

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rolapitant (Varuby[®])

TESARO Bio Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.05.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	36
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	43
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	51

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des (Zusatz-)Nutzens	14
Tabelle 1-9: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des (Zusatz-)Nutzens	23
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-11: Positive und negative Effekte zur Bewertung des Zusatznutzens	33
Tabelle 1-12: Positive und negative Effekte zur Bewertung des Zusatznutzens	34
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	41
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	44
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	45
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	46
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	47
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	48

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT ₃	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
5-HT ₃ -RA	5-HT ₃ -Rezeptorantagonist
AC	Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
CINV	Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen)
FLIE	Functional Living Index – Emesis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HEC	Highly Emetogenic Chemotherapy (hoch emetogene Chemotherapie)
MEC	Moderately Emetogenic Chemotherapy (moderat emetogene Chemotherapie)
NK-1	Neurokinin-1
NK-1-RA	NK-1-Rezeptorantagonist
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	TESARO Bio Germany GmbH
Anschrift:	Leopoldstr. 23 80802 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Birgit Schunck
Position:	General Manager (Germany, Austria, Switzerland)
Adresse:	Leopoldstr. 23 80802 München
Telefon:	+49 89 24442 3071
Fax:	-
E-Mail:	bschunck@tesarobio.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	TESARO UK LIMITED
Anschrift:	55 Baker Street London W1U 7EU Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Rolapitant
Handelsname:	Varuby®
ATC-Code:	A04AD14

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Rolapitant ist ein kompetitiver Hemmstoff des Neurokinin-1 (NK-1)-Rezeptors. Es bindet an diesen mit hoher Affinität und Selektivität und wird im Rahmen eines antiemetischen Kombinationsschemas mit anderen Wirkstoffen (einem 5-Hydroxytryptamin (5-HT₃)-Rezeptorantagonisten (5-HT₃-RA) wie Granisetron und/oder einem Kortikosteroid wie Dexamethason) verabreicht. Rolapitant ist zugelassen zur Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch emetogenen (HEC) oder einer mäßig (nachfolgend gemäß der deutschen S3-Leitlinie bezeichnet als „moderat“) emetogenen antineoplastischen Chemotherapie (MEC) bei Erwachsenen als Bestandteil einer Kombinationstherapie.

Laut aktuellen Behandlungsleitlinien kommen in diesem Indikationsgebiet Wirkstoffe aus den folgenden Gruppen zum Einsatz:

- 5-HT₃-RA (z. B. Palonosetron, Ondansetron, Tropisetron, Granisetron)
- Kortikosteroide (z. B. Dexamethason, Betamethason, Prednisolon, Prednison, Methylprednisolon)
- NK-1-Rezeptorantagonisten (NK-1-RA) (z. B. Aprepitant, Fosaprepitant)
- NK-1-RA in Fixkombination mit Palonosetron (Netupitant)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Während die Wirkmechanismen der aufgeführten NK-1-RA identisch mit denen von Rolapitant sind, unterscheiden sich diejenigen von 5-HT₃-RA und Kortikosteroiden deutlich. Während die 5-HT₃-RA als kompetitive Inhibitoren am 5-HT₃-Rezeptor wirken und somit die Bindung von Serotonin an eben diesen Rezeptor verhindern, ist der genaue Wirkmechanismus der Kortikosteroide im Rahmen von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting, CINV) nicht vollständig aufgeklärt; eine Beteiligung von Serotonin wird vermutet.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer mäßig emetogenen antineoplastischen Chemotherapie bei Erwachsenen als Bestandteil einer Kombinationstherapie	20.04.2017	A
Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie bei Erwachsenen als Bestandteil einer Kombinationstherapie	20.04.2017	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten, die eine moderat emetogene antineoplastische Chemotherapie (MEC) mit Carboplatin AUC \geq 4 erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	Granisetron peroral (p. o.) + Fosaprepitant intravenös (i. v.) + Dexamethason p. o. Die Gabe der Dreifach-Kombination erfolgt an Tag 1. Ab Tag 2 wird die Therapie mit Granisetron p. o. gemäß der Fachinformation fortgesetzt.
	Erwachsene Patienten, die eine andere moderat emetogene antineoplastische Chemotherapie (MEC) als Carboplatin AUC \geq 4 erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	Granisetron p. o. + Dexamethason p. o. Die Gabe der Zweifach-Kombination erfolgt an Tag 1. Ab Tag 2 wird die Therapie mit Granisetron p. o. gemäß der Fachinformation fortgesetzt.
B	Erwachsene Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische Chemotherapie (HEC) auf Cisplatin-Basis erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	Granisetron i. v. + Fosaprepitant i. v. + Dexamethason p. o. Die Gabe der Dreifach-Kombination erfolgt an Tag 1. Ab Tag 2 wird die Therapie mit Dexamethason p. o. gemäß der Fachinformation fortgesetzt.
	Erwachsene Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische Chemotherapie (HEC) in Form einer AC-Chemotherapie erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	Granisetron p. o. + Fosaprepitant i. v. + Dexamethason p. o. Die Gabe der Dreifach-Kombination erfolgt an Tag 1. Ab Tag 2 wird die Therapie mit Granisetron p. o. gemäß der Fachinformation fortgesetzt.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. AUC = Area under the Curve (Fläche unter der Kurve); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Da sich die Angaben für die Anwendungsgebiete A und B zum Teil wiederholen, erfolgen die Angaben zur zVT für beide gemeinsam.

Anwendungsgebiet A und B

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 24.03.2017 stattgefunden. Die zVT wurde seitens des G-BA folgendermaßen festgelegt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei hoch oder moderat emetogener Chemotherapie zur Krebsbehandlung bei Erwachsenen ist 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.

Die Geschäftsstelle weist für moderat emetogene Chemotherapie mit Carboplatin darauf hin, dass zur Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei einer Chemotherapie mit Carboplatin in der Regel eine Dreifachkombination zu Tag 1 angezeigt ist. An den Tagen 2 – 4 wird die Prävention mit Dexamethason, oder an den Tagen 2 – 3 mit Aprepitant (falls Aprepitant an Tag 1), fortgeführt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Generell gilt für die zweckmäßige Vergleichstherapie, dass die jeweilige Anwendungsdauer und die Dosierungsangaben der Fachinformationen der eingesetzten Wirkstoffe zu berücksichtigen sind.

Der pharmazeutische Unternehmer übermittelte im Nachgang den Wunsch nach Konkretisierung der Dosierung von Carboplatin, bei der nach der aktuellen deutschen Leitlinie an Tag 1 in der Regel eine Dreifachkombination angezeigt ist, als „Carboplatin $AUC \geq 4$ “.

