td>30-90%</td> </tr> <tr> <td>gering</td> <td>10-30%</td> </tr> <tr> <td>minimal</td> <td><10%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die aktuellen Therapieempfehlungen für antiemetische Prophylaxe sind in Abbildung 1 dargestellt [2], in Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien [5].</p>	Stufe	Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ohne Prophylaxe	hoch	>90%	moderat	30-90%	gering	10-30%	minimal	<10%	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde anhand der vorliegenden Evidenz für Patienten mit mäßig und hoch emetogener Chemotherapie jeweils separat bestimmt.</p>
Stufe	Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ohne Prophylaxe										
hoch	>90%										
moderat	30-90%										
gering	10-30%										
minimal	<10%										

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abbildung 1: Empfehlungen für die antiemetische Prophylaxe bei medikamentöser Tumortherapie [1]</p> <pre> graph TD Root[Risiko für Übelkeit und Erbrechen] --> Hoch[hoch¹] Root --> Moderat[moderat] Root --> Gering[gering] Root --> Minimal[minimal] Root --> Antizipatorisch[antizipatorisch] Hoch --> Hoch_Akut["NK₁, Rezeptor Antagonist in Kombination mit 5-HT₃, Rezeptor Antagonist und in Kombination mit Dexamethason ggf. gefolgt von NK₁, Rezeptor Antagonist² Tag 2 + 3 in Kombination mit Dexamethason Tag 2+3"] Hoch --> Hoch_Verzoegert["NK₁, Rezeptor Antagonist in Kombination mit 5-HT₃, Rezeptor Antagonist und in Kombination mit Dexamethason ggf. gefolgt von NK₁, Rezeptor Antagonist² Tag 2 + 3 in Kombination mit Dexamethason Tag 2+3"] Moderat --> Carboplatin[Carboplatin-haltig³] Moderat --> Andere[andere] Carboplatin --> Carboplatin_Akut["NK₁, Rezeptor Antagonist in Kombination mit 5-HT₃, Rezeptor Antagonist und in Kombination mit Dexamethason ggf. gefolgt von NK₁, Rezeptor Antagonist² Tag 2 + 3"] Carboplatin --> Carboplatin_Verzoegert["NK₁, Rezeptor Antagonist in Kombination mit 5-HT₃, Rezeptor Antagonist und in Kombination mit Dexamethason ggf. gefolgt von NK₁, Rezeptor Antagonist² Tag 2 + 3"] Andere --> Andere_Akut["5-HT₃, Rezeptor Antagonist in Kombination mit Dexamethason gefolgt von Dexamethason⁴ Tag 2+3"] Andere --> Andere_Verzoegert["5-HT₃, Rezeptor Antagonist in Kombination mit Dexamethason gefolgt von Dexamethason⁴ Tag 2+3"] Gering --> Gering_Akut["Metoclopramid oder 5-HT₃, Rezeptor Antagonist oder Dexamethason"] Gering --> Gering_Verzoegert["Metoclopramid oder 5-HT₃, Rezeptor Antagonist oder Dexamethason"] Minimal --> Minimal_Akut["keine routinemäßige Prophylaxe"] Minimal --> Minimal_Verzoegert["keine routinemäßige Prophylaxe"] Antizipatorisch --> Antizipatorisch_Akut["Patienten-individuelle Maßnahmen"] Antizipatorisch --> Antizipatorisch_Verzoegert["Patienten-individuelle Maßnahmen"] </pre> <p>NK₁-Rezeptor-Antagonisten sind besonders wirksam in der Prophylaxe von verzögerter Übelkeit und</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>a) Patienten mit einer hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie</p> <p>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.</p> <p>b) Patienten mit einer mäßig emetogenen antineoplastischen Chemotherapie</p> <p>Für Patienten mit mäßig emetogener Chemotherapie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Zweifachkombination aus Serotonin-Antagonist (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
<p>Erbrechen unter medikamentöser Tumortherapie. Vier Arzneimittel aus dieser Substanzklasse sind in Deutschland, Österreich und der Schweiz in dieser Indikation zugelassen, drei in der oralen Form. Die Arzneimittel und die empfohlenen Dosierungen sind in Tabelle 3 zusammengestellt.</p> <p>Tabelle 3: NK₁-Rezeptor-Antagonisten</p> <table border="1" data-bbox="147 595 1361 1066"> <thead> <tr> <th>Arzneimittel</th> <th>Handelsname</th> <th>Zulassung</th> <th>Applikation</th> <th>Empfohlene Dosis</th> <th>Tag</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aprepitant</td> <td>Emend®</td> <td>FDA 3/2003 EMA 11/2003</td> <td>oral</td> <td>125 mg 80 mg</td> <td>1 2-3</td> </tr> <tr> <td>Fosaprepitant</td> <td>Ivemend®</td> <td>FDA 1/2008 EMA 8/2009</td> <td>intravenös</td> <td>150 mg</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Netupitant (in fixer Kombination mit Palonosetron 0,5 mg), NEPA</td> <td>Akynzeo®</td> <td>FDA 10/2014 EMA 6/2015</td> <td>oral</td> <td>300 mg</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Rolapitant</td> <td>Varuby®</td> <td>FDA 9/2015 EMA 4/2017</td> <td>oral</td> <td>180 mg</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Eine umfangreiche Darstellung der Ergebnisse mit NK₁-RA findet sich in einem aktuellen Review [4]. Daten zur Wirksamkeit von Rolapitant sind in Tabelle 4 zusammengestellt.</p>	Arzneimittel	Handelsname	Zulassung	Applikation	Empfohlene Dosis	Tag	Aprepitant	Emend®	FDA 3/2003 EMA 11/2003	oral	125 mg 80 mg	1 2-3	Fosaprepitant	Ivemend®	FDA 1/2008 EMA 8/2009	intravenös	150 mg	1	Netupitant (in fixer Kombination mit Palonosetron 0,5 mg), NEPA	Akynzeo®	FDA 10/2014 EMA 6/2015	oral	300 mg	1	Rolapitant	Varuby®	FDA 9/2015 EMA 4/2017	oral	180 mg	1	<p>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.</p> <p>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.</p>
Arzneimittel	Handelsname	Zulassung	Applikation	Empfohlene Dosis	Tag																										
Aprepitant	Emend®	FDA 3/2003 EMA 11/2003	oral	125 mg 80 mg	1 2-3																										
Fosaprepitant	Ivemend®	FDA 1/2008 EMA 8/2009	intravenös	150 mg	1																										
Netupitant (in fixer Kombination mit Palonosetron 0,5 mg), NEPA	Akynzeo®	FDA 10/2014 EMA 6/2015	oral	300 mg	1																										
Rolapitant	Varuby®	FDA 9/2015 EMA 4/2017	oral	180 mg	1																										

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
Tabelle 4: Rolapitant zur Prophylaxe von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen bei moderat und hoch emetogener Chemotherapie							
Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	gesamt CR ²	akut CR	verzögert CR
Schwartzberg , 2015 [6], Dossier	Carboplatin Zyklus 1	Granisetron + Dexamethason	Granisetron + Dexamethason + Rolapitant	401	65 vs 80 p < 0,001	88 vs 92 n. s.	66 vs 82 p < 0,001
	andere moderat emetogene Chemotherapie Zyklus 1	Granisetron + Dexamethason	Granisetron + Dexamethason + Rolapitant	228	54 vs 67 p = 0,049	77 vs 89 p = 0,010	60 vs 67 n. s.
Schwartzberg , 2015 [6]	Anthrazyklin/ Cyclophosphamid	Granisetron + Dexamethason	Granisetron + Dexamethason + Rolapitant	703	55 vs 63 p = 0,033	77 vs 77 n. s.	60 vs 67 p = 0,047
Rapoport, 2015 [7]	Cisplatin	Granisetron + Dexamethason	Granisetron + Dexamethason + Rolapitant	1087	55 vs 65 p = 0,0006	73 vs 81 p = 0,0033	54 vs 63 p = 0,0013
<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² CR –Patienten ohne Erbrechen und ohne Gebrauch von Rescue Therapie, in %; ³ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁴ n.s. – nicht signifikant</p>							

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.

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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzenbewertung liegt darin, dass die beiden größten Patientengruppen, das sind Patientinnen mit Mammakarzinom unter Chemotherapie mit Anthrazyklin / Cyclophosphamid sowie Patienten mit hochdosiertem Carboplatin, als hoch emetogen einzustufen sind [5]. Die verbleibende Gruppe ist inhomogen und beinhaltet u. a. Behandlungen mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Oxaliplatin oder Pemetrexed.	Für die Patienten der Studie TS-P04834 mit Anthrazyklin/Cyclophosphamid- bzw. Carboplatin-haltiger Chemotherapie wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt.
	<p>4. 1. 3. Endpunkte</p> <p>4. 1. 3. 1. Ansprechen</p> <p>Das erste Therapieziel bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen ist das vollständige Vermeiden von Übelkeit und Erbrechen. In den meisten klinischen Studien hat sich das komplette Ansprechen (Complete Response) durchgesetzt, definiert als „vollständiges Vermeiden von Erbrechen und keine Notwendigkeit einer Rescue-Therapie“.</p> <p>Bei Patienten unter Chemotherapie mit höher dosiertem Carboplatin waren verzögerte Übelkeit und Erbrechen unter Rolapitant seltener als im Kontroll-Arm. Bei Patienten unter anderer, moderat emetoger Chemotherapie war die Rate der Patienten mit komplettem Ansprechen unter Rolapitant signifikant höher als im Vergleichsarm, nicht die verzögerte Übelkeit und Erbrechen.</p>	<p>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.</p> <p>Für die Patienten mit Carboplatin-haltiger Chemotherapie wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Diese Gruppe konnte daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 1. 3. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Zur Erfassung der spezifischen Symptomatik durch die Patienten wurde der Functional Living Index-Emesis (FLIE)-Fragebogen eingesetzt. In der Gesamtgruppe aller Patienten mit hoch moderat emetogener Chemotherapie war die Rate der Patienten ohne Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch Übelkeit und Erbrechen signifikant höher im Rolapitant- als im Kontroll-Arm ($p=0,027$) [6]. Dieser Unterschied fand sich nicht in den Subgruppen.</p>	<p>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.</p>
	<p>4. 1. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>NK₁-Rezeptor-Antagonisten sind gut verträglich. Weil sie in der Regel in Kombination mit 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten und Dexamethason eingesetzt werden, sind medikamentenspezifische Nebenwirkungen nicht immer klar zuzuordnen. Die häufigsten Nebenwirkungen der Antiemese, Obstipation und Fatigue, traten in beiden Behandlungsarmen gleich häufig auf.</p>	<p>In keinem der Endpunkte der unerwünschten Ereignisse ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar. Die ergänzende Auswertung über die gesamte Studiendauer zeigt ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.</p>
	<p>4. 2. Hoch emetogene Chemotherapie</p> <p>4. 2. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Für Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie ist die Kombination eines NK₁-Rezeptor-Antagonisten mit einem 5HT₃-Rezeptorantagonisten + Dexamethason die zweckmäßige Vergleichstherapie, entsprechend der</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Festlegung des G-BA.	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.
	<p>4. 2. 2. Studien</p> <p>Grundlage des Dossiers sind die multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studien S-P04832 und S-P04833 bei Patienten mit Cisplatin-basierter Chemotherapie und die Studie S-P04832 bei Patientinnen mit Anthrazyklinen/Cyclophosphamid. Primärer Endpunkt war das komplette Ansprechen in der verzögerten Phase des ersten Zyklus der Chemotherapie. Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [7].</p>	Die Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 konnten in der Bewertung des Zusatznutzens bei hoch emetogener Chemotherapie nicht berücksichtigt werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Vergleichsgruppe nicht umgesetzt wurde.
	<p>4. 2. 3. Endpunkte</p> <p>4. 2. 3. 1. Ansprechen</p> <p>Für Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie ist die Kombination eines NK₁-Rezeptor-Antagonisten mit einem 5HT₃-Rezeptorantagonisten + Dexamethason die zweckmäßige Vergleichstherapie, entsprechend der Festlegung des G-BA.</p> <p>Bei Patienten unter Chemotherapie mit Cisplatin unter</p>	Aufgrund der 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

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anthrazyklin/Cyclophosphamid waren verzögerte Übelkeit und Erbrechen unter Rolapitant in Zyklus I seltener als im Kontroll-Arm. Bei Patienten unter anderer, moderat emetoger Chemotherapie war die Rate der Patienten mit komplettem Ansprechen unter Rolapitant signifikant höher als im Vergleichsarm.</p>	
	<p>4. 2. 3. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Zur Erfassung der spezifischen Symptomatik durch die Patienten wurde der Functional Living Index-Emesis (FLIE)-Fragebogen eingesetzt. In der Gesamtgruppe aller Patienten mit Cisplatin als hoch emetogener Chemotherapie war die Rate der Patienten ohne Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch Übelkeit und Erbrechen im Rolapitant- und im Kontroll-Arm nicht unterschiedlich [7]. Dieser Unterschied fand sich nicht in den Subgruppen.</p>	<p>Aufgrund der 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</p>
	<p>4. 2. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Nebenwirkungsrate war niedrig, siehe Kapitel 4. 1. 3. 4. Die Rate der Therapie-assoziierten Nebenwirkungen wie Dyspepsie, Kopfschmerz, Obstipation oder Singultus lag unter 2% [7].</p>	<p>Aufgrund der 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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht ist relativ kurz. Er stützt sich in seiner ablehnenden Bewertung fast ausschließlich auf formale Abweichungen zwischen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und den Kontroll-Armen der Zulassungsstudien.</p>	
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die Gruppe der Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten ist eine Bereicherung der Antiemese bei Patienten unter hoch emetogener Chemotherapie. Nach Aprepitant und Nitupitant steht jetzt mit Rolapitant ein dritter Vertreter dieser Substanzklasse zur Verfügung.</p> <p>Der erste direkte Vergleich liegt jetzt in Abstract-Form vor [8]</p> <p>Ein theoretischer Vorteil von Rolapitant gegenüber den anderen NK1-RA liegt in der fehlenden Beeinflussung von Cytochrom P450. Die Inhibition von CYP2D6 und des Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) durch Rolapitant führt beim aktuellen Wissenstand nicht zu einer Beeinträchtigung der Arzneimitteltherapiesicherheit [9].</p>	<p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. Jordan K, Jahn F, Feyer P, Karthaus M, Oechsle K, Strasser F, Wöll E, Wörmann B: Antiemese bei medikamentöser Tumortherapie. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 8/2017. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antiemese-bei-medikamentoeser-tumortherapie/@_@view/html/index.html
2. Jordan K, Jahn F, Aapro M: Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review. *Ann Oncol* 26:1081-1090, 2015. DOI:10.1093/annonc/mdv138
3. S3 Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – interdisziplinäre Querschnittsleitlinie. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-054OL.html>
4. Jordan K, Blättermann L, Hinke A et al.: Is the addition of a neurokinin-1 receptor antagonist beneficial in moderately emetogenic chemotherapy?-a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2017, Aug 31 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s00520-017-3857-7
5. Einhorn LH, Rapoport B, Navari RM et al.: 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following multiple-day chemotherapy, high-dose chemotherapy, and breakthrough nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 25:303-308, 2017. DOI: 10.1007/s00520-016-3449-y
6. Schwartzberg L, Modiano MR, Rapoport BL et al.: Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16 :1071, 1078, 2015. DOI : 10.1016/S1470-2045(15)00034-0
7. Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C et al.: [Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials.](#) *Lancet Oncol* 16:1079-1089, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00035-2
8. Zhang L, Lu S, Feng JF et al.: Phase III study of NEPA, a fixed combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV). *ASCO* 2017, Abstract 10090. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.10090
9. Barbour S, Smit T, Wang X et al.: Integrated safety analysis of rolapitant with coadministered drugs from phase II/III trials: an assessment of CYP2D6 or BCRP inhibition by rolapitant. *Ann Oncol* 28:1268-1273, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx073

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Rolapitant

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Oktober 2017
von 13.00 Uhr bis 13.31 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma MSD SHARP & DOHME GmbH:

Herr Dr. Kaskel

Frau Dr. Meyer

Angemeldete Teilnehmerin der Firma Tesaro Bio Germany GmbH:

Herr Borchardt-Wagner

Herr Dr. Konieczny

Frau Loske

Frau Schunck

Angemeldeter Teilnehmer der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onko-logie e. V. (DGHO):

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Schraishuhn

Beginn der Anhörung: 13.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im Verfahren nach § 35a, frühe Nutzenbewertung. Basis des heutigen Anhörungstermins ist die Dossier-bewertung des IQWiG vom 30. August 2017, die Ihnen bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung hatten Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer Tesaro Biogen GmbH, zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, dann MSD und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss der guten Ordnung halber für das Protokoll wieder die Anwesenheit feststellen. Für Tesaro müsste Herr Borchardt-Wagner hier sein – er ist da –, dann Herr Dr. Konieczny – er ist auch da –, dann Frau Loske und Frau Schunck – ja. Ferner ist Herr Wörmann für die DGHO da – er ist bereits begrüßt worden –, für MSD Herr Dr. Kaskel – ja; wir kennen uns ja noch von eben – und Frau Dr. Meyer – jawohl – sowie für den vfa Herr Dr. Rasch und Herr Schraishuhn – jawohl. Es ist keiner mehr da, der nicht aufgerufen worden ist?

Nun der übliche verfahrensleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte jeweils das Mikro-fon benutzen sowie Namen und entsendendes Unternehmen oder entsendende Fachgesellschaft bzw. Organisation benennen, bevor Sie das Wort ergreifen. Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte, die Sie auch in Ihrer Stellungnahme zur Dossierbewertung des IQWiG dargestellt haben, hier vorzutragen, und dann würde sich gegebenenfalls eine Frage-und-Antwort-Runde anschließen. Wer möchte das machen? – Frau Schunck, bitte.

Frau Schunck (Tesaro): Vielen Dank für das Wort, Herr Professor Hecken; einen schönen guten Tag an alle Anwesenden von unserer Seite. Wir freuen uns sehr, dass wir durch die Einreichung des Dossiers Rolapitant erstmalig die Gelegenheit haben, hier heute bei Ihnen zu sein.

Wir sind ein sehr junges Unternehmen: Wir wurden 2010 in der Nähe von Boston gegründet, sind seit 2016 hier in Deutschland auch zuständig und haben jetzt im Mai unser erstes Produkt auf den Markt gebracht. Im Laufe dieses Jahres erwarten wir noch ein zweites Produkt, das wir Ihnen dann selbst-verständlich auch vorstellen werden.

Wir sind ein junges Team. Ich habe heute Herrn Dr. Borchardt-Wagner mitgebracht, der bei uns für den Bereich Market Access zuständig ist und zu meiner Linken sitzt. Ganz rechts außen sitzt Frau Sonja Loske, die für die Firma SmartStep arbeitet und unser Dossier erstellt hat – sie ist Apothekerin –, und zu meiner Rechten Herr Dr. med. Andreas Konieczny; er ist unser medizinischer Direktor. Ich bin Geschäftsführerin für die Niederlassung in Deutschland, Österreich und Schweiz und von der Ausbildung her Apothekerin. Dies sage ich nur ganz kurz, damit Sie uns überhaupt erst einmal kennenlernen.

Unser Unternehmensschwerpunkt sind innovative Produkte im Bereich der Onkologie. Heute sprechen wir über den Bereich der Chemotherapie, genauer gesagt, über die Supportivtherapie in der Chemotherapie. Es geht im speziellen Rahmen darum, dass wir uns um die Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen kümmern, die bei vielen Patienten moderat bis sehr stark auftreten. Aus unserer Sicht bietet Rolapitant einen erheblichen Nutzen für den Patienten, weil es einfach in dieser unheimlich belastenden Situation für Patienten und Familienangehörige zwei wesentliche Begleiterscheinungen wegnimmt, sie verhindert. Vor diesem Hintergrund sind wir eben stolz darauf, dass wir Rolapitant auf den Markt gebracht haben. – Wenn Sie gestatten, Herr Professor Hecken, würde aus medizinischer Sicht den zweiten Teil des Eingangsstatements unser Mediziner übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Frau Schunck (Tesaro): Ja? – Okay.

Herr Dr. Konieczny (Tesaro): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit, Ihnen Rolapitant kurz näherbringen zu können. Wie bereits Frau Schunck gerade erläutert hat, bewegen wir uns im Bereich der Onkologie. Obwohl es sehr viele innovative Ansätze gibt, die auch sehr begrüßenswert sind, ist aber heutzutage immer noch die Chemo-therapie ein wesentlicher Baustein in der onkologischen Behandlung. Genau die Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen tragen bei vielen Patienten natürlich dazu bei, dass die Lebensqualität eingeschränkt wird und leider auch zum Teil Therapieabbrüche mit den entsprechenden Konsequenzen zu-tage treten. Das heißt, wir möchten hier einen Beitrag leisten, indem wir Rolapitant zur Verfügung stellen. Es gibt ja auch die Leitlinien, die ganz klar vorsehen, welche Prophylaxe angewendet werden soll. Aber leider, so muss man sagen, ist nicht immer flächendeckend die Leitlinienadhärenz gegeben, auch wenn sich in den letzten Jahren zunehmend eine Beachtung der Leitlinien findet.

Genau an diesem Punkt möchten wir ansetzen und einen Beitrag leisten, indem wir ein Produkt auf den Markt bringen, das eine möglichst einfache Anwendung bietet. Rolapitant ist ein Präparat, das oral in Form von zwei kleinen Tabletten gegeben wird. Sie sind für den Patienten sehr einfach anzuwenden, indem sie zum Beispiel von den Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren sehr einfach geschluckt werden können. Die Anwendung ist einmalig, vor Beginn der Chemotherapie. Rolapitant hat eine sehr lange Halbwertszeit von sieben Tagen. Das heißt, der gesamte Risikozeitraum für Übelkeit und Erbrechen wird mit dieser Einmalgabe abgedeckt. Zudem kann Rolapitant frei mit generischen 5-HT3-Antagonisten kombiniert werden. Viele Ärzte, mit denen wir zusammenarbeiten, haben an uns auch herangetragen, dass es ein wesentlicher Vorteil ist, dass Rolapitant in der Anwendung sehr sicher ist. Es besteht hier ein sehr geringes Potenzial von Arzneimittelwechselwirkungen.

Das heißt, insgesamt gesehen haben wir ein Präparat, das sehr gut untersucht ist. Wir haben drei große Phase-III-Studien mit etwa 3.000 eingeschlossenen Patienten durchgeführt. Hierbei haben wir die hoch emetogenen Chemotherapien, HEC, und die moderat emetogenen Chemotherapien, MEC, eingeschlossen. Wir weisen hier auch darauf hin, dass wir in all diesen Untersuchungen signifikante Vorteile zeigen konnten und in einer Teilpopulation ganz klar nach den formalen Kriterien einen Zu-satznutzen darlegen können.

Abschließend möchte ich sagen, dass Rolapitant bereits seit etwa zwei Jahren in den USA auf dem Markt verfügbar ist. Auch in den Nachbeobachtungen haben wir bei 80.000 Patienten die Bestätigung, dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis bezüglich Effektivität und Nebenwirkungen das bestätigt, was wir in den Zulassungsstudien gesehen haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde: Fragen? Anmerkungen? – Keine? – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich hätte eine Frage. Sie haben dazu ja in der Stellungnahme schon ausgeführt. Aber könnten Sie noch einmal kurz zusammenfassen, warum Sie sich bei der hoch emetogenen Therapie gegen eine Zweifachkombination verglichen haben?

Herr Dr. Konieczny (Tesaro): Vielen Dank für die Frage. Man muss hier mehrere Punkte berücksichtigen. Zum einen haben wir drei unterschiedliche Phase-III-Studien mit hoch und moderat emetogenen Chemotherapien durchgeführt. Der andere Punkt ist, dass die Studiendurchführung schon etwas in der Vergangenheit liegt. Das heißt, zu dem Zeitpunkt der Studiendurchführung, in etwa 2012, gab es noch andere Leitlinien als sie heute vorherrschen. Das heißt, für die Studie mit den moderat emetogenen Chemotherapien war auch zum damaligen Zeitpunkt eine Zweifachprophylaxe empfohlen.

(Frau Dr. Müller: Moderat?)

– Richtig, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Müller.

Herr Müller: Können Sie noch einmal ganz kurz zusammenfassen, worin Sie den Zusatznutzen genau Ihres Produktes sehen, wenn Sie die anderen Neurokinin-Antagonisten berücksichtigen, jetzt einmal weg von der Diskussion, was moderat und was hoch emetogen ist?

