

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rolapitant (Varuby®)

Tesaro Bio Germany GmbH

Modul 3B

*Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und
Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch
emetogenen antineoplastischen Chemotherapie*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	42
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	52
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	53
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	54
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	55
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	58
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	58
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	69
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	76
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	84
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	94
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	96
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	99
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	100
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	102
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	102
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	111
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	111
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	111
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	118
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	119
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	119

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Die therapiebezogenen Risikofaktoren.....	17
Tabelle 3-2: Emetogenes Potenzial parenteraler Chemotherapeutika.....	17
Tabelle 3-3: Emetogenes Potenzial oraler Chemotherapeutika	19
Tabelle 3-4: Die patientenindividuellen Risikofaktoren	20
Tabelle 3-5: Folgen und Komplikationen von CINV.....	20
Tabelle 3-6: Übersicht über die Therapieempfehlungen.....	23
Tabelle 3-7: Übersicht über die Angaben bezüglich Wechselwirkungspotenzial in der Fachinformation – Netupitant/Palonosetron	25
Tabelle 3-8: Übersicht über die Angaben bezüglich Wechselwirkungspotenzial in der Fachinformation – Aprepitant	28
Tabelle 3-9: Übersicht über die Angaben bezüglich Wechselwirkungspotenzial in der Fachinformation – Fosaprepitant	32
Tabelle 3-10: Übersicht über die Angaben bezüglich Wechselwirkungspotenzial in der Fachinformation – Rolapitant.....	35
Tabelle 3-11: Kurzzusammenfassung der Informationen aus den Fachinformationen der in Deutschland zugelassenen NK-1-Rezeptorantagonisten.....	37
Tabelle 3-12: Indikationsübersicht.....	43
Tabelle 3-13: Anzahl der Krebspatienten mit HEC oder MEC im Jahr 2016.....	45
Tabelle 3-14: Bestimmung der Anzahl der erwachsenen Krebspatienten mit HEC oder MEC im Jahr 2016	46
Tabelle 3-15: Bestimmung der Anzahl der erwachsenen Krebspatienten, die mit einer Chemotherapie behandelt wurden, unter Berücksichtigung des emetogenen Potenzials der erhaltenen Chemotherapie für das Jahr 2016	46
Tabelle 3-16: Bestimmung der Anzahl der erwachsenen Krebspatienten, die eine antiemetische Prophylaxe mit einem NK-1-Rezeptorantagonisten erhalten haben, unter Berücksichtigung des emetogenen Potenzials der erhaltenen Chemotherapie für das Jahr 2016.....	47
Tabelle 3-17: Bestimmung der Anzahl der erwachsenen Krebspatienten in der GKV, die eine antiemetische Prophylaxe mit einem NK-1-Rezeptorantagonisten erhalten haben, unter Berücksichtigung des emetogenen Potenzials der erhaltenen Chemotherapie für das Jahr 2016	48
Tabelle 3-18: Anzahl an erwachsenen GKV-Patienten mit Cisplatin-HEC, AC-HEC, Carbo-MEC und Non-Carbo-MEC für das Jahr 2016 unter Berücksichtigung einer Unsicherheit von $\pm 10\%$	49
Tabelle 3-19: Zahlen Krebsneuerkrankungen für die Jahre 2003 bis 2013 und daraus abgeleitete Änderungsraten	50
Tabelle 3-20: Hochrechnung der für bis zum Jahr 2022 erwarteten Anzahl an erwachsenen GKV-Patienten mit emetogener Chemotherapie und antiemetischer	

Prophylaxe mit einem NK-1-Rezeptorantagonisten unter Verwendung einer jährlichen Steigerungsrate von + 1 %	51
Tabelle 3-21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	52
Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	53
Tabelle 3-23: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-24: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-25: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	76
Tabelle 3-27: Arzneimittel-Kosten der verschiedenen antiemetischen Prophylaxe-Schemata des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT für einen Chemotherapiezyklus...	78
Tabelle 3-28: Arzneimittel-Kosten der verschiedenen antiemetischen Prophylaxe-Schemata des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT für einen Chemotherapiezyklus – Beträge/Spannen.....	84
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	85
Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	89
Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	90
Tabelle 3-32: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	94
Tabelle 3-33: Verteilung der Behandlungsregime zur antiemetischen Prophylaxe in Deutschland für das Jahr 2016	99
Tabelle 3-34: Sicherheitsbedenken	112
Tabelle 3-35: Übersicht über laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/-Aktivitäten gemäß Pharmakovigilanzplan.....	113
Tabelle 3-36: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	117

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: An Übelkeit und Erbrechen beteiligte anatomische Strukturen inkl. Rezeptortypen.....	14
Abbildung 3-2: Pathophysiologie des CINV	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT ₃	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
5-HT ₃ -RA	5-HT ₃ -Rezeptorantagonist
AC-Chemotherapie	Chemotherapie mit Anthracyclinen und Cyclophosphamid
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CINV	Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen)
CTZ	Chemorezeptor-Trigger-Zone
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FLIC	Functional Living Index – Cancer
FLIE	Functional Living Index – Emesis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HEC	Highly Emetogenic Chemotherapie (hoch emetogene Chemotherapie)
INR	International Normalized Ratio
IU	International Unit
i. v.	intravenös
LEC	Low Emetogenic Chemotherapie (niedrig emetogene Chemotherapie)
MEC	Moderately Emetogenic Chemotherapy (moderat emetogene Chemotherapie)
NK-1	Neurokinin-1
NK-1-RA	Neurokinin-1-Rezeptorantagonist
NVI	Nationale Verordnungsinformation

Abkürzung	Bedeutung
OATP1B3	Organic Anion-Transporting Polypeptide 1B3
P-gp	P-Glykoprotein
p. o.	peroral
PSMF	Pharmacovigilance System Master File
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
UGT2B7	UDP-Glucuronosyltransferase 2B7
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zur Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie (HEC) bei Erwachsenen lautet gemäß Bestimmung im Rahmen des Beratungsgesprächs durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wie folgt [1]:

- Tag 1: Dreifach-Kombination aus 5-HT₃-Rezeptorantagonist (5-HT₃-RA), NK-1-Rezeptorantagonist (NK-1-RA) und Dexamethason
- Tag 2 – 4: Dexamethason
- Sowie zusätzlich an Tag 2 – 3, falls Aprepitant der NK-1-RA der Wahl an Tag 1 war: Aprepitant

Hierbei gilt zu beachten, dass für die Wahl der zVT die jeweiligen angegebenen Wirkstoffklassen infrage kommen. Hierunter fallen im Hinblick auf die 5-HT₃-RA Ondansetron, Granisetron, Tropisetron und Palonosetron sowie im Hinblick auf die NK-1-RA Aprepitant und Fosaprepitant.

Als zVT von Rolapitant im Anwendungsgebiet B wählt TESARO folgende Wirkstoffkombinationen:

- Für Patienten, die eine HEC in Form einer Kombinations-Chemotherapie aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid erhalten: **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.

- Für Patienten, die eine andere HEC als eine Kombinations-Chemotherapie aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid erhalten: **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.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der

Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 0).

TESARO hat zunächst am 23.12.2016 eine Beratungsanforderung gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gestellt (Beratungsanforderung 2016-B-205). Aufgrund einer Änderung der Indikation (Limitierung des Anwendungsgebietes auf die Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen) im Rahmen der CHMP Positive Opinion vom 23.02.2017 [2] wurde am 02.03.2017 eine Ergänzung der Beratungsanforderung eingereicht. Das Beratungsgespräch hat am 24.03.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattgefunden. Die finale Niederschrift zum Beratungsgespräch wurde am 27.04.2017 zugestellt.

Im Beratungsgespräch wurde die zVT seitens des G-BA folgendermaßen festgelegt [1]:

„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.

[...]

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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 [3].

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.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für Abschnitt 3.1 basieren auf der Niederschrift zum Beratungsgespräch [1] sowie den Fachinformationen für Granisetron i. v., Granisetron p. o., Fosaprepitant i. v. und Dexamethason p. o. [3-6].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 24.03.2017.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2017. Summary of opinion – Varuby (rolapitant).
3. B. Braun Melsungen AG 2017. Fachinformation Granisetron B. Braun 2 mg Filmtabletten – Stand 01/2017.
4. AbZ-Pharma GmbH 2016. Fachinformation Dexamethason AbZ 4 mg/1 ml / 8 mg/2 ml Injektionslösung – Stand 12/2016.

5. B. Braun Melsungen AG 2017. Fachinformation Granisetron B. Braun 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung – Stand 01/2017.
6. MSD Sharp & Dohme GmbH 2017. Fachinformation Ivemend® – Stand 01/2017.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den häufigsten und von den Patienten am meisten gefürchteten Nebenwirkungen der zytostatischen Chemotherapie. Studien haben gezeigt, dass ohne medikamentöse Prophylaxe 70 – 80 % aller Chemotherapie-Patienten an Übelkeit und/oder Erbrechen leiden. Bei hoch emetogenen Therapieschemata ist fast jeder Patient von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting, CINV) betroffen [1; 2]. Diese Symptome sind die Hauptgründe, wieso die Patienten eine Chemotherapie verweigern [3]. Während moderne Antiemetika das Auftreten von akuter Übelkeit und Erbrechen weitestgehend minimiert haben, bleibt insbesondere das Management von verzögerter Übelkeit und Erbrechen eine Herausforderung [4]. Zusätzlich haben Beobachtungsstudien gezeigt, dass CINV negative Auswirkungen auf die Lebensqualität und die Leistungsfähigkeit von Krebspatienten hat [5]. Ohne Behandlung können durch CINV Risiken für den Gesundheitszustand der Patienten entstehen. Die Prävention dieser Symptome spielt daher eine bedeutende Rolle in der onkologischen Supportivtherapie. Um dem CINV entgegenzuwirken, werden verschiedene Behandlungen in Abhängigkeit von der Art der Chemotherapie, deren Dauer und der Symptomatik empfohlen [6-8].

Pathophysiologie

Bei Übelkeit handelt es sich um eine unangenehme Empfindung in der Rückseite des Halses und des Epigastriums, was den Ausstoß von Mageninhalten auslösen kann [9]. Übelkeit ist als Symptom besonders subjektiv und somit relativ schwer zu quantifizieren, zumal es auch oft unspezifisch ist [10; 11].

Übelkeit ist häufig die Folge einer Kombination aus lokalen und zentralen Ursachen. Klinische Anzeichen von Übelkeit sind unter anderem Schwitzen, Speichelfluss, Blässe und Tachykardie [10; 11].

Als Erbrechen bezeichnet man den reflektorischen kraftvollen Ausstoß des Mageninhalts durch den Mund [10]. Im Gegensatz zu Übelkeit handelt es sich bei Erbrechen um ein objektives Symptom [12]. Es handelt sich um einen komplexen Mechanismus, an dem das zentrale sowie das periphere Nervensystem beteiligt sind und der durch das Brechzentrum koordiniert wird. Das Brechzentrum liegt im dorsalen Teil der seitlichen Retikular-Formation in der Medulla

oblongata [2]. Afferente Reize kommen aus der Chemorezeptor-Trigger-Zone (CTZ) und den viszerale Organen, die das Brechzentrum über den Nervus Vagus und die sympathische Reizleitung stimulieren. Hierbei spielen Neurotransmitter wie Serotonin, Dopamin, Histamin, Acetylcholin und Neurokinin eine wichtige Rolle. Das Brechzentrum sendet efferente Reize zum Zwerchfell, zu den Bauchmuskeln sowie zur Speiseöhre und zum Magen [10; 12-14].

Die an Übelkeit und Erbrechen beteiligten anatomischen Strukturen sind in der nachfolgenden Abbildung dargestellt.

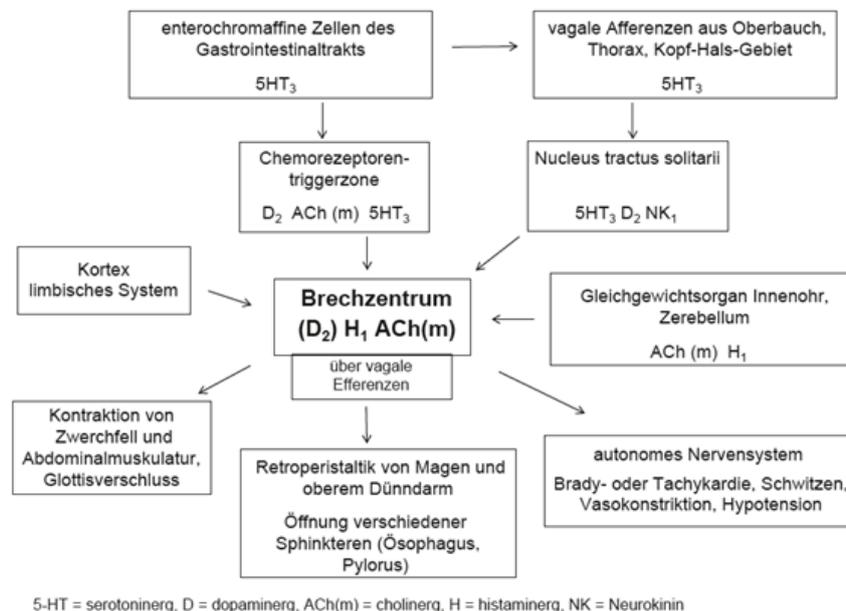


Abbildung 3-1: An Übelkeit und Erbrechen beteiligte anatomische Strukturen inkl.

Rezeptortypen

Quelle: [15]

Chemotherapeutika interagieren unter anderem direkt mit der im Gehirn lokalisierten CTZ. Dies ruft die Freisetzung von verschiedenen Neurotransmittern wie z. B. Substanz P und Serotonin hervor. Das freigesetzte Serotonin im Gastrointestinaltrakt scheint die wichtigste Rolle im Prozess des akuten Erbrechens zu spielen, während Substanz P eine tragende Rolle in der verzögerten Phase einnimmt [14; 16].

Die Stimulierung des Brechzentrums wird durch die Wirkung von Substanz P an den NK-1-Rezeptoren vermittelt. Außerdem gibt es noch einen indirekten Mechanismus: Die Verabreichung von Chemotherapeutika löst eine Reizung und eine Zellschädigung im Gastrointestinaltrakt aus, was zur Freisetzung von neuroaktiven Substanzen sowie zur Induktion von afferenten Signalen über den Nervus vagus und die Nervi splanchnici führt. Diese vagalen Afferenzen des Oberbauchs werden zum Brechzentrum im Hirn projiziert. Die indirekte Stimulierung des Brechzentrums wird durch die Wirkung von Serotonin an den 5-HT₃-Rezeptoren vermittelt [2; 14; 15; 17].

Die pathophysiologischen Grundlagen des CINV werden in der folgenden Abbildung beschrieben.

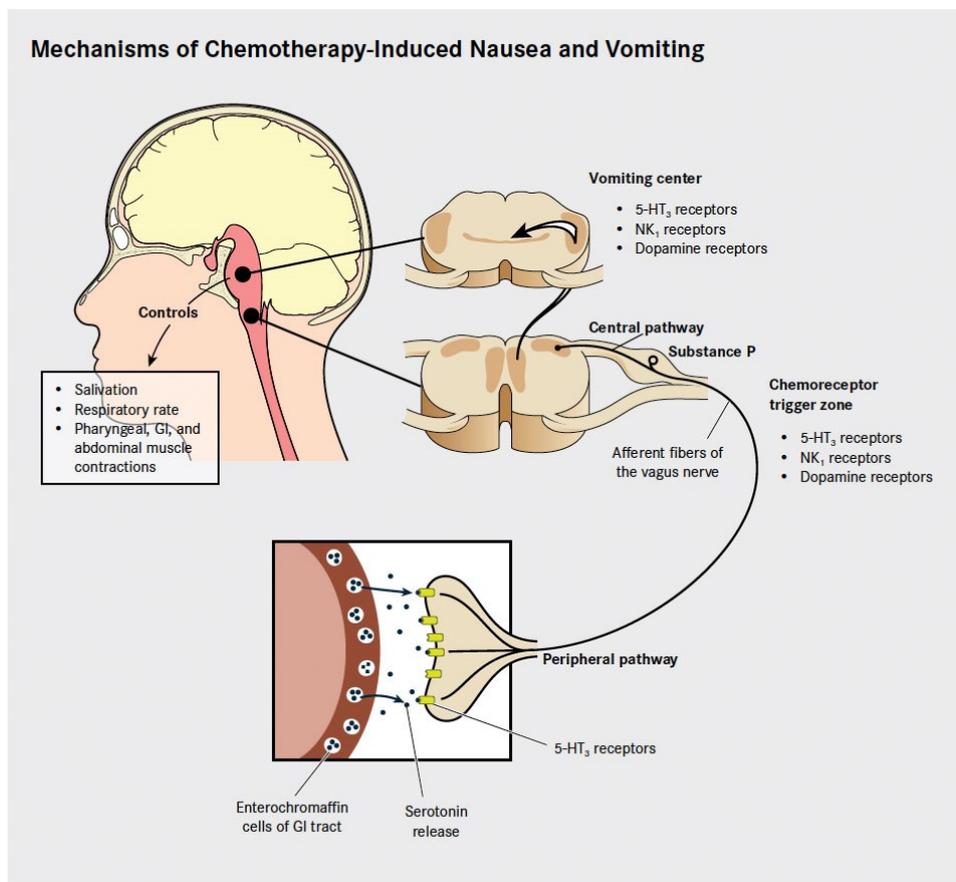


Abbildung 3-2: Pathophysiologie des CINV

Quelle: [18]

Phasen und Arten des CINV

Basierend auf dem zeitlichen Auftreten der Symptome im Rahmen von CINV kann dieses in zwei Phasen unterteilt werden:

- Akutes CINV (auch als „akute Phase des CINV“ bezeichnet)
- Verzögertes CINV (auch als „verzögerte Phase des CINV“ bezeichnet)

Unter akutem CINV versteht man Übelkeit und Erbrechen, die in einem Zeitraum von 0 bis 24 Stunden nach der Chemotherapie auftreten. Wann genau die Symptome während der akuten Phase eintreten, hängt von der verwendeten Chemotherapie ab. Meist erreicht die Intensität des akuten CINV zwischen 4 und 6 Stunden ihren Höhepunkt [19].

Das verzögerte CINV beginnen etwa 24 Stunden nach Applikation der Chemotherapie. Meist erreicht die Intensität des verzögerte CINV nach 48 bis 72 Stunden ihr Maximum. Die Symptome können bis zu 5 Tage dauern. Cisplatin ist das Chemotherapeutikum, das am häufigsten verzögertes CINV auslöst. Das verzögerte CINV kann jedoch beispielsweise auch durch die Verabreichung von Carboplatin, Cyclophosphamid sowie Doxorubicin ausgelöst werden, insbesondere wenn die Kontrolle von akutem CINV zuvor unzureichend war [20; 21].

Folgende drei Arten des CINV können außerdem unterschieden werden:

- Antizipatorisches CINV
- Durchbruch-CINV
- Refraktäres CINV

Antizipatorischem CINV geht die bereits erfolgte Verabreichung einer Chemotherapie mit Auftreten von CINV voraus. Es wird durch verschiedene Sinnesreize sowie Angst und Besorgnis der Patienten über die Behandlung verursacht. Die antizipatorische Übelkeit tritt hierbei häufiger auf als das antizipatorische Erbrechen. Ohne Prophylaxe hat antizipatorisches CINV eine Inzidenz von 10 – 45 % [20; 22].

Unter Durchbruch-CINV versteht man Erbrechen, das trotz einer antiemetischen Prophylaxe auftritt. Daher ist hier der Einsatz einer antiemetischen Notfallmedikation notwendig [23].

Refraktäres CINV entsteht nach einem oder mehreren Zyklen der Chemotherapie: CINV tritt hierbei trotz einer geeigneten Prophylaxe auf. In diesem Fall sind die konventionellen antiemetischen Therapien unwirksam [23].

Risikofaktoren für CINV

Bei Krebspatienten sind Inzidenz, Prävalenz und Schwere von Übelkeit und Erbrechen abhängig von mehreren Faktoren. Diese Faktoren können in zwei Kategorien eingeteilt werden: die sogenannten therapiebezogenen Risikofaktoren, die vom emetogenen Potenzial der verwendeten Chemotherapie abhängen sowie die patientenindividuellen Risikofaktoren [2; 21].

Therapiebezogene Risikofaktoren

Die therapiebezogenen Risikofaktoren werden in der nachfolgenden Tabelle beschrieben.

Tabelle 3-1: Die therapiebezogenen Risikofaktoren

Faktor	Risiko von Übelkeit und Erbrechen
Art der Therapie	Höher bei Zytostatika als bei antihormoneller Therapie und zielgerichteten Therapien (z. B. Antikörpern oder Kinaseinhibitoren)
Dosierung	Höher bei steigenden Dosierungen
Therapieschema	Höher bei dosisdichten Therapieregimen
Kombination	Höher bei Kombination mit anderen emetogenen Arzneimitteln und bei Kombination mit Strahlentherapie.

Quelle: [7]

Das emetogene Potenzial der Chemotherapie wird als Hauptrisikofaktor für CINV bezeichnet. Chemotherapeutika besitzen in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis, der Applikationsform (parenteral vs. oral) und der Substanzklasse ein unterschiedlich hohes intrinsisches Potenzial für das Auftreten von CINV.

Gemäß der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ [7] gelten die in den nachfolgenden Tabelle 3-2 (parenterale Anwendung) und Tabelle 3-3 (orale Anwendung) aufgeführten Einstufungen bezüglich des emetogenen Potenzials.

Tabelle 3-2: Emetogenes Potenzial parenteraler Chemotherapeutika

Emetogenes Potenzial	Substanzen	
Hoch > 90 %	Anthracyclin/Cyclophosphamid-Kombination ^a Carmustin Cisplatin Cyclophosphamid $\geq 1\ 500\ \text{mg/m}^2$ Dacarbazin Mechlorethamin Streptozotocin	
Moderat > 30 – 90 %	Alemtuzumab Arsentrioxid Azacitidin Bendamustin Carboplatin Clofarabin Cyclophosphamid $< 1\ 500\ \text{mg/m}^2$ Cytarabin $> 1\ 000\ \text{mg/m}^2$ Daunorubicin Doxorubicin	Epirubicin Idarubicin Ifosfamide Interferon α , $> 10\ \text{Mio IU/m}^2$ Irinotecan Oxaliplatin Romidepsin Temzolomid ^b Thiotepa ^c Trabectedin Tresosulfan

Emetogenes Potenzial	Substanzen	
Gering 10 – 30 %	Aflibercept Asparaginsäure Asparaginsäure, pegyliert Belinostat Blinatumomab Bortezomib Brentuximab Cabazitaxel Carfilzomib Catumaxumab Cetuximab Cytarabin < 1 000 mg/m ² Dactinomycin Decitabin Docetaxel Doxorubicin, liposomalpegyliert Eribulin Etoposid 5-Fluorouracil Gemcitabin	Ibritumomab-Tiuxetan Interferon α , > 1,5 < 10 Mio IU/m ² Ipilimumab Ixabepilon Methotrexat Mitomycin Mitoxantron Nab-Paclitaxel Nelarabin Paclitaxel Panitumumab Pemetrexed Pentostatin Pertuzumab Radium-223 Temsitrolimus Topotecan Trastuzumab-Emtansin Vinflunin
Minimal < 10 %	Bevacizumab Bleomycin Buserelin Busulfan 2-Chlorodeoxyadenosin Cladribin Fludarabin Fulvestrant Goserelin Interferon α , < 1,5 Mio IU/m ² Leuprorelin Nivolumab Obinutuzumab	Ofatumumab Pembrolizumab Pixantron Pralatrexat Ramucirumab Rituximab Siltuximab Trastuzumab Triptorelin Vinblastin Vincristin Vinorelbin
^a Bei PatientInnen mit Brustkrebs. ^b Für die i. v. Gabe von Temozolomid gibt es keine Evidenz. Die Bewertung der Emetogenität basiert auf den Daten zu oralem Temozolomid. ^c Die Bewertung der Emetogenität erfolgte anhand von Studien mit pädiatrischen Patienten.		

Quelle: [7]

Tabelle 3-3: Emetogenes Potenzial oraler Chemotherapeutika

Emetogenes Potenzial	Substanzen	
Hoch > 90 %	Hexamethylmelamin	Procarbazin
Moderat > 30 – 90 %	Bosutinib Ceritinib Crizotinib Cyclophosphamid	Imatinib Lomustin Temzolomid Vinorelbin
Gering 10 – 30 %	Afatinib Alltransretinolsäure Axatinib Capecitabin Dabrafenib Dasatinib Everolimus Estramustin Etoposid Fludarabin Ibrutinib Idelalisib Lapatinib	Lenalidomid Mercaptopurin Nilotinib Olaparib Pazopanib Ponatinib Regorafenib Sunitinib Tegafur Uracil Thalidomid Treoosulfan Vandetanib Vorinostat
Minimal < 10 %	Abarelix Abirateron Anagrelid Anastrozol Busulfan Cabozantinib Chlorambucil Degarelix Enzalutamid Erlotinib Exemestan Flutamid Gefitinib Hydroxyurea	Lenvatinib Letrozol Melphalan Methotrexat Nindetanib Pomalidomid Ruxolitinib Sorafenib Tamoxifen 6-Thioguanin Vemurafenib Vismodegib

Quelle: [7]

Patientenindividuelle Risikofaktoren

Obwohl auch die patientenindividuellen Risikofaktoren im Auftreten des CINV eine wichtige Rolle spielen, ist bei der Festlegung der antiemetischen Prophylaxe die Berücksichtigung dieser Faktoren nicht vorgesehen [7]. Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die patientenindividuellen Risikofaktoren:

Tabelle 3-4: Die patientenindividuellen Risikofaktoren

Faktor	Risiko von Übelkeit und Erbrechen
Geschlecht	Höher bei Frauen
Alter	Höher bei jüngeren Patienten
Reisekrankheit, Schwangerschaftserbrechen	Höher bei Patienten mit dieser Vorbelastung
Vorgeschichte von Übelkeit und Erbrechen	Höher bei Patienten mit Vorbelastung in einer vorherigen Chemotherapie
Alkoholkonsum	Niedriger bei Patienten mit chronischem starkem Alkoholkonsum
Ängstlichkeit	Höher bei ängstlichen Patienten

Quelle: [7]

Folgen und Komplikationen von CINV

Bleibt CINV unbehandelt, kann dies bei wiederholtem Vorkommen über längere Zeit schädigende Auswirkungen auf die Gesundheit der Patienten haben. Die Komplikationen sind metabolischer, mechanischer und nutritiver Art [24]. Die häufigsten Komplikationen des CINV werden in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 3-5: Folgen und Komplikationen von CINV

Art	Komplikation
Ösophagogastral	Boerhaave-Syndrom (Ösophagusruptur) Mallory-Weiss-Läsion (Lazeration des ösophagogastrischen Überganges)
Metabolisch	Metabolische Alkalose Hypokaliämie Hyponatriämie Malnutrition
Therapeutisch	Verunmöglichung peroraler Medikamentenapplikation Verweigerung potenziell kurativer Chemotherapie

Art	Komplikation
Pulmonal	Laryngo- und Bronchospasmus Aspirationspneumonie Bakterielle Pneumonie (vorwiegend Anaerobier) ARDS ^a
Muskulo-skelettal	Myalgien (Muskelkater) Pathologische Frakturen
^a Acute Respiratory Distress Syndrome	

Quelle: [24]

Zielpopulation

Die Zielpopulation besteht aus erwachsenen Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische Chemotherapie (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-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.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Bei ungefähr 70 – 80 % der Patienten, die keine adäquate antiemetische Prophylaxe erhalten, tritt CINV im Zusammenhang mit einer Chemotherapie auf. Zusätzlich können negative Erfahrungen mit diesen Symptomen bei 10 – 45 % aller Patienten zum Auftreten von antizipatorischer Übelkeit und Erbrechen führen, die besonders schwer zu behandeln sind [21].