Begründung für die Wahl der zVT

Für Patienten, die eine MEC in Form einer Chemotherapie mit Carboplatin $AUC \geq 4$ erhalten, sowie für Patienten, die eine HEC in Form einer Kombinations-Chemotherapie aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid erhalten

Die zVT für Tag 1 wird wie vom G-BA im Beratungsgespräch vom 24.03.2017 bestimmt gewählt. Für Tag 2 wird jedoch Granisetron p. o. als zVT bestimmt und im Rahmen seiner Fachinformation angewendet. TESARO hat sich für die Verabreichung von Granisetron p. o. ab Tag 2 entschieden, um der Emetogenität der in der zugrundeliegenden Studie TS-P04834 verwendeten Chemotherapien und der Wirksamkeit von Granisetron, bei dem es sich um einen eher schwach wirksamen 5-HT₃-RA handelt, Rechnung zu tragen. Von der Fachinformation von Granisetron p. o. ist die entsprechende Anwendung abgedeckt.

Für Patienten, die eine andere MEC als eine Chemotherapie mit Carboplatin $AUC \geq 4$ erhalten, sowie für Patienten, die eine andere HEC als eine Kombinations-Chemotherapie aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid erhalten

Die Bestimmung der zVT folgt der durch den G-BA im Beratungsgespräch erteilten Empfehlung.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Anwendungsgebiet A

Die dargestellte Evidenz für den Zusatznutzen von Rolapitant beruht auf der Phase-III-Studie TS-P04834. Die Studie TS-P04834 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie zu Rolapitant. Als Datenquelle für die Ableitung des Zusatznutzens wurden post hoc Datenanalysen der beiden Populationen „Patienten, die eine MEC in Form einer Chemotherapie mit Carboplatin $AUC \geq 4$ erhalten“ (Carboplatin-Population) sowie „Patienten, die eine andere MEC als eine Chemotherapie mit Carboplatin $AUC \geq 4$ erhalten“ (MEC-Population) herangezogen.

Details zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu den Effektschätzern sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 1-8: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des (Zusatz-)Nutzens