Herr Dr. Konieczny (Tesarò): Vielen Dank für die Frage. – Wir sehen in der Teilpopulation in der MEC-Studie, dass wir hier die richtige Vergleichstherapie gewählt haben. Ich denke, darauf zielt die Frage ab. Wir haben in dieser Studie unterschiedliche Behandlungen mit der Chemotherapie gesehen. Wir haben AC-behandelte Patienten, wir haben Carboplatin-behandelte Patienten, und wir haben auch nicht-AC- und nicht mit Carboplatin behandelte Patienten. Für diese war die Zweifachtherapie damals, nach den damaligen Leitlinien, empfohlen, und sie ist auch nach den heutigen Leitlinien empfohlen, sodass wir hier auch einen eindeutigen Zusatznutzen darstellen konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann frage ich einmal Herrn Wörmann. – Herr Wörmann, Sie haben in Ihrer Stellungnahme oder die DGHO hat in ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass Sie in dem hier in Rede stehenden Wirkstoff eine Bereicherung für Patienten unter hoch emetogener Chemotherapie sehen. Sie sagen aber, wir haben es jetzt mit einem dritten Vertreter dieser Substanzklasse zu tun, der zur Verfügung steht, ohne das jetzt in irgendeiner Form hervorzuheben oder zu deklassieren, sondern Sie sagen: Okay, hübsch, wir haben einen dritten, und das ist sicherlich ganz gut. Sie sehen aber, wenn ich das jetzt einfach so wörtlich nehme, keinen Zusatznutzen? – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es fehlen direkt vergleichende Studien. Es wurde jetzt bei der ASCO eine direkt vergleichende Studie vorgestellt, allerdings erst in Abstract-Form. Wir haben bisher keine publizierten Daten. Deswegen haben wir uns so vorsichtig ausgedrückt.

Wir sehen die theoretischen Argumente genauso wie der pharmazeutische Unternehmer. Grundsätzlich ist Compliance ein großes Problem, und eine Tablette, die über sieben Tage wirkt, hat grundsätzlich theoretisch einen Vorteil, wenn das so ist. Aber es ist eben nicht nachgewiesen worden.

Den zweiten Punkt – das ist vielleicht der wichtigere – haben wir auch in der Stellungnahme kurz erwähnt: Die Interaktionen über Cytochrome sind relevant. Das ist Cytochrome P450; das ist etwas anderes als der Abbaumechanismus hier. Insofern könnte es interessant sein, je nachdem, was der Patient parallel als Chemo an anderen Substanzen kriegt, um eine Vielfalt zu haben. Wir weisen aber auch darauf hin: Dies ist zurzeit theoretisch und nicht in Studien wirklich nachgewiesen. Da muss man relativ viele Patienten haben. Insofern ist es im Moment für uns erst einmal ein zusätzliches Präparat mit theoretischen Vorteilen, aber nicht mit nachgewiesenen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Auch zu der Frage hoch oder moderat emetogen: Sie hatten ja darauf hingewiesen, dass die Studien etwas älter sind, aus 2012. Können Sie mir da noch einmal helfen? Die Hesketh-Skala wurde verwendet. Jetzt gibt es ja, historisch gesehen, unterschiedliche Skalen. An der Guideline der ASCO hat Herr Hesketh auch mitgearbeitet, die primär die am höchsten emetogene Substanz nimmt; aber wir haben ja meist Kombinationen, und die ältere Hesketh-Skala addiert bei Kombinationstherapien. Auf welche Publikation von Hesketh beziehen Sie sich in Ihrem Protokoll?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Konieczny.

Herr Dr. Konieczny (Tesarò): Ich möchte ganz kurz, bevor ich Ihre Frage beantworte, ergänzend zu dem Statement von Herrn Professor Wörmann sagen, dass es selbstverständlich auch theoretische Überlegungen gibt, was die Arzneimittelinteraktionen angeht, es aber selbstverständlich auch ganz klar in den medizinischen Studien gezeigte Daten dazu gibt. Das möchte ich nur ergänzend hinzufügen. Wir haben aus unserem Phase-III- und Phase-II-Studienprogramm Patientenanalysen durchgeführt. Das waren Patienten, die eben auch mit unterschiedlichen Begleitmedikationen behandelt wurden. Hier liegen also

durchaus praktische Erfahrungen vor, genauso wie in der Nachzulassungsanwendung aus den USA an 80.000 Patienten.

Um auf Ihre Frage einzugehen, Frau Grell, möchte ich sagen, dass wir uns entsprechend den Leitlinien orientiert haben. Wir haben hier ganz klar die Klassifikation der hoch emetogenen Chemotherapien und der medium emetogenen Chemotherapien zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie angewendet. Dies hat sich in den Leitlinien heutzutage dahingehend geändert, dass die AC-Behandlung, die damals noch als moderat emetogene Chemotherapie eingestuft wurde, heute zu den hoch emetogenen zählt. Wir sind darauf im Dossier auch schon eingegangen, indem wir die Patienten aus der MEC-Studie, die mit AC behandelt wurden, auch zusammen mit den HEC-Studien ausgewertet haben.

Frau Dr. Grell: Das finde ich jetzt etwas widersprüchlich; denn bei Clinical Trials geben Sie auch den Hesketh-Score ein, da geben Sie nicht Leitlinien ein. Zudem müssten Sie bei Leitlinien benennen, welche Leitlinie Sie nehmen; sie sind ja durchaus ein bisschen different. Deswegen frage ich noch einmal nach, welcher Hesketh-Score im Protokoll vorgesehen war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Ja, bitte schön.

Herr Dr. Konieczny (Tesaró): Die genaue Hesketh-Publikation im Protokoll kann ich Ihnen nicht benennen. Ich denke, im Rahmen der heutigen Nutzenbewertung kommt es ja auch vornehmlich darauf an, nach welchen Leitlinien und in welchem Behandlungskontext wir das heute beurteilen wollen. Es gibt nun einmal einen zeitlichen Unterschied zwischen der Studiendurchführung damals und der Tat-sache, dass wir hier heute zusammensitzen. Von daher ist das mit den Leitlinien meines Erachtens relativ gut beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe die S3-Leitlinie Supportivtherapie mit verantwortet. Wir haben uns verständigt, dass wir nicht nach dem Score alleine vorgehen, weil das problematisch ist – da müssten wir durch die Dosierung hinein –, und wir haben uns jetzt verständigt, Folgendes als hoch emetogen zu definieren: cisplatinbasierte Behandlung, Anthracyclin/Cyclophosphamid, und zwar nicht nur Doxorubicin, sondern auch Epirubicin, und hohe Carboplatinkonzentrationen, das heißt AUC größer gleich 4. Das überlappt sich zum Teil mit den Scores, aber das sind die vier, die wir jetzt als hoch emetogen bezeichnen; die darunter liegenden, die ja auch in der Studie mit enthalten sind, werden dann eben als moderat emetogen bezeichnet.

Kurze Antwort: Ja, ich weiß, dass es Daten bezüglich der Nachbeobachtungen gibt. Das, was wir in den Leitlinien nicht gefunden hatten, waren prädiktive Marker, die sagen, man müsse jetzt die eine oder die andere Therapie einsetzen, auch wenn es Analysen gibt, die wir kennen. Deswegen haben wir gesagt, zurzeit setzen wir die als mit „oder“ ein. Man kann also alles einsetzen, wenn das so ist, weil uns die prädiktiven Marker fehlen, um zu sagen, man dürfe nur den oder den anderen Wirkstoff einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Mich irritiert es immer: In den Leitlinien wird ja nur auf den Stoff abgestellt. Dabei kennen wir ja auch klare Risikofaktoren bei Patienten: Alkoholikern geht es besser, Schwangerschaftserbrechen usw. Deswegen hat ja die EMA gesagt, nach dem ersten Zyklus, der ja schon bezüglich Übelkeit und Erbrechen determiniert, hätte eigentlich eine Re-Randomisierung stattfinden müssen. Diese EMA-Guidance, diese Prüfrichtlinie, ist ja relativ alt. Warum haben Sie das nicht gemacht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön.

Herr Dr. Konieczny (Tesaró): Wir haben uns an die EMA-Richtlinie dahingehend gehalten, dass empfohlen wird, dass vor allen Dingen der erste Zyklus die stärkste Aussagekraft hat. Wir haben also Chemotherapie-naive Patienten eingeschlossen und den ersten Zyklus ausgewertet. Der erste Zyklus ist auch prädiktiv für das Ansprechen in den Folgezyklen. Wir haben sozusagen über den ersten Zyklus hinaus den Patienten die Möglichkeit gegeben,

freiwillig in der Studie zu bleiben, um so auch die Möglichkeit zu haben, weitere Zyklen auszuwerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Es sind dann leider sehr viele ausgeschieden; das macht es ein bisschen schwierig. – Professor Wörmann, würden Sie denn automatisch dann, wenn jemand weiterhin Übelkeit und Erbrechen hat, die Substanz wechseln?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das, was in den Studien fehlte, ist das, was wir in der Klinik als Eskalationsstrategie sehen. Wir haben ja eine Reihe von Patienten moderat emetogen. Das ist ein riesiges Patientenkollektiv, sehr unterschiedliche, Irinotecan darin, verschiedene Alkylantien darin. Da haben wir zurzeit eben keinen NK1-Rezeptoren-Antagonisten an erster Stelle, außer bei denen, die ich eben genannt habe. Zurzeit ist die Empfehlung, dass jemand, der im ersten Kurs unter Übelkeit leidet, im zweiten Kurs dann auf NK1-Rezeptoren-Antagonisten steigt.

Das kann man auch kritisieren, weil wir dafür keine Studie haben, denn da überlappen sich Patienten, die wirklich nicht gut abgedeckt waren oder die eine andere Ursache für Erbrechen haben, zum Beispiel antizipatorisches Erbrechen. Eine solche Studie haben wir nicht. Insofern müssen wir da kritisch vorgehen. Klinisch-pragmatisch macht es trotzdem Sinn, ab dem zweiten Kurs eine Stufe höher zu geben, wenn im ersten Kurs die Freiheit von Übelkeit und Erbrechen nicht erreicht worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung Herr Konieczny, dann Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Konieczny (Tesaro): Vielen Dank für die Ergänzung, Herr Professor Wörmann. – Frau Dr. Grell, noch ganz kurz dazu auch von meiner Seite ergänzend Folgendes: Wir sehen die Effektivität von Rolapitant über mehrere Zyklen als erwiesen an. Wir haben die Patienten betrachtet, von denen wir die meisten über mehrere Zyklen hinweg anschauen konnten. Wir haben diese Zyklen einzeln betrachtet, wir haben auch eine Multizyklusanalyse durchgeführt, wodurch wir darlegen konnten, dass ein Ansprechen über mehrere Zyklen hinweg gegeben ist.

Sie haben recht, es gibt eine Drop-out-Rate nach dem ersten Zyklus; es ist dem Studiendesign geschuldet, dass die Teilnahme freiwillig war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, dann Frau Müller.

Herr Vervölgyi: Sie meinten eben, dass das Erbrechen und damit auch, so interpretiere ich einmal, das Nichterbrechen im ersten Zyklus für die Folgezyklen prädiktorisch ist. Wenn etwas prädiktorisch ist, hat man immer eine gewisse Wahrscheinlichkeit; sie liegt ja nie bei 100 Prozent. Man sieht ja auch, dass die Patienten in den Folgezyklen, auch diejenigen, die nicht abbrechen, trotzdem noch Ereignisse haben, wenn es auch wenige sind; aber es gibt noch Ereignisse. Das ist der eine Punkt. Das heißt, es ist nicht mit Sicherheit vorausgesagt, was in den Folgezyklen passiert.

Den anderen Punkt haben Sie gerade angesprochen, die Abbrecher nach dem ersten Zyklus. Weder wusste man es im Dossier, noch wissen wir es jetzt aus den Stellungnahmen, warum genau sie abgebrochen haben und ob es genau diejenigen Patienten sind, die erbrochen haben. Das sind immer noch Unklarheiten, die die Interpretierbarkeit der Folgezyklen meines Erachtens sehr infrage stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Konieczny.

Herr Dr. Konieczny (Tesaro): Darauf möchte ich auch noch einmal kurz eingehen. Für den berechtigten Punkt vielen Dank.

Wir müssen uns ja vor Augen führen, dass wir im Bereich der Supportivtherapie sind. Das heißt, wir bewerten hier nicht die Primärtherapie, sprich die onkologische Therapie des Tumors, sondern ein Supportivtherapiepräparat. Das heißt, die Gründe für ein Abbrechen sind mannigfaltig. Natürlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass diejenigen Patienten, die weiterhin Übelkeit und Erbrechen hatten, zu denen gehören. Das ist ein berechtigter

Punkt, den wir auch nicht vollständig ausräumen können. Allerdings muss man sagen, dass es der Bewertung, ob das Präparat in den Folgezyklen wirkt oder nicht, nicht unbedingt Abbruch tut; denn wir sehen ja, dass in den Folgezyklen das Ansprechen zum Teil sogar höher ist als in den vorangegangenen Zyklen. Das heißt, selbst wenn dort eine Selektion stattgefunden hätte, sieht man allerdings nach wie vor das Ansprechen. Natürlich sind dort einige Patienten, die trotzdem Probleme mit Übelkeit und Erbrechen hatten; das ist richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Vervölgyi.

Herr Vervölgyi: Noch einmal eine ergänzende Bemerkung. Sie sagen, die Ansprechrate war in den Folgezyklen gegebenenfalls sogar höher. Das ist natürlich nur bezogen auf diejenigen Patienten, die noch zu dem Zeitpunkt unter Risiko sind. Wenn ich das auf alle Randomisierten beziehe, was ich eigentlich in einer ITT-Analyse machen sollte, dann sieht das natürlich wiederum ganz anders aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Konieczny.

Herr Dr. Konieczny (Tesaró): Ich glaube, wir verstehen uns da eigentlich recht gut, was die Daten-lage angeht. Richtig, ja: Wir haben das ja auch in zwei unterschiedlichen Sichtweisen betrachtet. Wir haben einmal Zyklus für Zyklus diejenigen Patienten angeschaut, die noch vorhanden waren. Das ist die Analyse, wo wir ein besseres Ansprechen sehen, mit dem Malus der möglichen Patientenselektion. Wir haben aber auch an der Zeit bis zum ersten Erbrechen über mehrere Zyklen gesehen, dass das Ansprechen sehr gut erhalten bleibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Vervölgyi: Ich glaube trotzdem, dass es sehr wichtig ist, sich anzuschauen, warum die Patienten herausgefallen sind, weil es, wie Sie ja gerade gesagt haben, eine Supportivtherapie ist, die hier untersucht wird. Das heißt, wenn ein Patient aus der Studie ausscheidet, weil seine Chemotherapie beendet ist, dann ist es nicht informativ; so würde ich das einmal nennen. Das heißt, solche Patienten braucht man in der weiteren Auswertung auch nicht zu berücksichtigen. Angenommen, das wäre hier so gewesen – alle Patienten, die abgebrochen haben, wären nicht informativ, einfach nur, weil deren Chemotherapie zu Ende ist –, dann wären beide, sowohl die Analyse über mehrere Zyklen, die Sie auch geliefert haben – einerseits ist das der Gesamtanteil der Patienten, die nicht erbrochen haben –, als auch die Kaplan-Meier-Analyse, nicht signifikant. Dann frage ich mich unter der Prämisse, dass alle Patienten nicht informativ ausgefallen sind, woher der Zusatznutzen kommt. Wenn es auf der anderen Seite aber informativ gewesen wäre, dann muss man sich fragen: Welche Validität haben die Daten überhaupt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, noch einmal Herr Konieczny.

Herr Dr. Konieczny (Tesaró): Ich möchte es eigentlich nicht so im Raum stehen lassen, dass die Daten nicht valide sind. Selbst wenn wir jetzt ein Extrembeispiel wählen würden, dass tatsächlich alle Patienten, die Übelkeit und Erbrechen im ersten Zyklus hatten, aus den Folgeanalysen herausgefallen wären, und wir bei den verbleibenden Patienten ein besseres Ansprechen sähen, dann tut es meines Erachtens der Darstellung des Nutzens über mehrere Zyklen hinweg keinen Abbruch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte auch noch einmal auf die moderat emetogene Subgruppe eingehen. Sie hatten eben kurz gesagt, es gebe einen Strauß von Gründen, warum diese Patienten die Studie abgebrochen haben. Ich kenne das eigentlich so, dass Studienabbruch – in diesem Fall ist es ja Therapieabbruch – etwas ist, wozu auch Gründe erhoben werden. Das ist eigentlich, soweit ich das kenne, Standard. Meine Frage ist nun: Liegt Ihnen das wirklich nicht vor, oder haben Sie es nicht ausgewertet, weil es zu heterogen war, oder was war hier der Grund? Ich frage dies, weil es wirklich relevant wäre, auch vor dem Hintergrund der Zahlen der Ereignisse in späteren Zyklen, die ja sehr viel niedriger sind, was die Hypothese des IQWiG doch eher stützt, dass da gezielt diejenigen Patienten herausgegangen sind, die nicht gut angesprochen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Loske.

Frau Loske (Tesarò): Bezüglich Ihrer Rückfrage: Das können wir natürlich verstehen. Wir haben uns in der Vorbereitung auf diese Anhörung noch einmal die Daten angeguckt, weswegen die Patienten abgebrochen haben. Der Prozentsatz, der zum Beispiel wegen Nebenwirkungen oder nicht vorhandener Wirksamkeit abgebrochen hat, war sehr, sehr niedrig. Zum Prozentsatz derjenigen Patienten, die die Einwilligungserklärung zurückgezogen haben: Das war meistens der Hauptgrund des Ausscheidens. Da können wir natürlich nicht ausschließen, dass die Patienten die Einwilligungserklärung zurückgezogen haben, weil sie aus irgendeinem Grund mit der Studie oder der Wirksamkeit nicht zufrieden waren, es aber nicht geäußert haben. Ansonsten sieht man nach Zyklus 4 tatsächlich, dass viele Patienten aufgrund der Beendigung der Chemotherapie die Studienteilnahme abbrechen. Das sind natürlich all die Brustkrebspatientinnen, die entsprechend nur vier Zyklen erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich glaube, es ist wichtig, noch einmal darauf hinzuweisen: Es war ja eine Studie über den ersten Zyklus, sodass wir es formal nicht mit einem Abbruch zu tun haben, wenn die Patienten und Patientinnen nach dem ersten Zyklus gesagt haben: En-de. Das ist meines Erachtens wichtig, um eben jetzt auch die Frage beantworten zu können, wieso die Gründe für einen Studienabbruch nicht erhoben worden sind. Dies war deshalb so, weil es de lege lata eben kein solcher Abbruch war, weil die Studie sich ja nur auf den ersten Zyklus bezog und die weitere Teilnahme freiwillig war

(Frau Dr. Müller: Ja, klar!)

– das ist, glaube ich, der entscheidende Unterschied –, weshalb das dann eben nicht sauber dokumentiert worden ist. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Sie hätten die Zahlen also vorliegen, aber Sie sagen, sie sind aufgrund des Studiendesigns praktisch nicht verwertbar – so habe ich Sie eben verstanden –, weil in der Gruppe, die die Einwilligung zurückgezogen hat, sich einfach ein ganzer Strauß von Gründen versteckt. Im Prinzip liegt es also am Design. Dann wäre die Frage: Warum haben Sie das so designt, wirklich nur auf den ersten Zyklus abzustellen – das ist ja ein Problem hier –, was war der Grund? Ich meine, Sie haben ja schon gesagt, das sei prädiktiv. Aber trotz alledem – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Konieczny.

Herr Dr. Konieczny (Tesarò): Ja, vollkommen richtig. Ich glaube, wir haben ein gutes gemeinsames Verständnis. Es ist in der Tat so, dass wir dort der EMA-Leitlinie gefolgt sind, wo eben der erste Zyklus im Vordergrund steht. Das haben wir eingehalten. Im Bereich Übelkeit und Erbrechen, also Anti-Emese, sind die Studien auch üblicherweise so designt. Von daher ist das in der Tat dem Studiendesign geschuldet. Ich glaube, da gibt es nicht viel hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi. – Hat sich erledigt, okay. – Weitere Fragen? – Sehe ich keine mehr. – Dann haben Sie noch einmal die Gelegenheit, wenn Sie wollen, 30 Sekunden, zwei Minuten, fünf Minuten, 30 Minuten lang zusammenzufassen, was aus Ihrer Sicht bemerkenswert und wichtig ist. Wer macht das? – Frau Schunck, bitte.

Frau Schunck (Tesarò): Vielen Dank, dass Sie uns heute zugehört haben und dass Sie uns jetzt auch noch einmal das Schlusswort erteilen.

Aus unserer Sicht stellen wir mit Rolapitant ein Medikament zur Verfügung, das wirklich mit einem relativ geringen Aufwand, der Einmalgabe, einen erheblichen Nutzen für den Patienten bringt, indem es die belastenden Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen verhindert, ein Medikament, das dazu beiträgt, dass die Lebensqualität dieser, wenn ich jetzt einmal meine eigenen, persönlichen Worte benutze, wirklich schwer mitgenommenen Patienten in dieser Situation, in der sie sich zusammen mit ihren Familienangehörigen befinden, wirklich gesteigert wird. Ich denke, jedem von uns war schon einmal übel oder er bzw. sie hat sich erbrochen. Man weiß ja, wie einen das mitnimmt, und dies vor dem

Hintergrund der Krebsdiagnose und der erfolgenden Chemotherapie. Von daher ist aus meiner Sicht alles, was in der Phase erleichtern kann und hilft, einfach nur gut für die Patienten und die Familien.

Wir sind stolz darauf, dass wir als einzige gemäß den vorgegebenen Linien vom G-BA, nämlich mit der entsprechenden zVT, für diese Non-AC-/Non-Carboplatin-Patienten den einzigen NK1-Inhibitor auf den Markt bringen, der hier statistisch signifikant einen Nutzen gezeigt hat. Da unterscheiden wir uns wirklich von allen anderen NK-1-Inhibitoren, die auf dem Markt sind, auch wenn wir jetzt der dritte sind.

Wir hoffen, dass wir Sie mit den Argumenten, die wir Ihnen heute noch einmal zusätzlich zum Dossier gebracht haben, überzeugt haben. Wir bedanken uns bei allen, die sich mit unserem Dossier beschäftigt haben und sich auch auf den heutigen Tag vorbereitet haben. Wir freuen uns darauf, Sie demnächst wiederzusehen, und hoffen, dass wir heute in unserem Dialog etwas für die Patienten bewirkt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns hier Rede und Antwort gestanden haben. – Wir werden das, was jetzt hier erörtert worden ist, selbstverständlich in unsere Entscheidung einbeziehen und zu wägen haben.

Damit ist diese Anhörung beendet, und wir sehen uns ja dann demnächst wieder in diesem Raum.

(Frau Schunck [Tesaró]: Genau!)

Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 13.31 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2017-06-01-D-290 Rolapitant

Stand: März 2017

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Rolapitant

zur Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen, die mit moderater sowie hoch emetogener Chemotherapie assoziiert sind.