CINV als schwächende Nebenwirkung von zytotoxischen antineoplastischen Therapien kann zu einer Einschränkung der Lebensqualität, einer erhöhten Morbidität als Folge einer Mangelernährung und einer Verminderung der Einhaltung der Krebs-Behandlung führen [25]. 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 [24; 26].

Diese Symptome haben negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten. Lindley et al. haben den Einfluss auf die Lebensqualität bei 122 Patienten mit unterschiedlich emetogenen Chemotherapien und unterschiedlicher antiemetischer Prophylaxe ausgewertet. Bei 56 % der Patienten trat Emesis (definiert als eine oder mehrere Episoden von Erbrechen und/oder Übelkeit bewertet mit einem Schweregrad von 2,0 cm oder mehr auf einer visuellen Analogskala von 10 cm) auf. Um die Emesis und ihren Einfluss auf die Lebensqualität auszuwerten, wurden drei verschiedene Instrumente jeweils vor der Chemotherapie und 3 Tage nach der Chemotherapie verwendet: ein Patiententagebuch, in dem u. a. die Anzahl der täglich aufgetretenen Episoden von Erbrechen und Würgereiz festgehalten wurde; der Functional Living Index – Cancer (FLIC), ein validiertes Instrument zur Ermittlung der Lebensqualität der Patienten; der Functional Living Index – Emesis (FLIE), ein Instrument, das analog zum FLIC aufgebaut ist, aber spezifisch die Auswirkung von CINV auf physische Aktivitäten, soziale und emotionale Funktionen sowie die Fähigkeit, Mahlzeiten zu genießen, erfasst. Der Score des FLIC (FLIE) wurde durch Addition der Antworten auf die 22 (18) Fragen auf einer 7-Punkte-Skala bestimmt. Der Bereich der möglichen Scores lag somit zwischen 22 (18), wenn alle Fragen mit „1“ beantwortet wurden, und 154 (126), wenn alle Fragen mit „7“ beantwortet wurden. Ein höherer Score korrespondiert mit einer höheren Lebensqualität (geringerer negativer Einfluss auf das Leben das Patienten durch Übelkeit und Erbrechen). Der mittlere FLIC-Score sank bei den Patienten deutlich von 121 vor der Chemotherapie bis auf 110 3 Tage nach der Chemotherapie. Statistische Signifikanz wurde jedoch nur bei den Patienten erreicht, die an Erbrechen litten (Veränderung von 119 auf 101), während der Score bei Patienten ohne

Erbrechen nahezu gleichblieb (Veränderung von 124 auf 122). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch beim FLIE: Der mittlere Score sank von 118 vor der Chemotherapie auf 101 3 Tage nach der Chemotherapie, aber die Abnahme war bei Patienten mit Erbrechen deutlicher (Veränderung von 115 auf 85) im Vergleich zu einem konstanten Score bei Patienten ohne Erbrechen. Chemotherapie und antiemetische Prophylaxe scheinen signifikant zu den beobachteten Veränderungen der Lebensqualität beizutragen. Von den Patienten, die an Chemotherapie-induziertem Erbrechen litten, waren 23 % aufgrund des Erbrechens unfähig zur Arbeit gehen, 22 % konnten aufgrund des Erbrechens kein Essen kochen; 12 % berichteten, dass sie durch das Erbrechen nicht in der Lage waren, sich selbst zu versorgen; 12 % berichteten, dass sie mindestens bei zwei Gelegenheiten nicht imstande waren, aufgrund des Erbrechens verschriebene Medikamente einzunehmen [5].

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 [7]. Insbesondere stellt die Prophylaxe des verzögerten Erbrechens weiterhin eine besondere Herausforderung dar, vor allem bei Patienten unter MEC und HEC [4]. 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 [3].

Um für den deutschen Versorgungskontext spezifische Daten bezüglich des Auftretens von verzögertem CINV zu identifizieren, wurde eine Handsuche durchgeführt. Mit deren Hilfe wurde die Studie von Ihbe-Heffinger et al. (2004) gefunden. In dieser multizentrischen, in Deutschland durchgeführten Studie betrug der Anteil an Patienten, die an verzögertem CINV litten, 60,7 % [27].

Die Schwere von CINV kann sich mit wiederholten Chemotherapie-Zyklen erhöhen, wenn der Schutz vor CINV nicht ausreichend war. Das Versagen der Prophylaxe in Bezug auf verzögertes CINV kann den Schutz vor akutem CINV in nachfolgenden Zyklen beeinträchtigen. Es kann sich ebenfalls möglicherweise antizipatorisches CINV entwickeln, welches die Therapieadhärenz im Hinblick auf die Krebsbehandlung einschränken könnte [28].

Therapieempfehlungen gemäß deutscher Leitlinie

Es ist wichtig, die Strategie der Antiemese bereits vor Beginn der Chemotherapie klar zu definieren, da eine spätere, symptomorientierte Behandlung kaum noch wirksam ist. Als CINV-Prophylaxe empfiehlt evidenzbasiert die aktuelle deutsche S3-Leitlinie für HEC und MEC die nachfolgend beschriebenen Kombinationstherapien [7]:

Tabelle 3-6: Übersicht über die Therapieempfehlungen

Art der Chemotherapie	Akute Phase	Verzögerte Phase
HEC (eintägige Chemotherapie mit Emesis-Risiko > 90 %;	5-HT ₃ -RA + NK-1-RA + Dexamethason	Dexamethason an Tag 2 – 4

Art der Chemotherapie	Akute Phase	Verzögerte Phase
einschließlich Cisplatin und Kombinationen aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid)		Bei Aprepitant als NK-1-RA: an Tag 2 und 3 in einer Dosierung von 80 mg täglich; alle anderen NK-1-RA nur an Tag 1
MEC (Chemotherapie mit Carboplatin ab AUC \geq 4)	5-HT ₃ -RA + Dexamethason + NK-1-RA	Dexamethason an Tag 2 – 4 Bei Aprepitant als NK-1-RA: an Tag 2 und 3 in einer Dosierung von 80 mg täglich; alle anderen NK-1-RA nur an Tag 1
MEC (Chemotherapie mit Emesis-Risiko > 30 – 90 %; Ausnahme: Carboplatin)	5-HT ₃ -RA + Dexamethason	Bei Chemotherapie mit bekanntem emetogenen Potenzial in der verzögerten Phase (Oxaliplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Bendamustin): Dexamethason an Tag 2 und 3 Bei anderen Chemotherapien mit moderatem Emesis-Risiko kann auf antiemetische Prophylaxe an Tag 2 und 3 verzichtet werden
HEC = Highly Emetogenic Chemotherapy (hoch emetogene Chemotherapie); 5-HT ₃ -RA = 5-HT ₃ -Rezeptorantagonist; NK-1-RA = NK-1-Rezeptorantagonist; MEC = Moderately Emetogenic Chemotherapy (moderat emetogene Chemotherapie); AUC = Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)		

Quelle: [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 eines Kombinationsarzneimittels mit Palonosetron).

Wechselwirkungspotenzial der NK-1-Rezeptorantagonisten

Nachfolgend sind für jeden in Deutschland zugelassenen NK-1-RA die Angaben aus den Abschnitten 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ sowie 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in Form von Auszügen aus den jeweils gültigen Fachinformationen aufgeführt. Im Anschluss

daran findet sich eine tabellarische Gegenüberstellung dieser Informationen für alle vier NK-1-RA in Kurzform, an welche sich eine Bewertung der gefundenen Informationen anschließt.

Tabelle 3-7: Übersicht über die Angaben bezüglich Wechselwirkungspotenzial in der Fachinformation – Netupitant/Palonosetron

Abschnitt Fachinformation	Akynzeo® (Netupitant/Palonosetron)
<p>4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p>	<p><u>Serotonin-Syndrom</u></p> <p>Unter der Anwendung von 5-HT₃-Antagonisten allein oder in Kombination mit anderen serotonergen Arzneimitteln (darunter selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI)) liegen Meldungen über ein Serotonin-Syndrom vor. Es empfiehlt sich eine entsprechende Beobachtung der Patienten auf Serotonin-Syndrom-ähnliche Symptome.</p> <p><u>Verlängerung des QT-Intervalls</u></p> <p>Eine Studie mit EKG-Befundung wurde an gesunden erwachsenen männlichen und weiblichen freiwilligen Probanden durchgeführt, die oral angewendetes Netupitant in einer Dosierung von 200 oder 600 mg in Kombination mit oral angewendetem Palonosetron in einer Dosierung von 0,5 bzw. 1,5 mg erhielten. Die Studie zeigte keine klinisch bedeutsamen Wirkungen auf EKG-Parameter: der größte Punktschätzer des Placebo- und Baseline-korrigierten QTc-Intervalls betrug 7,0 ms (einseitige obere 95 %-Konfidenzgrenze 8,8 ms) und wurde 16 Stunden nach Gabe suprathérapeutischer Dosen (600 mg Netupitant und 1,5 mg Palonosetron) beobachtet. Die obere 95 %-Konfidenzgrenze der Punktschätzer des Placebo- und Baseline-korrigierten QTc-Intervalls lag über einen Zeitraum von 2 Tagen nach Gabe des Prüfpräparats zu allen Zeitpunkten durchweg innerhalb von 10 ms.</p> <p>Da Akynzeo jedoch einen 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten enthält, ist Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, welche das QT-Intervall verlängern, bzw. bei Patienten, bei denen das QT-Intervall verlängert ist oder die zur Entwicklung einer Verlängerung des QT-Intervalls neigen. Hiermit ist unter anderem zu rechnen bei Patienten mit eigen- oder familienanamnestisch bekannter Verlängerung des QT-Intervalls, Elektrolytstörungen, dekompensierter (kongestiver) Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien, Überleitungsstörungen sowie bei Patienten, die Antiarrhythmika oder andere Arzneimittel einnehmen, welche zu einer Verlängerung des QT-Intervalls oder zu Elektrolytstörungen führen. Eine Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sollten vor der Anwendung korrigiert werden.</p> <p>Bei Patienten, die gleichzeitig oral mit Wirkstoffen behandelt werden, die vorwiegend durch CYP 3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite aufweisen, wie z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Alfentanil, Diergotamin, Ergotamin, Fentanyl und Chinidin, sollte dieses Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).</p> <p><u>Chemotherapeutika, die CYP 3A4-Substrate sind</u></p> <p>Netupitant ist ein mäßiger CYP 3A4-Inhibitor und kann die Exposition gegenüber Chemotherapeutika erhöhen, die CYP 3A4-Substrate sind, wie z. B. Docetaxel (siehe Abschnitt 4.5). Daher sollten die Patienten daraufhin überwacht werden, ob es unter Chemotherapeutika, die CYP 3A4-Substrate sind, wie z. B. Irinotecan, vermehrt zu toxischen Wirkungen kommt. Zudem kann Netupitant auch die Wirksamkeit von Chemotherapeutika beeinträchtigen, zu deren Aktivierung eine Metabolisierung über CYP 3A4 erforderlich ist.</p>

Abschnitt Fachinformation	Akynzeo® (Netupitant/Palonosetron)
4.5: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen	<p>Wenn Akynzeo gleichzeitig mit einem anderen CYP 3A4-Inhibitor angewendet wird, können erhöhte Netupitant-Plasmakonzentrationen vorliegen. Wenn Akynzeo gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, welche die CYP 3A4-Aktivität induzieren, könnten die Netupitant-Plasmakonzentrationen erniedrigt werden und dies kann zu einer verminderten Wirksamkeit führen. Dieses Arzneimittel kann die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln erhöhen, die über CYP 3A4 metabolisiert werden.</p> <p>Beim Menschen wird Netupitant in erster Linie durch hepatische Metabolisierung eliminiert, welche durch CYP 3A4 vermittelt wird, wobei nur eine marginale renale Ausscheidung erfolgt. In einer Dosierung von 300 mg ist Netupitant beim Menschen ein Substrat und mäßiger Inhibitor von CYP 3A4. Palonosetron wird sowohl durch renale Ausscheidung als auch über Stoffwechselwege aus dem Körper eliminiert, wobei letztere über mehrere CYP-Enzyme vermittelt werden. Palonosetron wird hauptsächlich durch CYP 2D6 metabolisiert, während die Isoenzyme CYP 3A4 und CYP 1A2 nur geringfügig an der Metabolisierung beteiligt sind. Basierend auf <i>In-vitro</i>-Studien werden Cytochrom P450-Isoenzyme von Palonosetron in klinisch relevanten Konzentrationen weder gehemmt noch induziert.</p> <p><u>Wechselwirkung zwischen oral angewendetem Netupitant und oral angewendetem Palonosetron:</u></p> <p>Zwischen oral angewendetem Netupitant und oral angewendetem Palonosetron wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet.</p> <p><u>Wechselwirkung mit CYP 3A4-Substraten:</u></p> <p><i>Dexamethason</i></p> <p>Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 300 mg Netupitant zusammen mit einem Dexamethason-Schema (20 mg an Tag 1, anschließend 8 mg zweimal täglich von Tag 2 bis Tag 4) erhöhte die Exposition gegenüber Dexamethason zeit- und dosisabhängig in signifikantem Umfang. Bei gleichzeitiger Gabe von 300 mg Netupitant vergrößerten sich die AUC₀₋₂₄ (Tag 1), die AUC₂₄₋₃₆ (Tag 2) sowie die AUC₈₄₋₁₀₆ und die AUC_{84-∞} (Tag 4) von Dexamethason um den Faktor 2,4. Das pharmakokinetische Profil von Netupitant war bei kombinierter Anwendung mit Dexamethason unverändert. Daher sollte die orale Dexamethason-Dosis bei gleichzeitiger Anwendung von Akynzeo um etwa 50 % reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p><i>Chemotherapeutika (Docetaxel, Etoposid, Cyclophosphamid)</i></p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Akynzeo war die Exposition gegenüber Docetaxel und Etoposid um 37 % bzw. 21 % erhöht. Für Cyclophosphamid wurde nach gleichzeitiger Gabe von Netupitant keine konsistente Beeinflussung beobachtet.</p> <p><i>Orale Kontrazeptiva</i></p> <p>Bei Anwendung zusammen mit einer oralen Einmalgabe von 60 µg Ethinylestradiol und 300 µg Levonorgestrel hatte Akynzeo keinen nennenswerten Einfluss auf die AUC von Ethinylestradiol und vergrößerte die AUC von Levonorgestrel um den Faktor 1,4; klinische Auswirkungen auf die Wirksamkeit der hormonalen Kontrazeption sind unwahrscheinlich. Relevante Veränderungen der Netupitant- und Palonosetron-Pharmakokinetik wurden nicht beobachtet.</p> <p><i>Erythromycin und Midazolam</i></p>

Abschnitt Fachinformation	Akynzeo® (Netupitant/Palonosetron)
	<p>Die Exposition gegenüber Erythromycin bzw. Midazolam war bei gleichzeitiger Anwendung der jeweiligen Substanz und Netupitant auf das etwa 1,3- bzw. 2,4-Fache erhöht. Diese Wirkungen wurden nicht als klinisch bedeutsam erachtet. Das pharmakokinetische Profil von Netupitant war von der gleichzeitigen Anwendung von Midazolam bzw. Erythromycin unbeeinflusst. Die möglichen Auswirkungen erhöhter Plasmakonzentrationen von Midazolam oder anderen über CYP 3A4 metabolisierten Benzodiazepinen (Alprazolam, Triazolam) sollten berücksichtigt werden, wenn diese Wirkstoffe und Akynzeo gleichzeitig angewendet werden.</p> <p><u>Serotonerge Arzneimittel (z. B. SSRI und SNRI)</u></p> <p>Nach gleichzeitiger Anwendung von 5-HT₃-Antagonisten und anderen serotonergen Arzneimitteln (darunter SSRI und SNRI) liegen Meldungen über ein Serotonin-Syndrom vor (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><u>Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Akynzeo</u></p> <p>Netupitant wird in erster Linie durch CYP 3A4 metabolisiert; daher kann die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, welche die CYP 3A4-Aktivität hemmen oder induzieren, die Plasmakonzentrationen von Netupitant beeinflussen. Bei gleichzeitiger Anwendung starker CYP 3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) ist daher Vorsicht geboten, und die gleichzeitige Anwendung starker CYP 3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin) ist zu vermeiden.</p> <p><u>Einfluss von Ketoconazol und Rifampicin</u></p> <p>Bei Anwendung des CYP 3A4-Inhibitors Ketoconazol zusammen mit Akynzeo nahm die AUC von Netupitant um den Faktor 1,8 und die C_{max} um den Faktor 1,3 im Vergleich zur alleinigen Gabe von Akynzeo zu. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Palonosetron.</p> <p>Bei Anwendung des CYP 3A4-Induktors Rifampicin zusammen mit Akynzeo nahm die AUC von Netupitant um den Faktor 5,2 und die C_{max} um den Faktor 2,6 ab. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Palonosetron. Bei gleichzeitiger Anwendung starker CYP 3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) ist daher Vorsicht geboten, und die gleichzeitige Anwendung starker CYP 3A4-Inhibitoren ist zu vermeiden.</p> <p><u>Weitere Wechselwirkungen</u></p> <p>Es ist unwahrscheinlich, dass Akynzeo mit Arzneimitteln, die P-gp-Substrate sind, in Wechselwirkung tritt. Netupitant ist kein Substrat für P-gp. Nach Gabe von Netupitant an Tag 8 einer 12-tägigen Behandlung mit Digoxin wurden keine Veränderungen der Digoxin-Pharmakokinetik beobachtet.</p> <p>Eine Hemmung des Effluxtransporters BCRP und des Glucuronidierungsisoenzyms UGT2B7 durch Netupitant und dessen Metaboliten ist unwahrscheinlich und ist, wenn es dazu kommen sollte, von geringer klinischer Relevanz.</p> <p>In-vitro-Daten zeigen, dass Netupitant UGT2B7 hemmt; das Ausmaß einer solchen Wirkung unter klinischen Bedingungen ist nicht bekannt. Es wird zur Vorsicht geraten, wenn Netupitant zusammen mit einem oralen Substrat dieses Enzyms (z. B. Zidovudin, Valproinsäure, Morphin) angewendet wird.</p> <p>In-vitro-Daten lassen darauf schließen, dass Netupitant den Effluxtransporter BCRP hemmt. Die klinische Relevanz dieser Wirkung ist nicht bekannt.</p> <p>In-vitro-Daten zeigen, dass Netupitant ein P-gp-Inhibitor ist. In einer an gesunden freiwilligen Probanden durchgeführten Studie hat Netupitant keinen Einfluss auf</p>

Abschnitt Fachinformation	Akynzeo® (Netupitant/Palonosetron)
	die Exposition gegenüber dem P-gp-Substrat Digoxin gezeigt, erhöhte aber dessen C _{max} um den Faktor 1,09 [90 %-KI 0,9 – 1,31]. Es wird nicht ausgeschlossen, dass dieser Effekt bei Krebspatienten ausgeprägter und dann klinisch relevant sein kann, insbesondere bei Vorliegen von Nierenfunktionsstörungen. Daher wird zur Vorsicht geraten, wenn Netupitant mit Digoxin oder mit anderen P-gp-Substraten wie Dagibatran oder Colchicin kombiniert wird.
SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer); SNRI = Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitor (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer); EKG = Elektrokardiogramm; CYP = Cytochrom P450; AUC = Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve); C _{max} = maximale Plasmakonzentration; P-gp = P-Glykoprotein; BCRP = Breast Cancer Resistance Protein; UGT = UDP-Glucuronosyltransferase	

Quelle: [29]

Tabelle 3-8: Übersicht über die Angaben bezüglich Wechselwirkungspotenzial in der Fachinformation – Aprepitant

Abschnitt Fachinformation	Emend® (Aprepitant)
4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung	<p><u>CYP 3A4-Interaktionen</u> EMEND darf nur mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig mit oral verabreichten Wirkstoffen behandelt werden, die hauptsächlich über CYP 3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben wie Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Alfentanil, Mutterkornalkaloid-Derivaten, Fentanyl und Chinidin (siehe Abschnitt 4.5). Darüber hinaus muss eine gleichzeitige Anwendung mit Irinotecan mit besonderer Vorsicht angegangen werden, da diese Kombination zu erhöhter Toxizität führen kann.</p> <p><u>Gleichzeitige Anwendung mit Warfarin (einem CYP 2C9-Substrat)</u> Patienten unter Dauertherapie mit Warfarin müssen während der Therapie mit EMEND und innerhalb von 14 Tagen nach jeder 3-Tages-Therapie mit EMEND hinsichtlich der <i>International Normalized Ratio</i> (INR) engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).</p> <p><u>Gleichzeitige Anwendung mit hormonalen Kontrazeptiva</u> Die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva kann während und bis 28 Tage nach der Anwendung von EMEND vermindert sein. Daher sollten während der Behandlung mit EMEND sowie noch 2 Monate im Anschluss an die letzte EMEND Dosis alternative nicht hormonelle unterstützende Maßnahmen zur Verhütung ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.5).</p>
4.5: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen	<p>Aprepitant (125 mg/80 mg) ist ein Substrat, ein moderater Inhibitor und ein Induktor von CYP 3A4. Darüber hinaus induziert Aprepitant CYP 2C9. Während der Therapie mit EMEND wird CYP 3A4 gehemmt. Nach Beendigung der Therapie verursacht EMEND vorübergehend eine leichte Induktion von CYP 2C9, CYP 3A4 sowie der Glukuronidierung. Eine Wechselwirkung zwischen Aprepitant und dem P-Glykoprotein-Transporter ist, in Anbetracht der fehlenden Wechselwirkung zwischen Aprepitant und Digoxin, nicht anzunehmen.</p> <p><u>Wirkung von Aprepitant auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe</u> <u>CYP 3A4-Hemmung</u></p>

Abschnitt Fachinformation	Emend® (Aprepitant)
	<p>Durch die moderate CYP 3A4-Hemmung kann Aprepitant (125 mg/80 mg) die Plasmakonzentrationen anderer, über CYP 3A4 metabolisierter, gleichzeitig angewendeter Wirkstoffe erhöhen. Die Gesamtexposition oral verabreichter CYP 3A4-Substrate kann während der 3-Tages-Therapie mit EMEND bis etwa zum 3-Fachen ansteigen; bei intravenös verabreichten CYP 3A4-Substraten ist eine geringere Wirkung von Aprepitant auf die Plasmakonzentrationen zu erwarten.</p> <p>EMEND darf nicht gleichzeitig mit Pimozid, Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die CYP 3A4-Hemmung durch Aprepitant könnte zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Wirkstoffe führen und möglicherweise nachfolgende schwerwiegende oder lebensbedrohliche Reaktionen hervorrufen. Bei gleichzeitiger Anwendung von EMEND und oral verabreichten Wirkstoffen, die hauptsächlich über CYP 3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben, wie Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Alfentanil, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl und Chinidin, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><i>Kortikosteroide</i></p> <p>Dexamethason: Die üblichen oralen Dosen von Dexamethason sollten bei einer Kombination mit EMEND im 125-mg/80-mg-Therapieschema um ca. 50 % verringert werden. Die Dexamethasondosen in klinischen Studien zu Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie wurden unter Berücksichtigung der Wechselwirkungen des Wirkstoffs ausgewählt (siehe Abschnitt 4.2). EMEND als Teil eines Therapieschemas in einer Dosis von 125 mg in Kombination mit 20 mg Dexamethason oral an Tag 1 und EMEND in einer Dosis von 80 mg/Tag in Kombination mit 8 mg Dexamethason oral an den Tagen 2 bis 5 führte an den Tagen 1 und 5 zu einer Zunahme der AUC von Dexamethason, einem CYP 3A4-Substrat, um das 2,2-Fache.</p> <p>Methylprednisolon: Bei einer Kombination mit EMEND im 125-mg/80-mg-Therapieschema sollte die übliche intravenös verabreichte Dosis von Methylprednisolon um ca. 25 % und die übliche orale Dosis von Methylprednisolon um ca. 50 % verringert werden. EMEND als Teil eines Therapieschemas in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 und 80 mg/Tag an Tag 2 und 3 führte zu einer Zunahme der AUC von Methylprednisolon, einem CYP 3A4-Substrat, um das 1,3-Fache an Tag 1 und das 2,5-Fache an Tag 3, wenn Methylprednisolon gleichzeitig intravenös in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 und oral in Dosen von 40 mg an Tag 2 und 3 verabreicht wurde.</p> <p>Bei Dauertherapie mit Methylprednisolon kann zu späteren Zeitpunkten innerhalb der 2 Wochen nach Beginn der Einnahme von EMEND aufgrund der induzierenden Wirkung von Aprepitant auf CYP 3A4 die AUC von Methylprednisolon verringert werden. Dieser Effekt kann bei oral verabreichtem Methylprednisolon ausgeprägter sein.</p> <p><i>Chemotherapeutika</i></p> <p>In pharmakokinetischen Studien hatte EMEND, im Therapieschema mit 125 mg an Tag 1 und 80 mg/Tag an den Tagen 2 und 3 verabreicht, keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von an Tag 1 intravenös verabreichtem Docetaxel oder von an Tag 1 oder Tag 8 intravenös verabreichtem Vinorelbine. Da die Wirkung von EMEND auf die Pharmakokinetik oral verabreichter CYP 3A4-Substrate größer ist als auf die intravenös verabreichten CYP 3A4-Substrate, kann eine Interaktion mit oral verabreichten Chemotherapeutika, die überwiegend oder teilweise über CYP 3A4 metabolisiert werden (z. B. Etoposid, Vinorelbine), nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die ganz oder teilweise über CYP 3A4 metabolisierte Arzneimittel erhalten, wird zur Vorsicht geraten und eine zusätzliche Überwachung kann angebracht sein (siehe Abschnitt 4.4). Nach Markteinführung</p>