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv- Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
Mortalität				
Carboplatin	Mortalität	Zyklus 1	6 (3,1) vs. 3 (1,4) p = 0,322 OR 2,2 [0,5; 8,9] RR 2,2 [0,5; 8,5] ARR 1,7 [-1,3; 4,6]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	8 (4,1) vs. 6 (2,9) p = 0,590 OR 1,5 [0,5; 4,3]	Kein Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv- Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
			RR 1,4 [0,5; 4,1] ARR 1,3 [-2,3; 4,9]	
MEC		Zyklus 1	2 (1,5) vs. 0 p = 0,506 OR n. b. RR n. b. ARR 1,5 [-0,6; 3,7]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	2 (1,5) vs. 1 (1,0) p = 1,000 OR 1,5 [0,1; 17,3] RR 1,5 [0,1; 16,7] ARR 0,5 [-2,3; 3,4]	Kein Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv- Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
Morbidität				
Carboplatin	Rate des vollständigen Ansprechens	Akute Phase	176 (91,7) vs. 184 (88,0) p = 0,231 OR 1,5 [0,8; 2,9] RR 1,0 [1,0; 1,1] ARR 3,6 [-2,3; 9,5]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte Phase	158 (82,3) vs. 137 (65,6) p < 0,001 OR 2,4 [1,5; 3,9] RR 1,3 [1,1; 1,4] ARR 16,7 [8,3; 25,1]	
		Gesamte Phase	154 (80,2) vs. 135 (64,6) p < 0,001 OR 2,2 [1,4; 3,5] RR 1,2 [1,1; 1,4] ARR 15,6 [7,0; 24,2]	
MEC		Akute Phase	116 (89,2) vs. 75 (76,5) p = 0,010 OR 2,5 [1,2; 5,2] RR 1,2 [1,0; 1,3] ARR 12,7 [2,8; 22,6]	Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
		Verzögerte Phase	87 (66,9) vs. 59 (60,2) p = 0,296 OR 1,3 [0,8; 2,3] RR 1,1 [0,9; 1,4] ARR 6,7 [-5,9; 19,3]	
		Gesamte Phase	87 (66,9) vs. 53 (54,1) p = 0,049 OR 1,7 [1,0; 2,9] RR 1,2 [1,0; 1,5] ARR 12,8 [0,1; 25,6]	
Carboplatin	Kein Erbrechen	Akute Phase	179 (93,2) vs. 193 (92,3) p = 0,733 OR 1,1 [0,5; 2,4] RR 1,0 [1,0; 1,1] ARR 0,9 [-4,2; 5,9]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte	169 (88,0) vs. 156 (74,6)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv- Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
		Phase	p < 0,001 OR 2,5 [1,5; 4,3] RR 1,2 [1,1; 1,3] ARR 13,4 [5,9; 20,9]	
		Gesamte Phase	168 (87,5) vs. 154 (73,7) p < 0,001 OR 2,5 [1,5; 4,2] RR 1,2 [1,1; 1,3] ARR 13,8 [6,2; 21,4]	
MEC		Akute Phase	120 (92,3) vs. 83 (84,7) p = 0,069 OR 2,2 [0,9; 5,1] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 7,6 [-0,9; 16,1]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
		Verzögerte Phase	105 (80,8) vs. 69 (70,4) p = 0,069 OR 1,8 [1,0; 3,3] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 10,4 [-0,9; 21,7]	
		Gesamte Phase	105 (80,8) vs. 65 (66,3) p = 0,013 OR 2,1 [1,2; 3,9] RR 1,2 [1,0; 1,4] ARR 14,4 [2,9; 26,0]	
Carboplatin	Keine bedeutende Übelkeit	Akute Phase	174 (90,6) vs. 191 (91,4) p = 0,790 OR 0,9 [0,5; 1,8] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR -0,8 [-6,4; 4,8]	Kein Zusatznutzen
		Verzögerte Phase	158 (82,3) vs. 155 (74,2) p = 0,050 OR 1,6 [1,0; 2,6] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 8,1 [0,1; 16,2]	
		Gesamte Phase	155 (80,7) vs. 152 (72,7) p = 0,059 OR 1,6 [1,0; 2,5]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv- Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
			RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 8,0 [-0,2; 16,2]	
MEC		Akute Phase	112 (86,2) vs. 87 (88,8) p = 0,557 OR 0,8 [0,4; 1,8] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR -2,6 [-11; 6,0]	Kein Zusatznutzen
		Verzögerte Phase	97 (74,6) vs. 70 (71,4) p = 0,591 OR 1,2 [0,7; 2,1] RR 1,0 [0,9; 1,2] ARR 3,2 [-8,5; 14,8]	
		Gesamte Phase	96 (73,8) vs. 67 (68,4) p = 0,365 OR 1,3 [0,7; 2,3] RR 1,1 [0,9; 1,3] ARR 5,5 [-6,4; 17,4]	
Carboplatin	Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	Gesamte Phase	30 (15,6) vs. 62 (29,7) p < 0,001 HR 0,488 [0,316; 0,755]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
MEC		Gesamte Phase	36 (27,7) vs. 44 (44,9) p = 0,008 HR 0,554 [0,357; 0,861]	Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Carboplatin	Keine Übelkeit	Akute Phase	155 (80,7) vs. 161 (77,0) p = 0,366 OR 1,2 [0,8; 2,0] RR 1,0 [0,9; 1,2] ARR 3,7 [-4,3; 11,7]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
		Verzögerte Phase	123 (64,1) vs. 112 (53,6) p = 0,034 OR 1,5 [1,0; 2,3] RR 1,2 [1,0; 1,4] ARR 10,5 [0,9; 20,1]	
		Gesamte Phase	120 (62,5) vs. 107 (51,2) p = 0,023 OR 1,6 [1,1; 2,4]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv- Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
			RR 1,2 [1,0; 1,4] ARR 11,3 [1,7; 20,9]	
MEC		Akute Phase	89 (68,5) vs. 65 (66,3) p = 0,734 OR 1,1 [0,6; 1,9] RR 1,0 [0,9; 1,2] ARR 2,1 [-10; 14,4]	Kein Zusatznutzen
		Verzögerte Phase	69 (53,1) vs. 40 (44,9) p = 0,222 OR 1,4 [0,8; 2,4] RR 1,2 [0,9; 1,6] ARR 8,2 [-4,9; 21,2]	
		Gesamte Phase	63 (48,5) vs. 43 (43,9) p = 0,493 OR 1,2 [0,7; 2,0] RR 1,1 [0,8; 1,5] ARR 4,6 [-8,5; 17,6]	
Carboplatin	Vollständiger Schutz	Akute Phase	170 (88,5) vs. 179 (85,6) p = 0,389 OR 1,3 [0,7; 2,3] RR 1,0 [1,0; 1,1] ARR 2,9 [-3,7; 9,4]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
		Verzögerte Phase	146 (76,0) vs. 127 (60,8) p = 0,001 OR 2,0 [1,3; 3,2] RR 1,3 [1,1; 1,4] ARR 15,3 [6,3; 24,2]	
		Gesamte Phase	142 (74,0) vs. 124 (59,3) p = 0,002 OR 1,9 [1,3; 3,0] RR 1,2 [1,1; 1,4] ARR 14,6 [5,5; 23,7]	
MEC		Akute Phase	109 (83,8) vs. 73 (74,5) p = 0,082 OR 1,8 [0,9; 3,4] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 9,4 [-1,3; 20,1]	Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv- Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
		Verzögerte Phase	86 (66,2) vs. 56 (57,1) p = 0,166 OR 1,5 [0,9; 2,5] RR 1,2 [0,9; 1,4] ARR 9,0 [-3,7; 21,7]	
		Gesamte Phase	85 (65,4) vs. 49 (50,0) p = 0,020 OR 1,9 [1,1; 3,2] RR 1,3 [1,0; 1,7] ARR 15,4 [2,5; 28,2]	
Lebensqualität				
Carboplatin	Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE- Fragebogen	Gesamte Phase	155 (86,1) vs. 152 (80,4) p = 0,145 OR 1,5 [0,9; 2,6] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 5,7 [-1,9; 13,3]	Kein Zusatznutzen
MEC		Gesamte Phase	90 (81,1) vs. 62 (68,1) p = 0,034 OR 2,0 [1,0; 3,8] RR 1,2 [1,0; 1,4] ARR 12,9 [0,9; 25,0]	Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Sicherheit				
Carboplatin	Unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	120 (61,9) vs. 133 (63,3) p = 0,837 OR 0,9 [0,6; 1,4] RR 1,0 [0,8; 1,1] ARR -1,5 [-10,9; 8,0]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	151 (77,8) vs. 168 (80,0) p = 0,626 OR 0,9 [0,5; 1,4] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR -2,2 [-10,1; 5,8]	Kein Zusatznutzen
MEC		Zyklus 1	85 (65,4) vs. 69 (69,0) p = 0,575 OR 0,8 [0,5; 1,5] RR 0,9 [0,8; 1,1] ARR -3,6 [-15,8; 8,6]	Kein Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv- Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
		Zyklus 1 – 6	107 (82,3) vs. 87 (87,0) p = 0,365 OR 0,7 [0,3; 1,5] RR 0,9 [0,8; 1,1] ARR -4,7 [-14,0; 4,6]	Kein Zusatznutzen
Carboplatin	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	16 (8,2) vs. 25 (11,9) p = 0,251 OR 0,7 [0,3; 1,3] RR 0,7 [0,4; 1,3] ARR -3,7 [-9,5; 2,2]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	27 (13,9) vs. 50 (23,8) p = 0,016 OR 0,5 [0,3; 0,9] RR 0,6 [0,4; 0,9] ARR -9,9 [-17,4; -2,3]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
MEC		Zyklus 1	12 (9,2) vs. 6 (6,0) p = 0,461 OR 1,6 [0,6; 4,4] RR 1,5 [0,6; 4,0] ARR 3,2 [-3,6; 10,0]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	22 (16,9) vs. 15 (15,0) p = 0,721 OR 1,2 [0,6; 2,4] RR 1,1 [0,6; 2,1] ARR 1,9 [-7,6; 11,4]	Kein Zusatznutzen
Carboplatin	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Zyklus 1	7 (3,6) vs. 11 (5,2) p = 0,477 OR 0,7 [0,3; 1,8] RR 0,7 [0,3; 1,7] ARR -1,6 [-5,6; 2,4]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	11 (5,7) vs. 21 (10,0) p = 0,140 OR 0,5 [0,3; 1,2] RR 0,6 [0,3; 1,1] ARR -4,3 [-9,5; 0,9]	Kein Zusatznutzen
MEC		Zyklus 1	5 (3,8) vs. 1 (1,0) p = 0,237	Kein Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv- Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
			OR 4,0 [0,5; 32,4] RR 3,8 [0,5; 32,4] ARR 2,8 [-1,0; 6,7]	
		Zyklus 1 – 6	12 (9,2) vs. 4 (4,0) p = 0,190 OR 2,4 [0,8; 7,8] RR 2,3 [0,8; 6,9] ARR 5,2 [-1,1; 11,5]	Kein Zusatznutzen

n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; MEC = moderat emetogene Chemotherapie; n. b. = nicht berechenbar; HR = Hazard Ratio; FLIE = Functional Living Index – Emesis

Anwendungsgebiet B

Die dargestellte Evidenz für den Zusatznutzen von Rolapitant beruht auf den Phase-III-Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834. Die Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) sind multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudien zu Rolapitant. Als Datenquelle für die Ableitung des Zusatznutzens wurden Datenanalysen der Studien TS-P04832 und TS-P04833 sowie die post hoc Datenanalyse der Studie TS-P04834 (AC-Population) herangezogen. Für die Studien TS-P04832 und TS-P04833 wurde außerdem eine Meta-Analyse durchgeführt.

