

IQWiG-Berichte – Nr. 534

**Rolapitant
(Prävention von Übelkeit und
Erbrechen bei Chemotherapie) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A17-26
Version: 1.0
Stand: 30.08.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Rolapitant (Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.06.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-26

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Jutta Hübner, Universitätsklinikum Jena, Medizinische Klinik II, Jena

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Michael Köhler
- Christiane Balg
- Gertrud Egger
- Ulrich Grouven
- Katrin Nink
- Vjollcë Olluri
- Inga Overesch
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Rolapitant, Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie, Nutzenbewertung, NCT01500226

Keywords: Rolapitant, Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting, Benefit Assessment, NCT01500226

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Fragestellung 1: hoch emetogene Chemotherapie	12
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	12
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	13
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	13
2.4 Fragestellung 2a: moderat emetogene Chemotherapie	14
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	14
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	14
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	14
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	22
2.4.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen	23
2.4.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	23
2.4.5 Liste der eingeschlossenen Studien.....	24
2.5 Fragestellung 2b: moderat emetogene Chemotherapie mit Carboplatin	25
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	25
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	26
2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	26
2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	26
2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	27
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	29
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	29
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	33

2.7.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	33
2.7.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	34
2.7.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	36
2.7.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	36
2.7.2.3.2	Studienpool	37
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	38
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	40
2.7.2.4.3	Ergebnisse	40
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	44
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	44
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	44
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	44
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	44
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	44
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	45
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	45
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	45
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	45
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	45
3	Kosten der Therapie	46
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	46
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	46
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	46
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	46
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	50

3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	50
3.2.1	Behandlungsdauer	51
3.2.2	Verbrauch	54
3.2.3	Kosten.....	56
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	56
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	57
3.2.6	Versorgungsanteile	58
3.3	Konsequenzen für die Bewertung	58
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	60
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	60
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	62
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	63
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
5	Literatur	68
Anhang A – Ergebnisse der Studie TS-P04834 (moderat emetogene Chemotherapie)...		71
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (moderat emetogene Chemotherapie)		74
Anhang C – Kaplan-Meier-Kurven (moderat emetogene Chemotherapie)		77
Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....		78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Rolapitant	4
Tabelle 3: Rolapitant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Rolapitant	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason (moderat emetogene Chemotherapie)	14
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason (moderat emetogene Chemotherapie)	15
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason (moderat emetogene Chemotherapie)	16
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason (moderat emetogene Chemotherapie)	18
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason (moderat emetogene Chemotherapie)	19
Tabelle 10: Anzahl der Patientinnen und Patienten unter Beobachtung – RCT, direkter Vergleich: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason (moderat emetogene Chemotherapie)	21
Tabelle 11: Rolapitant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	27
Tabelle 12: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Rolapitant	30
Tabelle 13: Übersicht der zweckmäßigen Vergleichstherapien und der Umsetzung in den vom pU eingeschlossenen Studien	31
Tabelle 14: Rolapitant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	61
Tabelle 15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	62
Tabelle 16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	63
Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason (Teilpopulation mit moderat emetogener Chemotherapie)	71
Tabelle 18: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo +Granisetron + Dexamethason (Teilpopulation mit moderat emetogener Chemotherapie)....	74
Tabelle 19: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo +Granisetron + Dexamethason (Teilpopulation mit moderat emetogener Chemotherapie)....	76

Tabelle 20: Häufige Therapieabbrüche aufgrund von UE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason (Teilpopulation mit moderat emetogener Chemotherapie) 76

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Erbrechen (über die gesamte Studiendauer), Studie TS-P04834 (Teilpopulation mit moderat emetogener Chemotherapie)	77
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT ₃	5-Hydroxytryptamin
AC	Anthrazyklin-Cyclophosphamid-Kombination
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	Area under the Curve (Fläche unter der Kurve)
CTCAE	Common Technology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
FLIE	Functional Living Index – Emesis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
NK-1	Neurokinin-1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Rolapitant gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.06.2017 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss

zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 4 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Rolapitant gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.06.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Rolapitant zur Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit einer hoch oder moderat emetogenen antineoplastischen Chemotherapie bei Erwachsenen.