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p>Serotonin-5HT₃-Antagonisten:</p> <p>Ondansetron Granisetron Tropisetron Palonosetron</p>	<p>Prokinetika:</p> <p>Metoclopramid Domperidon Alizaprid</p>	<p>Neurokinin-1(NK1)-Rezeptor-Antagonisten:</p> <p>Aprepitant Fosaprepitant Netupitant/Palonosetron</p>	<p>Corticosteroide:</p> <p>Betamethason Dexamethason Methylprednisolon Prednisolon Prednison</p>																
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p><i>nicht angezeigt</i></p>																			
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%;">Festbetragsgruppen:</td> <td style="width: 40%;">Stufe:</td> </tr> <tr> <td>▪ Serotonin-5HT₃-Antagonisten (Ondansetron, Granisetron, Tropisetron)</td> <td style="text-align: right;">2</td> </tr> <tr> <td>▪ Glucocorticoide, oral</td> <td style="text-align: right;">2</td> </tr> <tr> <td>▪ Metoclopramid</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>▪ Domperidon</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>▪ Dexamethason</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>▪ Prednisolon</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>▪ Prednison</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> </table> <p>Netupintant/Palonosetron Frühe Nutzenbewertung nach § 35a 04.02.2016</p>				Festbetragsgruppen:	Stufe:	▪ Serotonin-5HT ₃ -Antagonisten (Ondansetron, Granisetron, Tropisetron)	2	▪ Glucocorticoide, oral	2	▪ Metoclopramid	1	▪ Domperidon	1	▪ Dexamethason	1	▪ Prednisolon	1	▪ Prednison	1
Festbetragsgruppen:	Stufe:																			
▪ Serotonin-5HT ₃ -Antagonisten (Ondansetron, Granisetron, Tropisetron)	2																			
▪ Glucocorticoide, oral	2																			
▪ Metoclopramid	1																			
▪ Domperidon	1																			
▪ Dexamethason	1																			
▪ Prednisolon	1																			
▪ Prednison	1																			
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>Siehe Recherche und Synopse der Evidenz</i></p>																			
<p>Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.</p>	<p><i>entfällt</i></p>																			
<p>[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.</p>	<p><i>nicht angezeigt</i></p>																			

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Rolapitant A04AD14 Varuby®	Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen im Rahmen hoch oder moderat emetogener Chemotherapie zur Krebsbehandlung bei Erwachsenen. Varuby wird im Rahmen einer Kombinationstherapie verabreicht.
5-HT₃-A	
Ondansetron A04AA01 Zofran®	Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika und Strahlentherapie.
Granisetron A04AA02 Generisch	Granisetron B. Braun wird zur Prophylaxe und Behandlung von <ul style="list-style-type: none"> • akuter Übelkeit und Erbrechen, hervorgerufen durch eine Chemotherapie und Strahlentherapie • post-operativer Übelkeit und Erbrechen angewendet. Granisetron B. Braun wird zur Prophylaxe von verzögertem Erbrechen und Übelkeit, hervorgerufen durch Chemotherapie oder Strahlentherapie angewendet. Granisetron B. Braun wird angewendet bei Kindern ab 2 Jahren und älter zur Prophylaxe von akuter Übelkeit und Erbrechen hervorgerufen durch Chemotherapie.
Tropisetron A04AA03 Navoban®	Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika
Palonosetron A04AA05 Aloxi® Weichkapseln	Aloxi® wird angewendet bei Erwachsenen zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung.
Palonosetron A04AA05 Aloxi® Injektionslösung	Aloxi ist indiziert zur <ul style="list-style-type: none"> • Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung bei Erwachsenen, • Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung bei Erwachsenen.
NK-1-RA-	

Netupitant/Palonosetron A04AA55 Akynzeo®	Akynzeo wird angewendet bei Erwachsenen zur: – Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung. – Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung
Aprepitant A04AD12 Emend®	Zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei hoch und moderat emetogener Chemotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. EMEND 125 mg/80 mg wird als Teil einer Kombinationstherapie angewendet (siehe Abschnitt 4.2).
Fosaprepitant A04AD12 Ivemend®	Zur Prävention akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener, auf Cisplatin basierender Chemotherapie bei Erwachsenen. Zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie bei Erwachsenen. IVEMEND 150 mg wird als Teil einer Kombinationstherapie gegeben (siehe Abschnitt 4.2).
Andere Antiemetika	
Nabilon A04AD11 Canemes®	Fachinformation Abschnitt 4.1: Canemes® 1 mg Kapseln sind für die Behandlung von chemotherapiebedingter Emesis und Nausea bei jenen Krebs-Patienten indiziert, die auf andere antiemetische Be-handlungen nicht adäquat ansprechen.# 4.2: Dosierung Canemes® ist für die Verwendung beim Erwachsenen angezeigt, nicht für Kinder oder Jugendliche unter 18 Jahren, da die Sicherheit und Wirksamkeit nicht dokumentiert wurden.
Prokinetika	
Metoclopramid A03FA01 Generisch	MCP-ratiopharm® 10 mg wird angewendet bei Erwachsenen zur: – Vorbeugung von nach Chemotherapie verzögert auftretender Übelkeit und verzögert auftretendem Erbrechen (CINV) – Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen, die durch Strahlentherapie verursacht werden (RINV)
Domperidon A03FA03 Generisch	Domperidon-TEVA® wird angewendet zur Besserung der Symptome Übelkeit und Erbrechen..
Alizaprid A03FA05 Vergentan®	Zur Vorbeugung bzw. Behandlung von – Erbrechen, Übelkeit und Brechreiz im Zusammenhang mit der Zytostatikatherapie. – Strahlenkater nach Röntgen-, Telekobalt- oder Betatronbestrahlung.
Corticosteroide	
Betamethason H02AB01 Betamethason Acis Crinale®	Zur Vorbeugung bzw. Behandlung von – Erbrechen, Übelkeit und Brechreiz im Zusammenhang mit der Zytostatikatherapie. – Strahlenkater nach Röntgen-, Telekobalt oder Betatronbestrahlung
Dexamethason H02AB02 Generisch	Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata.

Methylprednisolon H02AB04 Generisch	Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen, Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata
Prednisolon H02AB06 Generisch	Prophylaxe und Therapie von Zytostatika- induziertem Erbrechen (DS: b – a), Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata.
Prednison H02AB07 Generisch	Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen (DS: b bis a), Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen Stand März 2017



Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:	6
Indikation:	7
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	9
Cochrane Reviews	10
Systematische Reviews	11
Leitlinien	43
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	59
Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 16.01.2017	59
SR, HTAs in Medline (PubMed) am 17.01.2017	59
Leitlinien in Medline (PubMed) am 17.01.2017	60
Literatur:	61
Anhang:	63

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Übelkeit und Erbrechen bei hoch oder moderat emetogener Chemotherapie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 19.01.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 392 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 15 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Prävention von Übelkeit und Erbrechen im Rahmen hoch oder moderat emetogener Chemotherapie zur Krebsbehandlung bei Erwachsenen. Varuby wird im Rahmen einer Kombinationstherapie verabreicht.

Abkürzungen:

5 HT3 A	5-HT3-Antagonist
AGD	Aprepitant + Granisetron + Dexamethason
Akdae	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AOD	Aprepitant + Ondansetron + Dexamethason
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CINV	Chemotherapy-induced nausea and vomiting
CCO	Cancer Care Ontario
CR	Complete Response
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DN	Delayed nausea
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
DV	Delayed vomiting
ESMO	European Society for Medical Oncology
FGD	Fosaprepitant + Granisetron + Dexamethason
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GD	Granisetron + Dexamethason
GIN	Guidelines International Network
GRA	Granisetron
HEC	Highly emetogenic chemotherapy
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MEC	Moderately emetogenic chemotherapy
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NEPA	Netupitant + palonosetron
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NK-1RA	Neurokinin-1 receptor antagonists
NN	No nausea
NV	No vomiting
OD	Ondansetron + Dexamethason
OND	Ondansetron
OR	Odds Ratio
PALO	Palonosetron
RGD	Rolapitant + Ondansetron + Dexamethason
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRAE	Treatment-related adverse events
TRIP	Turn Research into Practice Database

TRO	Tropisetron
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016 [3]. 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 – Netupitant/ Palonosetron vom 04. Februar 2016</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2015 [5]. Netupitant/ Palonosetron - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-28</p>	<p>Fazit:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p><u>a) Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Zweifachkombination aus Serotonin-Antagonist (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + Dexamethason <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Zweifachkombination aus Serotonin-Antagonist + Dexamethason:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <p><u>b.) Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Dreifachkombination aus Serotonin-Antagonist (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + Neurokinin-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant oder Fosaprepitant) + Dexamethason <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Dreifachkombination aus Serotonin-Antagonist + Neurokinin-1-Rezeptorantagonist + Dexamethason:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
---	---

Cochrane Reviews

Es sind keine Cochrane Reviews vorhanden.

Systematische Reviews

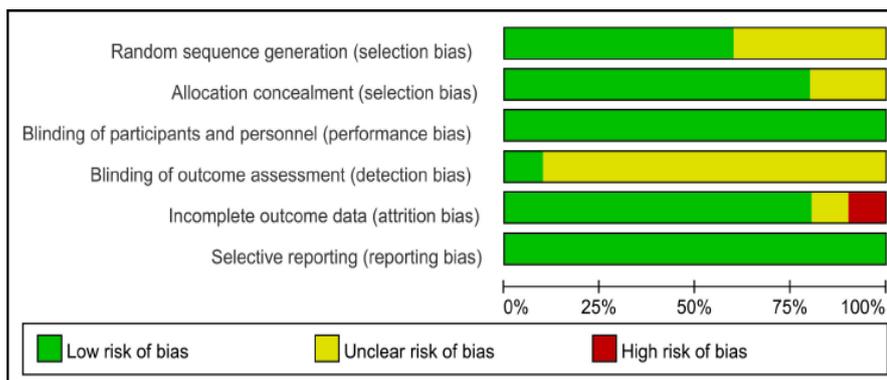
<p>Shi Q et al., 2015 [10].</p> <p>Prevention of cisplatin-based chemotherapy-induced delayed nausea and vomiting using triple antiemetic regimens: a mixed treatment comparison</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>A variety of triple antiemetic regimens are being used to prevent cisplatin-based chemotherapy induced delayed emesis and nausea in cancer patients. We performed a network meta-analysis to compare the efficacies of the different regimens.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: patients receiving cisplatin-containing chemotherapy</p> <p>Intervention: Triple regimen of a NK-1 and 5-HT3 antagonist plus dexamethasone (DXM)</p> <p>Komparator: Vergleich miteinander bzw ohne NK1-Antagonisten</p> <p>Aufzählung verwendeter Regime: u.a. netupitant + palonosetron + dexamethasone (NEPA) aprepitant + ondansetron + dexamethasone (AOD), fosaprepitant + ondansetron + dexamethasone (FOD), palonosetron + dexamethasone (PD), aprepitant + granisetron + dexamethasone (AGD), rolapitant + ondansetron + dexamethasone (RGD), fosaprepitant + granisetron + dexamethasone (FGD), granisetron + dexamethasone (GD) ondansetron + dexamethasone (OD).</p> <p>Endpunkt: complete response (CR), no vomiting (NV), no nausea (NN), and the effects of triple regimens on chemotherapy-related adverse events</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): keine Angaben, nur auf Englisch</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 RCTs (n=6317)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration's "Risk of bias + Jadad scale: The quality scores of the studies ranged from 0 (lowest) to 5 (highest).</p> <p>Networkanalysis: Bayesian framework</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Studiencharakteristika</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 studies [12–21] fulfilled the eligibility criteria [...]. The Jadad scores of all of the included studies were calculated to be 4–5, indicating that they were of high quality. <p>Qualitätsbeurteilung der Studien</p> <ul style="list-style-type: none"> • The methodological quality of the included studies was generally good. Across all six domains, approximately 71.6% of the assessments were classified as 'low risk', and 1.7% were

classified as 'high risk'. It is unlikely that the evidence presented in this review was affected by biases associated with performance. However, we cannot exclude the possibility that selection bias was present in some individual trials, since they lacked a description of their allocation. In addition, some uncertainty regarding the risks of bias associated with random sequence generation and with the blinding of outcome assessors was due mainly to insufficient reporting.

Supplementary Table S1: Jadad quality scale

Study	Random sequence generation	Double blind	Incomplete outcome data	Total score
Daniel Campos 2001	2	2	1	5
H. Saito 2012	1	2	1	4
P. J. Hesketh 2014	1	2	1	4
P. J. Hesketh 2003	2	2	1	5
Sant P. Chawla 2001	2	2	1	5
Sergio Poli-Bigelli 2003	2	2	0	4
Steven Grunberg 2011	2	2	0	4
Toshiaki Takahashi 2010	1	2	1	4
Zhihuang Hu 2014	2	2	1	5
Bernardo Rapoport 2015	2	2	1	5

Jadad quality scale: 1–2 total score is for low quality, 3–5 total score is for high quality.



Referenzen

12. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, Chawla SP, Carides AD, Ianus J, Elmer ME, Evans JK, Beck K, Reines S, 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; 21:4112–4119.
13. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Rittenberg C, Elmer ME, Schmidt C, Taylor A, Carides AD, Evans JK, Horgan KJ. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer.* 2003; 97:2290–2300.
14. Campos D, Pereira JR, Reinhardt RR, Carracedo C, Poli S, Vogel C, Martinez-Cedillo J, Erazo A, Wittreich J, Eriksson LO, Carides AD, Gertz BJ. Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. *J Clin Oncol.* 2001; 19:1759–1767.
15. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple

A, Evans JK, Horgan KJ, Lawson F. 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; 97:3090–3098.

16. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, Palmas M, Alyasova A, Bondarenko I, Lisyanskaya A, Gralla RJ: 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; 25:1340–1346.
17. Saito H, Yoshizawa H, Yoshimori K, Katakami N, Katsumata N, Kawahara M, Eguchi K. Efficacy and safety of single-dose fosaprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-dose cisplatin: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Oncol*. 2013; 24:1067–1073.
18. Takahashi T, Hoshi E, Takagi M, Katsumata N, Kawahara M, Eguchi K. Multicenter, phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized study of aprepitant in Japanese patients receiving high-dose cisplatin. *Cancer Sci*. 2010; 101: 2455–2461.
19. Hu Z, Cheng Y, Zhang H, Zhou C, Han B, Zhang Y, Huang C, Chang J, Song X, Liang J, Liang H, Bai C, Yu S. Aprepitant triple therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following high-dose cisplatin in Chinese patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Support Care Cancer*. 2014; 22:979–987.
20. Grunberg S, Chua D, Maru A, Dinis J, DeVandry S, Boice JA, Hardwick JS, Beckford E, Taylor A, Carides A, Roila F, Herrstedt J. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol—EASE. *J Clin Oncol*. 2011; 29:1495–1501.
21. Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, Urban L, Modiano MR, Schnadig ID, Poma A, Arora S, Kansra V, Schwartzberg LS, Navari RM. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015; 16:1079–89.

Ergebnisse

Network analysis

Complete response (CR)

- [...] preventive effect of 8 antiemetic regimens on delayed vomiting, with the outcomes of a total of 6,143 patients being reported
- Netupitant + palonosetron + dexamethasone (NEPA) was the most effective treatment, with an absolute rank of 0.8579
- The ranking from high to low was as follows:
 - aprepitant + ondansetron + dexamethasone (AOD),
 - fosaprepitant + ondansetron + dexamethasone (FOD),
 - palonosetron + dexamethasone (PD),
 - aprepitant + granisetron + dexamethasone (AGD),
 - rolapitant + ondansetron + dexamethasone (RGD),
 - fosaprepitant + granisetron + dexamethasone (FGD),
 - granisetron + dexamethasone (GD) and

- ondansetron + dexamethasone (OD).
- However, the results should be interpreted with caution because most of comparisons among the various regimens did not reach statistical significance.

No vomiting (NV)

- In nine studies, a total of nine antiemetic regimens and 4,835 patients were analyzed.
- The absolute rank of NEPA was 0.8631, which indicates this regimen may be optimal.
- The emetic regimens in decreasing order of absolute rank were as follows: AOD, FOD, AGD, PD, FGD, RGD, OD and GD.
- Again, these findings should be interpreted with caution because most of the comparisons did not reach statistical significance.

No nausea (NN)

- 3,409 patients were analyzed. The FOD regimen was not analyzed in this section because the studies in which it was included did not report the relevant data.
- The efficacy of NEPA was again the best, with an absolute rank of 0.7902.
- In decreasing order, the ranking was as follows: PD, AOD, RGD, OD, AGD, FGD, and GD.
- These results should also be interpreted with caution.

Safety

- The incidences of constipation (23.9%), anorexia (36.3%) and hiccups (35.5%) were the highest in the patients treated with AGD, while the incidence of asthenia (14.3%) was the highest in the patients treated with AOD. The incidence of adverse events (constipation: 0.4%, hiccups: 0.6% and asthenia: 0.4%) was the lowest in patients treated with RGD.

Table 3: Incidence of adverse events in patients treated with different triple antiemetic regimens

Regimen	Constipation	%	Hiccups	%	Asthenia	%	Anorexia	%	Diarrhea	%
OD	95/761	12.5	37/476	7.8	101/761	13.3	62/497	12.5	55/497	11.1
AOD	198/1926	10.3	136/1778	7.6	276/1926	14.3	175/1799	9.7	160/1665	9.6
GD	105/948	11.1	127/1158	11	40/837	4.8	100/241	41.5	61/451	13.5
FGD	23/174	13.2	15/174	8.6	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
AGD	105/439	23.9	83/234	35.5	31/289	10.7	85/234	36.3	56/445	12.6
PD	N/A	N/A	5/136	3.7	N/A	N/A	3/136	2.2	N/A	N/A
FOD	121/1143	10.6	64/1143	5.6	98/1143	8.6	76/1143	6.7	89/1143	7.8
NEPA	N/A	N/A	7/136	5.1	N/A	N/A	1/136	0.7	N/A	N/A
RGD	2/535	0.4	3/535	0.6	2/535	0.4	N/A	N/A	N/A	N/A
Total	649/5926	11.0%	540/5770	9.4%	548/5491	10%	502/4186	12.0%	421/4201	10.0%

Shown are the incidences of adverse events in patients treated with the indicated regimens. Total incidences of constipation, hiccups, asthenia, anorexia and diarrhea are shown at the bottom of the table. N/A, no adequate data in relevant trials.

	<p>Limitations to the study (Anmerkung des Autors)</p> <p>[...] We could not perform subgroup analysis of specific cancer types because data on cancer types were lacking in the included studies. Thus, we could not clearly determine whether the efficacies of the triple regimens differed based on the cancer type.</p> <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>With respect to CR, NV and NN, NEPA had the best preventive effect against cisplatin-based chemotherapy-induced delayed nausea and vomiting. The safety of NEPA was also better, making it worthy of recommendation. AOD ranked second, second and third, respectively, for CR, NV and NN, which also indicates superior preventative effects. [...] And although RGD offers no advantage with respect to delayed vomiting, it effectively prevents delayed nausea and is relatively safe to use. Thus, the RGD regimen deserves the attention of clinicians and patients for its ability to prevent severe constipation, hiccups, asthenia and/or delayed nausea.</p> <p>5. Anmerkung FB Med: AM teilweise nicht zugelassen.</p>
<p>Zhang Y et al., 2017 [15].</p> <p>Neurokinin-1 Receptor Antagonist-Based Triple Regimens in Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Network Meta-Analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Neurokinin-1 receptor antagonists (NK-1RAs) are widely used for chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) control in patients with highly emetogenic chemotherapy (HEC) and/or moderately emetogenic chemotherapy (MEC). Whether the efficacy and toxicity of antiemesis are different among various NK-1RA-based triple regimens is unknown.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with highly emetogenic chemotherapy (HEC) and/or moderately emetogenic chemotherapy (MEC).</p> <p>HEC, such as anthracycline plus cyclophosphamide (AC) or cisplatin, and MEC, such as carboplatin or oxaliplatin, were defined according to the National Comprehensive Cancer Network Antiemesis Guideline Version 2, 2016</p> <p>Intervention: NK-1RA based triple antiemetic regimens. NK-1RA was used at the standard dose. NK-1RA + serotonin receptor antagonists [5HT3RA] + dexamethasone</p> <p>Komparator: duplex regimen (5HT3RA + dexamethasone)</p> <p>Endpunkt: The assessment of efficacy and toxicity occurred during the first cycle of chemotherapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • The proportions of patients with complete responses (CRs) • No clinically significant nausea in the acute (0–24 hours after chemotherapy)

- Delayed (>24–120 hours after chemotherapy)
- Overall (0–120 hours) phases
- The toxic outcome was defined as treatment-related adverse events (TRAEs).

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Februar 2016

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 35 RCTs/
prospective trials (n=25727)

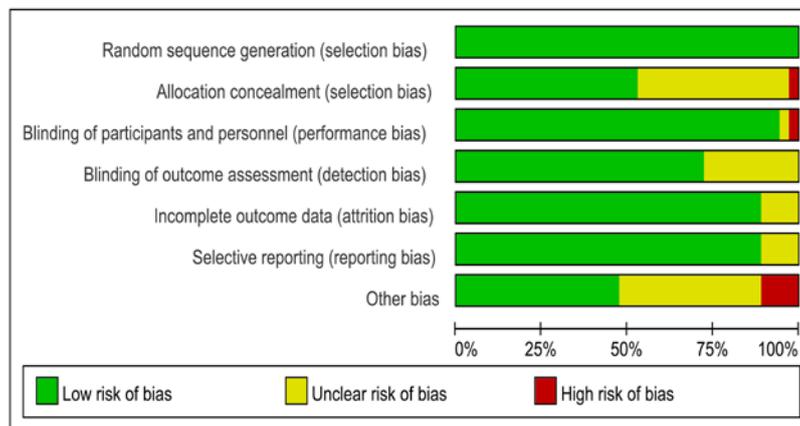
Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias

Heterogenität: I²

3. Ergebnisdarstellung

Studiencharakteristika

- We identified 1796 records using the search strategy and included 35 studies (17–51), including 36 trials involving 18 889 cancer patients using NK-1RA-based triple antiemetic regimens (NK-1RA+5HT3RA+dexamethasone, n=12051) or conventional duplex control regimen (5HT3RA+dexamethasone, n = 6838) to control for CINV in this meta-analysis



Ergebnisse

Pair-Wise Meta Analyses for Antiemetic Efficacy and Toxicity

Table 2. Binary comparison of NK-1RA-based triple regimens vs conventional duplex regimens for antiemetic efficacy and toxicity measured as complete response and treatment-related adverse events

Outcome	No. of trials (No. of participants)	References	OR* (95% CI) in random model	Effect size		Heterogene	
				Z	P†	P‡	I ²
Overall phase CR (Total)	30 (15 427)	(17-27,29-31,33-36,39-48,51)	1.70 (1.56 to 1.85)	12.23	<.001	.13	2
Acute phase CR (Total)	28 (15 142)	(17,19-27,29-31,33-36,39,41-48,51)	1.53 (1.36 to 1.71)	7.32	<.001	.14	2
Delayed phase CR (Total)	27 (14 340)	(17,19-25,27,29-31,33-36,39,41-48,51)	1.68 (1.53 to 1.84)	11.35	<.001	.13	2
Overall phase CR (HEC)	17 (9425)	(17-23,26-27,29,31,34,36,39,45,46)	1.72 (1.53 to 1.93)	9.21	<.001	.08	3
Acute phase CR (HEC)	16 (9273)	(17,19-23,26,27,29,31,34,36,39,45,46)	1.52 (1.32 to 1.75)	5.74	<.001	.09	3
Delayed phase CR (HEC)	15 (8471)	(17,19-23,27,29,31,34,36,39,45,46)	1.73 (1.53 to 1.96)	8.54	<.001	.07	3
Overall phase CR (MEC)	10 (3776)	(24,33,35,40-44,48,51)	1.68 (1.39 to 2.03)	5.38	<.001	.23	2
Acute phase CR (MEC)	9 (3643)	(24,33,35,41-44,48,51)	1.54 (1.16 to 2.03)	3.03	.002	.54	1
Delayed phase CR (MEC)	9 (3643)	(24,33,35,41-44,48,51)	1.62 (1.37 to 1.93)	5.59	<.001	.37	1
TRAE	19 (11 507)	(17-22,25,26,30,31,33,34,36,39,45-47,51)	1.09 (0.97 to 1.22)	1.40	.16	.65	1

*Represents OR_{triple/duplex} in cancer patients using NK-1RA-based triple regimens or conventional duplex regimens in preventing chemotherapy-induced nausea vomiting. CI = confidence interval; CR = complete response; HEC = highly emetogenic chemotherapy; MEC = moderately emetogenic chemotherapy; OR = odds ratio; TRAE = treatment-related adverse event; NK-1RA = neurokinin-1 receptor antagonist.

†Two-sided test for pooled analysis (Z test).

‡Two-sided test for heterogeneity (I²).

- NK-1RAs-based triple regimens showed statistically significantly superior antiemetic effect in overall, acute, and delayed phase CRs compared with conventional duplex regimens in overall patients, patients with HEC, and patients with MEC. Similar results were found when “no clinically significant nausea” was the toxicity investigated
- [...] no statistically significant difference of TRAE was found between NK-1RA-based triple regimens and duplex control regimen.
- We used funnel plots to assess the publication bias of the literature in this study. All the shapes of the funnels were close to symmetric, and no publication bias was found according to Begg’s test and Egger’s test (P > .05).

Network A (Triple antiemetic therapy and conventional duplex regime)

- According to the data based on network A, various NK-1RAs based triple regimens (aprepitant, casopitant, fosaprepitant, netupitant, and rolapitant) shared equivalent antiemetic effect in overall, acute, and delayed phase CRs without statistically significant differences in odds ratios.
- In all patients and patients with HEC, almost all NK-1RAs-based triple regimens showed statistically significantly higher CRs in all phases vs duplex control regimen (OR_{duplex/triple} = 0.47–0.66), while only netupitant based triple regimen had a statistically nonsignificant superior antiemetic efficacy compared with duplex control regimen in terms of acute phase CR.
- [...]in patients with MEC, only aprepitant-based triple regimen showed a statistically significantly better antiemetic effect than duplex control regimen in all outcome measures of efficacy (OR

duplex/triple = 0.52, 95% CI = 0.34 to 0.68).