Details zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu den Effektschätzern sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des (Zusatz-)Nutzens

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv- Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv- Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %- KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
Mortalität				
Meta-Analyse	Mortalität	Zyklus 1	p = 0,7577 OR 0,8204 [0,2333; 2,8848] p = 0,7584 RR 0,8238 [0,2397; 2,8320]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	p = 0,9287 OR 0,9591 [0,3842; 2,3943] p = 0,9289 RR 0,9607 [0,3984; 2,3169]	Kein Zusatznutzen
Zyklus 1		0 vs. 0 p n. b. OR n. b. RR n. b. ARR n. b.	Kein Zusatznutzen	
Zyklus 1 – 6		3 (0,9) vs. 0 p = 0,115 OR n. b. RR n. b. ARR 0,9 [-0,1; 1,8]	Kein Zusatznutzen	
AC				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv- Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv- Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %- KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
Morbidität				
Meta-Analyse	Rate des vollständigen Ansprechens	Akute Phase	p = 0,0124 OR 1,5469 [1,0988; 2,1777] p = 0,0328 RR 1,0891 [1,0070; 1,1778]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte Phase	p = 0,0003 OR 1,6510 [1,2615; 2,1608] p = 0,0003 RR 1,1857 [1,0804; 1,3013]	
		Gesamte Phase	p = 0,0015 OR 1,5629 [1,1861; 2,0594] p = 0,0020 RR 1,1751 [1,0606; 1,3020]	
AC	Rate des vollständigen Ansprechens	Akute Phase	264 (76,7) vs. 276 (76,9) p = 0,966 OR 1,0 [0,7; 1,4] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR -0,1 [-6,4; 6,1]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte Phase	230 (66,9) vs. 214 (59,6) p = 0,047 OR 1,4 [1,0; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 7,3 [1,0; 14,4]	
		Gesamte Phase	216 (62,8) vs. 197 (54,9) p = 0,033 OR 1,4 [1,0; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 7,9 [0,7; 15,2]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv- Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv- Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %- KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
Meta-Analyse	Kein Erbrechen	Akute Phase	p = 0,0155 OR 1,6381 [1,0986; 2,4424] p = 0,0363 RR 1,0892 [1,0054; 1,1800]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte Phase	p = 0,0057 OR 1,7743 [1,1814; 2,6648] p = 0,0036 RR 1,1886 [1,0580; 1,3354]	
		Gesamte Phase	p = 0,0169 OR 1,6913 [1,0989; 2,6033] p = 0,0168 RR 1,1854 [1,0312; 1,3627]	
AC	Kein Erbrechen	Akute Phase	286 (83,1) vs. 287 (79,9) p = 0,276 OR 1,2 [0,8; 1,8] RR 1,0 [1,0; 1,1] ARR 3,2 [-2,5; 8,9]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte Phase	262 (76,2) vs. 240 (66,9) p = 0,006 OR 1,6 [1,1; 2,2] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 9,3 [2,7; 15,9]	
		Gesamte Phase	251 (73,0) vs. 216 (60,2) p < 0,001 OR 1,8 [1,3; 2,5] RR 1,2 [1,1; 1,3] ARR 12,8 [5,9; 19,7]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv- Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv- Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %- KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
Meta-Analyse	Keine bedeutende Übelkeit	Akute Phase	p = 0,0093 OR 1,5822 [1,1195; 2,2362] p = 0,0116 RR 1,0649 [1,0141; 1,1182]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte Phase	p = 0,0109 OR 1,4094 [1,0821; 1,8357] p = 0,0118 RR 1,1051 [1,0224; 1,1946]	
		Gesamte Phase	p = 0,0175 OR 1,3702 [1,0566; 1,7770] p = 0,0193 RR 1,1014 [1,0158; 1,1943]	
AC	Keine bedeutende Übelkeit	Akute Phase	261 (75,9) vs. 286 (79,7) p = 0,227 OR 0,8 [0,6; 1,1] RR 1,0 [0,9; 1,0] ARR -3,8 [-9,9; 2,4]	Kein Zusatznutzen
		Verzögerte Phase	229 (66,6) vs. 237 (66,0) p = 0,877 OR 1,0 [0,7; 1,4] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR 0,6 [-6,4; 7,5]	
		Gesamte Phase	219 (63,7) vs. 224 (62,4) p = 0,728 OR 1,1 [0,8; 1,4] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR 1,3 [-5,9; 8,4]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv- Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv- Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %- KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
Meta-Analyse	Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	Gesamte Phase	p = 0,0002 HR 0,6624 [0,5346; 0,8208]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
AC		Gesamte Phase	119 (34,6) vs. 157 (43,7) p = 0,032 HR 0,771 [0,608; 0,979]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
Meta-Analyse	Keine Übelkeit	Akute Phase	p = 0,0307 OR 1,3275 [1,0267; 1,7165] p = 0,0342 RR 1,0940 [1,0067; 1,1889]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte Phase	p = 0,0002 OR 1,5844 [1,2443; 2,0174] p = 0,0002 RR 1,2570 [1,1137; 1,4188]	
		Gesamte Phase	p = 0,0005 OR 1,5391 [1,2085; 1,9602] p = 0,0005 RR 1,2558 [1,1044; 1,4280]	
AC	Keine Übelkeit	Akute Phase	189 (54,9) vs. 213 (59,3) p = 0,240 OR 0,8 [0,6; 1,1] RR 0,9 [0,8; 1,1] ARR -4,4 [-12; 2,9]	Kein Zusatznutzen
		Verzögerte Phase	131 (38,1) vs. 143 (39,8) p = 0,634 OR 0,9 [0,7; 1,3]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv- Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv- Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %- KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
			RR 1,0 [0,8; 1,2] ARR -1,8 [-9,0; 5,5]	
		Gesamte Phase	120 (34,9) vs. 130 (36,2) p = 0,713 OR 0,9 [0,7; 1,3] RR 1,0 [0,8; 1,2] ARR -1,3 [-8,4; 5,7]	
Meta-Analyse	Vollständiger Schutz	Akute Phase	p = 0,0181 OR 1,5313 [1,0754; 2,1807] p = 0,0596 RR 1,1008 [0,9961; 1,2165]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte Phase	p = 0,0006 OR 1,5397 [1,2031; 1,9705] p = 0,0012 RR 1,1844 [1,0691; 1,3133]	
		Gesamte Phase	p = 0,0100 OR 1,4959 [1,1010; 2,0325] p = 0,0173 RR 1,1810 [1,0299; 1,3543]	
AC		Akute Phase	235 (68,3) vs. 256 (71,3) p = 0,387 OR 0,9 [0,6; 1,2] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR -3,0 [-9,8; 3,8]	Kein Zusatznutzen
		Verzögerte Phase	196 (57,0) vs. 196 (54,6) p = 0,526 OR 1,1 [0,8; 1,5] RR 1,0 [0,9; 1,2]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv- Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv- Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %- KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
			ARR 2,4 [-5,0; 9,7]	
		Gesamte Phase	186 (54,1) vs. 181 (50,4) p = 0,333 OR 1,2 [0,9; 1,6] RR 1,1 [0,9; 1,2] ARR 3,7 [-3,7; 11,0]	
Lebensqualität				
Meta-Analyse	Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen	Gesamte Phase	p = 0,0867 OR 1,2834 [0,9646; 1,7074] p = 0,0877 RR 1,0683 [0,9903; 1,1526]	Kein Zusatznutzen
AC		Gesamte Phase	198 (63,1) vs. 195 (59,6) p = 0,374 OR 1,2 [0,8; 1,6] RR 1,1 [0,9; 1,2] ARR 3,4 [-4,1; 11,0]	Kein Zusatznutzen
Sicherheit				
Meta-Analyse	Unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	p = 0,9500 OR 0,9851 [0,6162; 1,5749] p = 0,9393 RR 0,9930 [0,8292; 1,1892]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	p = 0,8597 OR 1,0579 [0,5669; 1,9739] p = 0,9265 RR 1,0058 [0,8891; 1,1379]	Kein Zusatznutzen
AC		Zyklus 1	226 (65,3) vs. 245 (67,3) p = 0,579 OR 0,9 [0,7; 1,2]	Kein Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv- Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv- Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %- KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
			RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR -2,0 [-8,9; 5,0]	
		Zyklus 1 – 6	289 (83,5) vs. 296 (81,3) p = 0,490 OR 1,2 [0,8; 1,7] RR 1,0 [1,0; 1,1] ARR 2,2 [-3,4; 7,8]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	80 (29,4) vs. 65 (23,7) p = 0,146 OR 1,3 [0,9; 2,0] RR 1,2 [0,9; 1,6] ARR 5,7 [-1,7; 13,1]	Siehe Meta-Analyse
Meta-Analyse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	p = 0,1756 OR 0,6501 [0,3487; 1,2123] p = 0,1923 RR 0,6791 [0,3796; 1,2151]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	p = 0,8503 OR 0,9318 [0,4475; 1,9402] p = 0,8215 RR 0,9352 [0,5227; 1,6733]	Kein Zusatznutzen
AC	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	16 (4,6) vs. 17 (4,7) p = 1,000 OR 1,0 [0,5; 2,0] RR 1,0 [0,5; 1,9] ARR -0,0 [-3,1; 3,1]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	40 (11,6) vs. 38 (10,4) p = 0,719 OR 1,1 [0,7; 1,8] RR 1,1 [0,7; 1,7] ARR 1,1 [-3,5; 5,7]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 –	35 (12,9) vs. 34 (12,4)	Siehe Meta-Analyse

