

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rolapitant (Varuby®)

Tesaro Bio Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.05.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Strukturformel von Rolapitant.....	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT ₃	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CINV	Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting)
CTZ	Chemorezeptortrigerzone
CYP	Cytochrom P450
HEC	Hoch emetogene Chemotherapie (Highly Emetogenic Chemotherapy)
MEC	Moderat emetogene Chemotherapie (Moderately Emetogenic Chemotherapy)
NK-1	Neurokinin-1
PZN	Pharmazentralnummer

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 0); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 0 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
13251347	EU 1/17/1180/001	90 mg	2 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Rolapitant (Handelsname: Varuby®) ist ein neuartiger kompetitiver Hemmstoff des Neurokinin-1 (NK-1)-Rezeptors und bindet an diesen mit hoher Affinität und Selektivität. Rolapitant wird im Rahmen eines antiemetischen Kombinationsschemas gemeinsam mit anderen Wirkstoffen (einem 5-Hydroxytryptamin (5-HT₃)-Rezeptorantagonisten wie z. B. Granisetron und/oder einem Kortikosteroid wie z. B. Dexamethason) verabreicht. Rolapitant ist zugelassen zur Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie (HEC) oder mit einer mäßig (nachfolgend gemäß der deutschen S3-Leitlinie bezeichnet als „moderat“) emetogenen antineoplastischen Chemotherapie (MEC) bei Erwachsenen als Bestandteil einer Kombinationstherapie [1]. Die Abbildung 2-1 zeigt die Strukturformel von Rolapitant.

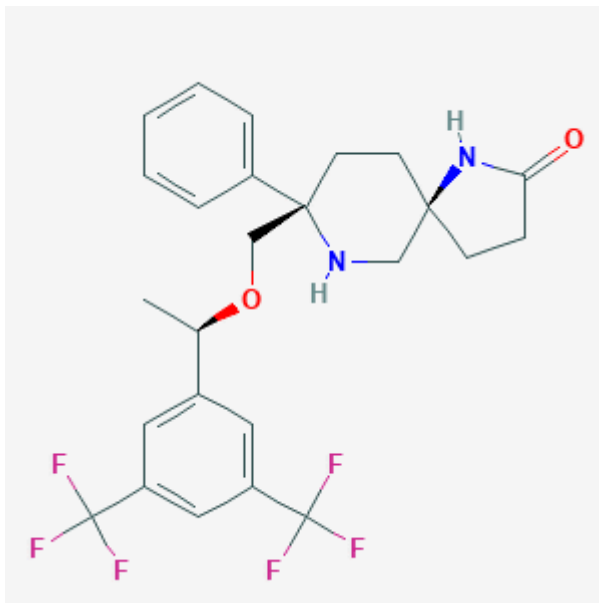


Abbildung 2-1: Strukturformel von Rolapitant

Quelle: [2]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Rolapitant vermindert die Bindung des endogenen NK-1-Liganden Substanz P an den NK-1-Rezeptor und inhibiert damit die Aktivierung von Nervenfasern im Nucleus tractus solitarii und in der Chemorezeptortrigerzone (CTZ). Dadurch wird die emetogene Wirkung des NK-1-Systems unterbunden. Rolapitant hat eine lange Halbwertszeit von 180 Stunden. Daher kann durch die Gabe einer Einmaldosis von 180 mg (entspricht 2 Filmtabletten Varuby®) vor der Initiierung der Chemotherapie die gesamte Phase von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (Chemotherapy-Induced Nausea und Vomiting, CINV) abgedeckt werden. Unter der gesamten Phase des CINV versteht man den Zeitraum von dem Tag, an dem die Chemotherapie initiiert wird (Tag 1), bis Tag 5 nach Initiierung der Chemotherapie. Zum Vergleich muss beispielsweise Aprepitant auch an Tag 2 und Tag 3 der Chemotherapie verabreicht werden [3]. Außerdem ist Rolapitant weder ein Inhibitor noch ein Induktor von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 und hat somit ein geringes Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln [1; 4-6]. Im Zusammenhang mit dem vorliegenden Indikationsgebiet und den hierin verwendeten Substanzen (5-HT₃-Rezeptorantagonisten, Dexamethason und auch die das CINV verursachenden Chemotherapien) wirken sich Wechselwirkungen mit CYP 3A4 insbesondere auf die Verabreichung von Dexamethason sowie Docetaxel und Paclitaxel aus.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Übelkeit und Erbrechen sind die beiden Nebenwirkungen der zytotoxischen Chemotherapie, vor denen sich die Patienten vor Initiierung der Chemotherapie am meisten fürchten [6]. Eine aktive Prophylaxe des CINV reduziert das Leiden der Patienten und erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass diese weiterhin eine lebensverlängernde Behandlung im gemäß Behandlungsleitlinien vorgesehen Zeitplan und in geeigneten Dosen erhalten [6; 7]. Rolapitant wurde für die Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer moderat oder hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie zugelassen. Innerhalb dieser beiden Anwendungsgebiete kommen laut aktuellen Behandlungsleitlinien Wirkstoffe aus den folgenden Wirkstoffgruppen zum Einsatz [3; 8-11]:

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bei den ersten 24 Stunden nach Initiierung der Chemotherapie handelt es sich um die sogenannte „akute Phase“ des CINV. Diese ist eine Folge der Freisetzung von Serotonin aus enterochromaffinen Zellen im Dünndarm. Auf diese akute Phase folgt die sogenannte „verzögerte Phase“ [12]. Die Ätiologie der verzögerten Phase des CINV, die von Tag 2 bis Tag 5 nach Initiierung der Chemotherapie reicht, ist auf die Freisetzung der Neurokinin-Peptidsubstanz P im Gehirn zurückzuführen [3]. Während eine Therapie bestehend aus einem Kortikosteroid und einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten alleine in der verzögerten Phase des CINV nur minimal wirksam ist, bietet eine Kombination von NK-1- und 5-HT₃-Rezeptorantagonisten zusammen mit einem Kortikosteroid die beste Prävention für die gesamte Phase des CINV [13-15]. Diese Dreifachkombination kann selbst bei hoch emetogener Chemotherapie bei 70 bis 90 % der Krebspatienten akutes Erbrechen verhindern. Dennoch ist die Prophylaxe zur Verhütung des verzögerten Erbrechens nach hoch emetogener Chemotherapie trotz der zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten immer noch unbefriedigend [16].

Für Patienten, die Kortikosteroide nicht vertragen, ist die Dreifachkombination keine Option; in diesem Fall ist ein NK-1-Rezeptorantagonist noch wichtiger für eine effektive Prävention des CINV [17].

Tabelle 2-1: Anwendungsgebiete für eine antiemetische Prophylaxe bei MEC und HEC verwendeten Wirkstoffe

Wirkstoffklasse	Wirkstoff	Zugelassenes Anwendungsgebiet
<i>5-HT₃-Rezeptorantagonisten</i>	Palonosetron (Injektionslösung)	Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung und zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab 1 Monat
	Ondansetron (Injektionslösung)	Prophylaxe und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie oder Strahlentherapie verursacht werden, bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab 6 Monaten
	Ondansetron (Schmelztabletten)	Prävention und Therapie von Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen infolge einer zytotoxischen Chemotherapie bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen
	Ondansetron	Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffklasse	Wirkstoff	Zugelassenes Anwendungsgebiet
	(Filmtabletten)	zytotoxische Chemotherapie hervorgerufen sind, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ≥ 6 Monaten
	Tropisetron (Injektionslösung, Hartkapseln)	Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika
	Granisetron (Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung)	Prophylaxe und Behandlung von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen, hervorgerufen durch eine Chemotherapie bei Erwachsenen Prophylaxe von akuter Übelkeit und Erbrechen hervorgerufen durch Chemotherapie bei Kindern ab 2 Jahren und älter
	Granisetron (Filmtabletten)	Zur Vorbeugung und Behandlung von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie bei Erwachsenen
<i>NK-1-Rezeptorantagonisten</i>	Aprepitant (Tabletten)	Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener, auf Cisplatin basierender Chemotherapie bei Erwachsenen Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie bei Erwachsenen
	Fosaprepitant (Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung)	Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener, auf Cisplatin basierender Chemotherapie bei Erwachsenen Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie bei Erwachsenen
	Netupitant (Hartkapseln; Kombinations- arzneimittel mit Palonosetron)	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