Rolapitant wird in Kombination mit einem 5-Hydroxytryptamin (5-HT₃)-Rezeptorantagonisten und Dexamethason verabreicht.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 3 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Rolapitant

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach <ul style="list-style-type: none"> hoch emetogener Chemotherapie 	<p>Dreifachkombination aus: Serotonin-Antagonist^b (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + NK-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant oder Fosaprepitant) + Dexamethason</p> <p>Die Anwendung der Dreifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie.</p> <p>An den Tagen 2 bis 4 wird die Prävention mit Dexamethason, an den Tagen 2 bis 3 zusätzlich mit Aprepitant (falls Aprepitant an Tag 1; entfällt für Fosaprepitant an Tag 1), fortgeführt.</p>
2a	Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach <ul style="list-style-type: none"> moderat emetogener Chemotherapie 	<p>Zweifachkombination aus: Serotonin-Antagonist^b (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + Dexamethason</p> <p>Die Anwendung der Zweifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie.</p> <p>Nach Tag 1 wird die Prävention entweder mit dem Serotoninantagonisten (außer Palonosetron), ggf. in Kombination mit Dexamethason, oder mit Dexamethason mono fortgeführt.</p>
2b	Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach <ul style="list-style-type: none"> moderat emetogener Chemotherapie mit Carboplatin 	<p>Dreifachkombination aus: Serotonin-Antagonist^b (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + NK-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant oder Fosaprepitant) + Dexamethason</p> <p>Die Anwendung der Dreifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie.</p> <p>An den Tagen 2 bis 4 wird die Prävention mit Dexamethason, oder an den Tagen 2 bis 3 mit Aprepitant (falls Aprepitant an Tag 1), fortgeführt.</p>

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: in der Bewertung als 5-HT₃-Rezeptorantagonist bezeichnet

5-HT₃: 5-Hydroxytryptamin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NK-1: Neurokinin-1

Ergebnisse

Fragestellung 1: hoch emetogene Chemotherapie

Der pU schließt zur Bewertung des Zusatznutzens von Rolapitant bei hoch emetogener Chemotherapie die Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 ein. Alle 3 Studien sind jedoch für die vorliegende Fragestellung nicht relevant, weil die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt wurde.

In die Studien TS-P04832 und TS-P04833 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine cisplatinbasierte Chemotherapie erhielten. Cisplatin wird gemäß Leitlinien als hoch emetogen eingestuft.

In beiden Studien wurde an Tag 1 vor Beginn der Chemotherapie die Kombination Rolapitant + Granisetron + Dexamethason mit einer Zweifachkombination aus Granisetron + Dexamethason (+ Placebo) verglichen, jeweils gefolgt von Dexamethason an Tag 2 bis 4. Dieser Vergleich entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wie sie vom G-BA festgelegt wurde. Gefordert ist in dieser Indikation der Vergleich einer Kombinationsbehandlung mit Rolapitant mit einer Dreifachkombination aus einem NK-1-Rezeptorantagonisten, einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Dexamethason an Tag 1, gefolgt von Dexamethason und ggf. Aprepitant. Aus diesem Grund sind die Studien TS-P04832 und TS-P04833 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Weiterhin schließt der pU eine Teilpopulation der Studie TS-P04834 ein. Diese umfasst Patientinnen und Patienten, die eine Anthrazyklin-Cyclophosphamid (AC)-basierte Chemotherapie erhielten. Auch in diesem Fall ist jedoch die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist auch hier eine Dreifachkombination aus einem NK-1-Rezeptorantagonisten, einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Dexamethason an Tag 1, gefolgt von Dexamethason und ggf. Aprepitant. In der Studie TS-P04834 wurde jedoch Rolapitant + Granisetron + Dexamethason mit einer Zweifachkombination aus Granisetron und Dexamethason, jeweils gefolgt von Granisetron an Tag 2 bis 3, verglichen. Die Teilpopulation der mit AC-basierter Chemotherapie behandelten Patientinnen ist für die Nutzenbewertung daher ebenfalls nicht relevant.

Für Fragestellung 1 liegen keine relevanten Daten vor. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Rolapitant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten, die mit einer hoch emetogenen Chemotherapie behandelt werden. Ein Zusatznutzen ist für diese Fragestellung nicht belegt.