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv- Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv- Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %- KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
		6	p = 0,898 OR 1,0 [0,6; 1,7] RR 1,0 [0,7; 1,6] ARR 0,5 [-5,1; 6,0]	
Meta-Analyse	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Zyklus 1	p = 0,2414 OR 0,6843 [0,3627; 1,2908] p = 0,2433 RR 0,6968 [0,3798; 1,2784]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	p = 0,7234 OR 0,9349 [0,6442; 1,3569] p = 0,7286 RR 0,9435 [0,6793; 1,3105]	Kein Zusatznutzen
AC	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Zyklus 1	2 (0,6) vs. 4 (1,1) p = 0,687 OR 0,5 [0,1; 2,9] RR 0,5 [0,1; 2,9] ARR -0,5 [-1,9; 0,8]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	11 (3,2) vs. 12 (3,3) p = 1,000 OR 1,0 [0,4; 2,2] RR 1,0 [0,4; 2,2] ARR -0,1 [-2,7; 2,5]	Kein Zusatznutzen
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid n. b. = nicht berechenbar; HR = Hazard Ratio; FLIE = Functional Living Index – Emesis				

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten, die eine moderat emetogene antineoplastische Chemotherapie (MEC) mit Carboplatin AUC ≥ 4 erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	Ja
	Erwachsene Patienten, die eine andere moderat emetogene antineoplastische Chemotherapie (MEC) als Carboplatin AUC ≥ 4 erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	Ja
B	Erwachsene Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische Chemotherapie (HEC) auf Cisplatin-Basis erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	Ja
	Erwachsene Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische Chemotherapie (HEC) in Form einer AC-Chemotherapie erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Anwendungsgebiet A

Bei der Studie TS-P04834 handelte es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ eingestuft. Damit ist die Studie für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens geeignet. Auch auf Endpunktebene ist eine relevante Verzerrung unwahrscheinlich.

Als Datenquelle für die Ableitung des Zusatznutzens wurden post hoc Datenanalysen der beiden Populationen „Patienten, die eine MEC in Form einer Chemotherapie mit Carboplatin $AUC \geq 4$ erhalten“ (Carboplatin-Population) sowie „Patienten, die eine andere MEC als eine Chemotherapie mit Carboplatin $AUC \geq 4$ erhalten“ (MEC-Population) herangezogen.

Tabelle 1-11: Positive und negative Effekte zur Bewertung des Zusatznutzens

Positive Effekte	Negative Effekte
Carboplatin-Population	
Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Rate des vollständigen Ansprechens)	
Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Kein Erbrechen)	
Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation)	
Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Keine Übelkeit)	
Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Vollständiger Schutz)	
Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (SUEs Zyklus 1 – 6)	
MEC-Population	
Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (Rate des vollständigen Ansprechens)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (Kein Erbrechen)	
Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation)	
Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (Vollständiger Schutz)	
Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen)	
SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; MEC = moderat emetogene Chemotherapie; FLIE = Functional Living Emesis Index	

Zusammenfassend lässt sich ein Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Rolapitant für erwachsene Patienten mit verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer moderat emetogenen antineoplastischen Chemotherapie in Form einer Therapie mit Carboplatin $AUC \geq 4$ (Carboplatin-Population) ableiten. Zudem lässt sich ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Rolapitant für erwachsene Patienten mit verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer moderat emetogenen antineoplastischen Chemotherapie in Form einer anderen MEC als einer Chemotherapie mit Carboplatin $AUC \geq 4$ (MEC-Population) ableiten.