- We observed no statistically significant difference in the antiemetic effect of TRAE among different NK-1RA-based triple regimens vs the duplex control regimen

Network B (palonosetron-based triple regimen and first-generation 5HT3RAs-based triple regimen)

- [...] the antiemetic efficacy of palonosetron-based triple regimens was similar to first generation 5HT3RAs-based triple regimens for CRs in all phases.

Network C (NK-1RA-based triple antiemetic regimens and conventional duplex control regimens with various doses of dexamethasone)

Different doses of dexamethasone (low-dose D, <20 mg; moderate-dose D, 20–39 mg; high-dose D, >39 mg) in combination with NK-1RA plus 5HT3RA showed no statistically significant difference in terms of CRs in all phases.

Anmerkungen des Autors bezüglich der Netzwerkanalyse:

- All the network meta-analyses in our study were used in both the consistency model and the inconsistency model. The variances of those two models were roughly equal. As a result, inconsistency did not appear to be present, and we used the consistency model to show our results.
- Our study is not without limitations. First, the lack of connections in the networks made the results dependent on only a few studies so that some of the presented estimates were based exclusively on indirect evidence. Second, we were not able to extract specific patients' data on HEC or MEC in some of the included studies that enrolled mixed patients. Third, we could not compare netupitant-based triple regimen and rolapitant-based triple regimen with other NK-1RAs-based triple regimens.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

[...] Our study confirmed that different NK-1RAs-based triple regimens were associated with an equivalent effect on CINV control in all the phases.

Various NK-1RAs-based triple regimens had superior antiemetic effect than duplex control regimen in patients with HEC.

Only aprepitant based triple regimen showed better CINV control compared with duplex control regimen in patients receiving MEC.

Moreover, palonosetron and first-generation 5HT3RAs might share equivalent effect on CINV control in the combination of NK-1RAs and dexamethasone. A lower dose of dexamethasone might be applied when used with NK-1RAs and 5HT3RAs.

5. Anmerkung FB Med: AM teilweise nicht zugelassen.

<p>Abdel-Rahman O et al., 2016 [1].</p> <p>Neurokinin-1 inhibitors in the prevention of nausea and vomiting from highly emetogenic chemotherapy: a network meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This network meta-analysis aims to provide a detailed comparative assessment of the efficacy of regimens containing one of the NK-1 inhibitors (aprepitant, fosaprepitant, rolapitant, casopitant, netupitant) in the prevention of CINV from highly emetogenic chemotherapy.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients on highly emetogenic chemotherapy Intervention: rolapitant' or 'aprepitant' or 'casopitant' or 'fosaprepitant' or 'netupitant' Komparator: siehe Intervention Endpunkte: Complete Response (CR), rate of no significant nausea and rate of no emesis. The three outcome measures were principally evaluated in the overall phase (i.e. from 0 to 120h after chemotherapy) Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): September 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 RCT (n=6788). Non-English language records were excluded. Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Scale Netzwerkanalyse: Bayesian approach</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Studiencharakteristika</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hence, 19 studies were included in the final analysis; 12 phase III studies and 7 randomized phase II studies • Four studies evaluated rolapitant-based regimens, one study evaluated a netupitant/palonosetron (palono) (NEPA)-based regimen, three studies evaluated aprepitant/palono-based regimens, 10 studies evaluated aprepitant/ondansetron (ondan) or granisetron (grani)-based regimens (one of which is the NEPA randomized study), two studies evaluated casopitant-based regimens and two studies evaluated fosaprepitant-based regimens. • All patients were enrolled in studies evaluating highly emetogenic chemotherapy and thus have adequate haematological, hepatic and renal functions.

Table 2. Jadad quality scale of the included studies.

Study	Randomization	Blinding	An account of all patients	Total score
Schnadig <i>et al.</i> [2015]	1	2	0	3
Rapoport <i>et al.</i> [2015]	2	2	1	5
Rapoport <i>et al.</i> [2015], HEC1	2	2	1	5
Rapoport <i>et al.</i> [2015], HEC2	2	2	1	5
Gralla <i>et al.</i> [2014]	2	2	1	5
Grunberg <i>et al.</i> [2009]	2	2	1	5
Roila <i>et al.</i> [2009]	2	2	1	5
Schmitt <i>et al.</i> [2014]	2	2	1	5
Hu <i>et al.</i> [2014]	2	2	1	5
Wenzell <i>et al.</i> [2013]	2	0	1	3
Stiff <i>et al.</i> [2013]	2	2	1	5
Takahashi <i>et al.</i> [2010]	2	2	1	5
De Wit <i>et al.</i> [2003]	2	2	1	5
Schmoll <i>et al.</i> [2006]	2	2	1	5
Hesketh <i>et al.</i> [2003]	2	2	1	5
Poli-Bigelli <i>et al.</i> [2003]	2	2	1	5
Herrington <i>et al.</i> [2008]	2	2	1	5
Saito <i>et al.</i> [2014]	2	2	1	5
Ando <i>et al.</i> [2015]	2	0	1	3

Ergebnisse

Indirect comparison for the overall phase of CR (from 0 to 120 h after chemotherapy)

- [...] The majority of the regimens containing NK-1 inhibitors [including NEPA, aprepitant/palono/dexamethasone (dexa), casopitant/ grani or ondansetron/dexa, aprepitant/ondansetron/dexa] are better than regimens not containing them (palono/dexa, ondansetron/dexa, grani/dexa) in terms of achieving a CR in the overall phase
- Other interdrug indirect comparisons among the neurokinin inhibitors themselves suggested that casopitant/grani or ondansetron/dexa and aprepitant/ grani or ondansetron/dexa are better than rolapitant/ ondansetron or grani/dexa in terms of CR achievement
- None of the other interdrug indirect comparisons indicated statistically significant differences between the other neurokinin inhibitors and provided a crude efficacy arrangement for neurokinin inhibitors in terms of ability to achieve CR rates.

Indirect comparison of the overall phase of rate of no significant nausea (from 0 to 120 h after chemotherapy).

- None of the interdrug indirect comparisons indicated statistically significant differences between the evaluated regimens and the relevant league table provided a crude efficacy arrangement for neurokinin inhibitors in terms of their ability to achieve a higher rate of no significant nausea (Figure 3a–c).

Anmerkung des Autors bezüglich Heterogenität:

	<p>The principal weakness of this meta-analysis is the presence of some degree of heterogeneity among included studies. Proper sensitivity analyses and meticulous review of all published data have been conducted to overcome this. Moreover, the network meta-analysis has some inherent limitations in performing indirect comparisons mainly due to selection biases.</p> <p><u>Referenzen:</u></p> <p>[Schnadig et al. 2014; De Wit et al. 2003; Hesketh et al. 2003; Poli-Bigelli et al. 2003; Schmoll et al. 2006; Herrington et al. 2008; Grunberg et al. 2009; Roila et al. 2009; Takahashi et al. 2010; Saito et al. 2013; Stiff et al. 2013; Wenzell et al. 2013; Gralla et al. 2014; Hu et al. 2014; Schmitt et al. 2014; Ando et al. 2015; Rapport et al. 2015a; Rapport et al. 2015b].</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The indirect comparison from this analysis revealed that the majority of the regimens containing NK-1 inhibitors (including NEPA, aprepitant/palono/dexa, casopitant/grani or ondansetron/dexa, aprepitant/ondansetron/dexa) are better than regimens not containing them (palono/dexa, ondansetron/dexa, grani/dexa) in terms of achieving a CR in the overall phase. However, none of the other interdrug indirect comparisons revealed significant differences in terms of rates of no significant nausea.</p>
<p>Dos Santos LV et al., 2012 [2].</p> <p>Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We planned this systematic review with meta-analysis to evaluate the overall effectiveness and safety of NK1R antagonists in the prevention of CINV and have reported it according to Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses guidelines.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: cancer patients receiving chemotherapy, regardless of its emetogenic potential.</p> <p>Intervention: Addition of NK1R antagonists (oral or i.v., 1 day, >1 day) to standard antiemetic regimens (including a 5-HT3 antagonist plus dexamethasone)</p> <p>Komparatoren: adequate antiemetic therapy (dual therapy)</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Complete response (CR) during the overall period of assessment (ie, during the acute and delayed phases after chemotherapy; 0–24 hours and 24–120 hours, respectively). <ul style="list-style-type: none"> • CR was defined as the absence of vomiting or retching and the absence of the need for rescue antiemetic drugs. • CR in the acute and delayed phases was a secondary outcome. Symptoms that appeared within the first 24 hours after administration of chemotherapy were classified as acute and those that appeared from 24 to 120 hours after

	<p>the administration of chemotherapy were considered as delayed.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nausea and vomiting during the acute, delayed, and overall periods. <ul style="list-style-type: none"> • Nausea was classified according to a 100-mm visual analogical scale (VAS), where 0 mm correlates to absence of nausea and 100 mm correlates to the worst possible nausea experienced by the patient. • In this classification, patients with a visual analogical scale less than 5 mm were classified as having “no nausea,” and patients with a visual analogical scale less than 25 mm were classified as having “no (clinically) significant nausea.” • Adverse events <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Ende 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 (n=8740) No language restrictions.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The data extraction form included the following items: [...] methodological characteristics of the RCTs (method of randomization, allocation concealment, blinding, drop-out description, calculation of the sample size, intention-to-treat principle, funding source) [...] The characteristics directly related to the risk of bias were analyzed in subgroups to test their impact on the estimation of the effect size.</p> <p>Heterogenität: I²</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Studiencharakteristika</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seventeen studies (21,36–38,40–42,44–50,52,55,57) were eligible for quantitative synthesis and analysis, comprising 8740 patients- • All studies were reported in English (21,36–38,40–42,44–50,52,55,57), and all but one were multicentered (55). • Only three studies used intention-to-treat analysis (36,41,49); however, the drop-out rate for the remaining studies was less than 5% (21,37,38,40,42,44–48,50,52,55,57). • Three studies used ondansetron, an active antiemetic agent, in place of a placebo in the control arm from day 2 to the last day of therapy (48,50,52). Nine studies decreased the dexamethasone dose in the experimental arm in an attempt to prevent pharmacokinetic interaction with NK1R antagonists (41,42,46–50,52,57). • All studies were blinded. <p>Qualität der Studien</p> <ul style="list-style-type: none"> • There was no strong evidence of publication bias (Egger test: $P = .09$). All efficacy outcomes were corrected for publication bias using the “trim and fill” method, and no major impact on the effect size was found. • The methodological characteristics of the selected trials included in this meta-analysis had no impact on the results

obtained, as confirmed by a sensitivity analysis that we performed.

Trial	Randomization method and Blinding/ placebo controlled			Drop-out description	ITT*	Funding	Predetermined alpha-error and power		Reference
	No. of patients	allocation concealment	Blinding/ placebo controlled				Yes	No	
Navari (1999)	159	Adequate	Yes	Yes	No	Unclear†	Yes	Yes	(21)
Hesketh (1999)	61	Unclear	Yes	Yes	No	Pharm Company only	Yes	Yes	(45)
Campos (2001)	351	Adequate	Yes	Yes	No	Pharm Company plus other sources	Yes	Yes	(37)
Chawla (2003)	381	Adequate	Yes	Yes	No	Pharm Company only	Yes	Yes	(38)
de Wit (2003)	202	Adequate	Yes	Yes	No	Pharm Company only	Yes	Yes	(40)
Hesketh (2003)	530	Adequate	Yes	Yes	No	Pharm Company only	Yes	Yes	(46)
Poti-Bigelli (2003)	569	Adequate	Yes	Yes	No	Pharm Company only	Yes	Yes	(47)
Warr (2005)	866	Adequate	Yes†	Yes	No	Pharm Company only	Yes	Yes	(52)
Schimoli (2006)	489	Adequate	Yes†	Yes	No	Pharm Company only	Yes	Yes	(50)
Joshi (2007)	36	Unclear	Yes	No	No	Unclear	No	No	(55)
Arpornwirat (2009)	723	Adequate	Yes	Yes	Yes	Pharm Company only	Yes	Yes	(36)
Gore (2009)	46	Unclear	Yes	Yes	Yes	Pharm Company only	No	No	(41)
Grunberg 2009	810	Adequate	Yes	Yes	No	Pharm Company only	Yes	Yes	(42)
Herrstett (2009)	1933	Adequate	Yes	Yes	No	Pharm Company only	Yes	Yes	(44)
Rolia (2009)	493	Adequate	Yes	Yes	Yes	Pharm Company only	Yes	Yes	(49)
Rapoport (2010)	848	Adequate	Yes†	Yes	No	Pharm Company only	Yes	Yes	(48)
Takahashi (2010)	453	Adequate	Yes	Yes	No	Pharm Company only	Yes	Yes	(57)

* All studies that excluded patients from efficacy analysis after randomization were not considered as intention-to-treat (ITT) studies. Chawla (38) and De Wit (40) double-counted some patients, and two arms of Campos et al. (37) were excluded, so the total number of subjects in these studies was 8560 and the number of subjects analyzed in the meta-analysis was 8740.

† This study was probably funded by a pharmaceutical company.

‡ Active agent control in the delayed phase

Ergebnisse

CR in the overall phase (13 studies, n= 8173).

- The frequency of vomiting, retching, or use of rescue medication was statistically significantly decreased among patients who received NK1R antagonists compared with the standard therapy (OR = 0.51, 95% CI = 0.46 to 0.57, $P < .001$).
- In the experimental arm, 3759 of 5252 patients (72%) had a complete response in the overall phase, whereas only 1569 of 2921 (54%) patients in the control arm did ($P < .001$).
- Among patients given aprepitant, 1459 of 2268 (64.3%) had a CR vs 977 of 1972 (49.5%) in the control arm. Among patients given casopitant, 1985 of 2575 (77.1%) had a CR vs 542 of 865 (62.6%) in the control arm.

Acute phase (15 studies, n= 8376).

- There was a statistically significant greater frequency of CR among patients who received NK1R antagonists compared with patients who did not receive them (OR = 0.56, 95% CI = 0.48 to 0.65, $P < .001$).

Delayed phase (15 studies, n=8375):

- There was again a statistically significantly greater frequency of CR among patients who received NK1R antagonists (OR = 0.48, 95% CI = 0.42 to 0.56, $P < .001$).

Other Endpoints

- Rate of emesis, no nausea, no substantial nausea in all phases: The addition of a NK1R antagonist was superior to the control arm. secondary endpoints (no emesis in the delayed phase and no nausea in the acute and delayed phases), the effect size could not be estimated because of the heterogeneity seen among trials. We chose not to pool the data because we could not identify the reasons for such findings.

Subgroup analysis für CR: HEC, MEC

- HEC: 54-73%, OR = 0.46, 95% CI: 0.40 – 0.53, $P < 0.001$
- MEC: 54-71%, OR = 0.59, 95% CI: 0.51 – 0.67, $P < 0.001$
- Considering that the control arms for highly and moderately emetogenic chemotherapy were not dissimilar, the differences suggest that the addition of a NK1R antagonist yields a superior magnitude of impact favoring their use in highly emetogenic chemotherapy schedules ($P_{\text{interaction}} = .015$).

Safety (Details siehe Anhang)

- [...] incidence of severe infection increased from 2% to 6% in the NK1R antagonist group (three RCTs with a total of 1480 patients; OR = 3.10; 95% CI = 1.69 to 5.67, $P < 0.001$).

Referenzen

21. Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. L-754,030 Antiemetic Trials Group. *N Engl J Med.* 1999;340(3):190–195.
36. Arpornwirat W, Albert I, Hansen VL, Levin J, Bandekar RR, Grunberg SM. Phase 2 trial results with the novel neurokinin-1 receptor antagonist casopitant in combination with ondansetron and dexamethasone for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer.* 2009;115(24):5807–5816.
37. Campos D, Pereira JR, Reinhardt RR, et al. Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. *J Clin Oncol.* 2001;19(6):1759–1767.
38. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer.* 2003;97(9):2290–2300.
40. de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, et al. Addition of the oral NK1 antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4105–4111.
41. Gore L, Chawla S, Petrilli A, et al.; Adolescent Aprepitant in Cancer Study Group. Aprepitant in adolescent patients for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and tolerability. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(2):242–247.
42. Grunberg SM, Rolski J, Strausz J, et al. Efficacy and safety of casopitant mesylate, a neurokinin 1 (NK1)-receptor antagonist, in prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(6):549–558.

	<p>44. Herrstedt J, Apornwirat W, Shaharyar A, et al. Phase III trial of casopitant, a novel neurokinin-1 receptor antagonist, for the prevention of nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. <i>J Clin Oncol.</i> 2009;27(32):5363–5369.</p> <p>45. Hesketh PJ, Gralla RJ, Webb RT, et al. Randomized phase II study of the neurokinin 1 receptor antagonist CJ-11,974 in the control of cisplatin-induced emesis. <i>J Clin Oncol.</i> 1999;17(1):338–343.</p> <p>46. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al.; Aprepitant Protocol 052 Study Group. 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. <i>J Clin Oncol.</i> 2003;21(22):4112–4119.</p> <p>47. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al.; Aprepitant Protocol 054 Study Group. 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. <i>Cancer.</i> 2003;97(12):3090–3098.</p> <p>48. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. <i>Support Care Cancer.</i> 2010;18(4):423–431.</p> <p>49. Roila F, Rolski J, Ramlau R, et al. Randomized, double-blind, dose-ranging trial of the oral neurokinin-1 receptor antagonist casopitant mesylate for the prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. <i>Ann Oncol.</i> 2009;20(11):1867–1873.</p> <p>50. Schmoll HJ, Apro MS, Poli-Bigelli S, et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. <i>Ann Oncol.</i> 2006;17(6):1000–1006.</p> <p>55. Joshi AJ, Singh H, Chawla S. Prevention of chemotherapy induced delayed nausea and vomiting with aprepitant in patients receiving highly emetogenic-five day cisplatin regimens. <i>J Clin Oncol.</i> 2007;25(18s):suppl, abstr 14125.</p> <p>57. Takahashi T, Hoshi E, Takagi M, Katsumata N, Kawahara M, Eguchi K. Multicenter, phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized study of aprepitant in Japanese patients receiving high-dose cisplatin. <i>Cancer Sci.</i> 2010;101(11):2455–2461.</p>
	<p>4. <u>Schlussfolgerungen der Autoren</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In conclusion, NK1R antagonists, including aprepitant and casopitant, improved control of CINV in the acute, delayed, and overall phases for patients who received highly and moderately emetogenic chemotherapy. CINV control in the acute phase seemed to be a surrogate for CINV control in the delayed phase. • Our results demonstrate that cancer patients who receive moderately emetogenic chemotherapy derive an overall benefit from using NK1R antagonists, similar to patients who receive highly emetogenic chemotherapy, however, in lower magnitude. <p><i>Anmerkung FB Med:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten (sowohl HEC als auch MEC) wurden in die Metaanalyse eingeschlossen. • Studien durch Pharmaunternehmen gesponsert.
<p>Simino GP et al., 2016 [11].</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The goal of the present systematic review was to assess the efficacy, safety, and effectiveness of serotonin antagonists used as antiemetic agents in cancer patients undergoing CT, comparing the</p>

<p>Efficacy, safety and effectiveness of ondansetron compared to other serotonin-3 receptor antagonists (5-HT3RAs) used to control chemotherapy-induced nausea and vomiting: systematic review and meta-analysis</p>	<p>first antiemetic agent of this class, i.e. ondansetron (OND), with granisetron (GRA), tropisetron (TROP), dolasetron (DOL), and palonosetron (PALO).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adults with cancer undergoing CT</p> <p>Intervention: Ondansetron (OND)</p> <p>Komparator: Granisetron (GRA), tropisetron (TROP), dolasetron (DOL), and palonosetron (PALO).</p> <p>Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proportion of patients with partial response and failure (absence of complete response) for acute nausea (AN) and acute vomiting (AV) (0–24 h after the beginning of CT infusion, assessed as separate outcomes). • partial response and failure (absence of complete response) for delayed nausea (DN) and delayed vomiting (DV) (from 24 h to 7 days after the beginning of CT infusion; anticipatory nausea and vomiting (prior to CT administration); • adverse effects. <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): August 2015; Studies in Portuguese, English, and Spanish</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 26 studies (23 RCTS, 3 observational), 8813 Patienten</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modified Jadad scale: 0–2 = poor quality/risk of bias; 3–4 = appropriate quality/moderate risk of bias; and 5–9 = high quality/low risk of bias. • Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomized clinical trials
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Studiencharakteristika</p> <ul style="list-style-type: none"> • The studies had been published from 1993 to 2013, and all of them were in English. Altogether, in the meta-analysis we assessed 8813 patients of the RCTs, of which 3875 used OND, 2850 GRA, 175 TROP, 674 DOL, and 539 PALO. In the meta-analysis of effectiveness, we assessed 475 patients, of which 268 used OND and 207 GRA. • The OND intervention versus GRA intervention had been assessed in 12 studies [32–42] (outcomes assessed: AN; DN; AV; and DV). Three of them [35,36,41] had compared OND intervention with TROP intervention (outcomes assessed: AN; DN; AV; and DV), four studies [43–47] had compared OND intervention with DOL intervention (outcomes assessed: AV and DV), and six studies [48–53] had compared OND intervention with PALO intervention (outcomes assessed: AN; DN; AV; and DV). <p>Qualitätsbeurteilung</p>

- Of the 23 RCTs, 15 [33,34,36,39–48,50,51] had high methodological quality and low risk of bias, 7 [32,35,37,49,52,53] were classified as having appropriate methodological quality and moderate risk of bias, and one study [38] had poor methodological quality and high risk of bias.
- The assessment of risk of bias showed that 75% of the studies had low risk of bias or uncertain risk. High risk of bias was related to ‘allocation concealment’ in three studies [35,43,51], ‘blinding of participants and professionals’ in one study [35], and ‘selective reporting of the outcome’ in one study [41].
- Conflict of interest: The presence of conflict of interest was considered when the study claimed to be funded or conducted by authors who belonged to the pharmaceutical industry and had received some benefit from it. Of the studies presented, 10 had conflicts of interest [33,39,40,42,44,45,47,48,50,52].

Referenzen

32. Gebbia V, Cannata G, Testa A. Ondansetron versus granisetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer*. 1996;74:1945–1952.
33. Gralla RJ, Navari RM, Hesketh PJ, et al. Single-dose oral granisetron has equivalent antiemetic efficacy to intravenous ondansetron for highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1998;16:1568–1573.
34. Italian Group for Antiemetic Research. Ondansetron versus granisetron, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced emesis. *Ann Oncol*. 1995;6:805–810.
35. Jantunen IT, Muhonen TT, Kataja VV, et al. 5-HT₃ receptor antagonists in the prophylaxis of acute vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy - a randomised study. *Eur J Cancer*. 1993;29:1669–1672.
36. Kalaycio M, Mendez Z, Pohlman B, et al. Continuous-infusion granisetron compared to ondansetron for the prevention of nausea and vomiting after high-dose chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1998;124:265–269.
37. Martoni A, Angelelli B, Guaraldi M, et al. An open randomised crossover study on granisetron versus ondansetron in the prevention of acute emesis induced by moderate dose cisplatin-containing regimens. *Eur J Cancer*. 1996;32:82–85.
38. Massida B, Ionta MT. Prevention of delayed emesis by a single intravenous bolus dose of 5-HT₃-receptor-antagonist in moderately emetogenic chemotherapy. *J Chemother*. 1996;8:237–242.
39. Navari F, Gandara D, Hesketh P, et al. Comparative clinical trial of granisetron and ondansetron in the prophylaxis of cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol*. 1995;13:1242–1248.
40. Perez EA, Hesketh P, Sandbach J, et al. Comparison single-dose oral granisetron versus intravenous ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy: a multicenter, double-blind, randomized parallel study. *J Clin Oncol*. 1998;16:754–760.
41. Ruff P, Paska W, Goedhals L, et al. Ondansetron compared with granisetron in the prophylaxis of cisplatin-induced acute emesis: a multicenter double-blind, randomized, parallel-group study. *Oncology*. 1994;51:113–118.
42. Stewart A, McQuade B, Cronje JD, et al. Ondansetron compared with granisetron in the prophylaxis of cyclophosphamide-induced emesis in out-patients: a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised, parallel-group study. *Emesis study group for ondansetron and granisetron in breast cancer patients*. *Oncology*. 1995;52:202–210.
43. Marty M, Kleisbauer JP, Fournel P, et al. Is navoban (tropisetron) as effective as zofran (ondansetron) in cisplatin-induced emesis? The French

	<p>Navoban Study Group. Anticancer Drugs. 1995;suppl1:615– 621.</p> <p>44. Fauser AA, Duclos B, Chemaissani A, et al. Therapeutic equivalence of single oral doses of dolasetron mesilate and multiple doses of ondansetron for the prevention of emesis after moderately emetogenic. Chemotherapy. 1996;32A:1523–1529.</p> <p>45. Hesketh P, Navari R, Grote T, et al. Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. Dolasetron comparative chemotherapy-induced emesis prevention group. J Clin Oncol. 1996;14:2242–2249.</p> <p>46. Kim JS, Baek JY, Park SR, et al. Open-label, randomized comparison of the efficacy of intra-venous dolasetron mesylate and ondansetron in the prevention of acute and delayed cisplatin-induced emesis in cancer patients. Cancer Res Treat. 2004;36:372–376.</p> <p>47. Lofters WS, Pater JL, Zee B, et al. Phase III double-blind comparison of dolasetron mesylate and ondansetron and an evaluation of the additive role of dexamethasone in the prevention of acute and delayed nausea and vomiting due to moderately emetogenic chemotherapy. J Clin Oncol. 1997;15:2966–2973.</p> <p>48. Apro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, et al. A phase III, doubleblind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. Ann Oncol. 2006;17:1441–1449.</p> <p>49. Dong X, Huang J, Cao R, et al. Palonosetron for prevention of acute and delayed nausea and vomiting in non-small-cell lung carcinoma patients. Med Oncol. 2011;28:1425–1429.</p> <p>50. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a doubleblind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. Ann Oncol. 2003;14:1570–1577.</p> <p>51. Kaushal J, Gupta MC, Kaushal V, et al. Clinical evaluation of two antiemetic combinations palonosetron dexamethasone versus ondansetron dexamethasone in chemotherapy of head and neck cancer. Singapore Med J. 2010;51:871–875.</p> <p>52. Mattiuzzi GN, Cortes JE, Blamble DA, et al. Daily palonosetron is superior to ondansetron in the prevention of delayed chemotherapy- induced nausea and vomiting in patients with acute myelogenous leukemia. Cancer. 2010;116:5659–5666.</p> <p>Ergebnisse:</p> <p><i>Anmerkung FB Med:</i> Keine Unterteilung in hoch/moderat (oder niedrig) ematogene Chemotherapie</p>
--	--

Table 3. Meta-analysis of interventions outcomes and adverse effects in the studies.