Wirkstoffklasse	Wirkstoff	Zugelassenes Anwendungsgebiet
<i>Kortikosteroide</i>	Dexamethason Betamethason Prednisolon Prednison Methylprednisolon (Tabletten, Injektionslösung)	Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen, Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata
[18-33]		

5-HT₃-Rezeptorantagonisten

Die 5-HT₃-Rezeptorantagonisten wirken als kompetitive Inhibitoren am 5-HT₃-Rezeptor und verhindern somit die Bindung von Serotonin an eben diesen Rezeptor. 5-HT₃-Rezeptoren befinden sich auf den afferenten vagalen Nervenfasern im Gastrointestinaltrakt, im Nucleus tractus solitarii sowie in der Area postrema. Zytostatika rufen die Freisetzung von Serotonin von enterochromaffinen Zellen der Dünndarmschleimhaut hervor, das daraufhin über 5-HT₃-Rezeptoren vagale Afferenzen stimuliert. Dementsprechend werden durch Bindung der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten an die Rezeptoren die emetischen Reize unterdrückt, die durch Freisetzung von Serotonin als Folge der Chemotherapie ausgelöst werden. Dementsprechend wird die Entstehung von Übelkeit und Erbrechen reduziert bzw. verhindert [4; 6; 7; 15; 34].

Kortikosteroide

In der präventiven Antiemese-Therapie werden auch Wirkstoffe aus der Klasse der Kortikosteroide wie z. B. Dexamethason, Betamethason, Prednisolon, Prednison und Methylprednisolon eingesetzt. Aktuelle Leitlinien empfehlen Dexamethason in Therapieschemen zur Vorbeugung von durch MEC und HEC ausgelöstes CINV zusätzlich zu einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und/oder einem NK-1-Rezeptorantagonisten. Alle Studien hierzu wurden unter Verwendung von Dexamethason als Kortikosteroid durchgeführt. Der genaue Wirkmechanismus von Dexamethason zur Prävention des CINV ist bisher nicht vollständig aufgeklärt. Es wird angenommen, dass, ähnlich wie bei den 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, Serotonin involviert ist. Es ist möglich, dass Dexamethason aufgrund seiner anti-inflammatorischen Eigenschaften die Freisetzung von Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen im Gastrointestinaltrakt vermindert [4; 16; 34-36]. Für diese Theorie spricht auch, dass die Verabreichung von Dexamethason, ähnlich wie andere Kortikosteroide, zu einer Senkung von Tryptophan, einem Ausgangsstoff von Serotonin, führt [37].

NK-1-Rezeptorantagonisten

Derzeit sind in Deutschland neben Rolapitant folgende Wirkstoffe aus der Gruppe der NK-1-Rezeptorantagonisten für die Prävention des CINV zugelassen: Aprepitant, dessen Vorstufe (Prodrug) Fosaprepitant sowie Netupitant (in Form eines Kombinationsarzneimittels mit

Palonosetron). Die NK-1-Rezeptorantagonisten sind kompetitive Hemmstoffe, die die Bindung von Substanz P an den NK-1-Rezeptor verhindern [24; 26; 27; 34].

Die NK-1-Rezeptoren befinden sich überwiegend auf afferenten vagalen Fasern im Gastrointestinaltrakt sowie im zentralen Nervensystem in der Area postrema und dem Nucleus tractus solitarii. Während das 5-HT₃-System eine entscheidende Rolle in der akuten Phase des CINV spielt, scheint das NK-1-System vor allem an der Vermittlung der verzögerten Phase des CINV beteiligt zu sein [34; 38].