Anwendungsgebiet B

Bei den Studien TS-P04832 und TS-P04833 handelte es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ eingestuft. Damit ist die Studie für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens geeignet. Auch auf Endpunktebene ist eine relevante Verzerrung unwahrscheinlich.

Als Datenquelle für die Ableitung des Zusatznutzens wurden Datenanalysen der Studien TS-P04832 und TS-P04833 sowie die post hoc Datenanalyse der Studie TS-P04834 (AC-Population) herangezogen. Für die Studien TS-P04832 und TS-P04833 wurde außerdem eine Meta-Analyse durchgeführt.

Tabelle 1-12: Positive und negative Effekte zur Bewertung des Zusatznutzens

Positive Effekte	Negative Effekte
Meta-Analyse	
Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Rate des vollständigen Ansprechens)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Positive Effekte	Negative Effekte
Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Kein Erbrechen)	
Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Keine bedeutende Übelkeit)	
Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation)	
Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Keine Übelkeit)	
Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Vollständiger Schutz)	
Studie TS-P04834 (AC-Population)	
Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Rate des vollständigen Ansprechens)	
Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Kein Erbrechen)	
Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation)	
AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid	

Zusammenfassend lässt sich ein Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Rolapitant für erwachsene Patienten mit verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie auf Cisplatin-Basis (Meta-Analyse) ableiten. Zudem lässt sich ein Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Rolapitant für erwachsene Patienten mit verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie in Form einer AC-Chemotherapie (AC-Population) ableiten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Anwendungsgebiet A

Die Zielpopulation besteht aus erwachsenen Patienten, die eine MEC erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen. Diese Patienten werden gemäß den unterschiedlichen Therapieansätzen für die antiemetische Prophylaxe basierend auf der verwendeten Chemotherapie (Zweifachkombination versus Dreifachkombination) in den Leitlinien weiter unterteilt in:

- Patienten, die eine MEC in Form einer Chemotherapie mit Carboplatin $AUC \geq 4$ erhalten
- Patienten, die eine andere MEC als eine Chemotherapie mit Carboplatin $AUC \geq 4$ erhalten

Anwendungsgebiet B

Die Zielpopulation besteht aus erwachsenen Patienten, die eine HEC erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen. Für Patienten mit HEC liegen TESARO Studiendaten für folgende Patientenpopulationen vor:

- Patienten, die eine HEC in Form einer Chemotherapie mit Cisplatin erhalten
- Patienten, die eine HEC in Form einer Chemotherapie mit einer AC-Chemotherapie (Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid) erhalten

Basierend auf Daten von IMS[®]/Onco Analyzer/Onco Dynamics für das Jahr 2016 sieht die Verteilung der Chemotherapie-Regime für HEC folgendermaßen aus: 47,5 % der HEC-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten erhalten Cisplatin, 49,9 % eine AC-Kombination sowie 2,6 % eine andere HEC als die beiden vorgenannten. Damit liegen für 97,4 % der HEC-Patienten in Deutschland entsprechende Daten vor.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Anwendungsgebiet A und B

CINV als schwächende Nebenwirkung von zytotoxischen antineoplastischen Therapien kann zu einer Einschränkung der Lebensqualität, einer erhöhten Morbidität und einer Verminderung der Einhaltung der Krebs-Behandlung führen. In besonders schweren Fällen kann es zur Beeinträchtigung von Nieren, Herz und Lunge und damit zu ventrikulären Arrhythmien kommen. Solche Symptome sind die Konsequenz einer schweren Dehydrierung der Patienten aber auch Verschiebungen des Elektrolyt- oder des Säure-Base-Haushalts. Dies kann das Auftreten von Spasmen, Krämpfen der Muskulatur sowie Muskelzucken auslösen.

Nach wie vor kommt es bei ca. 20 – 30 % bzw. ca. 40 – 50 % der Patienten trotz leitliniengerechter Therapie zu Erbrechen bzw. Übelkeit während der Chemotherapie. Insbesondere stellt die Prophylaxe des verzögerten Erbrechens weiterhin eine besondere Herausforderung dar, vor allem bei Patienten unter MEC und HEC. Während etwa 90 % von HEC-induziertem akuten CINV durch die Anwendung von NK-1- und 5-HT₃-RA wirksam behandelt werden kann, bleiben 25 – 35 % des verzögerten Erbrechens und 60 – 70 % der verzögerten Übelkeit schwierig zu kontrollieren. In einer von Ihbe-Heffinger et al. in Deutschland im Jahre 2004 durchgeführten, multizentrischen Studie betrug der Anteil an Patienten, die an verzögertem CINV litten, 60,7 %.

Zugelassene NK-1-Rezeptorantagonisten

Derzeit sind in Deutschland neben Rolapitant drei weitere NK-1-RA für die Prävention des CINV zugelassen: Aprepitant, Fosaprepitant sowie Netupitant (in Form einer Fixkombination mit Palonosetron).

Wechselwirkungspotenzial der NK-1-Rezeptorantagonisten

Ein Vergleich der Angaben in den Fachinformationen der zugelassenen NK-1-RA zeigt, dass Rolapitant als einziger NK-1-RA keine Wirkung auf CYP 3A4 hat und weder ein Inhibitor noch ein Induktor dieses Enzyms ist. Alle anderen NK-1-RA beeinflussen CYP 3A4 jedoch und bergen so Wechselwirkungspotenzial mit den entsprechenden Substraten dieses Enzyms. So wird beispielsweise bei gemeinsamer Anwendung mit CYP 3A4-Substraten zu vorsichtiger Anwendung und zusätzlicher Überwachung der Patienten bei entsprechenden Kombinationen geraten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wechselwirkungen mit anderen Enzymen und/oder Transportproteinen verteilen sich relativ gleichmäßig über die einzelnen NK-1-RA. Während z. B. Rolapitant mit P-Glykoprotein und Breast Cancer Resistance Protein interagiert, zeigt Netupitant Interaktionen mit UGT2B7 und Aprepitant sowie Fosaprepitant mit CYP 2C9.