Intervention	Outcomes	Study (reference)	n	Relative risk (95% CI)	p-Value	I ² (%)	p-Value	
Randomized clinical trials								
OND vs. GRA	AN	10 [32–34,37–42]	4917	1.02 [0.96, 1.09]	0.53	0	0.44	
	DN	3 [32,38]	364	1.02 [0.79, 1.31]	0.90	37	0.20	
	AV	12 [32–42]	5066	0.97 [0.91, 1.03]	0.27	8	0.37	
	DV	3 [32,38]	198	1.18 [0.88, 1.59]	0.27	0	0.66	
Adverse effect	Headache	6 [34,36,37,40–42]	2885	1.21 [0.99, 1.47]	0.06	0	0.74	
	Constipation	5 [34,37,40–42]	2840	1.02 [0.64, 1.63]	0.94	29	0.23	
	Diarrhea	4 [36,37,40,41]	1586	1.01 [0.62, 1.66]	0.96	17	0.31	
	Dizziness	2 [40,41]	1417	1.83 [1.19, 2.81]	0.006	0	0.64	
	Weakness	2 [34,40]	2051	0.73 [0.25, 2.12]	0.57	72	0.06	
	Heartburn	2 [34,40]	2051	1.03 [0.62, 1.72]	0.90	0	0.98	
	OND vs. TROP	AN	2 [38,43]	240	0.82 [0.51, 1.31]	0.41	64	0.10
		DN	2 [38,43]	240	1.31 [0.95, 1.81]	0.10	8	0.30
AV		3 [35,38,43]	531	1.16 [0.96, 1.40]	0.12	0	0.77	
DV		2 [38,43]	240	1.00 [0.79, 1.28]	0.98	0	0.46	
Adverse effect	Headache	2 [35,43]	491	1.31 [0.97, 1.78]	0.08	84	0.01	
OND vs. DOL	AV	4 [44–47]	1371	0.85 [0.73, 0.98]	0.02	21	0.28	
	DV	2 [46,47]	660	0.93 [0.83, 1.05]	0.26	0	0.33	
Adverse effect	Headache	3 [44,45,47]	1270	0.84 [0.71, 0.98]	0.03	0	0.96	
	Constipation	2 [44,47]	859	1.22 [1.00, 1.49]	0.05	0	0.41	
	Diarrhea	4 [44–47]	1375	0.48 [0.34, 0.68]	<0.0001	0	0.78	
	Fever	2 [44,45]	574	1.91 [0.29, 12.51]	0.50	49	0.16	
	Anxiety	2 [44,47]	859	1.62 [0.70, 3.79]	0.26	12	0.29	
	Fatigue	2 [44,47]	859	0.93 [0.45, 1.92]	0.84	17	0.27	
	OND vs. PALO	AN	4 [49,51–53]	254	1.14 [0.78, 1.66]	0.50	0	0.84
DN		4 [49,51–53]	254	1.25 [1.01, 1.56]	0.04	0	0.44	
AV		6 [38,48–50,52]	1072	1.28 [1.02, 1.59]	0.03	13	0.33	
DV		6 [38,48–51,53]	1072	1.31 [1.01, 1.69]	0.04	72	0.003	
Adverse effect		Headache	4 [48–50,52]	1002	1.31 [0.83, 2.08]	0.25	0	0.95
	Constipation	3 [48–50]	859	0.88 [0.47, 1.65]	0.70	0	0.42	
	Diarrhea	3 [48,49,52]	628	1.68 [0.41, 6.95]	0.47	Not applicable	–	
	Dizziness	2 [49,50]	463	4.89 [0.85, 28.32]	0.08	0	0.70	

Subgroup analysis: emetic potential of the chemotherapeutic drug

Acute nausea.

- For the HEC subgroup, the comparison of OND with GRA showed no efficacy difference in five studies [32–34,37,39], as well as in the MEC subgroup [32,38]. One study [41] had assessed patients with diverse emetic potential and other study had assessed participants with MEC and HEC (OND vs. TROP). Two studies [38,43] had only assessed MEC.
- In the HEC subgroup, regarding the comparison of OND with PALO, the studies showed no statistically significant difference in efficacy of the drugs, as well as in the MEC subgroup.

Acute vomiting.

- In the HEC subgroup [32–34,36,37,39], the comparison of OND with GRA showed greater OND efficacy
→ RR (M-H, random, 95% CI) = 0.92 [0.85, 1.00], p = 0.04, and I² = 0%.
- In the MEC subgroup, there was no statistically significant difference between these drugs. The studies that had compared OND with TROP [35,38,43] had only addressed patients submitted to MEC.
- In the comparison of OND with DOL, the HEC subgroup [45,46]

showed no efficacy difference. However, in the MEC subgroup, OND exhibited greater efficacy than DOL in the control of AV
→ RR (M-H, random, 95% CI) = 0.77 [0.64, 0.91], p = 0.003, and I² = 0%.

- The comparison of OND with PALO in the HEC subgroup [48,49,53] showed no efficacy difference between the drugs for this outcome. In the MEC subgroup [50–52], PALO exhibited greater efficacy than OND
→ RR (M-H, random, 95% CI) = 1.57 [1.15, 2.15], p = 0.004, and I² = 0%.

Delayed nausea

- The RCTs had assessed 958 participants.
- The comparisons had been OND versus GRA (three studies) [32,32,36] and OND versus TROP (two studies) [38,43], which showed no statistically significant difference (p = 0.90 and 0.10, respectively). The comparison of OND with PALO (four studies) [49,51–53] showed greater PALO efficacy for this outcome (p = 0.004). Statistical heterogeneity in the three comparisons of the studies had been low.
- When we excluded the MEC studies from the meta-analysis for the DN outcome, the comparison of OND with GRA did not modify the statistical relevance. When the MEC studies [51,52] that had compared OND with PALO were excluded, there was greater PALO efficacy and heterogeneity
→ RR (M-H, random, 95% CI) = 1.24 [0.75, 2.04], p = 0.41, and I² = 60%.

Subgroup analysis: Conflict of interest

Acute vomiting

- In the subgroup with conflict of interest that had compared OND with PALO, the latter showed less efficacy, RR (M-H, random, 95% CI) = 1.28 [0.96, 1.70], p = 0.10, and I² = 38%.

Anmerkung FB Med: Nur Unterschiede bei dem oben genannten Endpunkt gefunden.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- In the present meta-analysis, ondansetron had similar efficacy than granisetron and tropisetron, and greater than dolasetron in cancer patients undergoing HEC, MEC.
- Palonosetron exhibited greater efficacy than ondansetron, reducing the occurrence of delayed nausea, acute vomiting and delayed vomiting. However, in the assessment of the 'conflict of interest' subgroup, palonosetron lost efficacy when compared with ondansetron for the acute vomiting outcome.
- In the subgroup that had received prior chemotherapy, there was not statistical significance that favored palonosetron. In the sensitivity assessment, when studies that assessed MEC were excluded from the meta-analysis, palonosetron was also less effective than ondansetron.

5. Hinweise durch FB Med

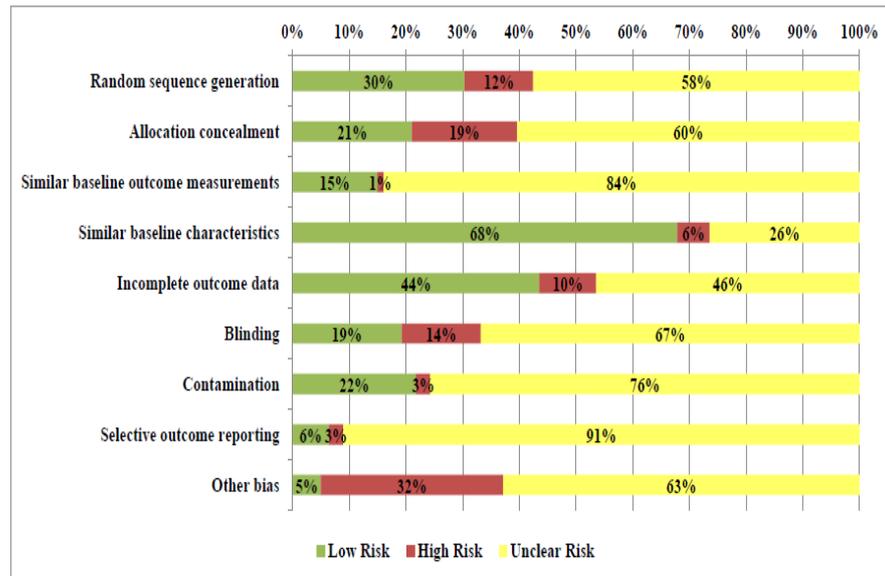
	<ul style="list-style-type: none"> • Unklar, ob bzw. welche antiemetogene Therapie eingesetzt wurde. • AEs: Keine Unterteilung in Subgruppen • Studien durch Pharmaunternehmen gesponsert: Subgruppenanalyse zeigt geringere Wirksamkeit bei Palonosetron beim Endpunkt AN nach Auslassen der relevanten Studien. • AM teilweise nicht zugelassen.
<p>Tricco A et al., 2016 [12].</p> <p>Comparative safety and effectiveness of serotonin receptor antagonists in patients undergoing chemotherapy: a systematic review and network meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung Our objective was to examine the comparative safety and effectiveness of 5-HT3 receptor antagonists (e.g., dolasetron, granisetron, ondansetron, palonosetron, tropisetron) alone or combined with steroids for patients undergoing chemotherapy.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients of any age undergoing chemotherapy Intervention 5-HT3 receptor antagonist (i.e., dolasetron, granisetron, ondansetron, palonosetron, ramosetron, tropisetron) alone or combined with steroids (dexamethasone, methylprednisolone, prednisone) Komparator: With each other or placebo Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • The primary [...] was the number of patients experiencing arrhythmia. • Secondary outcomes [...]: QTc prolongation, QRS interval prolongation, death, sudden cardiac death, delirium, no nausea, no vomiting, no CINV, and severe vomiting. <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 11th December 2015 Studies published in languages other than English were excluded. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 299 studies (n=58412). RCTs and Non-RCTs Qualitätsbewertung der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias using the Cochrane Effective Practice and Organisation of Care risk-of-bias tool [28]. <p>Heterogenität: I² Netzwerk-Metaanalyse: [...] frequentist framework with a random-effects model assuming a common within-network heterogeneity variance across all comparisons [...]</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung Studiencharakteristika</p> <ul style="list-style-type: none"> • The included studies were published between 1985 and 2015, with the largest proportion (based on 5-year intervals) appearing between 1995 and 1999, and nearly half were conducted in Europe [...]. More than 80% of the studies used an RCT design and more than 40% involved multiple centers. • The most commonly examined 5-HT3 receptor antagonist was ondansetron. More than 60% of the studies were limited to

adults (age ≥ 18 years) [...] Lung cancer was the most common diagnosis, and more than half of the chemotherapy regimens included cisplatin. Concomitant radiotherapy was reported in less than 5% of the studies.

Anmerkung FB Med: Patientencharakteristika (Tumorart und Chemotherapie) siehe Anhang

Qualitätsbeurteilung der Studien

Appendix D. Aggregate Cochrane EPOC risk-of-bias appraisal results



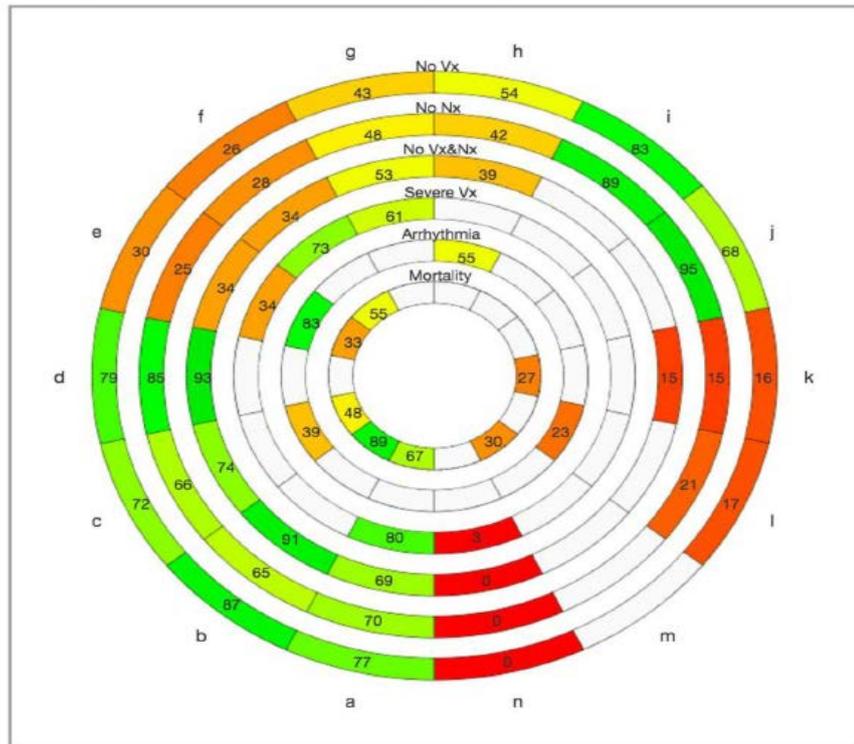
Abbreviations: EPOC - Effective Practice and Organisation of Care; High Risk - high risk of bias; Low Risk - low risk of bias; Unclear Risk - unclear risk of bias

- Overall, more than half of the studies were assessed as unclear on all of the following components: random sequence generation, allocation concealment, baseline outcome measure similarities between treatment groups, blinding, contamination, selective outcome reporting, and other bias.
- With regard to sources of funding, 153 of the 299 studies did not report the source of funding, 127 were funded by pharmaceutical companies, 17 were publicly funded, and two reported no funding was received.
- Reporting bias and small-study effects were not observed across the comparison-adjusted funnel plots for all outcomes

Ergebnisse

Rank Heat plot

Anmerkung FB Med: [...] each sector is colored according to the ranking of the particular treatment at the corresponding outcome. [...] The red color corresponds to the smallest SUCRA value (0%), values near the middle of the scale are yellow, and the green color corresponds to the highest SUCRA value (100%). A.A. Veroniki et al. / Journal of Clinical Epidemiology 76 (2016) 193e199 195



Treatments
a: ONDA+STER
b: PALO+STER
c: GRAN+STER
d: RAMO+STER
e: GRAN
f: ONDA
g: RAMO
h: PALO
i: TROP+STER
j: DOLA+STER
k: TROP
l: DOLA
m: METO+DEX
n: PLAC

Outcomes
Circles from outside in refer to :
1st: No Vx
2nd: No Nx
3rd: No Vx&Nx
4th: Severe Vx
5th: Arrhythmia
6th: Mortality
White sectors refer to treatments without data on the outcome within the circle.

Arrhythmia

- NMA for the primary outcome of arrhythmia was attempted using three RCTs (n = 627 adults) investigating dolasetron, granisetron, palonosetron, and/or granisetron + dexamethasone.
- The NMA showed no statistically significant effects [...] The safest treatment according to the SUCRA was granisetron (83% probability, Fig. 3: Rank Heat plot).

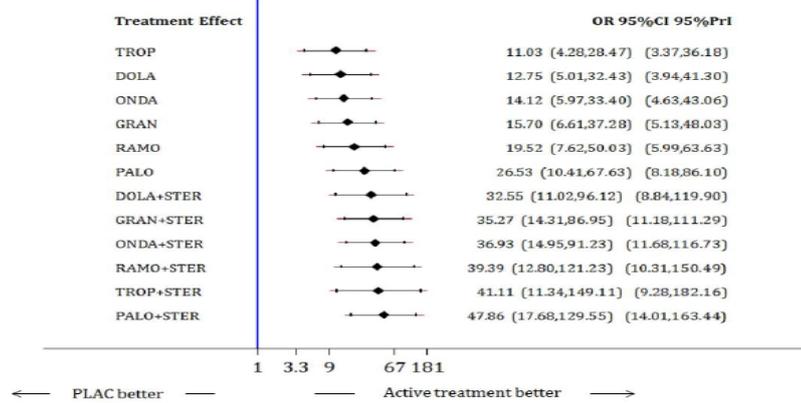
Mortality

- NMA for the secondary outcome of mortality was conducted with eight RCTs (n = 4823 adults) investigating dolasetron, granisetron, ondansetron (usual care), palonosetron, tropisetron, granisetron + dexamethasone, metoclopramide + dexamethasone, ondansetron + dexamethasone, and/or

	<p>palonosetron + dexamethasone.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The safest treatment according to the SUCRA was palonosetron + dexamethasone (93% probability, Fig. 3). <p><u>QTc prolongation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • four RCTs investigating dolasetron + dexamethasone, granisetron, granisetron + dexamethasone, ondansetron (usual care), ondansetron + dexamethasone, palonosetron, and palonosetron + dexamethasone (n =3358 children and adults, Fig. 2). • The safest treatment according to the SUCRA was palonosetron + dexamethasone (83% probability). (Fig. 3) <p><u>Other safety parameter</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Sudden cardiac death:</u> [...] ondansetron and ondansetron + dexamethasone (n=213 patients, OR= 2.73, 95% CI = 0.11–67.80). p=n.s. • <u>Delirium:</u> no statistically significant results for any of the treatment comparisons <ul style="list-style-type: none"> • metoclopramide + dexamethasone versus granisetron (n=361 patients, OR = 4.14, 95% CI = 0.86–19.93), • metoclopramide + dexamethasone versus granisetron + dexamethasone (n = 478 patients, OR = 4.07, 95% CI = 0.85–19.59), • granisetron versus granisetron + dexamethasone (n = 597 patients, OR = 0.98, 95% CI = 0.01–7.10). • <u>QRS interval prolongation</u> (more than 24 h of chemotherapy): ondansetron administered on days 1–7 plus dexamethasone vs. dolasetron + dexamethasone: resulted in statistically significantly fewer patients experiencing a prolonged QRD interval (OR = 0.29, 95% CI = 0.19–0.48). <p><u>Number of patients without vomiting</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • [...] 71 RCTs (n = 16,300 adults, 12 treatments plus placebo). All of the treatments were statistically significantly superior to placebo for this outcome.
--	---

Appendix O. No. of patients without vomiting – RCTs only

Reference treatment: PLAC



Abbreviations: CI - confidence interval; OR - odds ratio; PrI - prediction interval; RCT - randomized controlled trial

DOLA - dolasetron; GRAN - granisetron; ONDA - ondansetron; PALO - palonosetron; PLAC - placebo; RAMO - ramosetron; STER - steroid; TROP - tropisetron

- In another subgroup analysis including 69 RCTs and 15,742 patients who received *cisplatin chemotherapy* (12 treatments plus placebo); [...] dolasetron + steroid and tropisetron + steroid both had a higher SUCRA (89% probability) than palonosetron + steroid (78% probability).

Number of patients without vomiting more than 24 h after chemotherapy

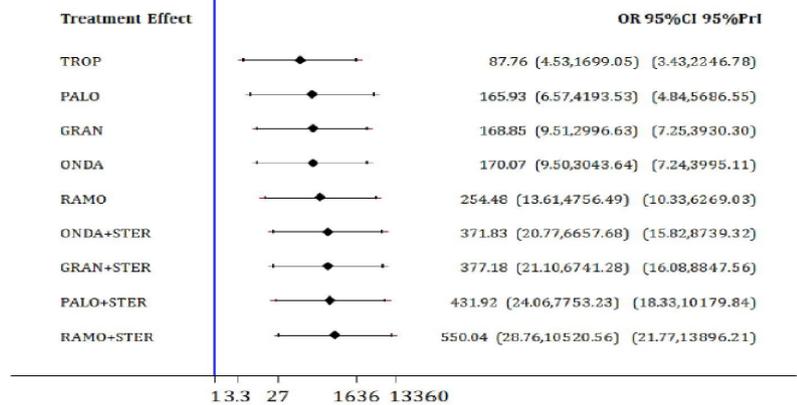
- A subgroup analysis was conducted with 45 RCTs involving only adults (n = 8845 patients, 26 treatments plus placebo). [...]
- Dolasetron + steroid on day 1 had the highest SUCRA (94% probability) along with palonosetron + steroid on day 1 (94% probability).

Number of patients without CINV

- NMA for 27 RCTs involving 10,924 adults (nine treatments plus placebo).

Appendix R. No. of patients without CINV – RCTs only

Reference treatment: PLAC



Abbreviations: CI - confidence interval; CINV - chemotherapy-induced nausea and vomiting; OR - odds ratio; PrI - prediction interval; RCT - randomized controlled trial

GRAN - granisetron; PALO - palonosetron; PLAC - placebo; ONDA - ondansetron; STER - steroid; TROP - tropisetron;

Similar results were observed in another subgroup analysis including 15 RCTs and 5250 patients receiving cisplatin chemotherapy (nine treatments plus placebo).

Number of patients without CINV at more than 24 h after chemotherapy

- 26 RCTs (n = 8851 patients, 22 treatments plus placebo)
- Ramosetron on day 1 and at least one subsequent day had the highest SUCRA (90% probability), followed by tropisetron + steroid on day 1 and at least one subsequent day (88% probability)

Number of patients experiencing severe vomiting defined as vomiting five times or more) within 24 h after chemotherapy.

- 11 RCTs, 1364 adults, and six treatments plus placebo were included. [...]
- Ondansetron + steroid had the highest SUCRA (80% probability), followed closely by ondansetron (73% probability).

4. Fazit der Autoren

From this study, we conclude that most 5-HT3 receptor antagonists alone or combined with steroids decrease the occurrence of nausea and/or vomiting. Most 5-HT3 receptor antagonists were relatively safe when compared with each other, yet none of the studies compared active treatment with placebo for harms. Dolasetron + dexamethasone may prolong the QTc compared to ondansetron + dexamethasone [...].