Fragestellung 2a: moderat emetogene Chemotherapie

Studienpool und Studiencharakteristika

Der pU schließt für die Bewertung des Zusatznutzens von Rolapitant bei moderat emetogener Chemotherapie eine Teilpopulation der Studie TS-P04834 ein. Die Studie TS-P04834 war

eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) mit chemotherapienaiven Patientinnen und Patienten. Eine Teilpopulation dieser Studie erhielt eine moderat emetogene Chemotherapie und ist daher für die Fragestellung 2a relevant.

Die Studie TS-P04834 war doppelblind und umfasste 1369 Patientinnen und Patienten, die relevante Teilpopulation 228. Rolapitant wurde in der Studie TS-P04834 vor Beginn der Chemotherapie zusammen mit Dexamethason und dem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Granisetron verabreicht. Im Vergleichsarm der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten Dexamethason und Granisetron (+ Placebo). In beiden Armen erfolgte eine Weiterbehandlung mit Granisetron an den Tagen 2 und 3.

Alle Studienteilnehmer sollten für den 1. Zyklus ihrer Chemotherapie beobachtet werden. Die Patientinnen und Patienten konnten danach über maximal 5 weitere Zyklen behandelt und beobachtet werden, wenn sie dem zustimmten und von der zuständigen Prüferin und nach Einschätzung des Prüferarztes nichts gegen eine Fortsetzung der Behandlung sprach. Die Verblindung von Studienteilnehmern und behandelnden Personen blieb dabei erhalten.

Für die vorliegende Teilpopulation liegen keine Informationen darüber vor, warum Patientinnen und Patienten die Studie abgebrochen haben. Den Angaben im Dossier lässt sich aber entnehmen, wie viele Patientinnen und Patienten jeweils in die Folgezyklen eingingen. Etwa 20 % der relevanten Teilpopulation schieden nach dem 1. Zyklus aus der Studie aus. Dabei kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich darunter im Wesentlichen Patientinnen und Patienten befanden, die bereits im 1. Zyklus stark unter Erbrechen und Übelkeit gelitten haben und damit auch ein hohes Risiko für Erbrechen und Übelkeit in den Folgezyklen hätten. Darauf weisen auch die Daten zu den Endpunkten Erbrechen und Übelkeit hin. In der relevanten Teilpopulation waren die Anteile der Patientinnen und Patienten, die (bezogen auf die Anzahl derer, die im jeweiligen Zyklus noch unter Beobachtung waren) mindestens 1 Ereignis hatten, bei beiden Endpunkten im 1. Chemotherapiezyklus am höchsten (Erbrechen: 19 % vs. 34 %; Übelkeit: 51 % vs. 56 %). In den Folgezyklen sind die entsprechenden Ereignisraten jeweils wesentlich niedriger (Zyklus 2 – Erbrechen: 8 % vs. 10 %; Übelkeit: 13 % vs. 17 %). Auf Basis der vorliegenden Informationen ist daher nicht auszuschließen, dass ab dem 2. Zyklus in großem Umfang informative Zensierungen vorliegen, sodass die Daten zu allen Endpunkten für die Zyklen 2 bis 6 nicht mehr interpretierbar sind.

Da Patientinnen und Patienten in der Regel mehrere Chemotherapiezyklen erhalten, ist für die Nutzenbewertung insbesondere relevant, ob ein antiemetogener Effekt über mehrere Zyklen bestehen bleibt. Die ausschließliche Betrachtung von Ergebnissen zum 1. Zyklus ist für die Bewertung des Zusatznutzens daher nicht ausreichend.

Insgesamt kann auf Grundlage der verfügbaren Daten aus der Studie TS-P04834 daher keine Aussage zum Zusatznutzen von Rolapitant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei moderat emetogener Chemotherapie getroffen werden.

Für Patientinnen und Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie ist ein Zusatznutzen von Rolapitant + Granisetron + Dexamethason gegenüber Placebo + Granisetron + Dexamethason daher nicht belegt.

Fragestellung 2b: moderat emetogene Chemotherapie mit Carboplatin

Für die Bewertung des Zusatznutzens in dieser Fragestellung schließt der pU Patientinnen und Patienten der Studie TS-P04834 ein, die eine carboplatinhaltige Chemotherapie erhalten haben. Die Teilpopulation der Studie ist jedoch zur Ableitung eines Zusatznutzens in der vorliegenden Fragestellung nicht relevant, weil die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie besteht für eine carboplatinhaltige Chemotherapie aus einer Dreifachkombination aus einem NK-1-Rezeptorantagonisten, einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Dexamethason an Tag 1, gefolgt von Dexamethason oder Aprepitant. Im Vergleichsarm der Studie TS-P04834 wurden jedoch alle Patientinnen und Patienten mit einer Zweifachkombination von Granisetron und Dexamethason (+ Placebo), gefolgt von Granisetron an Tag 2 bis 3, behandelt.