Abschnitt Fachinformation	Emend® (Aprepitant)
	<p>wurden Fälle von Neurotoxizität, einer potenziellen Nebenwirkung von Ifosfamid, nach gleichzeitiger Verabreichung von Aprepitant und Ifosfamid berichtet.</p> <p><i>Immunsuppressiva</i></p> <p>Während des 3-Tages-CINV-Therapieschemas wird ein vorübergehend moderater Anstieg gefolgt von einem leichten Abfall der Exposition von Immunsuppressiva, die über CYP 3A4 (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Everolimus und Sirolimus) metabolisiert werden, erwartet. In Anbetracht der kurzen Dauer des 3-Tages-Therapieschemas und den zeitabhängig begrenzten Änderungen der Exposition wird eine Dosisreduktion der Immunsuppressiva während der 3 Tage gemeinsamen Verabreichens mit EMEND nicht empfohlen.</p> <p><i>Midazolam</i></p> <p>Die möglichen Auswirkungen erhöhter Plasmakonzentrationen von Midazolam oder anderen über CYP 3A4 metabolisierten Benzodiazepinen (Alprazolam, Triazolam) sind bei gleichzeitiger Anwendung von EMEND (125 mg/80 mg) mit diesen Arzneimitteln zu berücksichtigen.</p> <p>EMEND vergrößerte die AUC von Midazolam, einem sensitiven CYP 3A4-Substrat, um das 2,3-Fache an Tag 1 und das 3,3-Fache an Tag 5, wenn Midazolam in einer oralen Einzeldosis von je 2 mg an Tag 1 und 5 im Rahmen eines Therapieschemas mit EMEND in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 und 80 mg/Tag an den Tagen 2 – 5 verabreicht wurde.</p> <p>In einer anderen Studie mit intravenöser Anwendung von Midazolam wurde EMEND in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 und 80 mg/Tag an Tag 2 und 3 verabreicht und 2 mg Midazolam wurden intravenös vor der 3-Tages-Therapie sowie an den Tagen 4, 8 und 15 verabreicht. EMEND vergrößerte die AUC von Midazolam um 25 % an Tag 4 und verringerte die AUC von Midazolam um 19 % an Tag 8 und um 4 % an Tag 15. Diese Wirkungen wurden nicht als klinisch relevant betrachtet.</p> <p>In einer dritten Studie mit intravenöser und oraler Anwendung von Midazolam wurde EMEND in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 und 80 mg/Tag an den Tagen 2 und 3 verabreicht, zusammen mit Ondansetron in einer Dosis von 32 mg an Tag 1 und mit Dexamethason in einer Dosis von 12 mg an Tag 1 und 8 mg an den Tagen 2 – 4. Diese Kombination (d. h. EMEND, Ondansetron und Dexamethason) verringerte die AUC von oralem Midazolam um 16 % an Tag 6, um 9 % an Tag 8, um 7 % an Tag 15 und um 17 % an Tag 22. Diese Wirkungen wurden nicht als klinisch relevant erachtet.</p> <p>Eine weitere Studie wurde mit intravenös verabreichtem Midazolam und EMEND abgeschlossen: Eine Stunde nach oraler Gabe einer 125-mg-Einzeldosis EMEND wurden 2 mg Midazolam intravenös verabreicht. Die Plasma-AUC von Midazolam wurde 1,5fach erhöht. Dieser Effekt wurde als nicht klinisch relevant erachtet.</p> <p><i>Induktion</i></p> <p>Aprepitant kann als leichter Induktor von CYP 2C9, CYP 3A4 und der Glukuronidierung für zwei Wochen nach Therapiebeginn die Plasmakonzentrationen der Substrate, die über diese Stoffwechselwege eliminiert werden, verringern. Dieser Effekt ist möglicherweise erst nach Ende der 3-tägigen Therapie mit EMEND bemerkbar. Bei CYP 2C9- und CYP 3A4-Substraten ist die Induktion vorübergehend. Sie erreicht ihren maximalen Effekt 3 – 5 Tage nach Ende der 3-Tages-Therapie mit EMEND. Der Effekt hält einige Tage an, nimmt danach langsam ab und ist 2 Wochen nach Ende der EMEND Therapie klinisch unbedeutend. Eine leichte Induktion der Glukuronidierung wird nach 7-tägiger Einnahme von 80 mg Aprepitant oral ebenfalls beobachtet. Hinsichtlich der Wirkungen auf CYP 2C8 und CYP 2C19 sind keine Daten vorhanden. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Warfarin, Acenocoumarol, Tolbutamid, Phenytoin oder</p>

Abschnitt Fachinformation	Emend® (Aprepitant)
	<p>andere Wirkstoffe, die bekanntermaßen über CYP 2C9 metabolisiert werden, in diesem Zeitraum angewendet werden.</p> <p><i>Warfarin</i></p> <p>Bei Patienten unter Dauertherapie mit Warfarin muss während der Therapie mit EMEND und innerhalb 2 Wochen nach jeder 3-Tages-Therapie mit EMEND bei Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie die Prothrombinzeit (INR) engmaschige überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn gesunde Probanden, die unter Dauertherapie mit Warfarin stabil eingestellt waren, eine Einzeldosis EMEND von 125 mg an Tag 1 und von 80 mg/Tag an den Tagen 2 und 3 erhielten, wurde an Tag 3 keine Wirkung von EMEND auf die AUC von R(+)- oder S(-)-Warfarin festgestellt, jedoch nahm die Minimalkonzentration von S(-)-Warfarin (einem CYP 2C9-Substrat) 5 Tage nach Beendigung der Behandlung mit EMEND um 34 % ab, begleitet von einer Verringerung der INR um 14 %.</p> <p><i>Tolbutamid</i></p> <p>EMEND, in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 und 80 mg/Tag an den Tagen 2 und 3 gegeben, verkleinerte die AUC von Tolbutamid (einem CYP 2C9-Substrat) um 23 % an Tag 4, um 28 % an Tag 8 und um 15 % an Tag 15, wenn vor der 3-Tages-Therapie mit EMEND und an den Tagen 4, 8 und 15 eine Einzeldosis von 500 mg Tolbutamid oral verabreicht wurde.</p> <p><i>Hormonale Kontrazeptiva</i></p> <p>Die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva kann während und bis 28 Tage nach einer Therapie mit EMEND vermindert sein. Alternative nicht hormonelle unterstützende Maßnahmen zur Verhütung sollten während der Behandlung mit EMEND und während der 2 Monate nach der letzten Dosis EMEND ergriffen werden.</p> <p>In einer klinischen Studie wurde an den Tagen 1 bis 21 je eine Einzeldosis eines aus Ethinylestradiol und Norethindron bestehenden oralen Kontrazeptivums zusammen mit EMEND, in einem Therapieschema mit 125 mg an Tag 8 und 80 mg/Tag an den Tagen 9 und 10 sowie Ondansetron 32 mg intravenös an Tag 8 und Dexamethason oral 12 mg an Tag 8 und 8 mg/Tag an den Tagen 9, 10 und 11, verabreicht. In dieser Studie sanken an den Tagen 9 bis 21 die Ethinylestradiol-Minimalkonzentrationen um 64 % und die Norethindron-Minimalkonzentrationen um 60 %.</p> <p><i>5-HT₃-Antagonisten</i></p> <p>In klinischen Interaktionsstudien hatte Aprepitant keine klinisch relevanten Effekte auf die Pharmakokinetik von Ondansetron, Granisetron oder Hydrodolasetron (aktiver Metabolit von Dolasetron).</p> <p><u>Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Aprepitant</u></p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von EMEND mit Wirkstoffen, die die CYP 3A4-Aktivität inhibieren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Proteaseinhibitoren), sollte man Vorsicht walten lassen, da durch die Kombination um das Mehrfache erhöhte Plasmakonzentrationen von Aprepitant zu erwarten sind (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Eine gleichzeitige Anwendung von EMEND mit Wirkstoffen, die die CYP 3A4-Aktivität stark induzieren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital), sollte vermieden werden, da die Kombination zu erniedrigten Plasmakonzentrationen von Aprepitant führt und damit möglicherweise zu einer verminderten Wirksamkeit von EMEND. Eine gleichzeitige Einnahme von EMEND mit pflanzlichen Präparaten, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) enthalten, wird nicht empfohlen.</p>

Abschnitt Fachinformation	Emend® (Aprepitant)
	<p><i>Ketoconazol</i></p> <p>Die Anwendung einer 125-mg-Einzeldosis von Aprepitant an Tag 5 eines 10-tägigen Therapieschemas mit 400 mg Ketoconazol pro Tag (ein starker CYP 3A4-Inhibitor) vergrößerte die AUC von Aprepitant um das ca. 5-Fache und verlängerte die mittlere terminale Halbwertszeit von Aprepitant um das ca. 3-Fache.</p> <p><i>Rifampicin</i></p> <p>Die Anwendung einer 375-mg-Einzeldosis von Aprepitant an Tag 9 eines 14-tägigen Therapieschemas von 600 mg Rifampicin pro Tag (ein starker CYP 3A4-Induktor) verkleinerte die AUC von Aprepitant um 91 % und verkürzte die mittlere terminale Halbwertszeit um 68 %.</p>
<p>CYP = Cytochrom P450; INR = International Normalized Ratio; AUC = Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve); CINV = Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen)</p>	

Quelle: [30]

Tabelle 3-9: Übersicht über die Angaben bezüglich Wechselwirkungspotenzial in der Fachinformation – Fosaprepitant

Abschnitt Fachinformation	Ivemend® (Fosaprepitant)
<p>4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p>	<p><u>CYP 3A4-Wechselwirkungen</u></p> <p>IVEMEND darf nur mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig mit Wirkstoffen behandelt werden, die hauptsächlich über CYP 3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben, wie Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Alfentanil, Mutterkornalkaloid-Derivate, Fentanyl und Chinidin (siehe Abschnitt 4.5). Darüber hinaus muss eine gleichzeitige Anwendung mit Irinotecan mit besonderer Vorsicht angegangen werden, da diese Kombination zu erhöhter Toxizität führen kann.</p> <p><u>Gleichzeitige Anwendung mit Warfarin (CYP 2C9-Substrat)</u></p> <p>Patienten unter Dauertherapie mit Warfarin müssen während der 14 Tage nach der Therapie mit Fosaprepitant hinsichtlich der „<i>International Normalized Ratio</i>“ (INR) engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).</p> <p><u>Gleichzeitige Anwendung mit hormonalen Kontrazeptiva</u></p> <p>Die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva kann während und bis 28 Tage nach der Anwendung von Fosaprepitant vermindert sein. Daher sollten während der Behandlung mit Fosaprepitant sowie noch 2 Monate nach der Anwendung von Fosaprepitant alternative nicht hormonale unterstützende Maßnahmen zur Verhütung ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.5).</p>
<p>4.5: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p>	<p>Fosaprepitant wird bei intravenöser Anwendung rasch zu Aprepitant umgewandelt. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln nach Anwendung von Fosaprepitant treten vermutlich mit den Wirkstoffen auf, die auch mit Aprepitant zum Einnehmen interagieren. Folgende Informationen stammen von Studien mit Aprepitant zum Einnehmen und Studien mit intravenösem Fosaprepitant und Dexamethason, Midazolam oder Diltiazem.</p> <p>Fosaprepitant 150 mg ist, als Einzeldosis gegeben, ein schwacher Inhibitor von CYP 3A4. Fosaprepitant scheint nicht mit dem P-Glykoproteintransporter zu interagieren, wie durch das Fehlen einer Wechselwirkung von Aprepitant zum</p>

Abschnitt Fachinformation	Ivemend® (Fosaprepitant)
	<p>Einnehmen mit Digoxin gezeigt wurde. Es wird angenommen, dass Fosaprepitant eine geringere oder keine größere Induktion von CYP 2C9, CYP 3A4 und der Glukuronidierung verursacht als die bei einer Gabe von Aprepitant zum Einnehmen verursachte Induktion. Daten hinsichtlich der Wirkung auf CYP 2C8 und CYP 2C19 stehen aus.</p> <p><u>Wirkung von Fosaprepitant auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe</u></p> <p><u>CYP 3A4-Hemmung</u></p> <p>Durch die moderate CYP 3A4-Hemmung kann die Fosaprepitant-150-mg-Einzeldosis die Plasmakonzentrationen anderer, über CYP 3A4 metabolisierter, gleichzeitig angewandeter Wirkstoffe vorübergehend erhöhen. Die Gesamtexposition angewandeter CYP 3A4-Substrate kann bis zum 2-Fachen an den Tagen 1 und 2 nach gleichzeitiger Anwendung mit einer Einzeldosis Fosaprepitant 150 mg ansteigen. Fosaprepitant darf nicht gleichzeitig mit Pimozid, Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid angewendet werden. Die CYP 3A4-Hemmung durch Fosaprepitant könnte zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Wirkstoffe führen und möglicherweise nachfolgende schwerwiegende oder lebensbedrohliche Reaktionen hervorrufen (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Fosaprepitant und Wirkstoffen, die hauptsächlich über CYP 3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben, wie Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Alfentanil, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl und Chinidin, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><u>Kortikosteroide</u></p> <p>Dexamethason: Die oralen Dosen von Dexamethason an den Tagen 1 und 2 sollten bei einer Kombination mit Fosaprepitant 150 mg an Tag 1 um ca. 50 % verringert werden, um eine Dexamethason-Exposition, die der ohne zusätzliche Gabe von Fosaprepitant 150 mg entspricht, zu erreichen. Fosaprepitant 150 mg, intravenös als Einzeldosis an Tag 1 gegeben, erhöhte die AUC_{0-24Std.} von Dexamethason, einem CYP 3A4-Substrat, um 100 % an Tag 1, um 86 % an Tag 2 und um 18 % an Tag 3, wenn Dexamethason gleichzeitig als orale 8-mg-Einzeldosis an den Tagen 1, 2 und 3 gegeben wurde.</p> <p><u>Chemotherapeutika</u></p> <p>Wechselwirkungsstudien mit Fosaprepitant 150 mg und Chemotherapeutika wurden nicht durchgeführt; jedoch werden bei IVEMEND 150 mg – basierend auf Studien mit Aprepitant zum Einnehmen und Docetaxel und Vinorelbin – keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit intravenös verabreichtem Docetaxel und Vinorelbin erwartet.</p> <p>Eine Interaktion mit oral gegebenen Chemotherapeutika, die überwiegend oder teilweise über CYP 3A4 metabolisiert werden (z. B. Etoposid, Vinorelbin), kann nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die ganz oder teilweise über CYP 3A4 metabolisierte Arzneimittel erhalten, wird zur Vorsicht geraten und eine zusätzliche Überwachung kann angebracht sein (siehe Abschnitt 4.4). Nach Markteinführung wurden Fälle von Neurotoxizität, einer potenziellen Nebenwirkung von Ifosfamid, nach gleichzeitiger Verabreichung von Aprepitant und Ifosfamid berichtet.</p> <p><u>Immunsuppressiva</u></p> <p>Nach einer Einzeldosis von 150 mg Fosaprepitant wird ein vorübergehend moderater Anstieg für 2 Tage, gefolgt von einem leichten Abfall der Exposition von Immunsuppressiva, die über CYP 3A4 (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Everolimus und Sirolimus) metabolisiert werden, erwartet. In Anbetracht der kurzen Dauer der erhöhten Exposition wird eine Dosisreduktion des</p>

Abschnitt Fachinformation	Ivemend® (Fosaprepitant)
	<p>Immunsuppressivums – basierend auf einer Überwachung der therapeutischen Dosierung – am Tag der Anwendung von IVMEND sowie am darauf folgenden Tag nicht empfohlen.</p> <p><i>Midazolam</i></p> <p>Fosaprepitant 150 mg, als intravenöse Einzelgabe an Tag 1 gegeben, erhöhte die $AUC_{0-\infty}$ von Midazolam um 77 % an Tag 1 und hatte keine Wirkung an Tag 4, wenn Midazolam als orale Einzeldosis von 2 mg an den Tagen 1 und 4 gegeben wurde. Fosaprepitant 150 mg als Einzeldosis an Tag 1 ist ein schwacher CYP 3A4-Inhibitor, ohne Hinweis auf Inhibition oder Induktion von CYP 3A4 an Tag 4.</p> <p>Die möglichen Auswirkungen erhöhter Plasmakonzentrationen von Midazolam oder anderen über CYP 3A4 metabolisierten Benzodiazepinen (Alprazolam, Triazolam) ist bei gleichzeitiger Anwendung mit IVMEND zu berücksichtigen.</p> <p><i>Diltiazem</i></p> <p>Wechselwirkungsstudien mit Fosaprepitant 150 mg und Diltiazem wurden nicht durchgeführt; jedoch kann folgende Studie mit 100 mg Fosaprepitant bei der Anwendung von IVMEND 150 mg mit Diltiazem herangezogen werden.</p> <p>Bei Patienten mit geringem oder mäßigem Bluthochdruck führte die 15-minütige Infusion von 100 mg Fosaprepitant in Kombination mit 120 mg Diltiazem dreimal täglich zu einer Zunahme der AUC um das 1,4-Fache und einem leichten, aber klinisch bedeutsamen Blutdruckabfall, aber nicht zu einer klinisch bedeutsamen Änderung der Herzfrequenz oder des PR-Intervalls.</p> <p><i>Induktion</i></p> <p>Die Fosaprepitant-150-mg-Einzeldosis in der Midazolam-Wechselwirkungsstudie induzierte nicht CYP 3A4 an den Tagen 1 und 4. Es wird erwartet, dass IVMEND weniger oder keine größere Induktion von CYP 2C9, CYP 3A4 und der Glukuronidierung verursacht, als die bei der Anwendung des 3-Tages-Therapieschemas mit Aprepitant zum Einnehmen verursachte, bei der eine vorübergehende Induktion mit einer maximalen Wirkung 6 – 8 Tage nach der ersten Aprepitantdosis beobachtet wurde. Das 3-Tages-Therapieschema mit Aprepitant zum Einnehmen verursachte eine ca. 30 – 35%ige Reduktion der AUC von CYP 2C9-Substraten und eine bis zu 64%ige Abnahme der Ethinylestradiol-Minimalkonzentrationen.</p> <p>Hinsichtlich der Wirkungen auf CYP 2C8 und CYP 2C19 sind keine Daten vorhanden. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Warfarin, Acenocoumarol, Tolbutamid, Phenytoin oder andere Wirkstoffe, die bekanntermaßen über CYP 2C9 metabolisiert werden, zusammen mit IVMEND angewendet werden.</p> <p><i>Warfarin</i></p> <p>Bei Patienten unter Dauertherapie mit Warfarin muss während und innerhalb von 14 Tagen nach der Therapie mit IVMEND zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie die Prothrombinzeit (INR) engmaschige überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><i>Hormonale Kontrazeptiva</i></p> <p>Die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva kann während und bis 28 Tage nach der Anwendung von Fosaprepitant vermindert sein. Alternative nicht hormonale unterstützende Maßnahmen zur Verhütung sollten während der Behandlung mit Fosaprepitant und während der 2 Monate nach der letzten Dosis von Aprepitant ergriffen werden.</p> <p><i>5-HT₃-Antagonisten</i></p> <p>Wechselwirkungsstudien mit Fosaprepitant 150 mg und 5-HT₃-Antagonisten wurden nicht durchgeführt, jedoch wurden in klinischen Interaktionsstudien mit oralem Aprepitant keine klinisch relevanten Effekte auf die Pharmakokinetik von</p>

Abschnitt Fachinformation	Ivemend® (Fosaprepitant)
	<p>Ondansetron, Granisetron oder Hydrodolasetron (der aktive Metabolit von Dolasetron) beobachtet. Daher gibt es keinen Nachweis von Wechselwirkungen mit IVEMEND 150 mg und 5-HT₃-Antagonisten.</p> <p><u>Wirkungen anderer Wirkstoffe auf die Pharmakokinetik von Aprepitant nach der Anwendung von Fosaprepitant 150 mg</u></p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Fosaprepitant mit Wirkstoffen, die die CYP 3A4-Aktivität inhibieren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon sowie Proteaseinhibitoren), sollte man Vorsicht walten lassen, da durch die Kombination mehrfach erhöhte Plasmakonzentrationen von Aprepitant zu erwarten sind (siehe Abschnitt 4.4). Ketoconazol verlängerte die terminale Halbwertszeit von Aprepitant zum Einnehmen ca. 3fach.</p> <p>Eine gleichzeitige Anwendung von Fosaprepitant mit Wirkstoffen, die die CYP 3A4-Aktivität stark induzieren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital), sollte vermieden werden, da die Kombination zu erniedrigten Plasmakonzentrationen von Aprepitant und damit möglicherweise zu einer verminderten Wirksamkeit von Aprepitant führen kann. Eine gleichzeitige Einnahme von Fosaprepitant mit pflanzlichen Präparaten, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) enthalten, wird nicht empfohlen. Rifampicin verkürzt die mittlere terminale Halbwertszeit von Aprepitant zum Einnehmen um 68 %.</p> <p><i>Diltiazem</i></p> <p>Wechselwirkungsstudien mit Fosaprepitant 150 mg und Diltiazem wurden nicht durchgeführt; jedoch kann folgende Studie mit 100 mg Fosaprepitant als Vergleichsbasis für die Anwendung von IVEMEND 150 mg mit Diltiazem herangezogen werden. Infusion von 100 mg Fosaprepitant über 15 Minuten mit Diltiazem 120 mg 3-mal pro Tag verursachte eine 1,5fache Erhöhung der AUC von Aprepitant. Diese Wirkung wurde als klinisch nicht relevant erachtet.</p>
CYP = Cytochrom P450; INR = International Normalized Ratio; AUC = Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)	

Quelle: [31]

Tabelle 3-10: Übersicht über die Angaben bezüglich Wechselwirkungspotenzial in der Fachinformation – Rolapitant

Abschnitt Fachinformation	Varuby® (Rolapitant)
4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung	<p>Der Einsatz von Varuby wird bei Patienten, die dauerhaft starke (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Enzalutamid, Phenytoin) oder moderate (z. B. Efavirenz, Rifabutin) Enzyminduktoren einnehmen, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).</p> <p>Bei gleichzeitiger Einnahme eines weiteren NK-1-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Aprepitant und eine Kombination von Netupitant und Palonosetronhydrochlorid) ist die Wirksamkeit und Sicherheit von Rolapitant nicht erwiesen; sie wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).</p>
4.5: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen	<p><u>Wirkung von Varuby auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe</u></p> <p><i>Substrate von CYP2D6</i></p> <p>Rolapitant ist ein moderater CYP2D6-Inhibitor. Erhöhte Plasmakonzentrationen von CYP2D6-Substraten können möglicherweise zu Nebenwirkungen führen. 7 Tage nach einer oralen Einzeldosis von Rolapitant wurde ein</p>

Abschnitt Fachinformation	Varuby® (Rolapitant)
	<p>Konzentrationsanstieg von Dextromethorphan, einem CYP2D6-Substrat, auf das 3-Fache beobachtet; dieser Anstieg könnte auch noch länger andauern.</p> <p>Daher ist bei Kombination von Rolapitant mit Arzneimitteln, die von CYP2D6 verstoffwechselt werden, Vorsicht geboten, vor allem bei solchen mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Propafenon, Tamoxifen, Metoprolol bei Herzinsuffizienz, Thioridazin, Pimozid).</p> <p><i>Substrate von BCRP</i></p> <p>Rolapitant ist ein Inhibitor des <i>Breast-Cancer-Resistance Proteins</i> (BCRP). Erhöhte Plasmakonzentrationen von BCRP-Substraten (z. B. Methotrexat, Irinotecan, Topotecan, Mitoxantron, Rosuvastatin, Sulfasalazin, Doxorubicin, Bendamustin) können möglicherweise zu Nebenwirkungen führen. Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 180 mg Rolapitant und Sulfasalazin, einem BCRP-Substrat, führte zu einer etwa verdoppelten C_{max} und AUC von Sulfasalazin. Ist die Kombination nicht zu vermeiden, müssen eine klinische Überwachung im Hinblick auf Nebenwirkungen unter der kombinierten Gabe und Arzneimittelspiegelbestimmungen erfolgen. Bei Rosuvastatin muss die geringstmögliche wirksame Dosis eingesetzt werden.</p> <p><i>Substrate von P-gp</i></p> <p>Rolapitant ist ein Inhibitor des P-Glycoproteins (P-gp). Für Digoxin, ein P-gp-Substrate, wurde bei gleichzeitiger Gabe einer Einzeldosis von 180 mg Rolapitant ein Anstieg der C_{max} um 70 % und der AUC um 30 % beobachtet. Daher werden die klinische Überwachung im Hinblick auf Nebenwirkungen und wenn möglich eine Medikamentenspiegelbestimmung empfohlen, wenn Rolapitant mit Digoxin oder mit sonstigen P-gp-Substraten gegeben wird (z. B. Dabigatran oder Colchicin). Das gilt insbesondere bei Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion</p> <p><i>Substrate von OATP1B1 und -1B3</i></p> <p><i>In-vitro</i>-Studien lassen vermuten, dass Rolapitant OATP1B1 in klinisch relevanten Konzentrationen nicht hemmt, während unbekannt ist, ob OATP1B3 gehemmt wird. Daher ist bei der Kombination von Rolapitant mit einem OATP1B3-Substrat (z. B. Statine, Bosentan, Fexofenadin) Vorsicht geboten.</p> <p><i>Substrate von CYP3A4</i></p> <p><i>In vivo</i> ist keine inhibitorische oder induzierende Wirkung von Rolapitant auf CYP3A4 zu erwarten. Eine Einzeldosis von 180 mg Rolapitant zeigte keinen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Midazolam im Vergleich zur alleinigen Gabe von 3 mg Midazolam oral an Tag 1, Tag 8 und Tag 11.</p> <p><i>Ondansetron</i></p> <p>Eine Einzeldosis von 180 mg Rolapitant hatte bei gemeinsamer Gabe am gleichen Tag keine relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik von intravenös gegebenem Ondansetron.</p> <p><i>Dexamethason</i></p> <p>Bei Gabe einer Einzeldosis von 180 mg Rolapitant an Tag 1 hatte Rolapitant keine relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik von an den Tagen 1 bis 3 oral gegebenem Dexamethason.</p> <p><i>Weitere CYP-Enzyme</i></p> <p>Bei gleichzeitiger Gabe mit einer Einzeldosis von 180 mg Rolapitant an Tag 1 und ohne Rolapitant an Tag 8 sind mit den folgenden Arzneimitteln keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten: Repaglinid 0,25 mg (ein CYP2C8-Substrat), Efavirenz 600 mg (ein CYP2B6-Substrat), Tolbutamid 500 mg (ein CYP2C9-Substrat) und Omeprazol 40 mg (ein CYP2C19-Substrat).</p> <p>Die mögliche Rolle von Rolapitant als CYP1A2-Inhibitor ist derzeit unklar.</p>