5. Hinweise durch FB Med

	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Unterteilung in MEC und HEC. • Therapieoptionen: Chemotherapie, OP. • Teilweise verschiedene Patientenpopulationen zusammen untersucht (u.a. Alter <18 Jahre) • AM teilweise nicht zugelassen.
<p>Tricco A et al., 2015 [13].</p> <p>Interventions to decrease the risk of adverse cardiac events for patients receiving chemotherapy and serotonin (5-HT3) receptor antagonists: a systematic review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We aimed to determine whether diagnostic interventions can be implemented to mitigate the risk of adverse cardiac events associated with 5-HT3 receptor antagonists for patients undergoing chemotherapy or surgery through a systematic review.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: studies of patients of all ages <i>receiving 5-HT3 antagonist receptors for nausea and vomiting symptoms post-surgery or after chemotherapy</i> will be included. Studies on all forms of chemotherapy will be included, as well as studies on patients who are chemotherapy-naïve or have received chemotherapy previously.</p> <p>Intervention: 5-HT3 antagonist</p> <p><i>Anmerkung FB Med: Ursprüngliche Intervention</i> der Fragestellung: strategies to mitigate cardiac risk amongst these patients, such as electrocardiography, telemetry, adjustment of antiarrhythmics, and electrolyte monitoring and replacement, will be included. + <i>Komparator</i>: placebo or supportive care will be eligible comparators.</p> <p>Endpunkt: arrhythmia and secondary outcomes are sudden death, QT prolongation, PR prolongation, all-cause mortality, nausea, and vomiting</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): nicht genannt</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 Studien (256 Patienten)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Risk of Bias Tool and the McHarm tool for reporting adverse events</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Studiencharakteristika</p> <p>The study conduct period was 2000 and 2002 in the randomized clinical trials [19,20] and not reported in the non-randomized clinical trial [18] that was published in 1996 (Table 1). The trials were conducted in the United States [18], multiple European countries [19], and South Korea [20].</p>

Table 1 Study characteristics

Reference	Study period, country	Study design, # of patients	5-HT3 dose/day	Intervention, examination timing	Outcomes examined
Hesketh [18]	NR, USA	Non-RCT, 44	IV dolasetron 1.2 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.4 mg/kg 30 mins before chemotherapy	ECG, 1-2 hrs and 24-48 hrs	PR, QT
Gralla [19]	August 2000 to October 2001, Germany, Italy, UK, Netherlands, Russia	RCT, 98	IV palonosetron 0.25 mg, IV palonosetron 0.75 mg, IV ondansetron 32 mg 30 mins before chemotherapy	ECG, 15 mins, 24 hrs, 1 wk	Mortality, QT
Kim [20]	April 2002 to October 2002, South Korea	RCT, 114	IV dolasetron 100 mg 30 mins before and 200 mg p.o. 2-5 days after chemotherapy, IV ondansetron 8 mg 30 mins before and IV ondansetron 16 mg 2-4 hrs plus an additional 16 mg/day p.o. 2-5 days after chemotherapy	ECG, 15 mins, 24 hrs, 1 wk	ECG findings unspecified

ECG: electrocardiogram; IV: intravenous; NR: not reported; Non-RCT: non-randomized clinical trial; p.o.: administered orally; RCT: randomized controlled trial.

Table 2 Patient characteristics

Reference	% female	Mean age in years (SD) [range]	Cancer site (%)	Common chemotherapeutic agents* (%)
Hesketh [18]	71	Median 54 (NR) [25-81]	Breast (55), other (45)	Doxorubicin (15), cyclophosphamide (26), 5-FU (43), vincristine (23), methotrexate (14)
Gralla [19]	72	55 (11) [18-NR]	Breast (57), lung (80 < bladder (5), colon (4), rectal (3), small-cell lung (3), gastric (3)	Cyclophosphamide (63), doxorubicin (48), cisplatin (18), methotrexate (16), carboplatin (12)
Kim [20]	37	55.6 (11) [18-NR]	Lung (26), gastric (11), other (29)	5-FU plus cisplatin (27), cisplatin plus the following: taxol, docetaxel, etoposide and ifosfomide, etoposide, gemcitabine, docetaxel plus 5-FU (73)

NR: not reported; SD: standard deviation. *received by >10% of patients.

Qualitätsbeurteilung der Studien

Table 3 Appraisal of risk of bias, according to Cochrane Effective Practice and Organization of Care risk-of-bias tool [16]

Criterion	Hesketh [18]	Gralla [19]	Kim [20]
Random sequence generation	High	Unclear	Unclear
Allocation concealment	High	Low	High
Similar baseline outcome measures	Unclear	Low	Low
Similar baseline characteristics	Low	Low	Low
Incomplete outcome data	Low	Low	Low
Blinding	High	Low	High
Contamination	Unclear	Unclear	Unclear
Selective outcome reporting	Unclear	Unclear	Unclear
Other bias	High	Low	Low

Referenzen

18. Hesketh PJ, Gandara DR, Hesketh AM, Facada A, Perez EA, Webber LM, et al. Dose-ranging evaluation of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron in patients receiving chemotherapy with doxorubicin or cyclophosphamide. *Support Care Cancer*. 1996;4:141-6.

19. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, Sleeboom H, Mezger J, Peschel C, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and

vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol.* 2003;14:1570–7.

20. Kim JS, Baek JY, Park SR, Choi IS, Kim SI, Kim DW, et al. Open-label, randomized comparison of the efficacy of intravenous dolasetron mesylate and ondansetron in the prevention of acute and delayed cisplatin-induced emesis in cancer patients. *Cancer Res Treat.* 2004;36:372–6.

Ergebnisse

Arrhythmia

- None of the included trials reported data on arrhythmia, our primary outcome of interest. However, all three trials reported no clinically relevant differences in ECG findings among the patients receiving the 5-HT₃ receptor antagonists examined.

Sudden cardiac death and all-cause mortality

- Mortality was reported in one of the trials [19]. One withdrawal due to a serious adverse event (pulmonary embolism resulting in death) occurred in the ondansetron group and three other deaths occurred, yet the number of deaths per treatment group was not reported. All deaths were deemed as unlikely or definitely unrelated to the study medications [19].
- Although mortality was not specifically reported, no patients dropped out due to mortality in the other two trials [18,20].

Table 4 QT and PR prolongation

Author, year	Treatment (dose, time of treatment)		
Hesketh [18]			
	Dolasetron (1.2 mg/kg, BC)	Dolasetron (1.8 mg/kg, BC)	Dolasetron (2.4 mg/kg, BC)
QT prolongation*	11 ms	27 ms	39 ms
PR prolongation†	1 ms	10 ms	22 ms
Gralla [19]			
	Palonosetron (0.25 mg, BC)	Palonosetron (0.75 mg, BC)	Ondansetron (32 mg, BC)
QT prolongation*	1 ms	2 ms	5 ms
PR prolongation	NS	NS	NS
Kim [20]			
	Dolasetron (100, BC+ 800 mg, AC)	Ondansetron (8 mg, BC + 80 mg, AC)	
QT prolongation	NS	NS	
PR prolongation	NS	NS	

AC: after chemotherapy treatment; BC: before the start of chemotherapy treatment; NS: not significant. *mean change from baseline; †median change from baseline.

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren In our systematic review, we did not find any clinically relevant changes in the QT interval between different dosages of dolasetron [18] or between palonosetron and ondansetron [19] or dolasetron and ondansetron [20]. Furthermore, we did not find any other significant differences in other ECG changes between these 5-HT₃ receptor antagonists at 15 minutes, 1–2 hours, 24 hours, and 1 week post-administration. However, this does not suggest that these agents do not cause cardiac harm [...]</p> <p>5. Anmerkung FB Med: AM teilweise nicht zugelassen</p>
<p>Whiting P et al., 2015 [14].</p> <p>Cannabinoids for Medical Use</p> <p>A Systematic Review and Meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung To conduct a systematic review of the benefits and adverse events (AEs) of cannabinoids.</p> <hr/> <p>2. Methodik Population: Patients on chemotherapy Intervention: Nabilon Komparator Chlorpromazin, Alizapride, Domperidon, Prochlorperazin Endpunkte: Nausea, vomiting, retching, number of vomiting episodes, appetite, Physician global impression, duration of vomiting, complete response (vomiting, retching, nausea), partial response (vomiting, retching) Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): till April 2015 without language restriction Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Insgesamt: 28RCTs (n=1772), 14 RCTs mit Nabilon, Anzahl Patienten unbekannt Qualitätsbewertung der Studien: GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung Studiencharakteristika</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nausea and vomiting due to chemotherapy was assessed in 28 studies (37 reports; 1772 participants).15,16,24-58 <i>Fourteen studies assessed nabilone [...]</i> • Eight studies included a placebo control, 3 of these also included an active comparator, and 20 studies included only an active comparator. The most common active comparators were prochlorperazine (15 studies), chlorpromazine (2 studies) and domperidone (2 studies). Other comparators (alizapride, hydroxyzine, metoclopramide and ondansetron) were evaluated in single studies. • Of all 28 studies, risk of bias was high for 23 or unclear for 5.

Referenzen

28. Chan HS, Correia JA, MacLeod SM. Nabilone versus prochlorperazine for control of cancer chemotherapy-induced emesis in children: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics*. 1987;79 (6):946-952.
29. Pomeroy M, Fennelly JJ, Towers M. Prospective randomized double-blind trial of nabilone versus domperidone in the treatment of cytotoxic-induced emesis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1986;17(3): 285-288.
31. Niederle N, Schütte J, Schmidt CG. Crossover comparison of the antiemetic efficacy of nabilone and alizapride in patients with nonseminomatous testicular cancer receiving cisplatin therapy. *Klein Wochenschr*. 1986;64(8):362-365.
32. Niiranen A, Mattson K. A cross-over comparison of nabilone and prochlorperazine for emesis induced by cancer chemotherapy. *Am J Clin Oncol*. 1985;8(4):336-340.
35. George M, Pejovic MH, Thuairé M, Kramar A, Wolff JP. [Randomized comparative trial of a new anti-emetic: nabilone, in cancer patients treated with cisplatin]. *Biomed Pharmacother*. 1983;37(1): 24-27.
36. Jones SE, Durant JR, Greco FA, Robertone A. A multi-institutional phase III study of nabilone vs placebo in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Treat Rev*. 1982;9(suppl B):45-48.
37. Wada JK, Bogdon DL, Gunnell JC, Hum GJ, Gota CH, Rieth TE. Double-blind, randomized, crossover trial of nabilone vs placebo in cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev*. 1982;9(suppl B):39-44.
38. Johansson R, Kilku P, Groenroos M. A double-blind, controlled trial of nabilone vs. prochlorperazine for refractory emesis induced by cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev*. 1982;9(suppl B):25-33.
40. Einhorn LH, Nagy C, Furnas B, Williams SD. Nabilone: an effective antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *J Clin Pharmacol*. 1981;21(8-9 suppl):64S-69S.
42. Steele N, Gralla RJ, Braun DW Jr, Young CW. Double-blind comparison of the antiemetic effects of nabilone and prochlorperazine on chemotherapy-induced emesis. *Cancer Treat Rep* 1980;64(2-3):219-224.
45. Ahmedzai S, Carlyle DL, Calder IT, Moran F. Anti-emetic efficacy and toxicity of nabilone, a synthetic cannabinoid, in lung cancer chemotherapy. *Br J Cancer*. 1983;48(5):657-663.
51. Levitt M. Nabilone vs placebo in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Cancer Treat Rev*. 1982;9(suppl B) 49-53.
52. Chan HS, MacLeod SM, Correia JA. Nabilone vs prochlorperazine for control of cancer chemotherapy-induced emesis in children. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1984;3:108.
57. Herman TS, Einhorn LH, Jones SE, et al. Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med*. 1979;300(23):1295- 1297.

Ergebnisse

Nausea and Vomiting Due to Chemotherapy

All studies suggested a greater benefit of cannabinoids compared with both active comparators and placebo, but these did not reach statistical significance in all studies.

Safety

Adverse Events With Cannabinoid vs Placebo by Cannabinoid, Indication, and Study	Cannabinoid Events		Placebo Events		Odds Ratio (95% CI)	More Adverse Events With Placebo	More Adverse Events With Cannabinoid	Weight, %
	No.	Total No.	No.	Total No.				
Nabilone								
Nausea and vomiting								
Chan et al, ²⁸ 1987	32	36	14	36	12.57 (3.65-43.30)			2.63
George et al, ³⁵ 1983	17	20	11	20	4.64 (1.02-21.00)			1.89
Johansson et al, ³⁸ 1982	14	26	9	23	1.81 (0.58-5.66)			3.00
Pomeroy et al, ²⁹ 1986	16	19	15	19	1.42 (0.27-7.44)			1.61
Subtotal ($I^2=54.9\%$, $P=.08$)	79	101	49	98	3.63 (1.31-10.02)			9.13

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

There was low-quality evidence suggesting that cannabinoids were associated with improvements in nausea and vomiting due to chemotherapy [...]. Cannabinoids were associated with an increased risk of short-term AEs.

5. Hinweise durch FB Med

- Nicht nur Nabilon, sondern auch andere Cannabinoide zu unterschiedlichen Indikationen untersucht
- AM im Vergleichsarm teilweise nicht zugelassen
- Endpunkte nicht genauer definiert
- Patientenpopulation nicht genauer definiert: Tumorart und Art der Chemotherapie unklar.

Leitlinien

<p>Leitlinienprogramm m Onkologie et al., 2016 [6].</p> <p>Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, & Arbeitsgemeinsch aft der Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschafte n (AWMF).</p> <p>Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen; S3- Leitlinie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ziel ist eine flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorenübergreifenden Versorgung des onkologischen Patienten in den Bereichen der Supportiven Therapie • Die Leitlinie richtet sich an die eigentlich Betroffenen, Patienten und deren Angehörige im Sinne der Partizipation und Förderung der Alltagsautonomie durch Information und Beratung. <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Leitlinienbewertung erfolgte mit DELBI (Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung, Fassung 2005/2006, © AWMF, ÄZQ 2008). • Die konsentierten Schlüsselfragen wurden aufgrund einer orientierenden Vorrecherche im Kick-Off- Meeting folgenden Evidenzkategorien zugeteilt: <ul style="list-style-type: none"> • Evidenzbasiert mit systematischer de novo Recherche, • Leitlinienadaptation evidenzbasierten Leitlinien • Konsensbasiert durch Expertenkonsens der Mandatsträger ohne systematische Recherche • Zur Diskussion, Konsensfindung und Abstimmung [...] 2 Konsensuskonferenzen einberufen, die unter der Moderation der AWMF-zertifizierten Leitlinienberater [...] durchgeführt wurden. • Beiden Konsensuskonferenzen wurde eine Online-Vorabstimmung vorangestellt. Hierbei wurden alle für die Konsensuskonferenz vorbereiteten Empfehlungen/ Statements den Mitgliedern per E-Mail zugesandt. • Suchzeitraum Suche am 01.06.2014, Update 11/2015 • Ausgehend von den Kriterien der evidenzbasierten Medizin wurden systematische Reviews, die mindestens 2 randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) einschlossen als Sekundärquellen verwendet, ebenso evidenzbasierte Leitlinien. Als Primärquellen wurden – wenn vorhanden – RCTs bevorzugt. Falls zu einer Thematik kein RCT oder Review vorhanden war, wurden Studien mit höherem Verzerrungspotential (z.B. Beobachtungsstudien, Kohortenstudien, Fallstudien) einbezogen. <p>LoE: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009)</p> <p><i>Anmerkung Fb Med: Schema siehe Anhang</i></p> <p>Sowie GRADE bei externen Recherche</p>
--	--

Tabelle 4: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

Qualität de Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

GoR

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll
B	Empfehlung	Sollte
O	Empfehlung offen	Kann

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Empfehlung 1: Hoch emetogene medikamentöse Tumorthherapie

5.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad	A
Empfehlungsgrad	A
Level of Evidence	1a
Abstimmung im Plenum	Konsens
Abk.: 5-HT ₃ -RA - 5-Hydroxytryptamin3-Rezeptorantagonist, NK ₁ -RA - Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist	

Hintergrund:

Für die antiemetische Prophylaxe war seit den frühen 90iger Jahren die Kombination aus einem 5-HT₃-RA und Dexamethason als Standard etabliert (Jantunen, Kataja et al. 1997, Jordan, Hinke et al. 2007) Im Jahr 2003 wurden die NK₁-RA in die klinische Praxis eingeführt und gehören bei der Prävention der hoch emetogenen Chemotherapie mittlerweile ebenfalls zum Standardvorgehen.

Empfehlung 2: Moderat emetogene medikamentöse Tumorthherapie

5.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Akute Phase: Bei einer medikamentösen Tumorthherapie mit einem Emesisrisiko > 30-90 % (Ausnahme Carboplatin, s. nächste Empfehlung) soll vor der Chemotherapie eine Prophylaxe mit einem 5-HT ₃ - RA und Dexamethason erfolgen.
Empfehlungsgrad B 0	Verzögerte Phase: Bei einer medikamentösen Tumorthherapie mit bekanntem emetogenen Potential in der verzögerten Phase (Oxaliplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid und Bendamustin) sollte die Gabe von Dexamethason an den Tagen 2 bis 3 erfolgen. Bei anderen medikamentösen Tumorthérapien mit einem moderaten Emesisrisiko kann auf eine antiemetische Prophylaxe an den Tagen 2-3 verzichtet werden.
Level of Evidence 1a	Literatur für die akute und verzögerte Phase : (www.mascc.org 2016) (Jantunen, Kataja et al. 1997, Hesketh, Sanz-Altamira et al. 2012)
EK	Bendamustin
Abstimmung im Plenum	Konsens
5.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Akute Phase: Bei einer carboplatinhaltigen Chemotherapie (ab AUC ≥ 4) soll vor deren Applikation eine Prophylaxe mit einem 5-HT ₃ -Rezeptorantagonist und Dexamethason erfolgen.
Empfehlungsgrad 0	Zusätzlich kann die Gabe eines NK ₁ -RA erfolgen.
Empfehlungsgrad B	Verzögerte Phase: Bei einer carboplatinhaltigen Chemotherapie (ab AUC ≥ 4) sollte eine antiemetische Prophylaxe mit Dexamethason an den Tagen 2-3 erfolgen.
Empfehlungsgrad A	Falls der NK ₁ - RA Aprepitant Bestandteil der Primärprophylaxe war, soll dieser für 2 weitere Tage mit 80 mg täglich appliziert werden. Die Gabe von Fosaprepitant oder Netupitant/Palonosetron erfolgt nur am Tag 1 der Carboplatintherapie.
Level of Evidence 1a	Für die akute und verzögerte Phase. De novo: (Gralla, Jordan et al. 2010, Tanioka, Kitao et al. 2013, Ito, Karayama et al. 2014, Hesketh, Schwartzberg et al. 2015, Yahata, Kobayashi et al. 2015)
Abstimmung im Plenum	Konsens
Abk.: 5-HT ₃ -RA - 5-Hydroxytryptamin3-Rezeptorantagonist, NK ₁ - RA - Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist	

Hintergründe

Hat ein NK1-RA einen Stellenwert bei moderat emetogener Chemotherapie?

- Moderat emetogene Chemotherapie „alle“:

[...] Patienten (n = 1000) mit moderat emetogener Chemotherapie (AC-basierte Chemotherapie ausgeschlossen) einschloss, [...] (Weinstein, Jordan et al. 2016) Verglichen wurde die 3-fach Kombination Fosaprepitant, Ondansetron, Dexamethason versus Ondansetron und Dexamethason.

Der primäre Endpunkt „Complete Response“ in der verzögerten Phase wurde erreicht (78,9 % versus 68,5 %, p < 0,001). Anzumerken ist, dass in dieser Studie > 50 % der Patienten eine carboplatinhaltige Chemotherapie erhielten, sodass die Ergebnisse auch auf diesem Hintergrund interpretiert werden müssen.

In der Rapoport Phase-III-Studie von 2010 erfolgte eine post hoc Analyse zu den rein moderat emetogenen Chemotherapien (> 50 % der Patienten erhielten eine AC-basierte Chemotherapie). Von diesen 429 Patienten erzielten 73,9 % eine CR mit der 3-fach Kombination (Aprepitant + Ondansetron + Dexamethason) im Vergleich zu 65,5 % im Kontrollarm (carboplatin-haltige Chemotherapie eingeschlossen). [...]

- Carboplatinhaltige Chemotherapie

Carboplatin zählt zu den stärksten emetogenen Substanzen der moderat emetogenen Risikogruppe. Es ist davon auszugehen, dass die emetogene Potenz von Carboplatin eher unterschätzt wird, zumal zwei Zulassungsstudien zu Carboplatin sehr hohe „nausea and vomiting“ Raten berichtet haben: [...] (Sweeney, Jeffrey et al. 1992, Hannigan, Green et al. 1993) Die Emesisraten lagen bei 84 % für Carboplatin/Cyclophosphamid vs. 97 % für Cisplatin/Cyclophosphamid (p < 0.001) in einer Studie und bei 82 % vs. 91 % (p = 0.007) in der anderen Studie (damalige antiemetische Prophylaxe: Metoclopramid, Diphenhydramin, Prochlorperazin und Dexamethason).

Erste Daten zur Wirksamkeit der 3-fach Antiemese kommen von einer Subgruppenanalyse der Rapoport Studie (Gralla, Jordan et al. 2010, Rapoport, Jordan et al. 2010) Hier betrug die „No emesis“ Rate 84 % in der Aprepitant Gruppe vs. 70 % in der 5-HT3RA/Dexamethason Kontrollgruppe. Nachfolgende randomisierte Phase-II- und Phase-III-Studien haben diesen Benefit [...] an den Tagen 1-5 bestätigt (Tanioka, Kitao et al. 2013, Ito, Karayama et al. 2014, Yahata, Sonoda et al. 2014), Subgruppenanalyse der Phase-III-Sicherheitsstudie zum NK1-RA NEPA [...] (Jordan, Gralla et al. 2014) [...]

Anzumerken ist, dass in den aufgeführten Studien eine Carboplatindosis AUC ≥ 4 verwendet wurde. [...] In den vorliegenden S3 Leitlinien ist die Empfehlung mit einer „kann“ Empfehlung etwas konservativer beschieden worden.

- Oxaliplatinhaltige Chemotherapie

Bei der oxaliplatinhaltigen Chemotherapie sind die Studienergebnisse widersprüchlich (Hesketh, Wright et al. 2012, Nishimura, Satoh et al. 2015).

Zu erwähnen ist, dass die Ergebnisse von Hesketh aus einer Studie (n = 710) mit dem nicht zugelassenen NK1-RA Casopitant stammen, der aufgrund von Sicherheitsaspekten und nicht aufgrund fehlender Wirksamkeit nicht zugelassen wurde. Die Complete Response an den Tagen 1-5 im Casopitant Arm war mit 86 % nahezu identisch mit 85 % des Kontrollarms.

Ergebnisse der Nishimura Studie [...] Von den 413 eingeschlossenen Patienten betrug die „No Emesis“ Rate im Aprepitant Arm 95,7 % und im Kontrollarm 83,6 % an den Tagen 1-5. Analog zu den MASCC/ESMO 2015 LL erfolgt bei oxaliplatinhaltiger Chemotherapie keine Empfehlung zur Primärprophylaxe mit einem NK1-RA (www.mascc.org 2016).

Gibt es einen zu bevorzugenden 5-HT3-RA bei moderat emetogener Chemotherapie, seitdem die AC-basierte Chemotherapie als hoch emetogen klassifiziert wurde?

In den bisherigen internationalen Leitlinien wurde Palonosetron als der zu

bevorzugende 5-HT₃-RA bei moderat emetogener Chemotherapie empfohlen (Roila, Herrstedt et al. 2010, Basch, Prestrud et al. 2011) Dies ist auch noch bei dem fokussierten ASCO Leitlinien Update der Fall (Hesketh, Bohlke et al. 2016). [...]

In den aktualisierten MASCC/ESMO Leitlinien wird bei der moderat emetogenen Chemotherapie kein bevorzugter 5-HT₃-RA mehr empfohlen, [...]. Hintergrund dieser Empfehlung ist, dass die MASCC/ESMO nunmehr auch die AC-basierte Chemotherapie als hoch emetogen klassifiziert hat. Diese Zulassungsstudien zu Palonosetron inkludierten zu > 60 % Mammakarzinom Patientinnen mit AC-basierter Chemotherapie (Eisenberg, Figueroa-Vadillo et al. 2003, Gralla, Lichinitser et al. 2003) sodass die ursprüngliche Empfehlung nicht aufrechterhalten werden konnte, da der Anteil an rein moderat emetogener Chemotherapie zu gering war (www.mascc.org 2016).

5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten (5-HT₃-RA)

5-HT₃-RA sind hoch wirksam in der Prophylaxe von akuter Übelkeit und Erbrechen unter medikamentöser Tumortherapie

Tabelle 30: 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten

5-HT ₃ -RA	Empfohlene Dosis intravenös	Empfohlene Dosis oral
Granisetron*	1 mg	2 mg
Ondansetron	8 mg	16 mg
Palonosetron	0,25 mg	0,5 mg
Tropisetron	5 mg	5 mg

*auch als transdermales Pflaster mit 3,1 mg/24 h im Handel.