Für Fragestellung 2b liegen insgesamt keine relevanten Daten vor. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Rolapitant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten, die mit einer carboplatinhaltigen Chemotherapie behandelt werden. Ein Zusatznutzen ist für diese Fragestellung nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Rolapitant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen von Rolapitant für Patientinnen und Patienten, die eine hoch oder moderat emetogene Chemotherapie, oder eine carboplatinhaltige Chemotherapie erhalten, ist nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Rolapitant.

Tabelle 3: Rolapitant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach <ul style="list-style-type: none"> hoch emetogener Chemotherapie 	Dreifachkombination aus: Serotonin-Antagonist ^b (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + NK-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant oder Fosaprepitant) + Dexamethason Die Anwendung der Dreifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie. An den Tagen 2 bis 4 wird die Prävention mit Dexamethason, an den Tagen 2 bis 3 zusätzlich mit Aprepitant (falls Aprepitant an Tag 1; entfällt für Fosaprepitant an Tag 1), fortgeführt.	Zusatznutzen nicht belegt
2a	Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach <ul style="list-style-type: none"> moderat emetogener Chemotherapie 	Zweifachkombination aus: Serotonin-Antagonist ^b (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + Dexamethason Die Anwendung der Zweifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie. Nach Tag 1 wird die Prävention entweder mit dem 5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten (außer Palonosetron), ggf. in Kombination mit Dexamethason, oder mit Dexamethason mono fortgeführt.	Zusatznutzen nicht belegt
2b	Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach <ul style="list-style-type: none"> moderat emetogener Chemotherapie mit Carboplatin 	Dreifachkombination aus: Serotonin-Antagonist ^b (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + NK-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant oder Fosaprepitant) + Dexamethason Die Anwendung der Dreifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie. An den Tagen 2 bis 4 wird die Prävention mit Dexamethason, oder an den Tagen 2 bis 3 mit Aprepitant (falls Aprepitant an Tag 1), fortgeführt.	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: in der Bewertung als 5-HT₃-Rezeptorantagonist bezeichnet</p> <p>5-HT₃: 5-Hydroxytryptamin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NK-1: Neurokinin-1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Rolapitant zur Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit einer hoch oder moderat emetogenen antineoplastischen Chemotherapie bei Erwachsenen.

Rolapitant wird in Kombination mit einem 5-Hydroxytryptamin (5-HT₃)-Rezeptorantagonisten und Dexamethason verabreicht.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 3 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Rolapitant

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach <ul style="list-style-type: none"> hoch emetogener Chemotherapie 	<p>Dreifachkombination aus: Serotonin-Antagonist^b (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + NK-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant oder Fosaprepitant) + Dexamethason</p> <p>Die Anwendung der Dreifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie.</p> <p>An den Tagen 2 bis 4 wird die Prävention mit Dexamethason, an den Tagen 2 bis 3 zusätzlich mit Aprepitant (falls Aprepitant an Tag 1; entfällt für Fosaprepitant an Tag 1), fortgeführt.</p>
2a	Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach <ul style="list-style-type: none"> moderat emetogener Chemotherapie 	<p>Zweifachkombination aus: Serotonin-Antagonist^b (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + Dexamethason</p> <p>Die Anwendung der Zweifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie.</p> <p>Nach Tag 1 wird die Prävention entweder mit dem Serotoninantagonisten (außer Palonosetron), ggf. in Kombination mit Dexamethason, oder mit Dexamethason mono fortgeführt.</p>
2b	Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach <ul style="list-style-type: none"> moderat emetogener Chemotherapie mit Carboplatin 	<p>Dreifachkombination aus: Serotonin-Antagonist^b (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + NK-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant oder Fosaprepitant) + Dexamethason</p> <p>Die Anwendung der Dreifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie.</p> <p>An den Tagen 2 bis 4 wird die Prävention mit Dexamethason, oder an den Tagen 2 bis 3 mit Aprepitant (falls Aprepitant an Tag 1), fortgeführt.</p>