Abschnitt Fachinformation	Varuby® (Rolapitant)
	<p><u>Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Varuby</u></p> <p><i>Enzyminduktoren</i></p> <p>Die gleichzeitige Verabreichung von Rifampicin, einem starken Enzyminduktor, führte zu einer deutlich verminderten systemischen Exposition gegenüber Rolapitant und seinem aktiven Metaboliten. Bei Gabe von 600 mg Rifampicin einmal täglich über 7 Tage vor und 7 Tage nach einer Einzeldosis von 180 mg Rolapitant war im Vergleich zur alleinigen Gabe von Rolapitant die mittlere AUC um 87 % vermindert und die seines aktiven Metaboliten um 89 %. Bei Patienten, bei denen die dauerhafte Behandlung mit starken Enzyminduktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Enzalutamid, Phenytoin) notwendig ist, wird die Gabe von Varuby nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Der Einfluss von moderaten Enzyminduktoren (z. B. Efavirenz, Rifabutin) ist nicht gesichert; daher wird der Einsatz von Rolapitant bei Patienten, die bereits einen moderaten Induktor erhalten, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Wegen seiner starken enzyminduzierenden Wirkung ist die Gabe von Johanniskraut in Kombination mit Rolapitant kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p><i>Inhibitoren von CYP3A4</i></p> <p>Bei Gabe von Ketoconazol, einem starken Inhibitor von CYP3A4, mit Rolapitant wurden keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Rolapitant beobachtet. Die gleichzeitige Verabreichung von 400 mg Ketoconazol einmal täglich über 21 Tage nach einer Einzeldosis von 90 mg Rolapitant zeigte keinen wesentlichen Effekt auf die C_{max} von Rolapitant, während die AUC um 21 % anstieg. Dieser Effekt ist klinisch vermutlich nicht von Bedeutung.</p> <p><u>Sonstige Wechselwirkungen</u></p> <p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Rolapitant bei gleichzeitiger Gabe von anderen NK-1-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Aprepitant und eine Kombination aus Netupitant und Palonosetronhydrochlorid) ist nicht erwiesen und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>CYP = Cytochrom P450; BCRP = Breast Cancer Resistance Protein; C_{max} = maximale Plasmakonzentration; AUC = Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve); P-gp = P-Glykoprotein; OATP = Organic Anion-Transporting Polypeptide</p>	

Quelle: [32]

Tabelle 3-11: Kurzzusammenfassung der Informationen aus den Fachinformationen der in Deutschland zugelassenen NK-1-Rezeptorantagonisten

Angabe bezüglich potenzieller Wechselwirkungen	Akynzeo® (Netupitant/ Palonosetron)	Emend® (Aprepitant)	Ivemend® (Fosaprepi- tant)	Varuby® (Rolapitant)
Einfluss auf Enzyme, Transportproteine etc.				
Einfluss auf Enzyme/Metabolisierung	CYP 3A4: mäßiger Inhibitor und Substrat P-gp: Inhibitor BCRP: Inhibitor	CYP 3A4: Substrat, moderater Inhibitor (während Therapie) und leichter Induktor (vorüberge-	CYP 3A4: schwacher Inhibitor Annahme, dass Fosaprepitant geringere oder keine größere	CYP 2D6: moderater Inhibitor BCRP: Inhibitor P-gp: Inhibitor

Angabe bezüglich potenzieller Wechselwirkungen	Akynzeo® (Netupitant/ Palonosetron)	Emend® (Aprepitant)	Ivemend® (Fosaprepitant)	Varuby® (Rolapitant)
		hend nach Therapie) CYP 2C9: leichter Induktor (vorübergehend nach Therapie) Glukuronidierung: leichte Induktion (vorübergehend nach Therapie)	Induktion von CYP 2C9, CYP 3A4 oder der Glukuronidierung verursacht als Aprepitant	
Wirkung der Arzneimittel auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe				
CYP 3A4-Substrate	Erhöhung der Plasmakonzentrationen			Kein inhibierender oder induzierender Effekt
CYP 3A4-Substrate mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Alfentanil, Diergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Chinidin)	Vorsichtige Anwendung in Kombination			Kein inhibierender oder induzierender Effekt
Chemotherapeutika, die CYP 3A4-Substrate sind (z. B. Docetaxel, Irinotecan, Etoposid, Cyclophosphamid, Vinorelbin, Ifosfamid)	Kann Exposition den Substraten ggü. erhöhen Überwachung im Hinblick auf vermehrte Toxizität	Es wird zur Vorsicht geraten, zusätzliche Überwachung kann angebracht sein Besondere Vorsicht bei Kombination mit Irinotecan Nach Markteinführung: Fälle von Neurotoxizität bei Kombination mit Ifosfamid		Kein inhibierender oder induzierender Effekt
Chemotherapeutika, die über CYP 3A4 aktiviert werden	Beeinträchtigung der Wirksamkeit möglich	---	---	Kein inhibierender oder induzierender Effekt
Kortikosteroide	Dexamethason: Reduktion oraler Dosen um ca. 50 %	Dexamethason: Reduktion oraler Dosen um ca. 50 % Methylprednisolon: Reduktion intravenöser Dosen um ca. 25 %, oraler Dosen um ca. 50 %	Dexamethason: Reduktion oraler Dosen um ca. 50 %	Keine signifikanten Effekte bei oraler Gabe
Orale hormonale Kontrazeptiva	Klinische Auswirkungen auf Wirksamkeit	Wirksamkeit kann während und 28 Tage nach Therapie vermindert sein; Verwendung alternativer nicht-hormoneller Maßnahmen		---

Angabe bezüglich potenzieller Wechselwirkungen	Akynzeo® (Netupitant/ Palonosetron)	Emend® (Aprepitant)	Ivemend® (Fosaprepi- tant)	Varuby® (Rolapitant)
	unwahrscheinlich	men während Therapie und 2 Monate danach		
Gleichzeitige Anwendung von Pimozid, Terfenadin, Astemizol, Cisaprid	---	Kontraindiziert		Kein inhibierender oder induzierender Effekt
Benzodiazepine, die CYP 3A4-Substrate sind (z. B. Midazolam, Alprazolam, Triazolam)	Berücksichtigung möglicher Auswirkungen erhöhter Plasmakonzentrationen			Kein inhibierender oder induzierender Effekt
P-gp-Substrate (z. B. Digoxin, Dagibatran, Colchicin)	Vorsicht bei Kombination	Keine Wechselwirkung anzunehmen		Überwachung im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse empfohlen, insbesondere bei Einschränkung der Nierenfunktion
UGT2B7-Substrate (z. B. Zidovudin, Valproinsäure, Morphin)	Vorsicht bei Kombination	---	---	---
BCRP-Substrate (z. B. Methotrexat, Irinotecan, Topotecan, Mitoxantron, Rosuvastatin, Sulfasalazin, Doxorubicin, Bendamustin)	Klinische Relevanz nicht bekannt	---	---	Erhöhte Plasmakonzentration; Überwachung im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse, falls Kombination nicht vermieden werden kann Rosuvastatin: niedrigst mögliche Dosis verwenden
CYP 2C9-Substrate (z. B. Warfarin, Acenocoumarol, Tolbutamid, Phenytoin)	---	Vorsicht bei Kombination Engmaschige Überwachung INR bei Warfarin während Therapie und 14 Tage danach		Keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen zu erwarten
Immunsuppressiva	---	Dosisreduktion nicht empfohlen		---
CYP 2D6-Substrate	---	---		Vorsicht bei Kombination, insbesondere bei geringer therapeutischer Breite (z. B.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Angabe bezüglich potenzieller Wechselwirkungen	Akynzeo® (Netupitant/ Palonosetron)	Emend® (Aprepitant)	Ivemend® (Fosaprepitant)	Varuby® (Rolapitant)
				Propafenon, Tamoxifen, Metoprolol, Thioridazin, Pimozid)
OATP1B3-Substrate (z. B. Statine, Bosentan, Fexofenadin)	---	---	---	Vorsicht bei Kombination
CYP 2C8-, CYP 2B6-, CYP 2C19-Substrate	---	---	---	Keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen zu erwarten
Arzneimittel, welche das QT-Intervall verlängern	Vorsicht bei Kombination	---	---	---
Wirkung anderer Wirkstoffe auf die Pharmakokinetik der Arzneimittel				
Gleichzeitige Anwendung mit CYP 3A4-Inhibitor (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon, Proteaseinhibitoren)	Erhöhte Plasmakonzentration möglich Vorsicht bei Anwendung starker Inhibitoren (z. B. Ketoconazol)	Erhöhte Plasmakonzentration möglich	---	---
Gleichzeitige Anwendung mit CYP 3A4-Induktor (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital)	Erniedrigte Plasmakonzentration möglich Gleichzeitige Anwendung mit starken Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital) vermeiden			(siehe nächste Zeile)
Anwendung bei Patienten, die dauerhaft starke (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Enzalutamid, Phenytoin) oder moderate (z. B. Efavirenz, Rifabutin) Enzyminduktoren anwenden	---	---	---	Nicht empfohlen
Johanniskraut-haltige Präparate	---	Kombination nicht empfohlen		Kontraindiziert
CYP = Cytochrom P450; P-gp = P-Glykoprotein; BCRP = Breast Cancer Resistance Protein; UGT2B7 = UDP-Glucuronosyltransferase 2B7; INR = International Normalized Ratio; OATP1B3 = Organic Anion-Transporting Polypeptide 1B3				

Quelle: [29-32]

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. Im Rahmen von CINV sind hierbei insbesondere Wechselwirkungen mit Chemotherapeutika, die CYP 3A4-Substrate sind, zu beachten wie z. B. Docetaxel und Cyclophosphamid. Desweiteren ist auch bei dem im Rahmen des Prophylaxe-Schemas ebenfalls gegebenen Dexamethason eine Reduktion der oralen Dosen um ca. 50 % vorgesehen. Die Fachinformationen von Aprepitant und Fosaprepitant geben außerdem auch Dosisreduktionen für Methylprednisolon vor. Eine Beeinflussung findet durch Aprepitant und sein Pro-Drug Fosaprepitant auch bei oralen hormonalen Kontrazeptiva statt, so dass hier die Verwendung alternativer, nicht-hormoneller Verhütungsmethoden notwendig ist.

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

Häufigkeit der Verabreichung der NK-1-Rezeptorantagonisten

Neben dem Potenzial für Wechselwirkungen spielt bei der Betrachtung der NK-1-RA auch deren Halbwertszeit eine Rolle. Folgende Informationen liefern die jeweiligen Fachinformationen hierzu [29-32]:

- Netupitant/Palonosetron: Die scheinbare mittlere Eliminationshalbwertszeit von Netupitant beträgt 88 Stunden.
- Aprepitant: Die terminale Halbwertszeit beträgt 9 bis 13 Stunden.
- Fosaprepitant: Die terminale Halbwertszeit beträgt ca. 11 Stunden.
- Rolapitant: Die mittlere terminale Halbwertszeit beträgt 169 bis 183 Stunden (ca. 7 Tage).

Von allen zugelassenen NK-1-RA weist Aprepitant die kürzeste Halbwertszeit auf. Daher müssen während jedes Zyklus der Chemotherapie für die antiemetische Prophylaxe mehrere Dosen verabreicht werden. Die Fachinformation sowie die S3-Leitlinie sieht eine Gabe an den Tagen 1 bis 3 der Chemotherapie vor [7; 30]. Dies bedeutet für die Patienten auch die Erfordernis einer vermehrten Einnahme oraler Arzneimittel, was bei Patienten mit CINV eine zusätzliche Belastung darstellt. 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 [29]. 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 [32].

Bezüglich der Wirksamkeitsdauer sind für das CINV insbesondere die 120 Stunden nach Initiierung der Chemotherapie entscheidend. Aprepitant und auch sein Pro-Drug Fosaprepitant sind hier nur unzureichend wirksam, was zum einen durch die kurze Halbwertszeit und zum anderen durch die kurze Bindungsdauer am NK-1-Rezeptor erklärt werden kann. Im Mittel betrug der Anteil an besetzten NK-1-Rezeptoren im Striatum unter einer Einzeldosis von

150 mg Fosaprepitant i. v. 59,9 % und unter einer Einzeldosis von 150 mg Aprepitant oral 54,3 % [33]. Für Netupitant liegen nur Daten bezüglich der NK-1-Rezeptorbindung im Gehirn für bis zu 96 Stunden vor. So betrug die durchschnittliche NK-1-Rezeptorbindung im Striatum 96 Stunden nach einer Einmaldosis von 300 mg Netupitant 76 % [34]. Nach einer Einmaldosis von 180 mg Rolapitant sind nach 120 Stunden im Mittel immer noch mehr als 90 % der NK-1-Rezeptoren im Kortex und 73 % derjenigen im Striatum besetzt [28].

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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Gemäß Fachinformation ist Rolapitant für folgende Indikation zugelassen [32]:

„Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch oder mäßig emetogenen antineoplastischen Chemotherapie bei Erwachsenen. Varuby wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie gegeben.“

Die Indikation macht keine Einschränkung bezüglich der im Rahmen der Chemotherapie verabreichten Arzneimittel. Diese ergibt sich lediglich aus den Einstufungen „moderat emetogen“ und „hoch emetogen“ unter Konsultation der gültigen Leitlinie (siehe hierzu auch die Ausführungen in Abschnitt 3.2.1 unter „Risikofaktoren für CINV – Therapiebezogene Risikofaktoren“) [7]. Ferner ist nicht die Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung (hier: Krebs) Ziel der Anwendung, sondern die Behandlung von Symptomen, die im Rahmen der entsprechenden Therapie der Erkrankung als Nebenwirkung entstehen. Daher ist eine Abschätzung der Inzidenz emetogener Chemotherapien notwendig und nicht der Inzidenz von Krebs. Während jedoch für die Inzidenz von Krebs Daten unmittelbar zur Verfügung stehen – beispielsweise führt der „Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität“ der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) für das Jahr 2013 eine geschätzte Gesamtanzahl von Krebsneuerkrankungen in Höhe von ca. 485 000 Personen in

Deutschland auf –, kann die Inzidenz emetogener Chemotherapien nur indirekt abgeschätzt werden [35].

Ableitung der Inzidenz am Beispiel bereits vorliegender Beschlüsse des G-BA

In einem mit dem vorliegenden Indikationsgebiet verwandten Indikationsgebiet liegt bereits eine Nutzenbewertung mit entsprechendem Beschluss und veröffentlichten Tragenden Gründen durch den G-BA vor [36; 37]. Hierbei handelt es sich um die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V von Netupitant/Palonosetron (Akynzeo®). Gegenübergestellt lauten die Indikationen wie folgt:

Tabelle 3-12: Indikationsübersicht

Art der Chemotherapie	Varuby® (Rolapitant)	Akynzeo® (Netupitant/Palonosetron)
HEC	Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie bei Erwachsenen	Prävention von akuter und verzögerter auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung
MEC	Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer mäßig emetogenen antineoplastischen Chemotherapie bei Erwachsenen	Prävention von akuter und verzögerter auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung
HEC = Highly Emetogenic Chemotherapy (hoch emetogene Chemotherapie); MEC = Moderately Emetogenic Chemotherapy (moderat emetogene Chemotherapie)		

Quelle: [29; 32]

Aus Sicht von TESARO sind die Indikationsgebiete hinreichend miteinander verwandt, um sich für die Anzahl der für eine Behandlung mit Rolapitant infrage kommenden Patienten an den entsprechenden Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers RIEMSER zumindest für die Identifizierung eines möglichen Berechnungsansatzes zu orientieren. Prinzipiell können im Rahmen der gültigen Leitlinien alle NK-1-Rezeptorantagonisten im Rahmen einer antiemetischen Prophylaxe gleichwertig verwendet werden, so dass die jeweiligen Unterschiede der Indikationen in diesem Hinblick keine Rolle spielen.

Im Rahmen des Dossiers zur Nutzenbewertung vom 15.07.2015 hat der pharmazeutische Unternehmer RIEMSER zusammengefasst folgendes Verfahren zur Abschätzung der Inzidenz emetogener Chemotherapien verwendet [38; 39]:

Es wurden parallel zwei Ansätze zur Abschätzung der Inzidenz emetogener Chemotherapien, d. h. zur Abschätzung sämtlicher in einem Jahr begonnener Chemotherapien (auf Patientenbasis) verstanden, verwendet: Zum einen erfolgte eine Abschätzung mit Hilfe der Inzidenzzahlen verschiedener Krebsentitäten im GEKID-Register, zum anderen aus ambulanten und stationären Verordnungszahlen bereits zugelassener Arzneimittel zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen aufgrund emetogener Chemotherapie. Aus den über beide Methoden erhaltenen Zahlen wurde eine Spanne gebildet, um die tatsächliche Zielpopulation abzuschätzen.

Wie eingangs erwähnt, dient dies jedoch nur als Orientierung zur Identifizierung eines möglichen Berechnungsansatzes. Inwiefern die von RIEMSER verwendeten Berechnungsansätze für Rolapitant zutreffend sind, wird nachfolgend erläutert.

Ableitung der Inzidenz emetogener Chemotherapien für Rolapitant

Wie bereits zu Beginn dieses Abschnittes erwähnt, liegt in einem verwandten Indikationsgebiet bereits eine Nutzenbewertung mit entsprechendem Beschluss und veröffentlichten Tragenden Gründen durch den G-BA vor [36; 37]. Während die Ableitung der Patientenzahlen aus den Verordnungszahlen für TESARO nicht infrage kommt, da es in Deutschland bisher kein zugelassenes Arzneimittel gibt, das analog zu Rolapitant ausschließlich zur Prophylaxe von verzögertem CINV zugelassen ist, bilden die Daten des GEKID-Registers auch für TESARO einen möglichen Ansatz zur Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten mit emetogener Chemotherapie. Dies ist darin begründet, dass alle diese Patienten auch im Rahmen der Indikation von Rolapitant für eine entsprechende Antiemese-Prophylaxe infrage kommen. Allerdings umfassen die Daten des GEKID-Registers nur Angaben für Patienten mit Krebsneuerkrankungen und erfassen nicht diejenigen Patienten, die gegebenenfalls bereits im Vorjahr an Krebs erkrankt sind und dementsprechend eine Fortsetzung ihrer Chemotherapie erfahren. Diese Patienten kommen aber genauso für eine antiemetische Prophylaxe infrage wie Patienten mit Krebsneuerkrankungen. Daher hat sich TESARO dafür entschieden, die Daten von IMS[®]/Onco Analyzer/Onco Dynamics für das Jahr 2016 zu verwenden, die auch diese Patienten erfassen.

Die Herleitung der für eine Behandlung mit Rolapitant in Frage kommenden Patientenzahlen aus den Daten von IMS[®]/Onco Analyzer/Onco Dynamics wird folgendermaßen vorgenommen:

- 1) Die Datenbasis bilden die letzten verfügbaren Zahlen von IMS[®]/Onco Analyzer/Onco Dynamics für das Jahr 2016.
- 2) Diese Daten werden mit Hilfe der Daten des GEKID-Registers um den Anteil der Kinder und Jugendlichen bereinigt, da Rolapitant ausschließlich zur Anwendung bei Erwachsenen indiziert ist. Laut GEKID-Register entfielen im Jahr 2013 auf die insgesamt 485 125 Krebsneuerkrankungen 2 415 Fälle bei Kindern und Jugendlichen. Daraus ergibt sich ein prozentualer Anteil von ca. 0,5 % [35].

- 3) Nachfolgend wird eine Aufteilung der Patientenpopulation auf die Chemotherapieregime „HEC in Form von Cisplatin“, „HEC in Form einer AC-Chemotherapie“, „MEC in Form von Carboplatin AUC ≥ 4 “ sowie „Andere MEC als Carboplatin AUC ≥ 4 “ ebenfalls basierend auf den Daten von IMS[®]/Onco Analyzer/Onco Dynamics für das Jahr 2016 vorgenommen. Patienten, die eine HEC erhalten haben, die weder Cisplatin noch eine AC-Kombination war, wurden aufgrund ihres geringen Anteils nicht berücksichtigt. Dieser lag für Deutschland für das Jahr 2016 bei 2,6 % in Bezug auf Patienten mit HEC bzw. bei 1 % in Bezug auf Patienten mit MEC oder HEC.
- 4) Basierend auf den Daten von IMS[®]/Onco Analyzer/Onco Dynamics für das Jahr 2016 wird der tatsächliche Anteil an Patienten, bei denen im Rahmen einer antiemetischen Prophylaxe einer der bereits zugelassenen NK-1-Rezeptorantagonisten angewendet wird, berechnet.
- 5) Für die abschließende Berechnung des Anteils der GKV-Patienten wird der für das Jahr 2016 maßgebliche Faktor von 0,86 verwendet. Dieser wird abgeleitet durch die Division der Gesamtzahl der GKV-Versicherten in Deutschland im Jahr 2016 (n = 71 405 000) [40] durch die Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2016 (n = 82 800 000) [41].

Schritt 1

Die Daten von IMS[®]/Onco Analyzer/Onco Dynamics für das Jahr 2016 liefern folgende Gesamtzahl für Krebspatienten in Deutschland, die entweder eine HEC oder eine MEC erhalten haben:

Tabelle 3-13: Anzahl der Krebspatienten mit HEC oder MEC im Jahr 2016

Anzahl der Krebspatienten mit HEC oder MEC im Jahr 2016	515 442
--	---------

Quelle: IMS[®]/Onco Analyzer/Onco Dynamics

Schritt 2

Die Daten aus Schritt 1 werden um den Anteil an Kindern und Jugendlichen bereinigt, da Rolapitant ausschließlich zur Anwendung bei Erwachsenen indiziert ist. Dieser Anteil liegt wie zuvor bereits erläutert bei 0,5 %.

Tabelle 3-14: Bestimmung der Anzahl der erwachsenen Krebspatienten mit HEC oder MEC im Jahr 2016

Anzahl der Krebspatienten mit HEC oder MEC im Jahr 2016	515 442
Davon Kinder und Jugendliche	0,5 % Entspricht: 2 577
Anzahl erwachsene Krebspatienten mit HEC oder MEC 2016	512 865

Schritt 3

Die in Schritt 2 abgeleitete Gesamtzahl an erwachsenen Krebspatienten mit HEC oder MEC werden nun auf die Chemotherapieregime „HEC in Form von Cisplatin (Cisplatin-HEC)“, „HEC in Form einer AC-Chemotherapie (AC-HEC)“, „MEC in Form von Carboplatin AUC \geq 4 (Carbo-MEC)“ sowie „Andere MEC als Carboplatin AUC \geq 4 (Non-Carbo-MEC)“ basierend auf den Daten von IMS[®]/Onco Analyzer/Onco Dynamics für das Jahr 2016 aufgesplittet. Patienten, die eine HEC erhalten haben, die weder Cisplatin noch eine AC-Kombination war, wurden aufgrund ihres geringen Anteils nicht berücksichtigt. Dieser lag für Deutschland für das Jahr 2016 bei 2,6 % in Bezug auf Patienten mit HEC bzw. bei 1 % in Bezug auf Patienten mit MEC oder HEC. Daher ergibt die Aufsummierung der prozentualen Anteile in der unteren Tabelle nicht 100 %, sondern nur 99 %.

Tabelle 3-15: Bestimmung der Anzahl der erwachsenen Krebspatienten, die mit einer Chemotherapie behandelt wurden, unter Berücksichtigung des emetogenen Potenzials der erhaltenen Chemotherapie für das Jahr 2016

Anzahl erwachsene Krebspatienten mit HEC oder MEC 2016	512 865			
Anteil der Patienten mit Cisplatin-HEC, AC-HEC, Carbo-MEC bzw. Non-Carbo-MEC	Cisplatin-HEC	AC-HEC	Carbo-MEC	Non-Carbo-MEC
	19 %	20 %	17 %	43 %
Anzahl der erwachsenen Krebspatienten, die mit einer Chemotherapie behandelt wurden, unter Berücksichtigung des emetogenen Potenzials für das Jahr 2016	97 444	102 573	87 187	220 532
HEC = Highly Emetogenic Chemotherapy (hoch emetogene Chemotherapie); MEC = Moderately Emetogenic Chemotherapy (moderat emetogene Chemotherapie); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid				

Schritt 4

Basierend auf den Daten von IMS[®]/Onco Analyzer/Onco Dynamics für das Jahr 2016 wird der tatsächliche Anteil an Patienten, bei denen im Rahmen einer antiemetischen Prophylaxe einer der bereits zugelassenen NK-1-Rezeptorantagonisten angewendet wird, berechnet.

Tabelle 3-16: Bestimmung der Anzahl der erwachsenen Krebspatienten, die eine antiemetische Prophylaxe mit einem NK-1-Rezeptorantagonisten erhalten haben, unter Berücksichtigung des emetogenen Potenzials der erhaltenen Chemotherapie für das Jahr 2016

	Cisplatin- HEC	AC- HEC	Carbo- MEC	Non- Carbo- MEC
Anzahl der erwachsenen Krebspatienten, die mit einer Chemotherapie behandelt wurden, unter Berücksichtigung des emetogenen Potenzials für das Jahr 2016	97 444	102 573	87 187	220 532
Anteil der Patienten mit antiemetischer Prophylaxe mit einem NK-1-RA	42 %	10 %	8 %	2 %
Anzahl der erwachsenen Krebspatienten, die eine antiemetische Prophylaxe mit einem NK-1-RA erhalten haben, für das Jahr 2016	40 926	10 257	6 975	4 411
HEC = Highly Emetogenic Chemotherapy (hoch emetogene Chemotherapie); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; MEC = Moderately Emetogenic Chemotherapy (moderat emetogene Chemotherapie); NK-1-RA = NK-1-Rezeptorantagonist				

Schritt 5

Um aus den in Schritt 4 gewonnenen Zahlen die Anzahl der GKV-Patienten zu erhalten, wird eine entsprechende Korrektur mit Hilfe des Faktors 0,86 (abgeleitet durch die Division der Gesamtzahl der GKV-Versicherten in Deutschland im Jahr 2016 (n = 71 405 000) [40] durch die Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2016 (n = 82 800 000) [41]) vorgenommen.