- In direkt vergleichenden Studien zwischen den 5-HT₃-RA zeigte sich weitgehende Äquieffektivität bezüglich der Prophylaxe von akuter Übelkeit und Erbrechen bei hoch und moderat emetogener Tumortherapie. In der Prophylaxe des verzögerten Erbrechens ist ihr Stellenwert eher als gering einzuschätzen. Eine Ausnahme stellt Palonosetron dar, das auch in der verzögerten Phase wirksam ist.
- Nebenwirkungen, die als Substanzklasseneffekte bei mehr als 5 % der Patienten in großen randomisierten Studien auftraten, sind Kopfschmerzen (10-20 %), Obstipation (10-20 %), Diarrhoe (5-15 %), Anorexie, Fatigue und Fieber. In den meisten Fällen lagen die Nebenwirkungen im Schweregrad 1 und 2. Unter der Therapie mit 5-HT₃-RA kann es zu asymptomatischen und transienten EKG Veränderungen mit Verlängerung der PR- und der QTc Zeit sowie zur Verbreiterung des QRS Komplexes kommen. Diese EKG Veränderungen sind nicht für Palonosetron beschrieben (Morganroth, Flaharty et al. 2015).

Neurokinin₁-Rezeptor-Antagonisten (NK₁-RA)

NK₁-RA sind besonders wirksam in der Prophylaxe von verzögerter Übelkeit und Erbrechen unter medikamentöser Tumortherapie.

Tabelle 31: NK1-Rezeptor-Antagonisten

NK1-RA	Applikation	Empfohlene Dosis	Tag
Aprepitant	oral	125 mg	1
		80 mg	2-3
Fosaprepitant	intravenös	150 mg	1
'Netupitant + Palonosetron (NEPA)	oral	300 mg + 0,5 mg	1

¹in fixer Kombination mit Palonosetron 0,5 mg

- Bisher liegen keine Ergebnisse randomisierter Studien zum direkten Vergleich der Wirksamkeit von Netupitant vs. Aprepitant und Fosaprepitant vor. In der Sicherheits-Phase-III-Studie zu Netupitant/Palonosetron (NEPA) ist z.B. Aprepitant als Observationsarm mitgelaufen, ein prädefinierter Wirksamkeitsvergleich war nicht vorgesehen (Gralla, Bosnjak et al. 2014).
- NK1-RA sind gut verträglich. Weil sie in der Regel in Kombination mit 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten und Dexamethason eingesetzt werden, sind medikamentenspezifische Nebenwirkungen nicht immer klar zuzuordnen.
- Nebenwirkungen, die bei mehr als 5 % der Patienten in großen randomisierten Studien unter Aprepitant und Fosaprepitant auftreten, sind Fatigue (17 %) und Aufstoßen (14 %). Eine relativ spezifische Nebenwirkung ist der Schluckauf (4,5 %). Unter der Therapie kann es zu einem asymptomatischen Anstieg von Leberenzymen kommen. Die fixe Kombination Netupitant/Palonosetron (NEPA) ist ebenfalls gut verträglich. Hauptnebenwirkungen sind Kopfschmerzen (3,6 %), Obstipation (3,0 %) und Fatigue (1,2 %).
- Alle drei in Europa zugelassenen NK1-RA sind moderate Cytochrom 3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren. Daher ist bei kombinierter Anwendung mit Dexamethason, welches ebenfalls über CYP3A4 metabolisiert wird, die Dosis von Dexamethason zu halbieren. Diese Empfehlung trifft jedoch ausschließlich auf die 20 mg Dexamethason-Dosierung zu, nicht aber auf die 8 mg oder 12 mg Dexamethason-Gaben. [...]

Kortikosteroide

Steroide werden sowohl für die Prophylaxe der akuten als auch der verzögerten Form des Erbrechens eingesetzt (Ioannidis, Hesketh et al. 2000, Grunberg 2007). [...] Da in fast allen großen randomisierten Studien Dexamethason als Kortikosteroid verwendet wurde, gilt Dexamethason als Standard.

Tabelle 32: Kortikosteroide - Dexamethason

Risikogruppe	Ziel	Applikation	Empfohlene Dosis ²	Tag
Hoch emetogen	Akute Übelkeit und Erbrechen	oral oder intravenös	1 x 20 mg oder 1x 12 mg ¹	1
	Verzögerte Übelkeit und Erbrechen	oral oder intravenös	1x 8 mg	2-4
Moderat emetogen	Akute Übelkeit und Erbrechen	oral oder intravenös	1 x 8 mg	1
	Verzögerte Übelkeit und Erbrechen	oral oder intravenös	1 x 8 mg	2-3
Gering emetogen	Akute Übelkeit und Erbrechen	oral oder intravenös	1 x 4-8 mg	1

¹wenn in Kombination mit Aprepitant, Fosaprepitant oder Netupitant/ Palonosetron (NEPA)

² die Äquivalenzdosis von 8 mg Dexamethason sind 50-80 mg Prednison bzw. Prednisolon

- Die Kombination aus einem Setron und einem Kortikoid ergibt einen Effktzugewinn von 10-30 % gegenüber der Setron-Monotherapie. Der Vorteil einer Kombinationstherapie konnte bereits in zahlreichen Studien und auch Metaanalysen belegt werden (Roila, Tonato et al. 1991, Ioannidis, Hesketh et al. 2000).
- Akute Nebenwirkungen der prophylaktischen Gabe von Dexamethason sind häufig. In einer prospektiven Studie mit Fokus auf die Nebenwirkungen wurden Schlafstörungen (45 %), Verdauungsbeschwerden (27 %), innere Unruhe (27 %), gesteigerter Appetit (19 %), Gewichtszunahme (16 %), Akne (15 %) und eine Gesichtsrötung beobachtet (Vardy, Chiew et al. 2006).

Metoclopramid (MCP)

- [...] MCP kann zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen bei gering emetogener Tumorthherapie eingesetzt werden [...]
- Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Durchfall und innere Unruhe. Seltener, aber belastende Nebenwirkungen sind extrapyrimidale Bewegungsstörungen und tardive Dyskinesie, die häufiger bei jungen Patienten beobachtet werden. [...]

Cannabinoide

- In einer Übersichtsarbeit wird die Überlegenheit der oralen Cannabinoide (wie z.B. Dronabinol, Nabilon) gegenüber den damals konventionellen Medikamenten wie Metoclopramid oder Haloperidol bei Chemotherapie induziertem Erbrechen dargestellt (Tramer, Carroll et al. 2001). Zu berücksichtigen ist, dass die Spannweite möglicher Nebenwirkungen über Sedation und Euphorie bis zu Halluzination und Dysphorie reicht.

NCCN et al., 2016 [7].

National Comprehensive

The NCCN Clinical Practice Guidelines in ONcology (NCCN Guidelines) for Antiemesis are intended to provide an overview of the treatment principles for preventing chemotherapy - or RT-induced vomiting and nausea, and recommendations for antiemetic prophylaxis according to the emetogenic potential of anti-tumor

<p>Cancer Network</p>	<p>therapies.</p>
<p>Antiemesis Version 2.16</p>	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen • Repräsentativität der Gremien unklar • ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet werden ist unklar – • Diskussion der Literatur und Empfehlungen im Expertenpanel • industriefinanziert • Suchzeitraum: September 2015 <p>GoR, LoE: Alle Empfehlungen entsprechen der Kategorie 2A, sofern nicht explizit anders spezifiziert.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>NCCN Categories of Evidence and Consensus</p> <p>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</p> </div>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p>

	<p>HIGH EMETIC RISK INTRAVENOUS CHEMOTHERAPY - ACUTE AND DELAYED EMESIS PREVENTION^{f,g} DAY 1: Select option A, B, or C (order does not imply preference) DAYS 2, 3, 4: Start before chemotherapy:^h</p> <table border="1" data-bbox="491 264 1410 862"> <tr> <td data-bbox="491 264 973 705"> A: Neurokinin-1 (NK1) antagonist-containing regimen (netupitant, see option B);^{i,j} select one agent from each of the following groups (any combination of an NK-1 antagonist + 5-HT3 antagonist + steroid [category 1]): • NK1 antagonist: • Aprepitant 125 mg PO once • Fosaprepitant 150 mg IV once • Rolapitant 180 mg PO once^k AND • Serotonin (5-HT3) antagonist:^j • Dolasetron 100 mg PO once • Granisetron 2 mg PO once, or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV once, or 3.1 mg/24-h transdermal patch applied 24–48 h prior to first dose of chemotherapy • Ondansetron 16–24 mg PO once or 8–16 mg IV once • Palonosetron 0.25 mg IV once AND • Steroid:^{i,j} • Dexamethasone 12 mg^m PO/IV once </td> <td data-bbox="973 264 1410 705"> A:^q • If aprepitant PO given day 1, then • Aprepitant 80 mg PO daily on days 2, 3 AND • Dexamethasone 8 mg^m PO/IV daily on days 2, 3, 4 • If fosaprepitant given day 1, then • No further NK1 antagonist is needed on days 2, 3 AND • Dexamethasone 8 mg^m PO/IV once on day 2, 8 mg PO/IV twice daily on days 3, 4 • If rolapitant given day 1, then • No further NK1 antagonist is needed on days 2, 3 AND • Dexamethasone 8 mg^m PO/IV twice daily on days 2, 3, 4 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 705 973 772"> B: Netupitant-containing regimen:^{i,j,n,o} • Netupitant 300 mg/palonosetron 0.5 mg PO once • Dexamethasone 12 mg^m PO/IV once </td> <td data-bbox="973 705 1410 772"> B: • Dexamethasone 8 mg^m PO/IV daily on days 2, 3, 4 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 772 973 862"> C: Olanzapine-containing regimen:^{i,j,p} • Olanzapine 10 mg PO • Palonosetron 0.25 mg IV once • Dexamethasone 20 mg^m IV once </td> <td data-bbox="973 772 1410 862"> C: • Olanzapine 10 mg PO daily on days 2, 3, 4 </td> </tr> </table> <p><small>If NK1 antagonists are not given on day 1, then dexamethasone days 2, 3, 4</small></p> <p>MODERATE EMETIC RISK INTRAVENOUS CHEMOTHERAPY - ACUTE AND DELAYED EMESIS PREVENTION^{f,g} DAY 1: Select option A, B, or C (order does not imply preference) DAYS 2 and 3: Start before chemotherapy:^h</p> <table border="1" data-bbox="491 963 1410 1668"> <tr> <td data-bbox="491 963 973 1456"> A: Serotonin (5-HT3) antagonist + steroid (category 1) ± NK1 antagonist^{i,j} (netupitant, see option B) • Serotonin (5-HT3) antagonist (Select one):^j • Dolasetron 100 mg PO once • Granisetron 2 mg PO once, or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV once, or 3.1 mg/24-h transdermal patch applied 24–48 h prior to first dose of chemotherapy • Ondansetron 16–24 mg PO once or 8–16 mg IV once • Palonosetron 0.25 mg IV once (preferred) AND • Steroid:^j • Dexamethasone 12 mg^m PO/IV once WITH/WITHOUT • NK1 antagonist:^{i,j} • Aprepitant 125 mg PO once • Fosaprepitant 150 mg IV once • Rolapitant 180 mg PO once^s (category 1) </td> <td data-bbox="973 963 1410 1456"> A: If no NK1 antagonist given on day 1: • Serotonin (5-HT3) antagonist monotherapy:^{i,t} (Select one): • Dolasetron 100 mg PO daily on days 2, 3 • Granisetron 1–2 mg PO daily or 1 mg PO BID or 0.01 mg/kg (maximum 1 mg) IV daily on days 2, 3 • Ondansetron 8 mg PO BID or 16 mg PO daily or 8–16 mg IV daily on days 2, 3 OR • Steroid monotherapy:^j • Dexamethasone 8 mg^m PO/IV daily on days 2, 3 If NK1 antagonist given on day 1: • If aprepitant given day 1, then • Aprepitant 80 mg PO daily on days 2, 3 ± dexamethasone 8 mg PO/IV daily on days 2, 3 • If fosaprepitant given day 1, then • No further NK1 antagonist is needed on days 2, 3 ± dexamethasone on days 2, 3 • If rolapitant given day 1, then • No further NK1 antagonist is needed on days 2, 3 ± dexamethasone on days 2, 3 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1456 973 1545"> B: Netupitant-containing regimen:^{i,j,n} • Netupitant 300 mg/palonosetron 0.5 mg PO once^f • Dexamethasone 12 mg^m PO/IV once </td> <td data-bbox="973 1456 1410 1545"> B: • ± Dexamethasone 8 mg^m PO/IV daily on days 2, 3 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1545 973 1668"> C: Olanzapine-containing regimen:^{i,j,p} • Olanzapine 10 mg PO • Palonosetron 0.25 mg IV once • Dexamethasone 20 mg^m IV once </td> <td data-bbox="973 1545 1410 1668"> C: • Olanzapine 10 mg PO daily days 2, 3 </td> </tr> </table>	A: Neurokinin-1 (NK1) antagonist-containing regimen (netupitant, see option B); ^{i,j} select one agent from each of the following groups (any combination of an NK-1 antagonist + 5-HT3 antagonist + steroid [category 1]): • NK1 antagonist: • Aprepitant 125 mg PO once • Fosaprepitant 150 mg IV once • Rolapitant 180 mg PO once ^k AND • Serotonin (5-HT3) antagonist: ^j • Dolasetron 100 mg PO once • Granisetron 2 mg PO once, or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV once, or 3.1 mg/24-h transdermal patch applied 24–48 h prior to first dose of chemotherapy • Ondansetron 16–24 mg PO once or 8–16 mg IV once • Palonosetron 0.25 mg IV once AND • Steroid: ^{i,j} • Dexamethasone 12 mg ^m PO/IV once	A: ^q • If aprepitant PO given day 1, then • Aprepitant 80 mg PO daily on days 2, 3 AND • Dexamethasone 8 mg ^m PO/IV daily on days 2, 3, 4 • If fosaprepitant given day 1, then • No further NK1 antagonist is needed on days 2, 3 AND • Dexamethasone 8 mg ^m PO/IV once on day 2, 8 mg PO/IV twice daily on days 3, 4 • If rolapitant given day 1, then • No further NK1 antagonist is needed on days 2, 3 AND • Dexamethasone 8 mg ^m PO/IV twice daily on days 2, 3, 4	B: Netupitant-containing regimen: ^{i,j,n,o} • Netupitant 300 mg/palonosetron 0.5 mg PO once • Dexamethasone 12 mg ^m PO/IV once	B: • Dexamethasone 8 mg ^m PO/IV daily on days 2, 3, 4	C: Olanzapine-containing regimen: ^{i,j,p} • Olanzapine 10 mg PO • Palonosetron 0.25 mg IV once • Dexamethasone 20 mg ^m IV once	C: • Olanzapine 10 mg PO daily on days 2, 3, 4	A: Serotonin (5-HT3) antagonist + steroid (category 1) ± NK1 antagonist ^{i,j} (netupitant, see option B) • Serotonin (5-HT3) antagonist (Select one): ^j • Dolasetron 100 mg PO once • Granisetron 2 mg PO once, or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV once, or 3.1 mg/24-h transdermal patch applied 24–48 h prior to first dose of chemotherapy • Ondansetron 16–24 mg PO once or 8–16 mg IV once • Palonosetron 0.25 mg IV once (preferred) AND • Steroid: ^j • Dexamethasone 12 mg ^m PO/IV once WITH/WITHOUT • NK1 antagonist: ^{i,j} • Aprepitant 125 mg PO once • Fosaprepitant 150 mg IV once • Rolapitant 180 mg PO once ^s (category 1)	A: If no NK1 antagonist given on day 1: • Serotonin (5-HT3) antagonist monotherapy: ^{i,t} (Select one): • Dolasetron 100 mg PO daily on days 2, 3 • Granisetron 1–2 mg PO daily or 1 mg PO BID or 0.01 mg/kg (maximum 1 mg) IV daily on days 2, 3 • Ondansetron 8 mg PO BID or 16 mg PO daily or 8–16 mg IV daily on days 2, 3 OR • Steroid monotherapy: ^j • Dexamethasone 8 mg ^m PO/IV daily on days 2, 3 If NK1 antagonist given on day 1: • If aprepitant given day 1, then • Aprepitant 80 mg PO daily on days 2, 3 ± dexamethasone 8 mg PO/IV daily on days 2, 3 • If fosaprepitant given day 1, then • No further NK1 antagonist is needed on days 2, 3 ± dexamethasone on days 2, 3 • If rolapitant given day 1, then • No further NK1 antagonist is needed on days 2, 3 ± dexamethasone on days 2, 3	B: Netupitant-containing regimen: ^{i,j,n} • Netupitant 300 mg/palonosetron 0.5 mg PO once ^f • Dexamethasone 12 mg ^m PO/IV once	B: • ± Dexamethasone 8 mg ^m PO/IV daily on days 2, 3	C: Olanzapine-containing regimen: ^{i,j,p} • Olanzapine 10 mg PO • Palonosetron 0.25 mg IV once • Dexamethasone 20 mg ^m IV once	C: • Olanzapine 10 mg PO daily days 2, 3
A: Neurokinin-1 (NK1) antagonist-containing regimen (netupitant, see option B); ^{i,j} select one agent from each of the following groups (any combination of an NK-1 antagonist + 5-HT3 antagonist + steroid [category 1]): • NK1 antagonist: • Aprepitant 125 mg PO once • Fosaprepitant 150 mg IV once • Rolapitant 180 mg PO once ^k AND • Serotonin (5-HT3) antagonist: ^j • Dolasetron 100 mg PO once • Granisetron 2 mg PO once, or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV once, or 3.1 mg/24-h transdermal patch applied 24–48 h prior to first dose of chemotherapy • Ondansetron 16–24 mg PO once or 8–16 mg IV once • Palonosetron 0.25 mg IV once AND • Steroid: ^{i,j} • Dexamethasone 12 mg ^m PO/IV once	A: ^q • If aprepitant PO given day 1, then • Aprepitant 80 mg PO daily on days 2, 3 AND • Dexamethasone 8 mg ^m PO/IV daily on days 2, 3, 4 • If fosaprepitant given day 1, then • No further NK1 antagonist is needed on days 2, 3 AND • Dexamethasone 8 mg ^m PO/IV once on day 2, 8 mg PO/IV twice daily on days 3, 4 • If rolapitant given day 1, then • No further NK1 antagonist is needed on days 2, 3 AND • Dexamethasone 8 mg ^m PO/IV twice daily on days 2, 3, 4												
B: Netupitant-containing regimen: ^{i,j,n,o} • Netupitant 300 mg/palonosetron 0.5 mg PO once • Dexamethasone 12 mg ^m PO/IV once	B: • Dexamethasone 8 mg ^m PO/IV daily on days 2, 3, 4												
C: Olanzapine-containing regimen: ^{i,j,p} • Olanzapine 10 mg PO • Palonosetron 0.25 mg IV once • Dexamethasone 20 mg ^m IV once	C: • Olanzapine 10 mg PO daily on days 2, 3, 4												
A: Serotonin (5-HT3) antagonist + steroid (category 1) ± NK1 antagonist ^{i,j} (netupitant, see option B) • Serotonin (5-HT3) antagonist (Select one): ^j • Dolasetron 100 mg PO once • Granisetron 2 mg PO once, or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV once, or 3.1 mg/24-h transdermal patch applied 24–48 h prior to first dose of chemotherapy • Ondansetron 16–24 mg PO once or 8–16 mg IV once • Palonosetron 0.25 mg IV once (preferred) AND • Steroid: ^j • Dexamethasone 12 mg ^m PO/IV once WITH/WITHOUT • NK1 antagonist: ^{i,j} • Aprepitant 125 mg PO once • Fosaprepitant 150 mg IV once • Rolapitant 180 mg PO once ^s (category 1)	A: If no NK1 antagonist given on day 1: • Serotonin (5-HT3) antagonist monotherapy: ^{i,t} (Select one): • Dolasetron 100 mg PO daily on days 2, 3 • Granisetron 1–2 mg PO daily or 1 mg PO BID or 0.01 mg/kg (maximum 1 mg) IV daily on days 2, 3 • Ondansetron 8 mg PO BID or 16 mg PO daily or 8–16 mg IV daily on days 2, 3 OR • Steroid monotherapy: ^j • Dexamethasone 8 mg ^m PO/IV daily on days 2, 3 If NK1 antagonist given on day 1: • If aprepitant given day 1, then • Aprepitant 80 mg PO daily on days 2, 3 ± dexamethasone 8 mg PO/IV daily on days 2, 3 • If fosaprepitant given day 1, then • No further NK1 antagonist is needed on days 2, 3 ± dexamethasone on days 2, 3 • If rolapitant given day 1, then • No further NK1 antagonist is needed on days 2, 3 ± dexamethasone on days 2, 3												
B: Netupitant-containing regimen: ^{i,j,n} • Netupitant 300 mg/palonosetron 0.5 mg PO once ^f • Dexamethasone 12 mg ^m PO/IV once	B: • ± Dexamethasone 8 mg ^m PO/IV daily on days 2, 3												
C: Olanzapine-containing regimen: ^{i,j,p} • Olanzapine 10 mg PO • Palonosetron 0.25 mg IV once • Dexamethasone 20 mg ^m IV once	C: • Olanzapine 10 mg PO daily days 2, 3												
<p>Roila L. et al., 2017 [8].</p> <p>2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations:</p>	<p>An update of the recommendations for the prophylaxis of acute and delayed emesis induced by moderately emetogenic chemotherapy published after the last MASCC/ESMO antiemetic consensus conference in 2009 has been carried out.</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Update: Update vom Jahr 2009 • Suchzeitraum: January 1, 2009 to January - 6, 2015 												

Prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy

+

Roila F et al., 2017 [9].

Erratum to: 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy

• LoE und GoR: ESMO

Levels of evidence

I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, experts opinions

Grades of recommendation

A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

Sonstige methodische Hinweise

Konsentfindung unklar.

Freitext/Empfehlungen/

Table 1 Recommendations for moderately emetogenic chemotherapy

Chemotherapy	Recommendations		MASCC level of scientific confidence/level of consensus	ESMO level of evidence / grade of recommendation
	Old	New		
MEC				
Acute	Palo + Dex	5HT3 + Dex	Moderate / moderate	II / B
Delayed	Dex ^a	Dex ^a	Low / moderate	III / C
		None ^b	No confidence possible / high	IV / D
CARBOPLATIN				
Acute	Palo + Dex	NK1 + 5-HT3 + DEX	Moderate / moderate	II / B
Delayed	Dex ^a	Apr ^c	Moderate / moderate	II / B

MEC moderately emetogenic chemotherapy, Palo palonosetron, Dex dexamethasone, Apr^c aprepitant

^a only in patients with known potential for delayed emesis

^b the steroid can be considered only in patients receiving MEC with known potential for delayed emesis

^c only in patients receiving aprepitant 125 mg on day 1

Is palonosetron the preferred 5-HT3 RA for MEC?

Updated recommendation: For the prevention of acute emesis in MEC-treated patients, a 5-HT3 receptor antagonist plus dexamethasone is recommended

Conclusion: There are insufficient data to support palonosetron as

the preferred 5-HT3 receptor antagonist for MEC.

Referenzen:

1. Popovic M, Warr DG, Deangelis C, et al. (2014) Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Support Care Cancer 22:1685–1697
2. Geling O, Eichler HG (2005) Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications. J Clin Oncol 23:1289–1294

Which MEC chemotherapy regimens require prophylaxis for delayed nausea or vomiting? Is multiday oral dexamethasone the preferred treatment?

Updated recommendation: In patients receiving MEC chemotherapy with known potential for delayed emesis (e.g., oxaliplatin, doxorubicin, cyclophosphamide), the use of dexamethasone for days 2–3 can be considered. No routine prophylaxis for delayed emesis can be recommended for all other patients receiving MEC chemotherapy.

Conclusion: No new data have emerged that allow the identification of patients at sufficiently high risk of delayed emesis to warrant prophylaxis. Previous data has demonstrated that some but not all patients may have reduced nausea or vomiting with the addition of dexamethasone beyond 24 h.

Referenzen:

4. Italian Group for Antiemetic Research (2000) Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. N Engl J Med 342:1554–1559
5. Inoue A, Yamada Y, Matsumura Y, et al. (2003) Randomized study of dexamethasone treatment for delayed emesis, anorexia and fatigue induced by irinotecan. Support Care Cancer 11:528–532
6. Hesketh PJ, Bosnjak SM, Nikolic V, et al. (2011) Incidence of delayed nausea and vomiting in patients with colorectal cancer receiving irinotecan-based chemotherapy. Support Care Cancer 19:2063–2066
7. Lindley C, Goodin S, McCune J, et al. (2005) Prevention of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting after moderately high to highly emetogenic chemotherapy: comparison of ondansetron, prochlorperazine, and dexamethasone. Am J Clin Oncol 28:270–276

Which MEC patients should receive prophylaxis with an NK1 RA?