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: in der Bewertung als 5-HT₃-Rezeptorantagonist bezeichnet

5-HT₃: 5-Hydroxytryptamin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NK-1: Neurokinin-1

Der pU weicht in den Fragestellungen 1 und 2b von der Festlegung des G-BA ab und ist zudem in seinen Angaben nicht konsistent (siehe Abschnitte 2.7.1 und 2.7.2.1). Gemäß seiner

Angaben zur ausgewählten Vergleichstherapie im Modul 3 A und Modul 3 B seines Dossiers weicht er folgendermaßen von der Festlegung des G-BA ab:

- Fragestellung 1: hier unterscheidet der pU zwischen Chemotherapien, die auf einer Kombination von Anthrazyklin und Cyclophosphamid (AC) beruhen und sonstigen hoch emetogenen Chemotherapien. Für AC-basierte Chemotherapien weicht der pU von der Vorgabe des G-BA ab, indem er anstelle der Behandlung mit Dexamethason (+ ggf. Aprepitant) an Tag 2 bis 4 einen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten auswählt.
- Fragestellung 2b: für carboplatinbasierte Chemotherapien sieht der G-BA eine Dreifachkombination an Tag 1 vor, gefolgt von entweder Aprepitant oder Dexamethason. Der pU beabsichtigt hingegen, ab Tag 2 einen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten einzusetzen.

Der pU schließt zudem für beide Fragestellungen Studien ein, in denen sowohl die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie als auch die von ihm gewählte Vergleichstherapie nicht umgesetzt sind (siehe Abschnitte 2.7.2.1 und 2.7.2.3.2).

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Fragestellung 1: hoch emetogene Chemotherapie

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Rolapitant (Stand zum 19.04.2017)
- bibliografische Recherche zu Rolapitant (letzte Suche am 19.04.2017)
- Suche in Studienregistern zu Rolapitant (letzte Suche am 19.04.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Rolapitant (letzte Suche am 20.06.2017)

Studienpool des pU

Der pU schließt zur Bewertung des Zusatznutzens von Rolapitant bei hoch emetogener Chemotherapie die Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834² ein. Alle 3 Studien sind jedoch für die vorliegende Fragestellung nicht relevant, weil die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt wurde.

In die Studien TS-P04832 und TS-P04833 [3] wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine cisplatinbasierte Chemotherapie erhielten. Cisplatin wird gemäß Leitlinien als hoch emetogen eingestuft [4-6].

In beiden Studien wurde an Tag 1 vor Beginn der Chemotherapie die Kombination Rolapitant + Granisetron + Dexamethason mit einer Zweifachkombination aus Granisetron + Dexamethason (+ Placebo) verglichen, jeweils gefolgt von Dexamethason an Tag 2 bis 4. Dieser Vergleich entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wie sie vom G-BA festgelegt wurde. Gefordert ist in dieser Indikation der Vergleich einer Kombinationsbehandlung mit Rolapitant mit einer Dreifachkombination aus einem NK-1-Rezeptorantagonisten, einem 5-HT₃-RA und Dexamethason an Tag 1, gefolgt von Dexamethason und ggf. Aprepitant (siehe Abschnitt 2.2). Aus diesem Grund sind die Studien TS-P04832 und TS-P04833 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Rolapitant bei hoch emetogener Chemotherapie schließt der pU weiterhin eine Teilpopulation der Studie TS-P04834 ein. Diese umfasst Patientinnen und Patienten, die eine AC-basierte Chemotherapie erhielten. Diese Wirkstoffkombination ist laut aktueller Leitlinien bei Patientinnen mit Brustkrebs als hoch emetogen anzusehen [4-6]. Die Auswertung der Patientencharakteristika für die AC-

² Eine Auflistung der Quellen der Studie TS-P04834 findet sich in Abschnitt 2.4.5.

Population der Studie TS-P04834 zeigt, dass sie zu 97 % aus Brustkrebspatientinnen besteht. Somit wäre die betrachtete Patientenpopulation relevant für die Nutzenbewertung.