Häufigkeit der Verabreichung der NK-1-Rezeptorantagonisten

Aprepitant weist die kürzeste Halbwertszeit auf. Daher müssen während jedes Zyklus der Chemotherapie mehrere Dosen verabreicht werden. Auch die Halbwertszeit von Netupitant von 88 Stunden deckt nicht die 5 Tage/120 Stunden nach Initiierung der Chemotherapie ab, die das CINV gerade im Hinblick auf die verzögerte Phase durchschnittlich anhält. Rolapitant verfügt dagegen über eine Halbwertszeit von ca. 7 Tagen und deckt somit die gesamten 120 Stunden des CINV ab. Eine Einmalgabe von 180 mg ist ausreichend, um die verzögerte Phase vollständig abzudecken.

Gemäß den obigen Ausführungen besteht somit ein therapeutischer Bedarf für einen NK-1-RA mit einem angemessenen Sicherheitsprofil und einer entsprechend langen Wirkungsdauer, um insbesondere die verzögerte Phase des CINV zuverlässig abdecken zu können.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten, die eine moderat emetogene antineoplastische Chemotherapie (MEC) mit Carboplatin AUC ≥ 4 erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	5 453 – 6 665
	Erwachsene Patienten, die eine andere moderat emetogene antineoplastische Chemotherapie (MEC) als Carboplatin AUC ≥ 4 erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	3 448 – 4 214
B	Erwachsene Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische Chemotherapie (HEC) auf Cisplatin-Basis erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	31 993 – 39 103
	Erwachsene Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische Chemotherapie (HEC) in Form einer AC-Chemotherapie erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	8 018 – 9 800
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten, die eine moderat emetogene antineoplastische Chemotherapie (MEC) erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	Erwachsene Patienten, die eine moderat emetogene antineoplastische Chemotherapie (MEC) mit Carboplatin $AUC \geq 4$ erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	5 453 – 6 665
		Erwachsene Patienten, die eine andere moderat emetogene antineoplastische Chemotherapie (MEC) als Carboplatin $AUC \geq 4$ erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	3 448 – 4 214
B	Erwachsene Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische Chemotherapie (HEC) erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	Erwachsene Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische Chemotherapie (HEC) auf Cisplatin-Basis erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	31 993 – 39 103
		Erwachsene Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische	Hinweis für einen nicht quantifizierbaren	8 018 – 9 800

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Chemotherapie (HEC) in Form einer AC-Chemotherapie erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	Zusatznutzen	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ¹	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ¹
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten, die eine moderat emetogene antineoplastische Chemotherapie (MEC) mit Carboplatin AUC \geq 4 erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	127,87 – 271,99 €	697 275 – 1 810 093 €
	Erwachsene Patienten, die eine andere moderat emetogene antineoplastische Chemotherapie (MEC) als Carboplatin AUC \geq 4 erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	127,87 – 271,99 €	440 896 – 1 146 166 €
B	Erwachsene Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische Chemotherapie (HEC) auf Cisplatin-Basis erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	127,87 – 199,39 €	4 090 945 – 7 796 747 €
	Erwachsene Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische Chemotherapie (HEC) in Form einer AC-Chemotherapie erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	127,87 – 199,39 €	1 025 262 – 1 954 022 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			
¹ Die Behandlungsdauer ist abhängig von der Anzahl der durchgeführten Chemotherapiezyklen. Diese kann patientenindividuell sowie je nach Erkrankung variieren. Die Jahrestherapiekosten			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

entsprechen daher der Angabe von jeweils einem Chemotherapiezyklus als Vergleichsgröße.

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
440 896 – 7 796 747 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ¹	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ¹
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten, die eine moderat emetogene antineoplastische Chemotherapie (MEC) erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	Erwachsene Patienten, die eine moderat emetogene antineoplastische Chemotherapie (MEC) mit Carboplatin AUC \geq 4 erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	127,87 – 271,99 €	697 275 – 1 810 093 €
		Erwachsene Patienten, die eine andere moderat emetogene antineoplastische Chemotherapie (MEC) als Carboplatin AUC \geq 4 erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	127,87 – 271,99 €	440 896 – 1 146 166 €
B	Erwachsene Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische Chemotherapie (HEC) erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	Erwachsene Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische Chemotherapie (HEC) auf Cisplatin-Basis erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	127,87 – 199,39 €	4 090 945 – 7 796 747 €
		Erwachsene Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische Chemotherapie (HEC) in Form einer AC-Chemotherapie erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	127,87 – 199,39 €	1 025 262 – 1 954 022 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
¹ Die Behandlungsdauer ist abhängig von der Anzahl der durchgeführten Chemotherapiezyklen. Diese kann patientenindividuell sowie je nach Erkrankung variieren. Die Jahrestherapiekosten entsprechen daher der Angabe von jeweils einem Chemotherapiezyklus als Vergleichsgröße.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-18 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
440 896 – 7 796 747 €