Tabelle 3-17: Bestimmung der Anzahl der erwachsenen Krebspatienten in der GKV, die eine antiemetische Prophylaxe mit einem NK-1-Rezeptorantagonisten erhalten haben, unter Berücksichtigung des emetogenen Potenzials der erhaltenen Chemotherapie für das Jahr 2016

	Cisplatin-HEC	AC-HEC	Carbo-MEC	Non-Carbo-MEC
Anzahl der erwachsenen Krebspatienten, die eine antiemetische Prophylaxe mit einem NK-1-RA erhalten haben, für das Jahr 2016	40 926	10 257	6 975	4 411
Umrechnungsfaktor GKV-Patienten	0,86			
Anzahl der erwachsenen Krebspatienten in der GKV, die eine antiemetische Prophylaxe mit einem NK-1-RA erhalten haben, für das Jahr 2016	35 196	8 821	5 999	3 793
HEC = Highly Emetogenic Chemotherapy (hoch emetogene Chemotherapie); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; MEC = Moderately Emetogenic Chemotherapy (moderat emetogene Chemotherapie); NK-1-RA = NK-1-Rezeptorantagonist; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung				

Auf Grundlage der Daten von IMS[®]/Onco Analyzer/Onco Dynamics ergibt sich somit eine jährliche Anzahl erwachsener GKV-Patienten mit emetogener Chemotherapie von ca. 35 000 Patienten mit Cisplatin-HEC bzw. 9 000 Patienten mit AC-HEC und von ca. 6 000 Patienten mit Carbo-MEC bzw. 4 000 Patienten mit Non-Carbo-MEC.

Zur Berücksichtigung der Unsicherheiten, die im Rahmen der Abschätzung der Patientenzahlen entstanden sind (z. B. die Unsicherheiten, die üblicherweise mit der Verwendung von Registerdaten einhergehen), wurde auf die in

Tabelle 3-17 berechneten Anzahlen für die erwachsenen GKV-Patienten mit Chemotherapie ein Faktor von 0,9 (zum Erhalt der unteren Spanne) bzw. von 1,1 (zum Erhalt der oberen Spanne) angewendet. Dies bedeutet eine Veränderung der absoluten Zahlen um 10 % nach unten bzw. oben.

Tabelle 3-18: Anzahl an erwachsenen GKV-Patienten mit Cisplatin-HEC, AC-HEC, Carbo-MEC und Non-Carbo-MEC für das Jahr 2016 unter Berücksichtigung einer Unsicherheit von $\pm 10\%$

	Cisplatin-HEC	AC-HEC	Carbo-MEC	Non-Carbo-MEC	Gesamt
Anzahl der erwachsenen Krebspatienten in der GKV, die eine antiemetische Prophylaxe mit einem NK-1-RA erhalten haben, für das Jahr 2016	35 196	8 821	5 999	3 793	53 809
Anzahl erwachsene GKV-Patienten mit NK-1-RA zur antiemetischen Prophylaxe – untere Grenze der Spanne	31 676	7 939	5 399	3 414	48 428
Anzahl erwachsene GKV-Patienten mit NK-1-RA zur antiemetischen Prophylaxe – obere Grenze der Spanne	38 716	9 703	6 599	4 172	59 190
HEC = Highly Emetogenic Chemotherapy (hoch emetogene Chemotherapie); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; MEC = Moderately Emetogenic Chemotherapy (moderat emetogene Chemotherapie); GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NK-1-RA = NK-1-Rezeptorantagonist					

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu

erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Da Rolapitant für die Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen im Rahmen hoch oder moderat emetogener Chemotherapie zur Krebsbehandlung bei Erwachsenen eingesetzt wird, ist dementsprechend die Entwicklung der Inzidenz von Krebserkrankungen entscheidend für die mögliche Änderung der Inzidenz. Für den Zeitraum 2002 bis 2012 heißt es in dem Bericht „Krebs in Deutschland 2011/2012“ [42], der von GEKID und Robert-Koch-Institut herausgegeben wird, dass die absolute Zahl der Krebsneuerkrankungen bei Männern um 13 % und bei Frauen um 10 % zugenommen hat. Als Ursache werden Veränderungen im Altersaufbau der Bevölkerung angegeben, wobei der Anteil älterer Menschen steigt. Berücksichtigt man dies mittels Altersstandardisierung zeigen die Männer einen Rückgang der Erkrankungsraten um ca. 4 %, die Frauen hingegen einen Anstieg um ca. 5 %. Insgesamt wird aufgrund der demographischen Entwicklung aber mit einem Anstieg der Krebsneuerkrankungen um mindestens 20 % zwischen 2010 und 2030 gerechnet.

Betrachtet man die Daten des GEKID-Registers der Jahre 2003 bis 2013 (Datenstand: Mai 2017, abgerufen am 05.05.2017) lassen sich folgende jährliche Änderungsraten feststellen:

Tabelle 3-19: Zahlen Krebsneuerkrankungen für die Jahre 2003 bis 2013 und daraus abgeleitete Änderungsraten

Jahr	Zahl Krebsneuerkrankungen	Veränderung im Vergleich zum Vorjahr [%]
2003	434 453	---
2004	449 751	+ 3,5
2005	459 828	+ 2,2
2006	472 951	+ 2,9
2007	488 316	+ 3,2
2008	501 861	+ 2,8
2009	504 785	+ 0,6
2010	506 120	+ 0,3
2011	503 808	- 0,5
2012	492 710	- 2,2
2013	485 125	- 1,5

Quelle: [35]

Aus den in der Tabelle 3-19 genannten Änderungsraten ergibt sich eine mittlere jährliche Steigerungsrate von + 1 %. Dies stimmt auch mit der Angabe in dem bereits zitierten Bericht „Krebs in Deutschland 2011/2012“ [42] überein, laut dem für die Jahre 2010 bis 2030 mit einem Anstieg bei den Krebsneuerkrankungen um mindestens 20 % gerechnet wird.

Für die Berechnung der Prognose der nächsten 5 Jahre unter Zuhilfenahme der zuvor berechneten mittleren jährlichen Steigerungsrate von + 1 % muss zunächst die Extrapolation auf das Jahr 2017 vorgenommen werden, da die Daten von IMS[®]/Onco Analyzer/Onco Dynamics aus dem Jahr 2016 stammen. Daher deckt die nachfolgende Tabelle nicht nur die Jahre 2018 bis 2022 ab, sondern auch das Jahr 2017.

Tabelle 3-20: Hochrechnung der für bis zum Jahr 2022 erwarteten Anzahl an erwachsenen GKV-Patienten mit emetogener Chemotherapie und antiemetischer Prophylaxe mit einem NK-1-Rezeptorantagonisten unter Verwendung einer jährlichen Steigerungsrate von + 1 %

Jahr	Cisplatin-HEC	AC-HEC	Carbo-MEC	Non-Carbo-MEC	Gesamt
2016	31 676 – 38 716	7 939 – 9 703	5 399 – 6 599	3 414 – 4 172	48 428 – 59 190
2017	31 993 – 39 103	8 018 – 9 800	5 453 – 6 665	3 448 – 4 214	48 912 – 59 782
2018	32 313 – 39 494	8 099 – 9 898	5 508 – 6 732	3 483 – 4 256	49 401 – 60 380
2019	32 636 – 39 889	8 1780 – 9 997	5 563 – 6 799	3 517 – 4 298	49 895 – 60 984
2020	32 962 – 40 288	8 261 – 10 097	5 618 – 6 867	3 553 – 4 341	50 394 – 61 593
2021	33 292 – 40 691	8 344 – 10 198	5 674 – 6 936	3 588 – 4 384	50 898 – 62 209
2022	33 625 – 41 098	8 427 – 10 300	5 731 – 7 005	3 624 – 4 429	51 407 – 62 831

HEC = Highly Emetogenic Chemotherapy (hoch emetogene Chemotherapie); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; MEC = Moderately Emetogenic Chemotherapy (moderat emetogene Chemotherapie); GKV = Gesetzliche Krankenversicherung

In derartigen Hochrechnungen können die möglichen Entwicklungen bezüglich neuartiger Chemotherapien mit veränderten Nebenwirkungsprofilen oder die Verschiebung der Anteile der Verwendung von Chemotherapien der verschiedenen Emetogenitätsstufen sowie des Einsatzes von NK-1-Rezeptorantagonisten aufgrund neuer Therapieleitlinien o. ä. nicht vorhergesehen werden. Dementsprechend müssen die hier dargestellten Hochrechnungen mit einer gewissen Vorsicht betrachtet werden.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Rolapitant (Varuby®) Patienten, die eine HEC in Form einer Chemotherapie mit Cisplatin erhalten	37 201 – 45 469	31 993 – 39 103
Rolapitant (Varuby®) Patienten, die eine HEC in Form einer AC-Chemotherapie erhalten	9 323 – 11 395	8 018 – 9 800

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Angaben zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Anwendungsgebiet B „Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie“ ergeben sich aus der Tabelle 3-20, Zeile für das Jahr 2017, Spalten Carboplatin-HEC und AC-HEC. Für die Rückberechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde der Faktor zur Berechnung der GKV-Patienten von 0,86 als Divisor der vorgenannten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation verwendet.

Zur Berücksichtigung der Unsicherheiten, die im Rahmen der Abschätzung der Patientenzahlen entstanden sind (z. B. die Unsicherheiten, die üblicherweise mit der Verwendung von Registerdaten einhergehen), wurde auf die zuvor berechneten Spannen ein Faktor von 0,9 (auf die untere Spanne) bzw. von 1,1 (auf die obere Spanne) angewendet. Dies bedeutet eine Veränderung der absoluten Zahlen um 10 % nach unten bzw. oben.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Rolapitant (Varuby®)	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
Rolapitant (Varuby®)	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	Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	8 018 – 9 800

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Definition der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist identisch mit derjenigen der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.1. Die in Modul 4 vorgelegten Daten zeigen keine Hinweise auf mögliche Effektmodifikationen, so dass eine weitere Aufteilung der Patientengruppe an dieser Stelle nicht notwendig ist. Dementsprechend ist die Anzahl der Patienten in der GKV, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, identisch mit den Angaben in Abschnitt 3.2.4.

Für 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, wird das Ausmaß des Zusatznutzens gemäß der Herleitung in Modul 4 als „nicht quantifizierbar“ festgesetzt. Die Wahrscheinlichkeit hierfür wird als „Beleg“ eingestuft. Für 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, wird das Ausmaß des Zusatznutzens gemäß der Herleitung in Modul 4 als „nicht quantifizierbar“ festgesetzt. Die Wahrscheinlichkeit hierfür wird als „Hinweis“ eingestuft.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Die Darstellung der für die Erkrankung relevanten Aspekte und des therapeutischen Bedarfs basieren vorwiegend auf Publikationen aus Fachzeitschriften sowie Angaben der aktuell gültigen deutschen S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ sowie – sofern relevant – den Fachinformationen der beurteilten Arzneimittel in ihrer jeweils aktuellsten Form.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3 – 3.2.5

Als maßgebliche Quelle dienten hier die Daten von IMS[®]/Onco Analyzer/Onco Dynamics. Hinzugezogen wurde auch das GEKID-Register. Ebenfalls berücksichtigt wurde das bereits zu dem Präparat Akynzeo[®] (Netupitant/Palonosetron) durchgeführte Nutzenbewertungsverfahren mit dem entsprechenden Dossier des pharmazeutischen Unternehmers RIEMSER sowie der dazu vorliegenden Entscheidungen (Beschluss sowie Tragende Gründe) des G-BA zu diesem Verfahren.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Rémi, C., Bannert, C. 2009. Schattenseite der Tumorthherapie. *Pharmazeutische Zeitung*, 41.
2. Späth-Schwalbe, Ernst, Kaiser, Rolf & Possinger, Kurt 2001. Antiemetische Behandlung bei zytostatischer Chemotherapie. *Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A*, 98, 924-926.
3. Shi, Qi, Li, Wen, Li, Hongjia, Le, Qiqi, Liu, Shanshan, Zong, Shaoqi, Zheng, Leizhen & Hou, Fenggang 2016. Prevention of cisplatin-based chemotherapy-induced delayed nausea and vomiting using triple antiemetic regimens: a mixed treatment comparison. *Oncotarget*, 7, 24402.
4. Rojas, C. & Slusher, B. S. 2015. Mechanisms and latest clinical studies of new NK1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: Rolapitant and NEPA (netupitant/palonosetron). *Cancer Treat Rev*, 41, 904-13.
5. Ballatori, Enzo & Roila, Fausto 2003. Impact of nausea and vomiting on quality of life in cancer patients during chemotherapy. *Health and quality of life outcomes*, 1, 46.
6. Herrstedt, J., Roila, F., Warr, D., Celio, L., Navari, R. M., Hesketh, P. J., Chan, A. & Aapro, M. S. 2017. 2016 Updated MASCC/ESMO Consensus Recommendations: Prevention of Nausea and Vomiting Following High Emetic Risk Chemotherapy. *Support Care Cancer*, 25, 277-288.
7. 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, [Online]. Verfügbar unter: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html> [Zugriff am 06.04.2017].
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology - Antiemesis Version 1.2017.
9. Rhodes, Verna A & McDaniel, Roxanne W 2001. Nausea, vomiting, and retching: complex problems in palliative care. *CA: A cancer journal for clinicians*, 51, 232-248.

10. Baker, Paul D., Morzorati, Sandra L. & Ellett, Marsha L. 2005. The Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Gastroenterology Nursing*, 28, 469-480.
11. Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) 2014. Leitlinien der DGP Sektion Pflege Übelkeit und Erbrechen.
12. Shelke, Abhay R, Mustian, Karen M & Morrow, GARY R 2004. The pathophysiology of treatment-related nausea and vomiting in cancer patients: current models. *Indian J Physiol Pharmacol*, 48, 256-268.
13. Antonarakis, E. S. & Hain, R. D. 2004. Nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy: drug management in theory and in practice. *Arch Dis Child*, 89, 877-80.
14. Petru, E. 2011. Prävention von therapieinduzierter/m Übelkeit und Erbrechen – Geschlechtsspezifische Unterschiede. *CliniCum*, Sonderausgabe Dezember 2011.
15. Schäfer, R. 2014. Übelkeit und Erbrechen. *Aktuelle Schmerzmedizin*, 20.
16. Diemunsch, P., Joshi, G. P. & Brichant, J. F. 2009. Neurokinin-1 receptor antagonists in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*, 103, 7-13.
17. Hesketh, P. J. 2008. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*, 358, 2482-94.
18. de Lartigue, J. 2016. *Emerging Antiemetics Offer More Complete Control of Debilitating CINV* [Online].
19. Karthaus, M. 2016. Antiemetische Begleittherapie – Bewährtes und Optionen. *Deutsches Ärzteblatt Perspektiven der Onkologie*, 2.
20. Navari, R. M. 2015. Treatment of Breakthrough and Refractory Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Biomed Res Int*, 2015, 595894.
21. Schmitt, T, Mikus, G & Egerer, G 2011. Leitliniengerechte Therapie von Übelkeit und Erbrechen. *Journal für gastroenterologische und hepatologische Erkrankungen*, 9, 18-24.
22. Grunberg, Steven M & Ireland, Anne 2005. Epidemiology of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Advanced Studies in Nursing*, 3, 9-15.
23. Schnell, Frederick M 2003. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: the importance of acute antiemetic control. *The oncologist*, 8, 187-198.
24. Pirovino, M.; Straumann, A. 2001. Nausea und Erbrechen – Allgemeiner Teil. *Swiss Medical Forum*, 1.
25. Schwartzberg, Lee S., Modiano, Manuel R., Rapoport, Bernardo L., Chasen, Martin R., Gridelli, Cesare, Urban, Laszlo, Poma, Allen, Arora, Sujata, Navari, Rudolph M. & Schnadig, Ian D. 2015. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 16, 1071-1078.
26. Rosen, R. H. 2002. Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Journal of Pharmacy Practice*, 15, 32-41.
27. Ihbe-Heffinger, A., Ehlken, B., Bernard, R., Berger, K., Peschel, C., Eichler, H. G., Deuson, R., Thodtmann, J. & Lordick, F. 2004. The impact of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients, health resource utilization and costs in German cancer centers. *Ann Oncol*, 15, 526-36.
28. Rapoport, B., Schwartzberg, L., Chasen, M., Powers, D., Arora, S., Navari, R. & Schnadig, I. 2016. Efficacy and safety of rolapitant for prevention of chemotherapy-

- induced nausea and vomiting over multiple cycles of moderately or highly emetogenic chemotherapy. *Eur J Cancer*, 57, 23-30.
29. Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd 2017. Fachinformation Akynzeo® 300 mg/0,5 mg Hartkapseln – Stand 01/2017.
 30. MSD Sharp & Dohme GmbH 2016. Fachinformation Emend® – Stand 03/2016.
 31. MSD Sharp & Dohme GmbH 2017. Fachinformation Ivemend® – Stand 01/2017.
 32. European Medicines Agency (EMA) 2017. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
 33. Van Laere, K., De Hoon, J., Bormans, G., Koole, M., Derdelinckx, I., De Lepeleire, I., Declercq, R., Sanabria Bohorquez, S. M., Hamill, T., Mozley, P. D., Tatosian, D., Xie, W., Liu, Y., Liu, F., Zappacosta, P., Mahon, C., Butterfield, K. L., Rosen, L. B., Murphy, M. G., Hargreaves, R. J., Wagner, J. A. & Shadle, C. R. 2012. Equivalent dynamic human brain NK1-receptor occupancy following single-dose i.v. fosaprepitant vs. oral aprepitant as assessed by PET imaging. *Clin Pharmacol Ther*, 92, 243-50.
 34. Spinelli, T., Calcagnile, S., Giuliano, C., Rossi, G., Lanzarotti, C., Mair, S., Stevens, L. & Nisbet, I. 2014. Netupitant PET imaging and ADME studies in humans. *J Clin Pharmacol*, 54, 97-108.
 35. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2016. Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität.
 36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Netupitant/Palonosetron.
 37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Netupitant/Palonosetron.
 38. Riemser Pharma GmbH 2015. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Netupitant/Palonosetron (Akynzeo®) Modul 3 A.
 39. Riemser Pharma GmbH 2015. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Netupitant/Palonosetron (Akynzeo®) Modul 3 B.
 40. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2017. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln
 41. Destatis 2017. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011.
 42. Robert Koch-Institut (RKI) 2015. *Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Ausgabe*, Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg).

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-23: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Varuby® (Rolapitant)	Erwachsene Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische Chemotherapie (HEC) erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	1 x an Tag 1 2 h vor Start der Chemotherapie	Variabel ¹	1
Dexamethason oral (z. B. Dexa-CT 8 mg Tabletten) ²	Patienten, die eine Prophylaxe oder Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata erhalten	1 x an Tag 1 30 min vor Start der Chemotherapie 2 x täglich an Tag 2 – 4	Variabel ¹	4
Ondansetron i. v. (z. B. Ondansetron Kabi 2 mg/ml Injektionslösung) ³	Patienten, die eine Prophylaxe oder Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie verursacht werden, erhalten	1 x an Tag 1 über mind. 30 Sekunden unmittelbar vor Start der Chemotherapie Gefolgt von 2 weiteren intravenösen Dosen im Abstand von 4 h	Variabel ¹	1
Ondansetron oral (z. B. Ondansetron AbZ 8 mg Filmtabletten) ³	Patienten, die eine Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie hervorgerufen sind, erhalten	1 x an Tag 1 1 – 2 h vor Start der Chemotherapie	Variabel ¹	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Granisetron i. v. (z. B. Granisetron B. Braun 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung)	Patienten, die eine Prophylaxe von verzögertem Erbrechen und Übelkeit, hervorgerufen durch Chemotherapie, erhalten	1 x an Tag 1 5 min vor Start der Chemotherapie	Variabel ¹	1
Granisetron oral (z. B. Granisetron B. Braun 2 mg Filtabletten) ³	Patienten, die eine Vorbeugung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie erhalten	1 x an Tag 1 innerhalb von 1 h vor Beginn der Chemotherapie	Variabel ¹	1
Palonosetron i. v. (z. B. Aloxi® 250 Mikrogramm Injektionslösung)	Patienten, die eine Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung erhalten	1 x an Tag 1 ca. 30 min vor Beginn der Chemotherapie	Variabel ¹	1
Tropisetron i. v. (z. B. Navoban® 5 mg/ml Injektionslösung)	Patienten mit Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika	1 x i. v. an Tag 1 unmittelbar vor Start der Chemotherapie	Variabel ¹	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dexamethason				
Dexamethason oral (z. B. Dexamethason-CT 8 mg Tabletten)	Patienten, die eine Prophylaxe oder Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata erhalten	1 x an Tag 1 vor Start der Chemotherapie Danach erforderlichenfalls 2 x bis 3 x täglich bis zu 6 Tage	Variabel ¹	1 – 7

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
5-HT₃-Rezeptorantagonisten				
Ondansetron i. v. (z. B. Ondansetron Kabi 2 mg/ml Injektionslösung)	Patienten, die eine Prophylaxe oder Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie verursacht werden, erhalten	1 x an Tag 1 über mind. 30 Sekunden unmittelbar vor Start der Chemotherapie Gefolgt von 2 weiteren intravenösen Dosen im Abstand von 4 h oder eine durchgehende Infusion über bis zu 24 Stunden	Variabel ¹	1 – 2
Ondansetron oral (z. B. Ondansetron AbZ 8 mg Filmtabletten)	Patienten, die eine Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie hervorgerufen sind, erhalten	1 x an Tag 1 1 – 2 h vor Start der Chemotherapie Weiterführung bis zu insgesamt 5 Tage mit 2 x täglicher Gabe	Variabel ¹	1 – 6
Granisetron i. v. (z. B. Granisetron B. Braun 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung)	Patienten, die eine Prophylaxe von verzögertem Erbrechen und Übelkeit, hervorgerufen durch Chemotherapie, erhalten	1 x an Tag 1 5 min vor Start der Chemotherapie	Variabel ¹	1
Granisetron oral (z. B. Granisetron B. Braun 2 mg Filmtabletten)	Patienten, die eine Vorbeugung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie erhalten	1 x an Tag 1 innerhalb von 1 h vor Beginn der Chemotherapie Insgesamt bis zu 1 Woche nach Chemotherapie	Variabel ¹	1 – 7
Palonosetron i. v. (z. B. Aloxi® 250 Mikrogramm Injektionslösung)	Patienten, die eine Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung erhalten	1 x an Tag 1 ca. 30 min vor Beginn der Chemotherapie	Variabel ¹	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Tropisetron i. v. + oral (z. B. Navoban® 5 mg/ml Injektionslösung und Navoban® 5 mg Hartkapseln)	Patienten mit Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika	1 x i. v. an Tag 1 unmittelbar vor Start der Chemotherapie Anschließend bis zu 5 Tage 1 x täglich oral	Variabel ¹	1 – 6
NK-1-Rezeptorantagonisten				
Aprepitant oral (z. B. EMEND® 125 mg Hartkapseln, EMEND® 80 mg Hartkapseln)	Patienten, die eine Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener Chemotherapie erhalten	1 x an Tag 1 1 h vor Start der Chemotherapie 1 x täglich an Tag 2 und 3	Variabel ¹	3
Fosaprepitant i. v. (z. B. IVEMEND® 150 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung)	Patienten, die eine Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener, auf Cisplatin basierender Chemotherapie erhalten	1 x an Tag 1 ca. 30 min vor Start der Chemotherapie	Variabel ¹	1

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

¹ Die Behandlungsdauer ist abhängig von der Anzahl der durchgeführten Chemotherapiezyklen. Diese kann patientenindividuell sowie je nach Erkrankung variieren. Die Behandlungsdauer je Behandlung bezieht sich auf jeweils einen Chemotherapiezyklus.

² Für die Angabe der Dosierung von Dexamethason wurde hier bereits die empfohlene Dosierung von Dexamethason aus der Fachinformation von Rolapitant berücksichtigt: Gabe von 20 mg p. o. an Tag 1 sowie von 8 mg 2 x täglich an Tag 2 – 4 [1].

³ Für die Angabe der Dosierung der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten wurde hier bereits die empfohlene Dosierung aus der Fachinformation von Rolapitant berücksichtigt: Gabe an Tag 1 gemäß Standarddosierung in der Fachinformation des 5-HT₃-Rezeptorantagonisten. Eine Gabe nach Tag 1 ist nicht vorgesehen [1].

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer stammen aus den jeweiligen Fachinformationen [1-10].

Rolapitant wird gemäß der Fachinformation [1] einmal an Tag 1 2 Stunden vor Start der Chemotherapie angewendet. Im Rahmen der Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei HEC wird es in Kombination mit 20 mg Dexamethason (verabreicht einmal an Tag 1 30 Minuten vor Start der Chemotherapie), gefolgt von 8 mg Dexamethason zweimal täglich an den Tagen 2 bis 4 sowie mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten gemäß dessen jeweiliger Fachinformation angewendet.

Für Dexamethason oral gibt die Fachinformation von Dexa-CT 8 mg Tabletten im Rahmen von HEC folgendes Therapieschema an: Einmalige Gabe von 10 – 20 mg Dexamethason vor Beginn der Chemotherapie, erforderlichenfalls gefolgt von zwei- bis dreimal täglich 4 – 8 mg über bis zu 6 Tage [2].

Ondansetron i. v. wird gemäß der Fachinformation von Ondansetron Kabi 2 mg/ml Injektionslösung bei HEC in einer Dosis von 8 mg an Tag 1 über mindestens 30 Sekunden unmittelbar vor dem Start der Chemotherapie als langsame intravenöse Injektion gegeben, gefolgt entweder von zwei weiteren intravenösen Dosen von 8 mg im Abstand von jeweils 4 Stunden oder eine durchgehende Infusion von 1 mg/Stunde über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden [6].

Für Ondansetron oral sieht die Fachinformation von Ondansetron AbZ 8 mg Filmtabletten bei HEC eine Verabreichung von 24 mg an Tag 1 1 bis 2 Stunden vor Start der Chemotherapie gemeinsam mit einer Dosis von 12 mg Dexamethason-Natriumphosphat oral vor. Anschließend werden zweimal täglich jeweils 8 mg Ondansetron für bis zu insgesamt 5 Tage verabreicht [3].

Granisetron i. v. wird gemäß Fachinformation von Granisetron B. Braun 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung unabhängig von der Emetogenität der Chemotherapie einmalig an Tag 1 5 min vor Beginn der Chemotherapie in einer Dosis von 1 – 3 mg in Form einer intravenösen Injektion oder verdünnten intravenösen Infusion verabreicht [5].