Auch im Fall der Studie TS-P04834 ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt. Der G-BA unterscheidet nicht zwischen AC-basierter Chemotherapie und anderen hoch emetogenen Chemotherapien. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist daher auch hier eine Dreifachkombination aus einem NK-1-Rezeptorantagonisten, einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Dexamethason an Tag 1, gefolgt von Dexamethason und ggf. Aprepitant. In der Studie TS-P04834 wurde jedoch Rolapitant + Granisetron + Dexamethason mit einer Zweifachkombination aus Granisetron und Dexamethason (+ Placebo), jeweils gefolgt von Granisetron an Tag 2 bis 3, verglichen. Die Teilpopulation der mit AC-basierter Chemotherapie behandelten Patientinnen ist für die Nutzenbewertung daher ebenfalls nicht relevant.

Zusammenfassend liegen für Fragestellung 1 keine relevanten Daten vor.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine relevanten Daten für Fragestellung 1 vor. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Rolapitant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten, die mit einer hoch emetogenen Chemotherapie behandelt werden. Ein Zusatznutzen ist für diese Fragestellung nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Bewertung der Zusatznutzens von Rolapitant bei Patientinnen und Patienten, die eine hoch emetogene Chemotherapie erhalten, legt der pU keine relevanten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Der pU leitet einen Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Rolapitant für Patientinnen und Patienten ab, die eine hoch emetogene Chemotherapie auf Cisplatinbasis erhalten, und einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten, die eine AC-basierte Chemotherapie erhalten.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für diese Fragestellung keine relevanten Daten vorgelegt hat.

2.4 Fragestellung 2a: moderat emetogene Chemotherapie

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Rolapitant (Stand zum 19.04.2017)
- bibliografische Recherche zu Rolapitant (letzte Suche am 19.04.2017)
- Suche in Studienregistern zu Rolapitant (letzte Suche am 19.04.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Rolapitant (letzte Suche am 20.06.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason (moderat emetogene Chemotherapie)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
TS-P04834	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Abschnitt 2.4.5 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason (moderat emetogene Chemotherapie)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
TS-P04834	RCT, doppelblind, parallel	chemotherapienaive ^b Erwachsene, die eine Chemotherapie erhalten <ul style="list-style-type: none"> ▪ Karnovsky-Index ≥ 60 ▪ Lebenserwartung ≥ 4 Monate 	Rolapitant + Granisetron + Dexamethason (N = 684) Placebo + Granisetron + Dexamethason (N = 685) Davon relevante Teilpopulation ^c : Rolapitant + Granisetron + Dexamethason (n = 130) Placebo + Granisetron + Dexamethason (n = 98)	Screening: bis zu 30 Tage Behandlung pro Chemotherapie-Zyklus: an Tag 1-3; für bis zu 6 Chemotherapie-Zyklen Beobachtung: bis 29 Tage nach Beginn des Zyklus (30 Tage nach letzter Chemotherapie)	175 Zentren in Europa, Asien, Mittel- und Südamerika, Südafrika, USA 03/2012–02/2014	primär: Rate des vollständigen Ansprechens sekundär: Erbrechen, Übelkeit, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Chemotherapienaiv bezieht sich auf hoch und moderat emetogene Chemotherapien.</p> <p>c: Patientinnen und Patienten, die eine moderat emetogene Chemotherapie (kein Carboplatin, keine AC-basierte Chemotherapie) erhielten;</p> <p>AC: Anthrazyklin und Cyclophosphamid; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation laut Angabe in Modul 4 A; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason (moderat emetogene Chemotherapie)