Updated recommendation:

- A combination of an NK1 receptor antagonist, 5-HT3 receptor antagonist, and dexamethasone is recommended for the prophylaxis of emesis induced by carboplatin-based chemotherapy.
- No studies evaluated specifically the role of an antiemetic prophylaxis for the prevention of delayed emesis induced by carboplatin.

	<ul style="list-style-type: none"> • If aprepitant 125 mg is used on day 1, aprepitant 80 mg on days 2–3 for the prevention of delayed emesis is recommended. If other NK1 receptor antagonists are used on day 1, no additional prophylaxis for delayed emesis prevention is suggested <p><u>Conclusion:</u> Data presented from six randomized trials including carboplatin suggest a moderate benefit from adding an NK1 receptor antagonist to dexamethasone and a 5-HT3 receptor antagonist.</p> <p><u>Referenzen</u></p> <p>8. Rapoport B, Jordan K, Boice JA, et al. (2010) Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. Support Care Cancer 18:423–431</p> <p>9. Weinstein C, Jordan K, Green SA, et al. (2016) Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: results of a randomized, double-blind phase III trial. Ann Oncol 27:172–178</p> <p>10. Gralla RJ, Rapoport BL, Jordan K, et al. (2010) Assessing the magnitude of antiemetic benefit with the addition of the NK1 receptor antagonist aprepitant for all platinum agents: analysis of 1872 patients in prospective randomized clinical phase III trials. J Clin Oncol 28:650s abstract 9057</p> <p>11. Jordan K, Gralla R, Rossi G, et al. (2014) Is the addition to an NK1 receptor antagonist beneficial in patients receiving carboplatin? Supplementary data with NEPA, a fixed dose combination of netupitant and palonosetron. Support Care Cancer 22: 107s abstract 0162</p> <p>12. Hesketh PJ, Schnadig ID, Schwartzberg LS, et al. (2016) Efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist rolapitant in preventing nausea and vomiting in patients receiving carboplatin-based chemotherapy. Cancer 122:2418–2425</p> <p>13. Tanioka M, Kitao A, Matsumoto K, et al. (2013) A randomized, placebo controlled, double-blind study of aprepitant in nondrinking women younger than 70 years receiving moderately emetogenic chemotherapy. Br J Cancer 109:859–865</p> <p>14. Yahata H, Kobayashi H, Sonoda K, et al (2016) Efficacy of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with a moderately emetogenic chemotherapy regimen: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel and carboplatin. Int J Clin Oncol 21(3):491–7. doi:10.1007/s10147-015-0928-y</p> <p>15. Ito Y, Karayama M, Inui N, et al. (2014) Aprepitant in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving carboplatin-based chemotherapy. Lung Cancer 84:259–264</p>
<p>Herrstedt J et al., 2016 [4].</p> <p>MASCC/ESMO</p> <p>2016 Updated MASCC/ESMO Consensus Recommendation</p> <p>s:</p> <p>Prevention of Nausea and</p>	<p>This review summarizes the recommendations for the prophylaxis of nausea and vomiting in adults receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC) which includes cisplatin, mechlorethamine, streptozocin, cyclophosphamide >1500 mg/m², carmustine, dacarbazine, and the combination of an anthracycline and cyclophosphamide (AC) administered to women with breast cancer.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p><u>Grundlage der Leitlinie</u></p> <p>Update von 2009</p> <p>Suchzeitraum January 01, 2009, through June 01, 2015</p> <p>LoE oder GoR ESMO</p>

**Vomiting
Following High
Emetic Risk
Chemotherapy**

Update von 2009

Levels of evidence

I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, experts opinions

Grades of recommendation

A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

Sonstige methodische Hinweise

Konsentfindung unklar

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Recommendations:

Table 2 Recommendations: antiemetic agents to prevent nausea and vomiting induced by high emetic risk chemotherapy in adults

Setting	Recommendation	MASCC level of confidence	MASCC level of consensus	ESMO level of evidence	ESMO grade of recommendation
Prevention of acute nausea and vomiting following non-AC chemotherapy of high emetic risk	A three-drug regimen including single doses of a 5-HT ₃ -receptor antagonist, dexamethasone, and an NK ₁ receptor antagonist (aprepitant, fosaprepitant, netupitant ^a , or rolapitant), given before chemotherapy is recommended	High	High	I	A
Prevention of delayed nausea and vomiting following non-AC chemotherapy of high emetic risk	In patients receiving non-AC highly emetogenic chemotherapy treated with a combination of an NK ₁ receptor antagonist ^b , a 5-HT ₃ -receptor antagonist, and dexamethasone to prevent acute nausea and vomiting, dexamethasone on days 2–4 is suggested to prevent delayed nausea and vomiting	High	Moderate	I	B
Prevention of acute nausea and vomiting following anthracycline-cyclophosphamide-based chemotherapy of high emetic risk	In women with breast cancer, a three-drug regimen including single doses of a 5-HT ₃ -receptor antagonist, dexamethasone, and an NK ₁ receptor antagonist (aprepitant, fosaprepitant, netupitant ^a , or rolapitant), given before chemotherapy is recommended ^c .	High	High	I	A
Prevention of delayed nausea and vomiting following anthracycline-cyclophosphamide-based chemotherapy of high emetic risk	In women with breast cancer treated with a combination of a 5-HT ₃ -receptor antagonist, dexamethasone and a NK ₁ receptor antagonist to prevent acute nausea and vomiting, aprepitant or dexamethasone ^d should be used on days 2 and 3 or none if fosaprepitant, netupitant or rolapitant has been used in day 1.	Moderate	Moderate	II	B
The MASCC/ESMO Antiemetics Guidelines Committee has discussed the presently available published data about olanzapine, which suggest that it is an effective antiemetic agent.	Olanzapine may be considered with a 5-HT ₃ -receptor antagonist plus dexamethasone, particularly when nausea is an issue ^e .	Low	Low	II	B

^a Netupitant is administered with palonosetron as part of the fixed-dose oral combination agent NEPA

^b If aprepitant 125 mg is used on day 1, then dexamethasone 8 mg × 1 (days 2–4) + aprepitant 80 mg × 1 (days 2–3) or dexamethasone 8 mg × 2 (days 2–4) + metoclopramide 20 mg × 4 (days 2–4). Please note that this dosage of metoclopramide derives from a phase III study and some regulatory authorities like EMA now recommend a maximum 0.5 mg/kg total daily dose

^c If a NK₁-receptor antagonist is not available for AC chemotherapy, palonosetron is the preferred 5-HT₃-receptor antagonist

^d If aprepitant 125 mg is used on day 1, then aprepitant 80 mg × 1 (days 2–3) or dexamethasone 4 mg × 2 (days 2–3).

^e Patient sedation may be a concern for the 10-mg dose

Are there differences among the NK1-receptor antagonists in the prevention of nausea and vomiting following high emetic risk chemotherapy?

Clinical differences

At present, no comparative studies have been carried out to identify differences in efficacy and toxicity between the three NK1-receptor antagonists. Therefore, when available, choice may be dependent on respective convenience and cost.

Conclusion

Cisplatin-based chemotherapy

- The addition of an NK1-receptor antagonist in patients receiving cisplatin chemotherapy increased the complete response on day 1 between 4 and 14 %, on days 2–5 between 8 and 21 %, and on days 1–5 between 8 and 20 % [13, 22–24, 33]. This increase is not only statistically significant but also clinically relevant because of the potential positive impact on the rates of complete response in the first cycle on the subsequent cycles of chemotherapy.

- The magnitude of the differences observed between the studies could be affected by differences in the control arm, (e.g. differences in 5-HT3-receptor antagonist use).
- Furthermore, part of the antiemetic effect days 2–5 could also be due to a dependence effect from day 1 (the better results obtained on day 1, the higher chance of complete responses on days 2–5).

Referenzen

13. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, Palmas M, Alyasova A, Bondarenko I, Lisyanskaya A, Gralla RJ (2014) 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* 25:1340–1346

22. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ et al (2003) 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* 21:4112–4119

23. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD et al (2003) 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* 97:3090–3098

24. Schmoll HJ, Apro MS, Poli-Bigelli S et al (2006) Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 17:1000–1006

33. Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, Urban L, Modiano MR, Schnadig ID, Poma A, Arora S, Kansra V, Schwartzberg LS, Navari RM (2015) Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 16:1079–1089

AC-treated female patients with breast cancer

The addition of a NK1 receptor antagonist in patients receiving AC chemotherapy for breast cancer increased the complete response on day 1 between 0 and 7 %, on days 2–5 between 6 and 9 % and, on days 1–5 between 8 and 9 % [27, 30, 34]. The improvement in the delayed and overall phases is not only statistically significant but also clinically relevant because of the potential positive impact on the complete response rates in the subsequent cycles of chemotherapy. Similar to the cisplatin studies, the differences in the magnitude of benefit could be influenced by differences in the control arm. Also, as with the cisplatin-based studies, none of the AC chemotherapy studies were designed specifically for the investigation of delayed nausea and vomiting, and a carry-over effect of a day 1 difference cannot be excluded.

Referenzen

27. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, Raftopoulos H, Grunberg SM, Gabriel M, Rodgers A, Bohidar N, Klinger G, Hustad CM, Horgan KJ, Skobieranda F (2005) 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* 23: 2822–2830

30. Apro M, Rugo H, Rossi G, Rizzi G, Borroni ME, Bondarenko I, Sarosiek T,

Oprean C, Cardona-Huerta S, Lorusso V, Karthaus M, Schwarcbzberg L, Grunberg S (2014) A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 25:1328–1333

34. Schwartzberg LS, Modiano MR, Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, Urban L, Poma A, Arora S, Navari RM, Schnadig ID (2015) Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16: 1071–1078

Other high emetic risk chemotherapy

These agents include mechloroethamine, streptozocin, cyclophosphamide >1500 mg/m², carmustine, and dacarbazine. Since the last update in 2009, a few randomized clinical trials have been published. These studies primarily investigated high dose chemotherapy used in connection with stem cell transplantation and are reviewed elsewhere [41]. The recommendation is to add a NK1 receptor antagonist to the combination of a 5-HT₃-receptor antagonist and dexamethasone.

Referenzen

41. Einhorn LH, Rapoport B, Navari R, Herrstedt J, BramesMJ (2016). Antiemetic therapy for multiple-day chemotherapy, high dose chemotherapy, and breakthrough nausea and vomiting: review and consensus statements. *Support Care Cancer* 24.

Dose-schedule of antiemetic agents to prevent nausea and vomiting induced by high emetic risk chemotherapy in adults

Table 1 Dose-schedule of antiemetic agents to prevent nausea and vomiting induced by high emetic risk chemotherapy in adults

Antiemetics	Single dose given before single day chemotherapy	Doses given days 2–4 after single day chemotherapy	MASCC level of confidence	MASCC level of consensus	ESMO level of evidence	ESMO grade of recommendation
5-HT₃-receptor antagonists						
Ondansetron	Oral: 16 mg ^a IV: 8 mg or 0.15 mg/kg, max 16 mg	All serotonin antagonists are dosed on day 1 only	High High	Moderate High	I I	A A
Granisetron	Oral: 2 mg ^b IV: 1 mg or 0.01 mg/kg		High High	High High	I I	A A
		Transdermal: 3.1 mg/24 h	Moderate	High	I	A
Tropisetron	Oral or IV: 5 mg		Moderate	High	I	A
Dolasetron	Oral: 100 mg		Moderate	High	I	A
Palonosetron	IV: 0.25 mg Oral: 0.50 mg		Moderate	High	II	A
Dexamethasone	Oral or IV: 20 mg ^{c, e}	Oral or IV: 8 mg bid for 3–4 days ^d	Day 1: High Day 2–4: Low	Day 1: High Day 2–4: High	Day 1: I Day 2–4: III	Day 1: A Day 2–4: A
NK₁-receptor antagonists						
Aprepitant	Oral: 125 mg ^f	Oral: 80 mg days 2 and 3 ^f	High	High	I	A
Fosaprepitant	IV: 150 mg	None	Moderate	High	II	A
Netupitant	Oral: 300 mg ^g	None	High	High	I	A
Rolapitant	Oral: 180 mg ^h	None	High	High	I	A

^a A schedule of 8 mg × 2 is preferred by some panelists in anthracycline-cyclophosphamide-based chemotherapy

^b A dose of 1 mg is preferred by some panelists

^c 12 mg if the NK₁-receptor antagonist used is (fos)aprepitant or netupitant

^d 8 mg once daily if the NK₁-receptor antagonist used is (fos)aprepitant or netupitant

^e If dexamethasone is not available limited data suggest that prednisolone or methylprednisolone can be substituted at doses about 7 and 5 times higher, respectively

^f EMA has approved a single oral dose of 165 mg (and none days 2–3), but no randomized clinical trials have tested this dose schedule

^g Administered in combination with oral palonosetron 0.5 mg in a single capsule (NEPA)

^h Equivalent to 200 mg rolapitant hydrochloride monohydrate

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 16.01.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Nausea] explode all trees and with qualifier(s): [Chemically induced - CI, Drug therapy - DT, Prevention & control - PC, Therapy - TH]
2	MeSH descriptor: [Vomiting] explode all trees and with qualifier(s): [Chemically induced - CI, Drug therapy - DT, Prevention & control - PC, Therapy - TH]
3	MeSH descriptor: [Antiemetics] explode all trees
4	nause*:ti or vomit*:ti
5	emesis* or emetic* or antiemetic* or (anti and emetic*) or emetogenic*:ti,ab,kw
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5
7	MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees
8	MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees
9	chemotherap*:ti or (chemotherap* and (related or induced)):ti,ab,kw or "chemotherapy related" or "chemotherapy-induced":ti,ab,kw or CINV:ti,ab,kw
10	#7 or #8 or #9
11	#6 and #9
12	#11 Publication Year from 2012 to 2017

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 17.01.2017

#	Suchfrage
1	((("nausea/chemically induced"[MeSH Terms] OR "nausea/drug therapy"[MeSH Terms] OR "nausea/prevention and control"[MeSH Terms] OR "nausea/therapy"[MeSH Terms]))
2	((("vomiting/chemically induced"[MeSH Terms] OR "vomiting/drug therapy"[MeSH Terms] OR "vomiting/prevention and control"[MeSH Terms] OR "vomiting/therapy"[MeSH Terms]))
3	Antiemetics[Mesh]
4	nause*[Title/Abstract] OR vomit*[Title/Abstract]
5	emesis*[Title/Abstract] OR emetic*[Title/Abstract] OR antiemetic*[Title/Abstract] OR (anti[Title/Abstract] AND emetic*[Title/Abstract]) OR emetogenic*[Title/Abstract]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	chemotherap*[Title/Abstract] OR (chemotherap*[Title/Abstract] AND (related[Title/Abstract] OR induced[Title/Abstract])) OR "chemotherapy related"[Title/Abstract] OR "chemotherapy-induced"[Title/Abstract] OR CINV[Title/Abstract]
8	#6 AND #7
9	((#8) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract]))) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR

	(meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
10	((#9) AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2017/01/17"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 17.01.2017

#	Suchfrage
1	((("nausea/chemically induced"[MeSH Terms] OR "nausea/drug therapy"[MeSH Terms] OR "nausea/prevention and control"[MeSH Terms] OR "nausea/therapy"[MeSH Terms]))
2	((("vomiting/chemically induced"[MeSH Terms] OR "vomiting/drug therapy"[MeSH Terms] OR "vomiting/prevention and control"[MeSH Terms] OR "vomiting/therapy"[MeSH Terms]))
3	nause*[Title/Abstract] OR vomit*[Title/Abstract]
4	emesis*[Title/Abstract] OR emetic*[Title/Abstract] OR antiemetic*[Title/Abstract] OR ("anti emetic*")[Title/Abstract] OR emetogenic*[Title/Abstract]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols[MeSH] OR Antineoplastic Agents[MeSH] OR Antiemetics[MeSH] OR Chemoradiotherapy[MeSH] OR Drug Therapy, Combination[MeSH] OR Neurokinin-1 Receptor Antagonists[MeSH] OR Ondansetron[MeSH] OR Serotonin Antagonists[MeSH] OR Serotonin 5-HT3 Receptor Antagonists[MeSH] OR chemotherap*[Title/Abstract] OR radiochemotherap*[Title/Abstract] OR "CINV"[Title/Abstract] OR cancer[Title]
7	#5 AND #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract])
9	(((#8) AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2017/01/19"[PDAT])) NOT ((comment[Publication Type] OR letter[Publication Type])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]))

Literatur:

1. **Abdel-Rahman O.** Neurokinin-1 inhibitors in the prevention of nausea and vomiting from highly emetogenic chemotherapy: a network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2016;8(5):396-406.
2. **Dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, Sasse AD, Da Silveira Nogueira Lima JP.** Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(17):1280-1292.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Netupitant/Palonosetron vom 04. Februar 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 17.01.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2489/>.
4. **Herrstedt J, Roila F, Warr D, Celio L, Navari RM, Hesketh PJ, et al.** 2016 Updated MASCC/ESMO Consensus Recommendations: Prevention of Nausea and Vomiting Following High Emetic Risk Chemotherapy. *Support Care Cancer* 2017;25(1):277-288.
5. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Netupitant/Palonosetron - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-28 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 18.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 336). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-28_Netupitant-Palonosetron_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF).** Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen; S3-Leitlinie [online]. Registernummer 032 - 054OL. Berlin GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF); 2016. [Zugriff: 18.01.2017]. URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>.
7. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Antiemesis; Version 2.2016 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2016. [Zugriff: 12.01.2017]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
8. **Roila F, Warr D, Hesketh PJ, Gralla R, Herrstedt J, Jordan K, et al.** 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2017;25(1):289-294.
9. **Roila F, Warr D, Hesketh PJ, Gralla R, Herrstedt J, Jordan K, et al.** Erratum to: 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2017;25(1):295-296.
10. **Shi Q, Li W, Li H, Le Q, Liu S, Zong S, et al.** Prevention of cisplatin-based chemotherapy-induced delayed nausea and vomiting using triple antiemetic regimens: a mixed treatment comparison. *Oncotarget* 2016;7(17):24402-24414.

11. **Simino GP, Marra LP, Andrade EI, Acurcio Fde A, Reis IA, De Araujo VE, et al.** Efficacy, safety and effectiveness of ondansetron compared to other serotonin-3 receptor antagonists (5-HT₃RAs) used to control chemotherapy-induced nausea and vomiting: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9(9):1183-1194.
12. **Tricco AC, Blondal E, Veroniki AA, Soobiah C, Vafaei A, Ivory J, et al.** Comparative safety and effectiveness of serotonin receptor antagonists in patients undergoing chemotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med* 2016;14(1):216.
13. **Tricco AC, Soobiah C, Hui W, Antony J, Struchkov V, Hutton B, et al.** Interventions to decrease the risk of adverse cardiac events for patients receiving chemotherapy and serotonin (5-HT₃) receptor antagonists: a systematic review. *BMC Pharmacol Toxicol* 2015;16:1.
14. **Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al.** Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2015;313(24):2456-2473.
15. **Zhang Y, Yang Y, Zhang Z, Fang W, Kang S, Luo Y, et al.** Neurokinin-1 Receptor Antagonist-Based Triple Regimens in Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Network Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(2).

Anhang:

Dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, Sasse AD, Da Silveira Nogueira Lima JP. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012 [2]

Table 3. Reported adverse events for all included studies*

Toxicity	No.	No. at risk (%)	OR (95%CI)†	P‡	F, %	NNH
Anemia		1513	0.97 (0.69 to 1.37)	.87	3	NA
Control group	54	384 (14.1)				
NK1R group	157	1129 (13.9)				
Anorexia		4464	1.07 (0.89 to 1.29)	.45	0	NA
Control group	266	1784 (14.9)				
NK1R group	439	2680 (16.4)				
Asthenia or fatigue		7107	1.23 (1.05 to 1.45)	.01	11	37
Control group	337	2510 (13.4)				
NK1R group	741	4597 (16.1)				
Constipation		8422	0.79 (0.69 to 0.90)	<.001	0	-38
Control group	506	3089 (16.4)				
NK1R group	734	5333 (13.8)				
Death		6074	1.11 (0.73 to 1.70)	.62	0	NA
Control group	40	2336 (1.7)				
NK1R group	59	3738 (1.6)				
Dehydration		2540	0.93 (0.41 to 2.11)	.85	40	NA
Control group	19	1109 (1.7)				
NK1R group	24	1431 (1.7)				
Diarrhea		3857	1.06 (0.87 to 1.30)	.56	0	NA
Control group	193	1589 (12.1)				
NK1R group	303	2268 (13.4)				
Dizziness		1748	1.41 (0.57 to 3.48)	.45	44	NA
Control group	26	505 (5.1)				
NK1R group	70	1243 (5.6)				
Headache		4155	0.84 (0.69 to 1.02)	.08	0	NA
Control group	209	1566 (13.3)				
NK1R group	300	2589 (11.6)				
Hiccups		2708	1.30 (1.03 to 1.64)	.03	0	24
Control group	144	1095 (13.2)				
NK1R group	279	1613 (17.3)				
Infection—severe§		1480	3.10 (1.69 to 5.67)	<.001	0	25
Control group	15	741 (2.0)				
NK1R group	44	739 (6.0)				
Febrile neutropenia		6940	1.11 (0.76 to 1.64)	.59	0	NA
Control group	43	2764 (1.6)				
NK1R group	81	4176 (1.9)				
Neutropenia, grade 3-4		3075	1.08 (0.56 to 2.08)	.82	6	NA
Control group	19	1373 (1.4)				
NK1R group	32	1703 (1.9)				
Neutropenia		5795	1.06 (0.83 to 1.34)	.66	29	NA
Control group	316	1870 (16.9)				
NK1R group	934	3925 (23.8)				
Leukopenia		3257	1.03 (0.82 to 1.30)	.78	5	NA
Control group	139	845 (16.4)				
NK1R group	387	2412 (16.0)				
Severe adverse events		6258	1.06 (0.81 to 1.99)	.69	36	NA
Control group	186	2499 (7.4)				
NK1R group	253	3759 (6.7)				

* N = number; OR = Odds Ratio; 95% CI = 95% confidence interval; NK1R = neurokinin 1 receptor; NNH = number needed to harm; NA = not applicable.

† An OR less than 1 favored the NK1R antagonist group, whereas an OR greater than 1 favored the control arm group.

‡ Odds Ratio (OR) and respective 95% CI were calculated using Mantel-Haenszel random-effects model. P values were from the estimation of effect size (and not from heterogeneity test). P values were two-sided.

§ The definition of severe infection used in this meta-analysis followed NCI-CTCAE v3.0 standardization.

Tricco, AC et al., (2016). Comparative safety and effectiveness of serotonin receptor antagonists in patients undergoing chemotherapy: a systematic review and network meta-analysis [12].

Table 2 Summary of patient characteristics

Patient characteristics	Number of studies (n = 299) ^{a, b}	Percentage of studies
Number of patients	58,412	
Mean (median sample size)	197 (105) ^c	
Mean % female	53.1 ^d	
Age category		
Adults and elderly (aged ≥18 years)	192	64.21
Adults only (aged ≥18 to ≤65 years)	56	18.73
Children only (aged <18 years)	25	8.36
All ages	10	3.34
Children and adults (aged ≤65 years)	8	2.68
Not reported	8	2.68
Cancer type ^e		
Lung and respiratory	144	48.16
Breast	110	36.79
Gynecological	98	32.78
Hematological	91	30.43
Unspecified or unknown	87	29.10
Head and neck	87	29.10
Gastrointestinal	86	28.76
Genitourinary	81	27.09
Sarcoma	47	15.72
Not reported	43	14.38
Nervous system	13	4.35
Skin	11	3.68
Optic	5	1.67
Germ cell	5	1.67
Other	3	1.00
Adenocarcinoma	2	0.67
Musculoskeletal	1	0.33
Chemotherapy details		
Cisplatin administered ^f	177	59.20
Cisplatin dose ≥ 50 mg/m ²	116	38.80
Concomitant radiotherapy	12	4.01
Adjuvant	14	4.68
Neoadjuvant	4	1.34
Patient background details		
History of motion sickness	19	6.35
History of CINV	29	9.70

CINV chemotherapy induced nausea and vomiting

^aIncludes unpublished data from conference abstracts and trial protocols (Adel et al. 2006, Tabei et al. 2006, Trifillio et al. 2006, Carrec et al. 2007, Kadota et al. 2007, Piyush 2011)

^bExcept where indicated otherwise

^cOne study did not report sample size (n = 1)

^dEighteen studies did not report female population size (n = 18)

^eThe majority of studies included patients with different diagnoses

^fIncludes the 116 studies with a cisplatin dose ≥ 50 mg/m²

Leitlinienprogramm Onkologie(2016). Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen; S3-Leitlinie [6].

Tabelle 3: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way