In der oralen Formulierung wird Granisetron laut Fachinformation von Granisetron B. Braun 2 mg Filmtabletten unabhängig von der Emetogenität der Chemotherapie folgendermaßen angewendet: 2 mg einmal täglich über einen Zeitraum von bis zu 1 Woche nach Chemotherapie, wobei die erste Dosis bereits am Tag der Chemotherapie innerhalb von 1 Stunde vor Beginn der Chemotherapie verabreicht werden soll [4].

Für Palonosetron i. v. sieht die Fachinformation von Aloxi® 250 Mikrogramm Injektionslösung unabhängig von der Emetogenität der Chemotherapie die einmalige Gabe von 250 µg intravenös über 30 Sekunden ca. 30 min vor Beginn der Chemotherapie vor [7].

Für Tropisetron sieht die Fachinformation von Navoban® 5 mg/ml Injektionslösung und Navoban® 5 mg Hartkapseln unabhängig von der Emetogenität der Chemotherapie folgendes Dosierungsschema vor: Unmittelbar vor Beginn der Chemotherapie werden initial 5 mg Tropisetron langsam intravenös injiziert bzw. nach vorgeschriebener Verdünnung infundiert. Die Behandlung wird bis zu weitere 5 Tage oral fortgesetzt mit 5 mg Tropisetron einmal täglich [10].

Aprepitant wird gemäß der Fachinformation von EMEND® 125 mg Hartkapseln und EMEND® 80 mg Hartkapseln bei HEC in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 1 Stunde vor Beginn der Chemotherapie verabreicht, gefolgt von einer Dosis von 80 mg einmal täglich morgens an den Tagen 2 und 3. Ebenfalls vorgesehen ist die Anwendung von Dexamethason in einer Dosis von 12 mg einmalig an Tag 1 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie, gefolgt von 8 mg Dexamethason einmal täglich morgens an den Tagen 2 bis 4 [9].

Laut Fachinformation von IVEMEND® 150 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung wird Fosaprepitant i. v. im Rahmen von HEC in einer Dosis von 150 mg einmalig an Tag 1 als 20- bis 30-minütige Infusion ca. 30 min vor der Chemotherapie gegeben. Zusätzlich ist ebenfalls an Tag 1 die einmalige Gabe von 12 mg Dexamethason oral 30 min vor Beginn der Chemotherapie vorgesehen, gefolgt von 8 mg Dexamethason oral einmal täglich morgens an Tag 2 sowie 8 mg Dexamethason oral zweimal täglich morgens und abends an den Tagen 3 und 4 [8].

Da die Anzahl an Chemotherapiezyklen zum einen abhängig von der Art der zugrundeliegenden Krebserkrankung ist und die Anzahl ebenfalls auch patientenindividuell variieren kann, werden die Kosten und auch die Behandlungsdauer nachfolgend jeweils bezogen auf einen Chemotherapiezyklus als maßgebliche Vergleichsgröße angegeben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-23). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel ¹			
Varuby® (Rolapitant)	Erwachsene Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische Chemotherapie (HEC) erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	1 x an Tag 1 2 h vor Start der Chemotherapie	1
Dexamethason oral (z. B. Dexamethason CT 8 mg Tabletten) ²	Patienten, die eine Prophylaxe oder Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata erhalten	1 x an Tag 1 30 min vor Start der Chemotherapie 2 x täglich an Tag 2 – 4	4
Ondansetron i. v. (z. B. Ondansetron Kabi 2 mg/ml Injektionslösung) ³	Patienten, die eine Prophylaxe oder Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie verursacht werden, erhalten	1 x an Tag 1 über mind. 30 Sekunden unmittelbar vor Start der Chemotherapie Gefolgt von 2 weiteren intravenösen Dosen im Abstand von 4 h	1
Ondansetron oral (z. B. Ondansetron AbZ 8 mg Filmtabletten) ³	Patienten, die eine Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie hervorgerufen sind, erhalten	1 x an Tag 1 1 – 2 h vor Start der Chemotherapie	1
Granisetron i. v. (z. B. Granisetron B. Braun 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung)	Patienten, die eine Prophylaxe von verzögertem Erbrechen und Übelkeit, hervorgerufen durch Chemotherapie, erhalten	1 x an Tag 1 5 min vor Start der Chemotherapie	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Granisetron oral (z. B. Granisetron B. Braun 2 mg Filmtabletten) ³	Patienten, die eine Vorbeugung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie erhalten	1 x an Tag 1 innerhalb von 1 h vor Beginn der Chemotherapie	1
Palonosetron i. v. (z. B. Aloxi® 250 Mikrogramm Injektionslösung)	Patienten, die eine Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung erhalten	1 x an Tag 1 ca. 30 min vor Beginn der Chemotherapie	1
Tropisetron i. v. (z. B. Navoban® 5 mg/ml Injektionslösung) ³	Patienten mit Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika	1 x i. v. an Tag 1 unmittelbar vor Start der Chemotherapie	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹			
Dexamethason			
Dexamethason oral (z. B. Dexamethason CT 8 mg Tabletten)	Patienten, die eine Prophylaxe oder Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata erhalten	1 x an Tag 1 vor Start der Chemotherapie Danach erforderlichenfalls 2 x bis 3 x täglich bis zu 6 Tage	1 – 7
5-HT₃-Rezeptorantagonisten			
Ondansetron i. v. (z. B. Ondansetron Kabi 2 mg/ml Injektionslösung)	Patienten, die eine Prophylaxe oder Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie verursacht werden, erhalten	1 x an Tag 1 über mind. 30 Sekunden unmittelbar vor Start der Chemotherapie Gefolgt von 2 weiteren intravenösen Dosen im Abstand von 4 h oder eine durchgehende Infusion über bis zu 24 Stunden	1 – 2
Ondansetron oral (z. B. Ondansetron AbZ 8 mg Filmtabletten)	Patienten, die eine Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie	1 x an Tag 1 1 – 2 h vor Start der Chemotherapie Weiterführung bis zu insgesamt 5 Tage mit 2 x täglicher Gabe	1 – 6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	hervorgerufen sind, erhalten		
Granisetron i. v. (z. B. Granisetron B. Braun 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung)	Patienten, die eine Prophylaxe von verzögertem Erbrechen und Übelkeit, hervorgerufen durch Chemotherapie, erhalten	1 x an Tag 1 5 min vor Start der Chemotherapie	1
Granisetron oral (z. B. Granisetron B. Braun 2 mg Filmtabletten)	Patienten, die eine Vorbeugung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie erhalten	1 x an Tag 1 innerhalb von 1 h vor Beginn der Chemotherapie Insgesamt bis zu 1 Woche nach Chemotherapie	1 – 7
Palonosetron i. v. (z. B. Aloxi® 250 Mikrogramm Injektionslösung)	Patienten, die eine Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung erhalten	1 x an Tag 1 ca. 30 min vor Beginn der Chemotherapie	1
Tropisetron i. v. + oral (z. B. Navoban® 5 mg/ml Injektionslösung und Navoban® 5 mg Hartkapseln)	Patienten mit Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika	1 x i. v. an Tag 1 unmittelbar vor Start der Chemotherapie Anschließend bis zu 5 Tage 1 x täglich oral	1 – 6
NK-1-Rezeptorantagonisten			
Aprepitant oral (z. B. EMEND® 125 mg Hartkapseln, EMEND® 80 mg Hartkapseln)	Patienten, die eine Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener Chemotherapie erhalten	1 x an Tag 1 1 h vor Start der Chemotherapie 1 x täglich an Tag 2 und 3	3
Fosaprepitant i. v. (z. B. IVEMEND® 150 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung)	Patienten, die eine Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener, auf Cisplatin basierender Chemotherapie erhalten	1 x an Tag 1 ca. 30 min vor Start der Chemotherapie	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>¹ Die Behandlungsdauer ist abhängig von der Anzahl der durchgeführten Chemotherapiezyklen. Diese kann patientenindividuell sowie je nach Erkrankung variieren. Die Behandlungstage pro Patienten pro Jahr beziehen sich auf jeweils einen Chemotherapiezyklus als Vergleichsgröße.</p> <p>² Für die Angabe der Dosierung von Dexamethason wurde hier bereits die empfohlene Dosierung von Dexamethason aus der Fachinformation von Rolapitant berücksichtigt: Gabe von 20 mg p. o. an Tag 1 sowie von 8 mg 2 x täglich an Tag 2 – 4 [1].</p> <p>³ Für die Angabe der Dosierung der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten wurde hier bereits die empfohlene Dosierung aus der Fachinformation von Rolapitant berücksichtigt: Gabe an Tag 1 gemäß Standarddosierung in der Fachinformation des 5-HT₃-Rezeptorantagonisten. Eine Gabe nach Tag 1 ist nicht vorgesehen [1].</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel ¹				
Varuby® (Rolapitant)	Erwachsene Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische Chemotherapie (HEC) erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	1	2 x 90 mg	<u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung mit 2 Filmtabletten à 90 mg
Dexamethason oral (z. B. Dexa-CT 8 mg Tabletten) ²	Patienten, die eine Prophylaxe oder Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata erhalten	4	1 x 20 mg (2,5 x 8 mg) + 6 x 8 mg	<u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung mit 10 Tabletten à 8 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ondansetron i. v. (z. B. Ondansetron Kabi 2 mg/ml Injektionslösung) ³	Patienten, die eine Prophylaxe oder Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie verursacht werden, erhalten	1	3 x 8 mg	<u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung mit 5 Ampullen à 8 mg
Ondansetron oral (z. B. Ondansetron AbZ 8 mg Filmtabletten) ³	Patienten, die eine Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie hervorgerufen sind, erhalten	1	1 x 24 mg (3 x 8 mg)	<u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung mit 6 Filmtabletten à 8 mg
Granisetron i. v. (z. B. Granisetron B. Braun 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung)	Patienten, die eine Prophylaxe von verzögertem Erbrechen und Übelkeit, hervorgerufen durch Chemotherapie, erhalten	1	1 x 1 mg bis 1 x 3 mg	<u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung mit 1 Ampulle à 1 mg bis 1 Packung mit 1 Ampulle à 3 mg
Granisetron oral (z. B. Granisetron B. Braun 2 mg Filmtabletten) ³	Patienten, die eine Vorbeugung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie erhalten	1	1 x 2 mg	<u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung mit 1 Filmtablette à 2 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Palonosetron i. v. (z. B. Aloxi® 250 Mikrogramm Injektionslösung)	Patienten, die eine Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung erhalten	1	1 x 250 µg	<u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung mit 1 Durchstechflasche à 250 µg
Tropisetron i. v. (z. B. Navoban® 5 mg/ml Injektionslösung) ³	Patienten mit Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika	1	1 x 5 mg i. v.	<u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung mit 1 Ampulle à 5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹				
Dexamethason				
Dexamethason oral (z. B. Dexamethason 8 mg Tabletten)	Patienten, die eine Prophylaxe oder Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata erhalten	1 – 7	1 x 10 mg (2,5 x 4 mg) bis 1 x 20 mg (2,5 x 8 mg) + 18 x 8 mg	<u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung mit 20 Tabletten à 4 mg bis 1 Packung mit 50 Tabletten à 8 mg
5-HT₃-Rezeptorantagonisten				
Ondansetron i. v. (z. B. Ondansetron Kabi 2 mg/ml Injektionslösung)	Patienten, die eine Prophylaxe oder Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie verursacht werden, erhalten	1 – 2	3 x 8 mg bis 4 x 8 mg	<u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung mit 5 Ampullen à 8 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ondansetron oral (z. B. Ondansetron AbZ 8 mg Filmtabletten)	Patienten, die eine Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie hervorgerufen sind, erhalten	1 – 6	1 x 24 mg (3 x 8 mg) bis 1 x 24 mg (3 x 8 mg) + 10 x 8 mg	<u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung mit 6 Filmtabletten à 8 mg bis 2 Packungen mit 6 Filmtabletten à 8 mg
Granisetron i. v. (z. B. Granisetron B. Braun 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung)	Patienten, die eine Prophylaxe von verzögertem Erbrechen und Übelkeit, hervorgerufen durch Chemotherapie, erhalten	1	1 x 1 mg bis 1 x 3 mg	<u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung mit 1 Ampulle à 1 mg bis 1 Packung mit 1 Ampulle à 3 mg
Granisetron oral (z. B. Granisetron B. Braun 2 mg Filmtabletten)	Patienten, die eine Vorbeugung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie erhalten	1 – 7	1 x 2 mg bis 7 x 2 mg	<u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung mit 1 Filmtablette à 2 mg bis 2 Packungen mit 5 Filmtabletten à 2 mg
Palonosetron i. v. (z. B. Aloxi® 250 Mikrogramm Injektionslösung)	Patienten, die eine Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung erhalten	1	1 x 250 µg	<u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung mit 1 Durchstechflasche à 250 µg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Tropisetron i. v. + oral (z. B. Navoban® 5 mg/ml Injektionslösung und Navoban® 5 mg Hartkapseln)	Patienten mit Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika	1 – 6	1 x 5 mg i. v. bis 1 x 5 mg i. v. + 5 x 5 mg oral	<u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung mit 1 Ampulle à 5 mg bis 1 Packung mit 1 Ampulle à 5 mg + 1 Packung mit 5 Hartkapseln à 5 mg
Tropisetron i. v. + oral (z. B. Navoban® 5 mg/ml Injektionslösung und Navoban® 5 mg Hartkapseln)	Patienten mit Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika	1 – 6	1 x 5 mg i. v. bis 1 x 5 mg i. v. + 5 x 5 mg oral	<u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung mit 1 Ampulle à 5 mg bis 1 Packung mit 1 Ampulle à 5 mg + 1 Packung mit 5 Hartkapseln à 5 mg
NK-1-Rezeptorantagonisten				
Aprepitant oral (z. B. EMEND® 125 mg Hartkapseln, EMEND® 80 mg Hartkapseln)	Patienten, die eine Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener Chemotherapie erhalten	3	1 x 125 mg + 2 x 80 mg	<u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung mit 1 Hartkapsel à 125 mg und 2 Hartkapseln à 80 mg
Fosaprepitant i. v. (z. B. IVEMEND® 150 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung)	Patienten, die eine Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener, auf Cisplatin basierender Chemotherapie erhalten	1	1 x 150 mg	<u>Verbrauch auf Packungsbasis</u> 1 Packung mit 1 Durchstechflasche à 150 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>¹ Die Behandlungsdauer ist abhängig von der Anzahl der durchgeführten Chemotherapiezyklen. Diese kann patientenindividuell sowie je nach Erkrankung variieren. Der Jahresdurchschnittsverbrauch entspricht daher der Angabe von jeweils einem Chemotherapiezyklus als Vergleichsgröße.</p> <p>² Für die Angabe des Verbrauchs von Dexamethason wurde hier bereits die empfohlene Dosierung von Dexamethason aus der Fachinformation von Rolapitant berücksichtigt: Gabe von 20 mg p. o. an Tag 1 sowie von 8 mg 2 x täglich an Tag 2 – 4 [1].</p> <p>³ Für die Angabe des Verbrauchs der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten wurde hier bereits die empfohlene Dosierung aus der Fachinformation von Rolapitant berücksichtigt: Gabe an Tag 1 gemäß Standarddosierung in der Fachinformation des 5-HT₃-Rezeptorantagonisten. Eine Gabe nach Tag 1 ist nicht vorgesehen [1].</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Grundlage für die Bestimmung des Durchschnittsverbrauchs pro Chemotherapiezyklus des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien waren die Angaben in Abschnitt 3.3.1 sowie in den jeweiligen Fachinformationen [1-10].

Rolapitant wird gemäß der Fachinformation [1] einmal an Tag 1 des Chemotherapiezyklus in einer Dosierung von 180 mg (2 Filmtabletten à 90 mg) angewendet. Somit ergibt sich pro Chemotherapiezyklus ein Verbrauch von 180 mg Rolapitant.

Für Dexamethason oral gibt die Fachinformation von DEXA-CT 8 mg Tabletten im Rahmen von HEC folgendes Therapieschema an: Einmalige Gabe von 10 – 20 mg Dexamethason vor Beginn der Chemotherapie, erforderlichenfalls gefolgt von zwei- bis dreimal täglich 4 – 8 mg über bis zu 6 Tage [2; 6]. Die Patienten erhalten demnach pro Chemotherapiezyklus im Minimum 10 mg Dexamethason und im Maximum 164 mg.

Ondansetron i. v. wird gemäß der Fachinformation von Ondansetron Kabi 2 mg/ml Injektionslösung bei HEC in einer Dosis von 8 mg an Tag 1 unmittelbar vor dem Start der Chemotherapie gegeben, gefolgt entweder von zwei weiteren intravenösen Dosen von 8 mg im Abstand von jeweils 4 Stunden oder eine durchgehende Infusion von 1 mg/Stunde über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden [6]. Die Patienten erhalten daher pro Chemotherapiezyklus im Minimum 8 mg Ondansetron. Maximal erhalten die Patienten 32 mg Ondansetron pro Chemotherapiezyklus.

Für Ondansetron oral sieht die Fachinformation von Ondansetron AbZ 8 mg Filmtabletten bei HEC eine Verabreichung von 24 mg an Tag 1 vor Start der Chemotherapie vor. Anschließend werden zweimal täglich jeweils 8 mg Ondansetron für bis zu insgesamt 5 Tage verabreicht [3]. Die Patienten erhalten somit im Minimum 24 mg Ondansetron und im Maximum 104 mg Ondansetron.

Granisetron i. v. wird gemäß Fachinformation von Granisetron B. Braun 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung unabhängig von der Emetogenität der Chemotherapie einmalig an Tag 1 vor Beginn der Chemotherapie in einer Dosis von 1 – 3 mg verabreicht [5]. Somit erhalten die Patienten während eines Chemotherapiezyklus im Minimum 1 mg Granisetron und im Maximum 3 mg Granisetron.

In der oralen Formulierung wird Granisetron laut Fachinformation von Granisetron B. Braun 2 mg Filmtabletten folgendermaßen angewendet: 2 mg einmal täglich über einen Zeitraum von bis zu 1 Woche nach Chemotherapie, wobei die erste Dosis bereits am Tag der Chemotherapie innerhalb von 1 Stunde vor Beginn der Chemotherapie verabreicht werden soll [4]. Die Patienten erhalten dementsprechend im Minimum 2 mg Granisetron und im Maximum 14 mg Granisetron.

Für Palonosetron i. v. sieht die Fachinformation von Aloxi[®] 250 Mikrogramm Injektionslösung die einmalige Gabe von 250 µg vor Beginn der Chemotherapie vor [7]. Die Patienten erhalten während eines Chemotherapiezyklus demnach 250 µg Palonosetron.

Für Tropisetron sieht die Fachinformation von Navoban[®] 5 mg/ml Injektionslösung und Navoban[®] 5 mg Hartkapseln folgendes Dosierungsschema vor: Unmittelbar vor Beginn der Chemotherapie werden initial 5 mg Tropisetron intravenös verabreicht. Die Behandlung wird bis zu weitere 5 Tage oral fortgesetzt mit 5 mg Tropisetron einmal täglich [10]. Die Patienten erhalten im Minimum 5 mg Tropisetron und im Maximum 30 mg Tropisetron während eines Chemotherapiezyklus.

Aprepitant wird gemäß der Fachinformation von EMEND[®] 125 mg Hartkapseln und EMEND[®] 80 mg Hartkapseln bei MEC in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 vor Beginn der Chemotherapie verabreicht, gefolgt von einer Dosis von 80 mg einmal täglich an den Tagen 2 und 3 [9]. Die Patienten erhalten während eines Chemotherapiezyklus insgesamt 285 mg Aprepitant.

Laut Fachinformation von IVEMEND[®] 150 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung wird Fosaprepitant i. v. im Rahmen von HEC in einer Dosis von 150 mg einmalig an Tag 1 vor der Chemotherapie gegeben [8]. Die Patienten erhalten somit eine Dosis von 150 mg Fosaprepitant während eines Chemotherapiezyklus.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rolapitant (Varuby®)	90 mg 2 Stück	PZN: 13251347	91,24 €	83,88 € (1,77 € 5,59 €)
Dexamethason oral 8 mg Tabletten – Festbetrag	8 mg 10 Stück	---	21,73 €	19,11 € (1,77 € 0,85 €)
Ondansetron i. v. (Ondatron 8 mg Injektionslösung)	8 mg 5 Stück	PZN: 06327297	61,56 €	57,39 € (1,77 € 2,40 €)
Ondansetron oral 8 mg Filmtabletten – Festbetrag	8 mg 6 Stück	---	51,05 €	46,11 € (1,77 € 3,17 €)
Granisetron i. v. (Granisetron HEXAL 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung)	1 mg/ml 1 ml	PZN: 06687239	27,43 €	24,88 € (1,77 € 0,78 €)
Granisetron i. v. (Granisetron HEXAL 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung)	1 mg/ml 3 ml	PZN: 06687251	27,87 €	25,30 € (1,77 € 0,80 €)
Granisetron oral 2 mg Filmtabletten – Festbetrag	2 mg 1 Stück	---	30,58 €	27,29 € (1,77 € 1,52 €)
Palonosetron i. v. (Palonosetron Accord 250 µg/5 ml Injektionslösung)	250 µg/ml 1 Stück	PZN: 12364598	76,73 €	71,84 € (1,77 € 3,12 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Tropisetron i. v. (Navoban® 5 mg/ml Injektionslösung)	5 mg/ml 1 Stück	PZN: 11183222	38,45 €	33,21 € (1,77 € 3,47 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dexamethason				
Dexamethason oral 4 mg Tabletten – Festbetrag	4 mg 20 Stück	---	24,28 €	21,46 € (1,77 € 1,05 €)
Dexamethason oral 8 mg Tabletten – Festbetrag	8 mg 50 Stück	---	66,78 €	60,60 € (1,77 € 4,41 €)
5-HT₃-Rezeptorantagonisten				
Ondansetron i. v. (Ondatron 8 mg Injektionslösung)	8 mg 5 Stück	PZN: 06327297	61,56 €	57,39 € (1,77 € 2,40 €)
Ondansetron oral 8 mg Filmtabletten – Festbetrag	8 mg 6 Stück	---	51,05 €	46,11 € (1,77 € 3,17 €)
Ondansetron oral 8 mg Filmtabletten – Festbetrag	8 mg 2 x 6 Stück	---	2 x 51,05 €	2 x 46,11 € (1,77 € 3,17 €)
Granisetron i. v. (Granisetron HEXAL 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung)	1 mg/ml 1 ml	PZN: 06687239	27,43 €	24,88 € (1,77 € 0,78 €)
Granisetron i. v. (Granisetron HEXAL 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung)	1 mg/ml 3 ml	PZN: 06687251	27,87 €	25,30 € (1,77 € 0,80 €)
Granisetron oral 2 mg Filmtabletten – Festbetrag	2 mg 1 Stück	---	30,58 €	27,29 € (1,77 € 1,52 €)
Granisetron oral 2 mg Filmtabletten – Festbetrag	2 mg 5 Stück 2 Packungen	---	2 x 85,14 €	2 x 77,50 € (1,77 € 5,87 €)
Palonosetron i. v. (Palonosetron Accord 250 µg/5 ml Injektionslösung)	250 µg/ml 1 Stück	PZN: 12364598	76,73 €	71,84 € (1,77 € 3,12 €)
Tropisetron i. v. (Navoban® 5 mg/ml Injektionslösung)	5 mg/ml 1 Stück	PZN: 11183222	38,45 €	33,21 € (1,77 € 3,47 €)
Tropisetron oral 5 mg Hartkapseln – Festbetrag	5 mg 5 Stück	---	79,81 €	72,60 € (1,77 € 5,44 €)
NK-1-Rezeptorantagonisten				
Aprepitant oral (EMEND® 125 mg/80 mg Hartkapseln)	125 mg/80 mg 3 Stück	PZN: 02364404	91,24 €	83,88 € (1,77 € 5,59 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Fosaprepitant i. v. (IVEMEND® 150 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung)	150 mg PZN: 93,59 € 1 Stück 07396389	62,87 € (1,77 € 28,95 €)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die aufgeführten Angaben zu Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße wurden der Lauer-Taxe® entnommen. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, wie der Herstellerrabatt (§ 130a SGB V) und Apothekenrabatt (§ 130 SGB V), wurden ebenfalls der Lauer-Taxe® entnommen und vom Apothekenabgabepreis bzw. Festbetrag abgezogen (Datenstand: 01.05.2017). Berücksichtigt wurden nur auf dem zum Zeitpunkt der Datenabfrage auf dem Markt befindliche Originalpackungen, Importe wurden nicht miteinbezogen.

Nachfolgend werden die tatsächlichen Kosten für jede im Rahmen der Feststellung der zVT durch den G-BA möglichen Wirkstoffkombination aufgeführt. Für die Dosierungsangaben/Verbrauchsberechnungen wurden zusätzlich – sofern zutreffend – Angaben aus den Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe berücksichtigt, wodurch es zu Abweichungen beim tatsächlichen Verbrauch im Vergleich zu Tabelle 3-25 kommen kann. In den betreffenden Fällen wurde mittels Fußnote eine entsprechende Erläuterung bezüglich der Abweichung ergänzt.