Studie	Intervention	Vergleich
TS-P04834	<p>Tag 1:</p> <p>Rolapitant 180 mg oral, 1 bis 2 Stunden vor Verabreichung der Chemotherapie</p> <p>+</p> <p>Granisetron 2 mg oral, 30 Minuten vor Verabreichung der Chemotherapie</p> <p>+</p> <p>Dexamethason 20 mg^a oral, 30 Minuten vor Verabreichung der Chemotherapie</p> <p>Tag 2-3:</p> <p>Granisetron 2 mg oral</p>	<p>Tag 1:</p> <p>Placebo, oral, 1 bis 2 Stunden vor Verabreichung der Chemotherapie</p> <p>+</p> <p>Granisetron 2 mg oral, 30 Minuten vor Verabreichung der Chemotherapie</p> <p>+</p> <p>Dexamethason 20 mg^a oral, 30 Minuten vor Verabreichung der Chemotherapie</p> <p>Tag 2-3:</p> <p>Granisetron 2 mg oral</p>
<p>erlaubte Chemotherapie^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cyclophosphamid (< 1500 mg/m²), Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Daunorubicin, Cytarabin i.v. (> 1g/m²) <p>erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Notfallmedikation bei bestehender Übelkeit oder Erbrechen: 5-HT₃-Rezeptorantagonisten (frühestens nach 24 Stunden), Phenothiazine, Benzamide, Kortikosteroide, Benzodiazepine, sedative Antihistaminika <p>verbotene Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ innerhalb von 48 Stunden vor Beginn der Behandlung: 5-HT₃-Antagonisten, Phenothiazine, Benzamide, Domperidon, Cannabinoide, NK1-Antagonisten, Benzodiazepine ▪ von Tag -2 bis Tag 6: Chemotherapeutika mit einer Emetogenität von 3 oder darüber auf der Hesketh-Skala, außer dem an Tag 1 des Zyklus verabreichten Chemotherapeutikum; ▪ innerhalb von 72 Stunden vor Tag 1: systemische Kortikosteroide oder sedative Antihistaminika, außer als Vormedikation für die Chemotherapie (z. B. bei Taxanen); Ausnahme: zu inhalierende oder topische Steroide gegen Atemwegserkrankungen bzw. Hautkrankheiten 		
<p>a: Bei Patienten, die Taxane als Chemotherapie erhielten, wurde Dexamethason entsprechend der Fachinformation verabreicht.</p> <p>b: Die Angaben beziehen sich auf die Teilpopulation der Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie, die kein Carboplatin erhalten haben.</p> <p>i.v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

Die Studie TS-P04834 ist eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) mit chemotherapienaiven Patientinnen und Patienten, die eine Chemotherapie erhalten sollten und aus diesem Grund eine Prävention gegen Erbrechen und Übelkeit benötigten. Zu den Einschlusskriterien zählte ebenfalls, dass die Patientinnen und Patienten einen Karnovsky-Index ≥ 60 und eine vorhergesagte Lebenserwartung von ≥ 4 Monaten hatten. Studienziel war der Vergleich der Wirkstoffkombination aus Rolapitant + Granisetron + Dexamethason mit einer Zweifachkombination aus Granisetron und Dexamethason.

Für die vorliegende Fragestellung wird nur diejenige Teilpopulation der Studie herangezogen, die eine moderat emetogene Chemotherapie erhalten hat. Nicht in dieser Teilpopulation enthalten sind alle Patientinnen und Patienten, die mit einer AC-basierter Chemotherapie behandelt wurden. AC-basierte Chemotherapien sind gemäß aktueller Leitlinien hoch emetogene Chemotherapien (siehe Abschnitt 2.3). Ebenfalls nicht in dieser Fragestellung betrachtet werden Patientinnen und Patienten, die eine carboplatinhaltige Chemotherapie erhalten haben, da der G-BA hierfür eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat, die in der Studie nicht umgesetzt ist. Diese Teilpopulationen sind Gegenstand der Fragestellungen 1 beziehungsweise 2b. Im Rahmen der hier betrachteten Fragestellung beziehen sich alle Angaben zur Studienpopulation und zu Studienergebnissen auf die relevante Teilpopulation.

Die Studie TS-P04834 war doppelblind und umfasste 1369 Patientinnen und Patienten, die relevante Teilpopulation 228. Alle Studienteilnehmer sollten für den 1. Zyklus ihrer Chemotherapie beobachtet werden. Die Patientinnen und Patienten konnten danach über maximal 5 weitere Zyklen behandelt und beobachtet werden, wenn sie dem zustimmten und von der zuständigen Prüferin oder dem Prüfer für geeignet befunden wurden.

Rolapitant wurde in der Studie TS-P04834 vor Beginn der Chemotherapie zusammen mit Dexamethason und dem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Granisetron verabreicht. Im Vergleichsarm der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten Dexamethason und Granisetron (+ Placebo). In beiden Armen erfolgte eine Weiterbehandlung mit Granisetron an den Tagen 2 und 3.