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ¹	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ¹
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten, die eine moderat emetogene antineoplastische Chemotherapie (MEC) erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	Aprepitant oral + Dexamethason oral + Ondansetron i. v.	Erwachsene Patienten, die eine moderat emetogene antineoplastische Chemotherapie (MEC) mit Carboplatin AUC \geq 4 erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	129,51 €	706 218 – 861 889 €
		Aprepitant oral + Dexamethason oral + Ondansetron oral		149,10 €	813 042 – 992 261 €
		Aprepitant oral + Dexamethason oral + Granisetron i. v.		127,87 €	697 275 – 852 254 €
		Aprepitant oral + Dexamethason oral + Granisetron oral		130,28 €	710 417 – 867 013 €
		Aprepitant oral + Dexamethason oral + Palonosetron i. v.		174,83 €	953 348 – 1 163 494 €
		Aprepitant oral + Dexamethason oral + Palonosetron oral		199,39 €	1 087 274 – 1 326 940 €
		Aprepitant oral + Dexamethason oral + Tropisetron i. v.		136,20 €	742 699 – 906 411 €
		Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral + Ondansetron i. v.		108,50 €	591 651 – 722 068 €
		Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral + Ondansetron oral		128,09 €	698 475 – 852 439 €
		Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral + Granisetron i. v.		106,86 €	582 708 – 712 222 €
		Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral + Granisetron oral		109,27 €	595 849 – 727 192 €
		Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral + Palonosetron i. v.		153,82 €	838 780 – 1 023 672 €
		Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral + Palonosetron oral		178,38 €	972 706 – 1 187 119 €
		Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral +		115,19 €	628 131 – 766 589 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Tropisetron i. v.			
		Dexamethason oral + Ondansetron i. v.	Erwachsene Patienten, die eine andere moderat emetogene antineoplastische Chemotherapie (MEC) als Carboplatin AUC \geq 4 erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	47,98 – 55,97 €	165 435 – 235 858 €
		Dexamethason oral + Ondansetron oral		67,57 – 121,67 €	232 981 – 512 717 €
		Dexamethason oral + Granisetron i. v.		46,34 – 54,75 €	159 780 – 230 717 €
		Dexamethason oral + Granisetron oral		48,75 – 181,45 €	168 090 – 764 630 €
		Dexamethason oral + Palonosetron i. v.		93,30 – 101,29 €	321 698 – 426 836 €
		Dexamethason oral + Palonosetron oral		117,86 – 125,85 €	406 381 – 530 332 €
		Dexamethason oral + Tropisetron i. v./oral		54,67 – 135,26 €	230 379 – 569 986 €
B	Erwachsene Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische Chemotherapie (HEC) erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	Aprepitant oral + Dexamethason oral + Ondansetron i. v.		Erwachsene Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische Chemotherapie (HEC) auf Cisplatin-Basis erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	129,51 €
		Aprepitant oral + Dexamethason oral + Ondansetron oral	149,10 €		4 770 156 – 5 830 257 €
		Aprepitant oral + Dexamethason oral + Granisetron i. v.	127,87 – 128,29 €		4 090 945 – 5 016 524 €
		Aprepitant oral + Dexamethason oral + Granisetron oral	130,28 €		4 168 048 – 5 094 339 €
		Aprepitant oral + Dexamethason oral + Palonosetron i. v.	174,83 €		5 593 336 – 6 836 377 €
		Aprepitant oral + Dexamethason oral + Tropisetron i. v.	136,20 €		4 357 447 – 5 325 829 €
		Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral + Ondansetron i. v.	108,50 €		3 471 241 – 4 242 676 €
		Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral + Ondansetron oral	128,09 €		4 097 983 – 5 008 703 €
		Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral + Granisetron i. v.	106,86 – 107,28 €		3 418 772 – 4 194 970 €
		Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral + Granisetron oral	109,27 €		3 495 875 – 4 272 785 €
		Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral +	153,82 €		4 921 163 – 6 014 823 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Palonosetron i. v.			
		Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral + Tropisetron i. v.		115,19 €	3 685 274 – 4 504 275 €
		Aprepitant oral + Dexamethason oral + Ondansetron i. v.	Erwachsene Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische Chemotherapie (HEC) in Form einer AC-Chemotherapie erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	129,51 €	1 038 411 – 1 269 198 €
		Aprepitant oral + Dexamethason oral + Ondansetron oral		149,10 €	1 195 484 – 1 461 180 €
		Aprepitant oral + Dexamethason oral + Granisetron i. v.		127,87 – 128,29 €	1 025 262 – 1 257 242 €
		Aprepitant oral + Dexamethason oral + Granisetron oral		130,28 €	1 044 585 – 1 276 744 €
		Aprepitant oral + Dexamethason oral + Palonosetron i. v.		174,83 €	1 401 787 – 1 713 334 €
		Aprepitant oral + Dexamethason oral + Tropisetron i. v.		136,20 €	1 092 052 – 1 334 760 €
		Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral + Ondansetron i. v.		108,50 €	869 953 – 1 063 300 €
		Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral + Ondansetron oral		128,09 €	1 027 026 – 1 255 282 €
		Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral + Granisetron i. v.		106,86 – 107,28 €	856 803 – 1 051 344 €
		Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral + Granisetron oral		109,27 €	876 127 – 1 070 846 €
		Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral + Palonosetron i. v.		153,82 €	1 233 329 – 1 507 436 €
		Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral + Tropisetron i. v.		115,19 €	923 593 – 1 128 862 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

¹ Die Behandlungsdauer ist abhängig von der Anzahl der durchgeführten Chemotherapiezyklen. Diese kann patientenindividuell sowie je nach Erkrankung variieren. Die Jahrestherapiekosten entsprechen daher der Angabe von jeweils einem Chemotherapiezyklus als Vergleichsgröße.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anwendungsgebiet A und B

In der Fachinformation finden sich zusammengefasst folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung:

Erwachsene Patienten erhalten Rolapitant als Bestandteil einer Kombinationstherapie mit Dexamethason und einem 5-HT₃-RA. 180 mg (zwei Tabletten) sollten innerhalb von 2 Stunden vor Beginn jedes Chemotherapiezyklus gegeben werden, jedoch nicht häufiger als in einem Abstand von mindestens 2 Wochen.

Ältere Menschen (≥ 65 Jahre) benötigen keine Dosisanpassungen. Bei Patienten ab dem 75. Lebensjahr sollte der Einsatz mit Vorsicht erfolgen.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion: Es ist keine Dosisanpassung notwendig bei geringer oder mäßiggradiger Beeinträchtigung. Der Einsatz bei schweren Beeinträchtigungen sowie bei terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung sollte mit Vorsicht erfolgen. Ist der Einsatz nicht zu vermeiden, sollten diese Patienten im Hinblick auf Nebenwirkungen überwacht werden.

Beeinträchtigung der Leberfunktion: Es ist keine Dosisanpassung notwendig bei geringer oder mäßiggradiger Beeinträchtigung. Der Einsatz bei schweren Beeinträchtigungen sollte mit Vorsicht erfolgen. Ist der Einsatz nicht zu vermeiden, sollten diese Patienten im Hinblick auf Nebenwirkungen überwacht werden.

Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine Daten vor.

Die Einnahme der Tabletten erfolgt im Ganzen unzerteilt mit etwas Wasser unabhängig von den Mahlzeiten.

Kontraindikationen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in sonstigen Bestandteile sowie die Kombination mit Johanniskraut.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Einsatz von Rolapitant wird bei Patienten, die dauerhaft starke (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Enzalutamid, Phenytoin) oder moderate (z. B. Efavirenz, Rifabutin) Enzyminduktoren einnehmen, nicht empfohlen.

Bei gleichzeitiger Einnahme eines weiteren NK₁-RA (z. B. Aprepitant und eine Kombination von Netupitant und Palonosetron) ist die Wirksamkeit und Sicherheit von Rolapitant nicht erwiesen; sie wird daher nicht empfohlen.

Außerdem enthält das Arzneimittel Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Rolapitant sollte während der Schwangerschaft nicht gegeben werden, wenn es nicht unbedingt erforderlich ist. Ebenfalls wird das Stillen unter der Behandlung nicht empfohlen.

Rolapitant hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Gabe können Schwindelgefühl und Ermüdung auftreten.

Bei einer Überdosierung sollten Rolapitant abgesetzt und allgemein unterstützende Behandlungsmaßnahmen mit Überwachung des Patienten eingeleitet werden. Wegen der antiemetischen Wirkung von Rolapitant kann ein medikamentös induziertes Erbrechen wirkungslos bleiben.

Es handelt sich um ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.