Tabelle 3-27: Arzneimittel-Kosten der verschiedenen antiemetischen Prophylaxe-Schemata des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT für einen Chemotherapiezyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Ausgewähltes Arzneimittel	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro pro Arzneimittel	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro für das gesamte Therapieschema
Zu bewertendes Arzneimittel			
Rolapitant oral + Dexamethason oral ¹ + Ondansetron i. v. ²			
Rolapitant oral	Varuby® (90 mg) 2 Stück, PZN: 13251347	83,88 €	160,83 €
Dexamethason oral	8 mg Tabletten 10 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	19,11 €	
Ondansetron i. v.	Ondatron 8 mg Injektionslösung 5 Stück, PZN: 06327297	57,39 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Ausgewähltes Arzneimittel	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro pro Arzneimittel	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro für das gesamte Therapieschema
Rolapitant oral + Dexamethason oral ¹ + Ondansetron oral ²			
Rolapitant oral	Varuby® (90 mg) 2 Stück, PZN: 13251347	83,88 €	149,10 €
Dexamethason oral	8 mg Tabletten 10 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	19,11 €	
Ondansetron oral	8 mg Tabletten 6 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	46,11 €	
Rolapitant oral + Dexamethason oral ¹ + Granisetron i. v. (Minimum)			
Rolapitant oral	Varuby® (90 mg) 2 Stück, PZN: 13251347	83,88 €	127,87 €
Dexamethason oral	8 mg Tabletten 10 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	19,11 €	
Granisetron i. v.	Granisetron Denk 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung 1 ml, PZN: 10039492	24,88 €	
Rolapitant oral + Dexamethason oral ¹ + Granisetron i. v. (Maximum)			
Rolapitant oral	Varuby® (90 mg) 2 Stück, PZN: 13251347	83,88 €	128,29 €
Dexamethason oral	8 mg Tabletten 10 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	19,11 €	
Granisetron i. v.	Granisetron HEXAL 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung 3 ml, PZN: 06687251	25,30 €	
Rolapitant oral + Dexamethason oral ¹ + Granisetron oral ²			
Rolapitant oral	Varuby® (90 mg) 2 Stück, PZN: 13251347	83,88 €	130,28 €
Dexamethason oral	8 mg Tabletten 10 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	19,11 €	
Granisetron oral	2 mg Filmtabletten 1 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	27,29 €	
Rolapitant oral + Dexamethason oral ¹ + Palonosetron i. v.			
Rolapitant oral	Varuby® (90 mg) 2 Stück, PZN: 13251347	83,88 €	174,83 €
Dexamethason oral	8 mg Tabletten 10 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	19,11 €	
Palonosetron i. v.	Palonosetron Accord 250 µg/5 ml Injektionslösung 1 Stück, PZN: 12364598	71,84 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Ausgewähltes Arzneimittel	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro pro Arzneimittel	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro für das gesamte Therapieschema
Rolapitant oral + Dexamethason oral ¹ + Tropisetron i. v. ²			
Rolapitant oral	Varuby® (90 mg) 2 Stück, PZN: 13251347	83,88 €	199,39 €
Dexamethason oral	8 mg Tabletten 10 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	19,11 €	
Tropisetron i. v.	Navoban® 5 mg/ml Injektionslösung 1 Stück, PZN: 11183222	33,21 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Aprepitant oral ³ + Dexamethason oral + Ondansetron i. v.			
Aprepitant oral	EMEND® 125 mg/80 mg Hartkapseln 3 Stück, PZN: 02364404	83,88 €	129,51 €
Dexamethason oral	8 mg Tabletten 10 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	19,11 €	
Ondansetron i. v.	Ondansetron STADA 8 mg Injektionslösung 1 Stück, PZN: 09506178	26,52 €	
Aprepitant oral ³ + Dexamethason oral + Ondansetron oral			
Aprepitant oral	EMEND® 125 mg/80 mg Hartkapseln 3 Stück, PZN: 02364404	83,88 €	149,10 €
Dexamethason oral	8 mg Tabletten 10 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	19,11 €	
Ondansetron oral	8 mg Tabletten 6 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	46,11 €	
Aprepitant oral ³ + Dexamethason oral + Granisetron i. v. (Minimum)			
Aprepitant oral	EMEND® 125 mg/80 mg Hartkapseln 3 Stück, PZN: 02364404	83,88 €	127,87 €
Dexamethason oral	8 mg Tabletten 10 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	19,11 €	
Granisetron i. v.	Granisetron Denk 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung 1 ml, PZN: 10039492	24,88 €	
Aprepitant oral ³ + Dexamethason oral + Granisetron i. v. (Maximum)			
Aprepitant oral	EMEND® 125 mg/80 mg Hartkapseln 3 Stück, PZN: 02364404	83,88 €	128,29 €
Dexamethason oral	8 mg Tabletten 10 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	19,11 €	
Granisetron i. v.	Granisetron HEXAL 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	25,30 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Ausgewähltes Arzneimittel	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro pro Arzneimittel	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro für das gesamte Therapieschema
	3 ml, PZN: 06687251		
Aprepitant oral ³ + Dexamethason oral + Granisetron oral			
Aprepitant oral	EMEND® 125 mg/80 mg Hartkapseln 3 Stück, PZN: 02364404	83,88 €	130,28 €
Dexamethason oral	8 mg Tabletten 10 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	19,11 €	
Granisetron oral	2 mg Filmtabletten 1 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	27,29 €	
Aprepitant oral ³ + Dexamethason oral + Palonosetron i. v.			
Aprepitant oral	EMEND® 125 mg/80 mg Hartkapseln 3 Stück, PZN: 02364404	83,88 €	174,83 €
Dexamethason oral	8 mg Tabletten 10 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	19,11 €	
Palonosetron i. v.	Palonosetron Accord 250 µg/5 ml Injektionslösung 1 Stück, PZN: 12364598	71,84 €	
Aprepitant oral ³ + Dexamethason oral + Tropisetron i. v.			
Aprepitant oral	EMEND® 125 mg/80 mg Hartkapseln 3 Stück, PZN: 02364404	83,88 €	136,20 €
Dexamethason oral	8 mg Tabletten 10 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	19,11 €	
Tropisetron i. v.	Navoban® 5 mg/ml Injektionslösung 1 Stück, PZN: 11183222	33,21 €	
Fosaprepitant i. v. ⁴ + Dexamethason oral + Ondansetron i. v.			
Fosaprepitant i. v.	IVEMEND® 150 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück, PZN: 07396389	62,87 €	108,50 €
Dexamethason oral	8 mg Tabletten 10 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	19,11 €	
Ondansetron i. v.	Ondansetron STADA 8 mg Injektionslösung 1 Stück, PZN: 09506178	26,52 €	
Fosaprepitant i. v. ⁴ + Dexamethason oral + Ondansetron oral			
Fosaprepitant i. v.	IVEMEND® 150 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück, PZN: 07396389	62,87 €	128,09 €
Dexamethason oral	8 mg Tabletten 10 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	19,11 €	
Ondansetron oral	8 mg Tabletten 6 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	46,11 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Ausgewähltes Arzneimittel	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro pro Arzneimittel	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro für das gesamte Therapieschema
Fosaprepitant i. v. ⁴ + Dexamethason oral + Granisetron i. v. (Minimum)			
Fosaprepitant i. v.	IVEMEND® 150 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück, PZN: 07396389	62,87 €	106,86 €
Dexamethason oral	8 mg Tabletten 10 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	19,11 €	
Granisetron i. v.	Granisetron Denk 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung 1 ml, PZN: 10039492	24,88 €	
Fosaprepitant i. v. ⁴ + Dexamethason oral + Granisetron i. v. (Maximum)			
Fosaprepitant i. v.	IVEMEND® 150 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück, PZN: 07396389	62,87 €	107,28 €
Dexamethason oral	8 mg Tabletten 10 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	19,11 €	
Granisetron i. v.	Granisetron HEXAL 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung 3 ml, PZN: 06687251	25,30 €	
Fosaprepitant i. v. ⁴ + Dexamethason oral + Granisetron oral			
Fosaprepitant i. v.	IVEMEND® 150 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück, PZN: 07396389	62,87 €	109,27 €
Dexamethason oral	8 mg Tabletten 10 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	19,11 €	
Granisetron oral	2 mg Filmtabletten 1 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	27,29 €	
Fosaprepitant i. v. ⁴ + Dexamethason oral + Palonosetron i. v.			
Fosaprepitant i. v.	IVEMEND® 150 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück, PZN: 07396389	62,87 €	153,82 €
Dexamethason oral	8 mg Tabletten 10 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	19,11 €	
Palonosetron i. v.	Palonosetron Accord 250 µg/5 ml Injektionslösung 1 Stück, PZN: 12364598	71,84 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Ausgewähltes Arzneimittel	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro pro Arzneimittel	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro für das gesamte Therapieschema
Fosaprepitant i. v. ⁴ + Dexamethason oral + Tropisetron i. v.			
Fosaprepitant i. v.	IVEMEND® 150 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück, PZN: 07396389	62,87 €	115,19 €
Dexamethason oral	8 mg Tabletten 10 Stück, PZN: --- (Festbetrag)	19,11 €	
Tropisetron i. v.	Navoban® 5 mg/ml Injektionslösung 1 Stück, PZN: 11183222	33,21 €	
<p>¹ Für die Angabe des Verbrauchs von Dexamethason wurde hier bereits die empfohlene Dosierung von Dexamethason aus der Fachinformation von Rolapitant berücksichtigt: Gabe von 20 mg p. o. an Tag 1 sowie von 8 mg 2 x täglich an Tag 2 – 4 [1].</p> <p>² Für die Angabe des Verbrauchs der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten wurde hier bereits die empfohlene Dosierung aus der Fachinformation von Rolapitant berücksichtigt: Gabe an Tag 1 gemäß Standarddosierung in der Fachinformation des 5-HT₃-Rezeptorantagonisten. Eine Gabe nach Tag 1 ist nicht vorgesehen, für Tropisetron entfällt dementsprechend die Gabe der oralen Formulierung ab Tag 2 [1].</p> <p>³ Gemäß der Fachinformation von Aprepitant (EMEND® 125 mg/80 mg Hartkapseln) wird für Dexamethason an Tag 1 eine Dosierung von 12 mg angenommen. An den Tagen 2 – 4 wird die Gabe von Dexamethason mit jeweils 8 mg Dexamethason täglich fortgesetzt. Der 5-HT₃-Rezeptorantagonist wird an Tag 1 gemäß der Dosierung in der jeweiligen Fachinformation verabreicht, eine Gabe nach Tag 1 ist nicht vorgesehen. Für Tropisetron entfällt dementsprechend die Gabe der oralen Formulierung ab Tag 2 [[9].</p> <p>⁴ Gemäß der Fachinformation von Fosaprepitant (IVEMEND® 150 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) wird für Dexamethason an Tag 1 eine Dosierung von 12 mg angenommen. An Tag 2 wird eine Dosis von einmalig 8 mg verabreicht, an den Tagen 3 und 4 eine Dosis von 2 x täglich 8 mg. Der 5-HT₃-Rezeptorantagonist wird an Tag 1 gemäß der Dosierung in der jeweiligen Fachinformation verabreicht, eine Gabe nach Tag 1 ist nicht vorgesehen. Für Tropisetron entfällt dementsprechend die Gabe der oralen Formulierung ab Tag 2 [8].</p>			

Somit ergeben sich folgende Beträge bzw. Spannen für die im Rahmen einer antiemetischen Prophylaxe verabreichten Kombinationstherapie:

Tabelle 3-28: Arzneimittel-Kosten der verschiedenen antiemetischen Prophylaxe-Schemata des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT für einen Chemotherapiezyklus – Beträge/Spannen

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro für das gesamte Therapieschema	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Rolapitant oral + Dexamethason oral + Ondansetron i. v.	160,83 €
Rolapitant oral + Dexamethason oral + Ondansetron oral	149,10 €
Rolapitant oral + Dexamethason oral + Granisetron i. v.	127,87 – 128,29 €
Rolapitant oral + Dexamethason oral + Granisetron oral	130,28 €
Rolapitant oral + Dexamethason oral + Palonosetron i. v.	174,83 €
Rolapitant oral + Dexamethason oral ¹ + Tropisetron i. v.	199,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Aprepitant oral + Dexamethason oral + Ondansetron i. v.	129,51 €
Aprepitant oral + Dexamethason oral + Ondansetron oral	149,10 €
Aprepitant oral + Dexamethason oral + Granisetron i. v.	127,87 – 128,29 €
Aprepitant oral + Dexamethason oral + Granisetron oral	130,28 €
Aprepitant oral + Dexamethason oral + Palonosetron i. v.	174,83 €
Aprepitant oral + Dexamethason oral + Tropisetron i. v.	136,20 €
Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral + Ondansetron i. v.	108,50 €
Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral + Ondansetron oral	128,09 €
Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral + Granisetron i. v.	106,86 – 107,28 €
Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral + Granisetron oral	109,27 €
Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral + Palonosetron i. v.	153,82 €
Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral + Tropisetron i. v.	115,19 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Varuby® (Rolapitant)	Erwachsene Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische Chemotherapie (HEC) erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	Keine	0	0
Dexamethason oral (z. B. Dexa-CT 8 mg Tabletten)	Patienten, die eine Prophylaxe oder Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata erhalten	Keine	0	0

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Ondansetron i. v. (z. B. Ondansetron Kabi 2 mg/ml Injektionslösung)	Patienten, die eine Prophylaxe oder Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie verursacht werden, erhalten	Keine	0	0
Ondansetron oral (z. B. Ondansetron AbZ 8 mg Filmtabletten)	Patienten, die eine Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie hervorgerufen sind, erhalten	Keine	0	0
Granisetron i. v. (z. B. Granisetron B. Braun 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung)	Patienten, die eine Prophylaxe von verzögertem Erbrechen und Übelkeit, hervorgerufen durch Chemotherapie, erhalten	Keine	0	0
Granisetron oral (z. B. Granisetron B. Braun 2 mg Filmtabletten)	Patienten, die eine Vorbeugung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie erhalten	Keine	0	0
Palonosetron i. v. (z. B. Aloxi® 250 Mikrogramm Injektionslösung)	Patienten, die eine Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung erhalten	Keine	0	0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Tropisetron i. v. (z. B. Navoban® 5 mg/ml Injektionslösung)	Patienten mit Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika	Keine	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dexamethason				
Dexamethason oral (z. B. Dexamethason 8 mg Tabletten)	Patienten, die eine Prophylaxe oder Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata erhalten	Keine	0	0
5-HT₃-Rezeptorantagonisten				
Ondansetron i. v. (z. B. Ondansetron Kabi 2 mg/ml Injektionslösung)	Patienten, die eine Prophylaxe oder Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie verursacht werden, erhalten	Keine	0	0
Ondansetron oral (z. B. Ondansetron AbZ 8 mg Filmtabletten)	Patienten, die eine Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie hervorgerufen sind, erhalten	Keine	0	0
Granisetron i. v. (z. B. Granisetron B. Braun 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung)	Patienten, die eine Prophylaxe von verzögertem Erbrechen und Übelkeit, hervorgerufen durch Chemotherapie, erhalten	Keine	0	0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Granisetron oral (z. B. Granisetron B. Braun 2 mg Filmtabletten)	Patienten, die eine Vorbeugung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie erhalten	Keine	0	0
Palonosetron i. v. (z. B. Aloxi® 250 Mikrogramm Injektionslösung)	Patienten, die eine Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung erhalten	Keine	0	0
Tropisetron i. v. + oral (z. B. Navoban® 5 mg/ml Injektionslösung und Navoban® 5 mg Hartkapseln)	Patienten mit Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika	Keine	0	0
NK-1-Rezeptorantagonisten				
Aprepitant oral (z. B. EMEND® 125 mg Hartkapseln, EMEND® 80 mg Hartkapseln)	Patienten, die eine Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener Chemotherapie erhalten	Keine	0	0
Fosaprepitant i. v. (z. B. IVEMEND® 150 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung)	Patienten, die eine Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener, auf Cisplatin basierender Chemotherapie erhalten	Keine	0	0

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Fach- und Gebrauchsinformationen von Rolapitant sowie der infrage kommenden zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden gesichtet, um festzustellen, ob darin Angaben hinsichtlich zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen enthalten sind, die zu regelhaften Unterschieden zwischen Rolapitant und den zweckmäßigen Vergleichstherapien führen [1-10].

Die Fachinformationen der oralen Darreichungsformen von Rolapitant, Dexamethason, Ondansetron, Granisetron, Tropisetron und Aprepitant beschreiben keine zusätzlichen GKV-Leistungen [1-4; 9; 10].

Bei der intravenösen Anwendung von Ondansetron, Granisetron, Palonosetron, Tropisetron und Fosaprepitant entstehen jeweils Kosten durch die intravenöse Anwendung wie beispielsweise Applikationsbesteck. Diese sind jedoch bereits durch die Vergütung der Chemotherapie selbst abgedeckt und fallen somit nicht separat durch die Anwendung dieser Arzneimittel an. Darüber hinaus beschreiben die Fachinformationen keine zusätzlichen GKV-Leistungen [5-8; 10].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-29 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
-	-
-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-30 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-31 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-29 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-30 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-21 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-22 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Varuby® (Rolapitant)	Erwachsene Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische Chemotherapie (HEC) erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	Keine	0,00 €	0,00 €
Dexamethason oral (z. B. Dexamethason 8 mg Tabletten)	Patienten, die eine Prophylaxe oder Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata erhalten	Keine	0,00 €	0,00 €
Ondansetron i. v. (z. B. Ondansetron Kabi 2 mg/ml Injektionslösung)	Patienten, die eine Prophylaxe oder Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie verursacht werden, erhalten	Keine	0,00 €	0,00 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Ondansetron oral (z. B. Ondansetron AbZ 8 mg Filmtabletten)	Patienten, die eine Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie hervorgerufen sind, erhalten	Keine	0,00 €	0,00 €
Granisetron i. v. (z. B. Granisetron B. Braun 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung)	Patienten, die eine Prophylaxe von verzögertem Erbrechen und Übelkeit, hervorgerufen durch Chemotherapie, erhalten	Keine	0,00 €	0,00 €
Granisetron oral (z. B. Granisetron B. Braun 2 mg Filmtabletten)	Patienten, die eine Vorbeugung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie erhalten	Keine	0,00 €	0,00 €
Palonosetron i. v. (z. B. Aloxi® 250 Mikrogramm Injektionslösung)	Patienten, die eine Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung erhalten	Keine	0,00 €	0,00 €
Tropisetron i. v. (z. B. Navoban® 5 mg/ml Injektionslösung)	Patienten mit Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika	Keine	0,00 €	0,00 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dexamethason				
Dexamethason oral (z. B. Dexamethason 8 mg Tabletten)	Patienten, die eine Prophylaxe oder Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata erhalten	Keine	0,00 €	0,00 €
5-HT₃-Rezeptorantagonisten				
Ondansetron i. v. (z. B. Ondansetron Kabi 2 mg/ml Injektionslösung)	Patienten, die eine Prophylaxe oder Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie verursacht werden, erhalten	Keine	0,00 €	0,00 €
Ondansetron oral (z. B. Ondansetron AbZ 8 mg Filmtabletten)	Patienten, die eine Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie hervorgerufen sind, erhalten	Keine	0,00 €	0,00 €
Granisetron i. v. (z. B. Granisetron B. Braun 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung)	Patienten, die eine Prophylaxe von verzögertem Erbrechen und Übelkeit, hervorgerufen durch Chemotherapie, erhalten	Keine	0,00 €	0,00 €
Granisetron oral (z. B. Granisetron B. Braun 2 mg Filmtabletten)	Patienten, die eine Vorbeugung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemotherapie erhalten	Keine	0,00 €	0,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Palonosetron i. v. (z. B. Aloxi® 250 Mikrogramm Injektionslösung)	Patienten, die eine Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung erhalten	Keine	0,00 €	0,00 €
Tropisetron i. v. + oral (z. B. Navoban® 5 mg/ml Injektionslösung und Navoban® 5 mg Hartkapseln)	Patienten mit Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika	Keine	0,00 €	0,00 €
NK-1-Rezeptorantagonisten				
Aprepitant oral (z. B. EMEND® 125 mg Hartkapseln, EMEND® 80 mg Hartkapseln)	Patienten, die eine Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener Chemotherapie erhalten	Keine	0,00 €	0,00 €
Fosaprepitant i. v. (z. B. IVEMEND® 150 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung)	Patienten, die eine Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener, auf Cisplatin basierender Chemotherapie erhalten	Keine	0,00 €	0,00 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-32 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-21, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-22) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-32: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
PATIENTEN, DIE EINE HEC IN FORM EINER CHEMOTHERAPIE MIT CISPLATIN ERHALTEN			
Zu bewertendes Arzneimittel ¹			
Rolapitant 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	160,83 €	5 145 434 – 6 288 935 €
Rolapitant oral + Dexamethason oral + Ondansetron oral		149,10 €	4 770 156 – 5 830 257 €
Rolapitant oral + Dexamethason oral + Granisetron i. v.		127,87 – 128,29 €	4 090 945 – 5 016 524 €
Rolapitant oral + Dexamethason oral + Granisetron oral		130,28 €	4 168 048 – 5 094 339 €
Rolapitant oral + Dexamethason oral + Palonosetron i. v.		174,83 €	5 593 336 – 6 836 377 €
Rolapitant oral + Dexamethason oral + Tropisetron i. v.		199,39 €	6 379 084 – 7 796 747 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie ¹			
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 €	4 143 413 – 5 064 230 €
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 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
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 + Palonosetron i. v.		153,82 €	4 921 163 – 6 014 823 €
Fosaprepitant i. v. + Dexamethason oral + Tropisetron i. v.		115,19 €	3 685 274 – 4 504 275 €
PATIENTEN, DIE EINE HEC IN FORM EINER AC-CHEMOTHERAPIE ERHALTEN			
Zu bewertendes Arzneimittel ¹			
Rolapitant 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	160,83 €	1 289 535 – 1 576 134 €
Rolapitant oral + Dexamethason oral + Ondansetron oral		149,10 €	1 195 484 – 1 461 180 €
Rolapitant oral + Dexamethason oral + Granisetron i. v.		127,87 – 128,29 €	1 025 262 – 1 257 242 €
Rolapitant oral + Dexamethason oral + Granisetron oral		130,28 €	1 044 585 – 1 276 744 €
Rolapitant oral + Dexamethason oral + Palonosetron i. v.		174,83 €	1 401 787 – 1 713 334 €
Rolapitant oral + Dexamethason oral + Tropisetron i. v.		199,39 €	1 598 709 – 1 954 022 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie ¹			
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 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
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: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-21, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-22 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

¹ Die Jahrestherapiekosten sind abhängig von der Anzahl der durchgeführten Chemotherapiezyklen. Diese kann patientenindividuell sowie je nach Erkrankung variieren. Die Jahrestherapiekosten sind daher für jeweils einen Chemotherapiezyklus als Vergleichsgröße angegeben.

HEC = Highly Emetogenic Chemotherapy (hoch emetogene Chemotherapie); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Anwendungsgebiet der Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie (HEC) bei Erwachsenen bzw. im verwandten Anwendungsgebiet Prävention von (akuter und verzögerter) Übelkeit und Erbrechen im Rahmen hoch emetogener Chemotherapie (HEC) gibt es weitere zugelassene Arzneimittel. Diese müssen bei der Ermittlung der Versorgungsanteile für Rolapitant berücksichtigt werden.

Der zukünftige Marktanteil von Rolapitant wird einerseits durch die Marktdurchdringung und andererseits durch die medizinischen Voraussetzungen für eine Verschreibung sowie die gültigen Leitlinien bestimmt werden.

Folgende Gegenanzeigen werden in der Fachinformation von Rolapitant aufgeführt [1]:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Kombination mit Johanniskraut

Zu den in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteilen gehören:

- Tablettenkern
 - Lactose-Monohydrat
 - Vorverkleisterte Stärke
 - Mikrokristalline Cellulose (E460)
 - Povidon (K 30)
 - Croscarmellose-Natrium
 - Hochdisperses Siliciumdioxid
 - Magnesiumstearat
- Überzug der Tablette
 - Poly(vinylalkohol)
 - Titandioxid
 - Macrogol
 - Talkum
 - Indigocarmin
 - Polysorbat 80

Belastbare Aussagen, wie viele Patienten von den Kontraindikationen betroffen sind, lassen sich nicht ableiten.

Ferner sind die Raten an Therapieabbrüchen zu berücksichtigen. In den Studien TS-P04832 und TS-P04833 brachen von den Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation

erhalten hatten, insgesamt 433 Patienten (79,6 %) unter Rolapitant die Studie vorzeitig ab. Dieser relativ hohe Anteil lässt sich vor allem durch die Patienten erklären, welche die Chemotherapie beendet oder eine Änderung ihrer Chemotherapie erfahren haben und damit nicht mehr für die Studienteilnahme qualifiziert waren. Hiervon waren 154 Patienten (28,3 %) unter Rolapitant betroffen. Diese Patienten liefern für Beurteilung der Raten an Therapieabbrüchen im Hinblick auf die Verträglichkeit oder Akzeptanz von Rolapitant durch die Patienten keine Informationen, da die Ursache hierin nicht in der Studienmedikation selbst liegen könnte. Ferner fällt hierunter auch der Therapieabbruch von Patienten aufgrund einer Progression ihrer Krebserkrankung (24 Patienten; 4,4 %). Es kommt hinzu, dass die Teilnahme an den weiterführenden Zyklen 2 bis 6 auf freiwilliger Basis erfolgte. Im Kontrollarm zeigt sich für beides ein vergleichbarer Anteil. Als Gründe für Therapieabbrüche unter Rolapitant bleiben zur Beurteilung folgende: Auftreten unerwünschter Ereignisse (62 Patienten; 11,4 %), Zurückziehen der Einwilligung zur Studienteilnahme (69 Patienten; 12,7 %), Tod (12 Patienten; 2,2 %), Missachtung der Studienanforderungen (27 Patienten; 5,0 %), Ausschluss durch den Prüfarzt (32 Patienten; 5,9 %), unbefriedigender therapeutischer Effekt (12 Patienten; 2,2 %), Nicht-Teilnahme am Follow-Up (9 Patienten; 1,7 %) sowie andere Gründe (32 Patienten; 5,9 %).

Ambulantes und stationäres Setting

Die Versorgung von Patienten zur Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen im Rahmen hoch emetogener Chemotherapie (HEC) zur Krebsbehandlung bei Erwachsenen findet sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich statt. Es wird erwartet, dass sich die Patienten über beide Bereiche annähernd gleich verteilen. Ob ein Patient die Chemotherapie ambulant oder stationär erhält, ist abhängig von der Schwere der zugrundeliegenden Krebserkrankung, des Krankheitsstadiums sowie auch der persönlichen Präferenz des Patienten.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 0 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die tatsächliche Anzahl an Patienten in der Zielpopulation umfasst nur einen Teil der in Tabelle 3-21 dargestellten Anzahl an Patienten und somit auch der Jahrestherapiekosten bzw. der Therapiekosten pro Chemotherapiezyklus in Tabelle 3-32. Dies liegt vorwiegend darin begründet, dass es noch weitere zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet bzw. im verwandten Anwendungsgebiet gibt.