Bei der Anwendung von Aprepitant, Fosaprepitant und Netupitant ist Vorsicht geboten, wenn diese gemeinsam mit Arzneimitteln angewendet werden, die Substrate von CYP 3A4 sind, da es sich bei allen drei Wirkstoffen um Inhibitoren von CYP 3A4 handelt. Aprepitant und als Konsequenz auch sein Prodrug Fosaprepitant sind außerdem Induktoren von CYP 2C9 [24; 26; 27; 39-42]. Im Gegensatz zu Aprepitant, Fosaprepitant und Netupitant beeinflusst Rolapitant CYP 3A4 nicht und hat daher ein geringeres Potenzial für Wechselwirkungen. Dexamethason-Dosisreduktionen sind im Gegensatz zu Netupitant, Aprepitant und Fosaprepitant nicht erforderlich [4]. Auch Docetaxel und Paclitaxel sind von Wechselwirkungen mit CYP 3A4 betroffen [43; 44].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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	Nein	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	Nein	20.04.2017	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation von Rolapitant entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Fachinformation für Varuby® bildet die Basis, die Recherche in PubMed ergab weitere Publikationen zum Wirkmechanismus von Rolapitant. Die Beschreibung der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, der Kortikosteroide sowie der NK-1-Rezeptorantagonisten wurde mittels Fachinformationen sowie weiterer Publikationen nach Handsuche vorgenommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2017. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Rolapitant.
2. PubChem Open chemistry database 2017. Rolapitant - Compound Summary for CID 10311306.
3. Jordan, K., Jahn, F., Feyer, P., Karthaus, M., Oechsle, K., Strasser, F., Wöll, E., Wörmann, B. 2016. Onkopedia Leitlinien - Antiemese bei medikamentöser Tumortherapie.
4. Davis, M. 2016. New therapies for antiemetic prophylaxis for chemotherapy. *The Journal of community and supportive oncology*, 14, 11-20.
5. Deutsches Ärzteblatt 2015. Rolapitant: Neuer Wirkstoff gegen das Erbrechen bei der Chemotherapie.

6. Hesketh, P. J. 2008. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *New England Journal of Medicine*, 358, 2482-94.
7. Baker, P. D., Morzorati, S. L. & Ellett, M. L. 2005. The Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Gastroenterology nursing*, 28, 469-80.
8. Basch, E., Prestrud, A. A., Hesketh, P. J., Kris, M. G., Feyer, P. C., Somerfield, M. R., Chesney, M., Clark-Snow, R. A., Flaherty, A. M. & Freundlich, B. 2011. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 29, 4189-98.
9. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) & Deutschen Krebshilfe (DKH) 2016. Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.0, 2016, AWMF Registernummer: 032/054OL. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>.
10. Roila, F., Molassiotis, A., Herrstedt, J., Aapro, M., Gralla, R., Bruera, E., Clark-Snow, R., Dupuis, L., Einhorn, L. & Feyer, P. 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. *Annals of Oncology*, 27, v119-v33.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology - Antiemesis Version 2.2017.
12. Feyer, P., Orthner, P. 2016. Neue MASCC/ESMO Leitlinie zur antiemetischen Therapie. *Onkologie heute*, S2/2016.
13. Oliver, I. 2015. Role of rolapitant in chemotherapy-induced emesis. *Lancet*, 16.
14. 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. *European Journal of Cancer*, 57, 23-30.
15. Rojas, C. & Slusher, B. S. 2015. Mechanisms and latest clinical studies of new NK 1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: Rolapitant and NEPA (netupitant/palonosetron). *Cancer treatment reviews*, 41, 904-13.
16. Späth-Schwalbe, E., Kaiser, R. & Possinger, K. 2001. Antiemetische Behandlung bei zytostatischer Chemotherapie. *Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A*, 98, 924-6.
17. Jordan, K., Sippel, C. & Schmoll, H.-J. 2007. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *The oncologist*, 12, 1143-50.
18. AbZ-Pharma GmbH 2016. Fachinformation Dexamethason AbZ 4 mg/1 ml / 8 mg/2 ml Injektionslösung – Stand 12/2016.
19. AbZ-Pharma GmbH 2015. Fachinformation Ondansetron AbZ 4 mg/8 mg Filmtabletten – Stand 12/2015.
20. B. Braun Melsungen AG 2017. Fachinformation Granisetron B. Braun 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung – Stand 01/2017.
21. B. Braun Melsungen AG 2017. Fachinformation Granisetron B. Braun Filmtabletten – Stand 01/2017.
22. B. Braun Melsungen AG 2015. Fachinformation Ondansetron B. Braun 4 mg / 8 mg Schmelztabletten – Stand 12/2015.
23. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2016. Fachinformation Ondansetron Kabi 2 mg/ml Injektionslösung – Stand 02/2016.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

24. Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd 2017. Fachinformation Akynzeo® 300 mg/0,5 mg Hartkapseln – Stand 01/2017.
25. Hikma Pharma GmbH 2017. Fachinformation Palonosetron Ribosepharm 250 Mikrogramm Injektionslösung – Stand 02/2017.
26. MSD Sharp & Dohme GmbH 2016. Fachinformation Emend® – Stand 03/2016.
27. MSD Sharp & Dohme GmbH 2017. Fachinformation Ivemend® – Stand 01/2017.
28. Ratiopharm GmbH 2016. Fachinformation Palonosetron-ratiopharm® 250 Mikrogramm Injektionslösung – Stand 07/2016.
29. acis Arzneimittel GmbH 2017. Fachinformation Prednisolon acis® – Stand 02/2017.
30. acis Arzneimittel GmbH 2017. Fachinformation Prednison acis® – Stand 02/2017.
31. MSD Sharp & Dohme GmbH 2017. Fachinformation Celestan® solubile 4 mg – Stand 02/2017.
32. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2017. Fachinformation Urbason® 4 mg/8 mg/16 mg/40 mg Tabletten – Stand 01/2017.
33. Novartis Pharma GmbH 2009. Fachinformation Navoban® 5 mg/5 ml Navoban® 5 mg – Stand 08/2009.
34. Rojas, C., Rajee, M., Tsukamoto, T. & Slusher, B. S. 2014. Molecular mechanisms of 5-HT₃ and NK₁ receptor antagonists in prevention of emesis. *European journal of pharmacology*, 722, 26-37.
35. Roth, P., Happold, C. & Weller, M. 2014. Corticosteroid use in neuro-oncology: an update. *Neuro-oncology practice*, npu029.
36. Schmitt, T., Mikus, G. & Egerer, G. 2011. Leitliniengerechte Therapie von Übelkeit und Erbrechen. *Journal für gastroenterologische und hepatologische Erkrankungen*, 9, 18-24.
37. Young, S. N. 1981. Mechanism of decline in rat brain 5-hydroxytryptamine after induction of liver tryptophan pyrolyase by hydrocortinone: roles of tryptophan catabolism and kynurenine synthesis *British journal of pharmacology*, 74, 695-700.
38. Rémi, C., Bannert, C. 2009. Schattenseite der Tumorthherapie. *Pharmazeutische Zeitung*, 41.
39. Aapro, M. & Walko, C. 2010. Aprepitant: drug–drug interactions in perspective. *Annals of oncology*, 21, 2316-23.
40. Dushenkov, A., Kalabalik, J., Carbone, A. & Jungsuwadee, P. 2016. Drug interactions with aprepitant or fosaprepitant: Review of literature and implications for clinical practice. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 1078155216631408.
41. Natale, J. J., Spinelli, T., Calcagnile, S., Lanzarotti, C., Rossi, G., Cox, D. & Kashef, K. 2015. Drug–drug interaction profile of components of a fixed combination of netupitant and palonosetron: Review of clinical data. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 1078155215586824.
42. Sanchez, R. I., Wang, R. W., Newton, D. J., Bakhtiar, R., Lu, P., Chiu, S.-H. L., Evans, D. C. & Huskey, S.-E. W. 2004. Cytochrome P450 3A4 is the major enzyme involved in the metabolism of the substance P receptor antagonist aprepitant. *Drug metabolism and disposition*, 32, 1287-92.
43. Haemato Pharm AG 2013. Fachinformation Paclitaxel Haemato 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung – Stand 03/2013.
44. Pfizer Pharma PFE GmbH 2016. Fachinformation Docetaxel Hospira 10 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung – Stand 06/2016.