Eine weitere Unsicherheit ergibt sich aus den verschiedenen, in der medizinischen Praxis eingesetzten antiemetischen Prophylaxe-Regimen. Während bei einer leitlinienkonformen Therapie alle Patienten im Rahmen einer HEC sowie alle Patienten im Rahmen einer MEC in Form von Carboplatin $AUC \geq 4$ an Tag 1 der Chemotherapie mit einer Dreifach-Kombination aus NK-1-Rezeptorantagonist, 5-HT₃-Rezeptorantagonist und Dexamethason behandelt werden sollten, spiegelt die Versorgungsrealität dies nicht wider. Patienten mit einer anderen MEC als einer Chemotherapie in Form von Carboplatin $AUC \geq 4$ sollten gemäß Leitlinie an Tag 1 der Chemotherapie lediglich eine Zweifach-Kombination aus 5-HT₃-Rezeptorantagonist und Dexamethason erhalten. In der Versorgungsrealität erhalten jedoch auch diese Patienten zu einem geringen Anteil einen NK-1-Rezeptorantagonisten. Gemäß den gültigen Fachinformationen ist dies möglich, jedoch in den Leitlinien nicht vorgesehen. Gemäß den Daten von IMS[®]/Onco Analyzer/Onco Dynamics für das Jahr 2016 sahen die Anteile der antiemetischen Prophylaxe in Deutschland folgendermaßen aus:

Tabelle 3-33: Verteilung der Behandlungsregime zur antiemetischen Prophylaxe in Deutschland für das Jahr 2016

Patientenpopulation	Anteil NK-1-Rezeptorantagonist	Anteil andere Antiemetika	Keine antiemetische Prophylaxe
HEC Cisplatin	42 %	46 %	14 %
HEC Anthracycline + Cyclophosphamid	10 %	79 %	11 %
HEC andere	36 %	54 %	10 %
MEC Carboplatin	8 %	79 %	13 %
MEC andere	2 %	81 %	17 %

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Abschnitt 3.3.1: Der Behandlungsmodus wurde sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Abschnitt 3.3.2: Sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien wurde auf die in den Fachinformationen genannten Dosierungen zurückgegriffen.

Abschnitt 3.3.3: Die Angaben zu den Apothekenverkaufspreisen bzw. Festbeträgen wurden der Lauer-Taxe[®] entnommen. Gesetzlich vorgeschriebene Rabatte wurden § 130 Abs. 1, § 130a Abs. 1 und § 130a Abs. 3b (SGB V) entnommen.

Abschnitt 3.3.4: Die Angaben zu eventuell zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei der Anwendung der Arzneimittel wurden den Fachinformationen entnommen.

Darüber hinaus wurden in allen Abschnitten der Beschluss des G-BA sowie die Tragenden Gründe zu Netupitant/Palonosetron berücksichtigt [11; 12].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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.
2. AbZ-Pharma GmbH 2016. Fachinformation Dexamethason AbZ 4 mg/1 ml / 8 mg/2 ml Injektionslösung – Stand 12/2016.
3. AbZ-Pharma GmbH 2015. Fachinformation Ondansetron AbZ 4 mg/8 mg Filmtabletten – Stand 12/2015.
4. B. Braun Melsungen AG 2017. Fachinformation Granisetron B. Braun 2 mg Filmtabletten – Stand 01/2017.
5. B. Braun Melsungen AG 2017. Fachinformation Granisetron B. Braun 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung – Stand 01/2017.
6. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2016. Fachinformation Ondansetron Kabi 2 mg/ml Injektionslösung – Stand 02/2016.

7. Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd 2015. Fachinformation Aloxi® 250 µg Injektionslösung – Stand 02/2015.
8. MSD Sharp & Dohme GmbH 2017. Fachinformation Ivemend® – Stand 01/2017.
9. MSD Sharp & Dohme GmbH 2016. Fachinformation Emend® – Stand 03/2016.
10. Novartis Pharma GmbH 2009. Fachinformation Navoban® 5 mg/5 ml Navoban® 5 mg – Stand 08/2009.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Netupitant/Palonosetron.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Netupitant/Palonosetron.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Informationen bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der deutschen Fachinformation entnommen [1]:

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Varuby wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie gegeben, die Dexamethason und einen 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten enthält.

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.

Es gibt keine Arzneimittel-Wechselwirkungen zwischen Rolapitant und Dexamethason, daher ist eine Dosisanpassung von Dexamethason nicht erforderlich.

Die folgenden Kombinationen werden zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei emetogenen antineoplastischen Chemotherapieregimen empfohlen:

Hoch emetogene Chemotherapieregime

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
Varuby	180 mg oral; innerhalb von 2 Stunden vor Beginn der Chemotherapie	keine		
Dexamethason	20 mg oral; 30 min vor Beginn der Chemotherapie	8 mg oral zweimal pro Tag	8 mg oral zweimal pro Tag	8 mg oral zweimal pro Tag
5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonist	Standarddosis des 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten. Siehe die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) des jeweiligen 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten zur adäquaten Dosierung	keine		

Mäßig emetogene Chemotherapieregime

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
Varuby	180 mg oral; innerhalb von 2 Stunden vor Beginn der Chemotherapie	keine		
Dexamethason	20 mg oral; 30 min vor Beginn der Chemotherapie	keine		
5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonist	Standarddosis des 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten. Siehe die Fachinformation des jeweiligen 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten zur adäquaten Dosierung	Standarddosis des 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten. Siehe die Fachinformation des jeweiligen 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten zur adäquaten Dosierung		

Besondere PatientengruppenÄltere Menschen (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Menschen sind keine Dosisanpassungen notwendig. Zum Einsatz bei Patienten ab dem 75. Lebensjahr stehen nur eingeschränkte Daten zur Verfügung. Varuby sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Bei Patienten mit geringer oder mäßiggradiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Zur Anwendung bei Patienten mit schweren Beeinträchtigungen der Nierenfunktion liegen nur eingeschränkte Daten vor, und für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung gibt es keine Daten. Varuby sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Bei Patienten mit geringer oder mäßiggradiger Beeinträchtigung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Zur Anwendung bei Patienten mit schweren Beeinträchtigungen der Leberfunktion liegen keine Daten vor. Varuby sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rolapitant bei Kindern und Jugendlichen ist unter 18 Jahren bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Tabletten sollten als Ganzes unzerteilt mit etwas Wasser geschluckt werden und können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Kombination mit Johanniskraut (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion

Es liegen keine Daten zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion vor (siehe Abschnitt 5.2). Varuby sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden. Ist der Einsatz nicht zu vermeiden, sollten diese Patienten im Hinblick auf Nebenwirkungen von Varuby überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Es liegen nur eingeschränkte Daten zum Einsatz bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion vor (siehe Abschnitt 5.2). Varuby sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden. Ist der Einsatz notwendig, sollten diese Patienten im Hinblick auf Nebenwirkungen von Varuby überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wechselwirkungen

Der Einsatz von Varuby wird bei Patienten, die dauerhaft starke (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Enzalutamid, Phenytoin) oder moderate (z. B. Efavirenz, Rifabutin) Enzyminduktoren einnehmen, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Einnahme eines weiteren NK₁-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Aprepitant und eine Kombination von Netupitant und Palonosetronhydrochlorid) ist die Wirksamkeit und Sicherheit von Rolapitant nicht erwiesen; sie wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Lactose

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Varuby auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe

Substrate von CYP2D6

Rolapitant ist ein moderater CYP2D6-Inhibitor. Erhöhte Plasmakonzentrationen von CYP2D6-Substraten können möglicherweise zu Nebenwirkungen führen. 7 Tage nach einer oralen Einzeldosis von Rolapitant wurde ein Konzentrationsanstieg von Dextromethorphan, einem CYP2D6-Substrat, auf das 3-Fache beobachtet; dieser Anstieg könnte auch noch länger andauern.

Daher ist bei Kombination von Rolapitant mit Arzneimitteln, die von CYP2D6 verstoffwechselt werden, Vorsicht geboten, vor allem bei solchen mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Propafenon, Tamoxifen, Metoprolol bei Herzinsuffizienz, Thioridazin, Pimozid).

Substrate von BCRP

Rolapitant ist ein Inhibitor des *Breast-Cancer-Resistance Proteins* (BCRP). Erhöhte Plasmakonzentrationen von BCRP-Substraten (z. B. Methotrexat, Irinotecan, Topotecan, Mitoxantron, Rosuvastatin, Sulfasalazin, Doxorubicin, Bendamustin) können möglicherweise zu Nebenwirkungen führen. Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 180 mg Rolapitant

und Sulfasalazin, einem BCRP-Substrat, führte zu einer etwa verdoppelten C_{\max} und AUC von Sulfasalazin. Ist die Kombination nicht zu vermeiden, müssen eine klinische Überwachung im Hinblick auf Nebenwirkungen unter der kombinierten Gabe und Arzneimittelspiegelbestimmungen erfolgen. Bei Rosuvastatin muss die geringstmögliche wirksame Dosis eingesetzt werden.

Substrate von P-gp

Rolapitant ist ein Inhibitor des P-Glycoproteins (P-gp). Für Digoxin, ein P-gp-Substrat, wurde bei gleichzeitiger Gabe einer Einzeldosis von 180 mg Rolapitant ein Anstieg der C_{\max} um 70 % und der AUC um 30 % beobachtet. Daher werden die klinische Überwachung im Hinblick auf Nebenwirkungen und wenn möglich eine Medikamentenspiegelbestimmung empfohlen, wenn Rolapitant mit Digoxin oder mit sonstigen P-gp-Substraten gegeben wird (z. B. Dabigatran oder Colchicin). Das gilt insbesondere bei Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Substrate von OATP1B1 und -1B3

In vitro-Studien lassen vermuten, dass Rolapitant OATP1B1 in klinisch relevanten Konzentrationen nicht hemmt, während unbekannt ist, ob OATP1B3 gehemmt wird. Daher ist bei der Kombination von Rolapitant mit einem OATP1B3-Substrat (z. B. Statine, Bosentan, Fexofenadin) Vorsicht geboten.

Substrate von CYP3A4

In vivo ist keine inhibitorische oder induzierende Wirkung von Rolapitant auf CYP3A4 zu erwarten. Eine Einzeldosis von 180 mg Rolapitant zeigte keinen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Midazolam im Vergleich zur alleinigen Gabe von 3 mg Midazolam oral an Tag 1, Tag 8 und Tag 11.

Ondansetron

Eine Einzeldosis von 180 mg Rolapitant hatte bei gemeinsamer Gabe am gleichen Tag keine relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik von intravenös gegebenem Ondansetron.

Dexamethason

Bei Gabe einer Einzeldosis von 180 mg Rolapitant an Tag 1 hatte Rolapitant keine relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik von an den Tagen 1 bis 3 oral gegebenem Dexamethason.

Weitere CYP-Enzyme

Bei gleichzeitiger Gabe mit einer Einzeldosis von 180 mg Rolapitant an Tag 1 und ohne Rolapitant an Tag 8 sind mit den folgenden Arzneimitteln keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten: Repaglinid 0,25 mg (ein CYP2C8-Substrat), Efavirenz 600 mg (ein CYP2B6-Substrat), Tolbutamid 500 mg (ein CYP2C9-Substrat) und Omeprazol 40 mg (ein CYP2C19-Substrat).

Die mögliche Rolle von Rolapitant als CYP1A2-Inhibitor ist derzeit unklar.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Varuby

Enzyminduktoren

Die gleichzeitige Verabreichung von Rifampicin, einem starken Enzyminduktor, führte zu einer deutlich verminderten systemischen Exposition gegenüber Rolapitant und seinem aktiven Metaboliten. Bei Gabe von 600 mg Rifampicin einmal täglich über 7 Tage vor und 7 Tage nach einer Einzeldosis von 180 mg Rolapitant war im Vergleich zur alleinigen Gabe von Rolapitant die mittlere AUC um 87 % vermindert und die seines aktiven Metaboliten um 89 %. Bei Patienten, bei denen die dauerhafte Behandlung mit starken Enzyminduktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Enzalutamid, Phenytoin) notwendig ist, wird die Gabe von Varuby nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Der Einfluss von moderaten Enzyminduktoren (z. B. Efavirenz, Rifabutin) ist nicht gesichert; daher wird der Einsatz von Rolapitant bei Patienten, die bereits einen moderaten Induktor erhalten, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Wegen seiner starken enzyminduzierenden Wirkung ist die Gabe von Johanniskraut in Kombination mit Rolapitant kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Inhibitoren von CYP3A

Bei Gabe von Ketoconazol, einem starken Inhibitor von CYP3A4, mit Rolapitant wurden keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Rolapitant beobachtet. Die gleichzeitige Verabreichung von 400 mg Ketoconazol einmal täglich über 21 Tage nach einer Einzeldosis von 90 mg Rolapitant zeigte keinen wesentlichen Effekt auf die C_{max} von Rolapitant, während die AUC um 21 % anstieg. Dieser Effekt ist klinisch vermutlich nicht von Bedeutung.

Sonstige Wechselwirkungen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Rolapitant bei gleichzeitiger Gabe von anderen NK₁-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Aprepitant und eine Kombination von Netupitant und Palonosetronhydrochlorid) ist nicht erwiesen und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Rolapitant bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben keine teratogenen oder embryo-fetalen Wirkungen gezeigt. In der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung fanden sich bei einer Dosis, die etwa der

Hälfte der beim Menschen empfohlenen Dosis entspricht, eine verminderte Gedächtnisleistung bei weiblichen Nachkommen im Labyrinth-Test und ein vermindertes Körpergewicht der Nachkommen (siehe Abschnitt 5.3). Varuby sollte während der Schwangerschaft nicht gegeben werden, wenn es nicht unbedingt erforderlich ist.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Nachweis von Rolapitant in der Muttermilch vor. Bei oraler Verabreichung an säugende Ratten war Rolapitant in der Milch nachweisbar. Unter der Behandlung mit Varuby wird das Stillen nicht empfohlen.

Fertilität

Rolapitant zeigte keine Beeinträchtigung der Fertilität bei männlichen Ratten. In der Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung an weiblichen Ratten wurde eine verminderte Zahl von Corpora lutea und Implantationsorten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Varuby hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Gabe von Rolapitant können Schwindelgefühl und Ermüdung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Phase-I-, Phase-II- und Phase-III-Studien wurden bislang mehr als 4.375 Patienten mit Varuby oder einer Vergleichssubstanz behandelt. Insgesamt 2.798 Teilnehmer erhielten dabei Rolapitant oral in verschiedenen Dosierungen, darunter 1.567 Personen in den Studien zu Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Emesis (*chemotherapy induced nausea and vomiting*, CINV).

Die häufigsten Nebenwirkungen umfassten Ermüdung (1,9 %) und Kopfschmerzen (1,5 %). In den Extensionsphasen der Studien mit mehreren (bis zu sechs) Zyklen einer hoch bzw. mäßig emetogenen antineoplastischen Chemotherapie ähnelte das Sicherheitsprofil dem im ersten Zyklus beobachteten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In einer gepoolten Auswertung der Studien mit hoch emetogenen Chemotherapien (HEC) und mäßig emetogenen Chemotherapien (MEC) wurden die folgenden Nebenwirkungen beobachtet.

Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Nebenwirkungen in den einzelnen Systemorganklassen			
Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Orale Pilzinfektion	Candidiasis Orale Candidose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Neutropenie	International Normalised Ratio erhöht Leukopenie Neutrophilenzahl erniedrigt Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetit vermindert	Dehydratation Hypomagnesiämie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Angst Zähneknirschen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Schwindelgefühl Aufmerksamkeitsstörungen Geschmacksstörung Somnolenz	Gleichgewichtsstörung Bewegungsstörung Synkope
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hypakusis Tinnitus
Augenerkrankungen			Sehen verschwommen
Herzkrankungen			Herzfrequenz erhöht
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation	Diarrhoe Dyspepsie Übelkeit Bauch aufgetrieben Abdominalschmerz Stomatitis	Abdominale Beschwerden Änderung der Darmentleerungsgewohnheiten Mundtrockenheit Gastroösophageale Refluxkrankheit Brechreiz
Gefäßerkrankungen			Hypertonie

Nebenwirkungen in den einzelnen Systemorganklassen			
Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Schluckauf	Dyspnoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Alopezie Angioödem Dermatitis akneiform Trockene Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgien	Arthralgie Rückenschmerzen Muskelschwäche Rhabdomyolyse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Asthenie	Gangstörung

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

In klinischen Studien wurden Rolapitant-Dosen von bis 720 mg gegeben, ohne dass es zu Sicherheitsbedenken gekommen wäre. Bei einer Überdosierung sollten das Arzneimittel abgesetzt und allgemein unterstützende Behandlungsmaßnahmen mit Überwachung des Patienten eingeleitet werden. Wegen der antiemetischen Wirkung von Rolapitant kann ein medikamentös induziertes Erbrechen wirkungslos bleiben. Untersuchungen zur Dialysierbarkeit wurden nicht durchgeführt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Annex IIb des EPAR finden sich folgende Angaben zu den „Bedingungen der Genehmigung für die Abgabe und den Gebrauch“[2]:

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Annex IId des EPAR finden sich folgende Angaben zu den „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ [2]:

Risikomanagement-Plan (RMP)

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.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- Im CHMP Assessment Report finden sich im Abschnitt 2.7 außerdem folgende zusätzliche Angaben bezüglich der Sicherheitsbedenken und des RMP [2]:
- *Sicherheitsbedenken*

Tabelle 3-34: Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Wechselwirkung mit CYP 2D6-Substraten mit enger therapeutischer Breite z. B. Thioridazin, Pimozid Neutropenie
Wichtige potenzielle Risiken	Krampfanfälle Andere Arzneimittel-Wechselwirkungen außer in Bezug auf CYP 2D6
Fehlende Informationen	Anwendung in der Schwangerschaft Anwendung bei Patienten < 18 Jahre Anwendung bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen Anwendung bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung

Pharmakovigilanzplan

Tabelle 3-35: Übersicht über laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/-Aktivitäten gemäß Pharmakovigilanzplan

Studientyp/Art der Aktivität, Titel und Kategorie (1 – 3)	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, gestartet)	Datum für die Vorlage von Interim- oder finalen Studienberichten (geplant oder tatsächlich)
<p>PIP Studie 3: Multizentrische, offene Einzeldosis-Studie zur Untersuchung der Sicherheit/Verträglichkeit und der Pharmakokinetik von Rolapitant (Teil 1), gefolgt von einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rolapitant im Vergleich zu Placebo als Zusatztherapie zu 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Dexamethason in der Prävention von Übelkeit und Erbrechen (Teil 2) bei pädiatrischen Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die eine hoch oder moderat emetogene Chemotherapie erhalten., 3</p>	<p>Die Ziele dieser Studie sind:</p> <p>Untersuchung der Sicherheit/Verträglichkeit und der Pharmakokinetik von Rolapitant (Teil 1)</p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rolapitant im Vergleich zu Placebo als Zusatztherapie zu 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Dexamethason in der Prävention von Übelkeit und Erbrechen (Teil 2)</p>	<p>Anwendung bei Patienten < 18 Jahre</p>	<p>Geplanter Start:</p> <p>Teil 1: April 2017</p> <p>Teil 2: August 2018</p>	<p>Dezember 2025</p>
<p>PIP Studie 4: Multizentrische, offene, Multi-Kohorten-Studie mit verschiedenen Dosierungen zur</p>	<p>Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Sicherheit/Verträglichkeit und der Pharmakokinetik</p>	<p>Anwendung bei Patienten < 18 Jahre</p>	<p>Geplanter Start: Nach Entwicklung einer altersgerechten Formulierung und nach Vorliegen der</p>	<p>Dezember 2025</p>

Studientyp/Art der Aktivität, Titel und Kategorie (1 – 3)	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, gestartet)	Datum für die Vorlage von Interim- oder finalen Studienberichten (geplant oder tatsächlich)
Untersuchung der Sicherheit/Verträglichkeit und der Pharmakokinetik von Rolapitant bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 12 Jahren, die eine hoch oder moderat emetogene Chemotherapie erhalten., 3	von Rolapitant bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 12 Jahren, die eine hoch oder moderat emetogene Chemotherapie erhalten.		Ergebnisse von Teil 1 der Studie 3.	
PIP Studie 5: Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rolapitant im Vergleich zu Placebo als Zusatztherapie zu 5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten und Dexamethason in der Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 12 Jahren, die eine hoch oder moderat emetogene Chemotherapie erhalten., 3	Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der der Wirksamkeit und Sicherheit von Rolapitant im Vergleich zu Placebo als Zusatztherapie zu 5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten und Dexamethason in der Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 12 Jahren, die eine hoch oder moderat emetogene Chemotherapie erhalten.	Anwendung bei Patienten < 18 Jahre	Start ist erst geplant nach der Beendigung der Formulierungs-Entwicklung, der Verfügbarkeit der Ergebnisse von Studie 6, der Pharmakokinetik-Daten aus Studie 4 sowie der Modellierung und Simulation von Studie 7	Dezember 2025
PIP Studie 6: Einzeldosis-Studie zum Vergleich von Rolapitant-Tabletten (Referenz) und einer altersgerechten, flüssigen oralen	Das Ziel der Studie ist die Untersuchung der Bioverfügbarkeit zwischen den beiden Formulierungen in gesunden,	Anwendung bei Patienten < 18 Jahre	Start ist geplant nach der Entwicklung einer altersgerechten Formulierung.	Dezember 2025

Studientyp/Art der Aktivität, Titel und Kategorie (1 – 3)	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, gestartet)	Datum für die Vorlage von Interim- oder finalen Studienberichten (geplant oder tatsächlich)
Formulierung zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit zwischen den beiden Formulierungen in gesunden, erwachsenen Probanden., 3	erwachsenen Probanden.			
PIP Studie 7: Studie zur Modellierung und Simulation zur Untersuchung der Anwendung und Unterstützung von Dosierungsregimen von Rolapitant zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 18 Jahren, die eine hoch oder moderat emetogene Chemotherapie erhalten., 3	Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Anwendung und Unterstützung von Dosierungsregimen von Rolapitant zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 18 Jahren, die eine hoch oder moderat emetogene Chemotherapie erhalten.	Anwendung bei Patienten < 18 Jahre	Der Start ist geplant nach Beendigung der Pharmakokinetik-Phase von Studie 3.	Dezember 2025
<i>In vitro</i> Studie zur Untersuchung der Wirkung von Rolapitant als Inhibitor von OATP1B3 in einer Konzentration von 20 µM., 3	Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der potenziellen Interaktion von Rolapitant mit OATP1B3-Substraten, z. B. Statinen, Fexofenadin und Bosentan.	Andere Arzneimittel-Wechselwirkungen außer in Bezug auf CYP 2D6	Geplanter Start: Q1/2017	Q3/2017
<i>In vitro</i> Studie zur Untersuchung der Wirkung von Rolapitant als Inhibitor von OCT1 in einer Konzentration von 20 µM., 3	Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der potenziellen Interaktion von Rolapitant mit OCT1-Substraten, z. B. Oxaliplatin,	Andere Arzneimittel-Wechselwirkungen außer in Bezug auf CYP 2D6	Geplanter Start: Q2/2017	Q1/2018

Studientyp/Art der Aktivität, Titel und Kategorie (1 – 3)	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, gestartet)	Datum für die Vorlage von Interim- oder finalen Studienberichten (geplant oder tatsächlich)
	Metformin und Aciclovir.			
<i>In vivo</i> Studie zur Untersuchung der möglichen Wirkung von Rolapitant auf CYP 1A2-Substrate., 3	Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der möglichen Wirkung von Rolapitant auf CYP 1A2-Substrate <i>in vivo</i> .	Andere Arzneimittel-Wechselwirkungen außer in Bezug auf CYP 2D6	Geplanter Start: Q2/2017	Q1/2018
<i>In vitro</i> Studie zur Untersuchung der Wirkung von Rolapitant als Inhibitor von UGT., 3	Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der potenziellen Interaktion von Rolapitant mit UGT-Substraten.	Andere Arzneimittel-Wechselwirkungen außer in Bezug auf CYP 2D6	Geplanter Start: Q2/2017	Q3/2017
<i>In vitro</i> Studie zur Untersuchung der möglichen Wechselwirkung von Inhibitoren oder Induktoren von BSEP, MRPs oder UGT-Enzym mit Rolapitant., 3	Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der möglichen Wechselwirkung von Inhibitoren oder Induktoren von BSEP, MRPs oder UGT-Enzym mit Rolapitant.	Andere Arzneimittel-Wechselwirkungen außer in Bezug auf CYP 2D6	Geplanter Start: Q1/2017	Q3/2017

Das Sicherheitsprofil von Rolapitant in der Prävention von Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit initialen oder wiederholten Zyklen von hoch oder moderat emetogener antineoplastischer Chemotherapie bei Erwachsenen wird durch das Routine-Pharmakovigilanzsystem von TESARO UK Ltd. überwacht. Die routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten sind vollständig im Pharmacovigilance System Master File (PSMF) beschrieben.

Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-36: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<i>Wichtige identifizierte Risiken</i>		
1. Wechselwirkung mit CYP 2D6-Substraten mit enger therapeutischer Breite z. B. Thioridazin, Pimozid	(Vorgeschlagener) Textbaustein in der SmPC (Abschnitt 4.5) Verschreibungspflichtiges Arzneimittel, Anwendungsbeschränkung auf Ärzte mit Erfahrung in der Onkologie	Keine
2. Neutropenie	Liste der Nebenwirkungen in der SmPC (Abschnitt 4.8) Verschreibungspflichtiges Arzneimittel, Anwendungsbeschränkung auf Ärzte mit Erfahrung in der Onkologie	Keine
<i>Wichtige potenzielle Risiken</i>		
3. Krampfanfälle	Keine vorgeschlagen	Keine
4. Andere Arzneimittel-Wechselwirkungen außer in Bezug auf CYP 2D6	(Vorgeschlagener) Textbaustein in der SmPC (Abschnitt 4.5) Verschreibungspflichtiges Arzneimittel, Anwendungsbeschränkung auf Ärzte mit Erfahrung in der Onkologie	Keine
<i>Fehlende Informationen</i>		
5. Anwendung in der Schwangerschaft	(Vorgeschlagener) Textbaustein in der SmPC (Abschnitt 4.6) Verschreibungspflichtiges Arzneimittel, Anwendungsbeschränkung auf Ärzte mit Erfahrung in der Onkologie	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
6. Anwendung bei Patienten < 18 Jahre	(Vorgeschlagener) Textbaustein in der SmPC (Abschnitt 4.2) Verschreibungspflichtiges Arzneimittel, Anwendungsbeschränkung auf Ärzte mit Erfahrung in der Onkologie	Keine
7. Anwendung bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen	(Vorgeschlagener) Textbaustein in der SmPC (Abschnitt 4.4) Verschreibungspflichtiges Arzneimittel, Anwendungsbeschränkung auf Ärzte mit Erfahrung in der Onkologie	Keine
8. Anwendung bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung	(Vorgeschlagener) Textbaustein in der SmPC (Abschnitt 4.4) Verschreibungspflichtiges Arzneimittel, Anwendungsbeschränkung auf Ärzte mit Erfahrung in der Onkologie	Keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Dem pharmazeutischen Unternehmer sind derzeit keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Arzneimittels bekannt, die von der Fachinformation, dem EPAR oder dem Risk-Management-Plan abweichen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben des Abschnitts 3.4 beruhen auf der deutschen Fachinformation sowie den Angaben des EPARs [1; 2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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.
2. European Medicines Agency (EMA) 2017. CHMP assessment report - Varuby.