Rolapitant ist als Teil einer Kombinationstherapie zugelassen. In der Fachinformation von Rolapitant wird bei moderat emetogener Chemotherapie eine Dreifachkombination mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Dexamethason an Tag 1 empfohlen, gefolgt von einer Weiterbehandlung mit dem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten als Monotherapie an den Tagen 2 bis 4 [7]. Der 5-HT₃-Rezeptorantagonist Granisetron wird in der Studie jedoch nur insgesamt 3 Tage lang verabreicht. Diese Abweichung wird jedoch als nicht so schwerwiegend eingestuft, dass die Relevanz der Studie infrage gestellt wird (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1).

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason (moderat emetogene Chemotherapie)

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
TS-P04834	
Mortalität	
Gesamt mortalität	bis 30 Tage nach Ende der Studienteilnahme
Morbidität	
Erbrechen	bis 120 Stunden nach Verabreichung der Chemotherapie (akute und verzögerte Phase), alle Zyklen
Übelkeit	bis 120 Stunden nach Verabreichung der Chemotherapie (akute und verzögerte Phase), alle Zyklen
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach Ende der Studienteilnahme
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus	

Die Beobachtungsdauer der Endpunkte in der Studie TS-P04834 hängt von der Dauer der Teilnahme ab. So wurden Erbrechen und Übelkeit jeweils in jedem Zyklus bis 120 Stunden nach Verabreichung der Chemotherapie, und unerwünschte Ereignisse (UE) kontinuierlich bis 30 Tage nach der letzten Studienvisite erhoben. Für detailliertere Informationen zur Erhebung der Endpunkte siehe Abschnitt 2.7.2.4.3.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason (moderat emetogene Chemotherapie)

Studie Charakteristika Kategorie	Rolapitant + Granisetron + Dexamethason	Placebo + Granisetron + Dexamethason
TS-P04834	N ^a = 130	N ^a = 98
Alter [Jahre], MW (SD)	60 (11,9)	59 (12,4)
Geschlecht [w / m], %	73 / 27	69 / 31
Gewicht [kg] MW (SD)	72,7 (17,7)	74,5 (20,4)
Ethnie, n (%)		
Kaukasisch	103 (79,2)	73 (74,5)
Asiatisch	16 (12,3)	18 (18,4)
andere ^b	11 (8,5)	7 (7,1)
Region, n (%)		
Nordamerika	66 (50,8)	41 (41,8)
Zentral- und Südamerika	4 (3,1)	1 (1,0)
Europa	45 (34,6)	38 (38,8)
Osteuropa	26 (20,0 ^b)	19 (19,4 ^b)
Zentraleuropa	15 (11,5 ^b)	13 (13,3 ^b)
Westeuropa	4 (3,1 ^b)	6 (6,1 ^b)
Asien / Südafrika	15 (11,5)	18 (18,4)
Alkoholkonsum (Getränke / Woche), n (%)		
0	107 (82,3)	78 (79,6)
> 0 bis ≤ 5	19 (14,6)	13 (13,3)
> 5 bis ≤ 10	1 (0,8)	3 (3,1)
> 10	3 (2,3)	4 (4,1)
Primärtumor, n (%)		
Brust	63 (48,5)	47 (48,0)
Kolon / Rektum	38 (29,2)	26 (26,5)
andere ^b	29 (22,3)	25 (25,5)
Art der Chemotherapie, n (%) ^c		
Cyclophosphamid	64 (49,2) ^d	44 (44,9) ^d
Irinotecan	39 (30,0) ^d	32 (32,7) ^d
Pemetrexed	14 (10,8) ^d	29 (29,6) ^d
Oxaliplatin	19 (14,6) ^d	15 (15,3) ^d
Doxorubicin	13 (10,0) ^d	14 (14,3) ^d
Epirubicin	6 (4,6) ^d	5 (5,1) ^d
Ifosfamid	2 (1,5) ^d	1 (1,0) ^d
Cisplatin (< 50 mg/m ²)	0 (0,0) ^d	1 (1,0) ^d
Mitoxantron	1 (0,8) ^d	0 (0,0) ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason (moderat emetogene Chemotherapie) (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Rolapitant + Granisetron + Dexamethason	Placebo + Granisetron + Dexamethason
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patienten in der relevanten Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: eigene Berechnung c: Im Studienbericht keine Abgrenzung einzelner Teilpopulationen; die Zahlen bezeichnen die Anzahl der Patienten, die eine moderat emetogene Chemotherapie erhalten haben, aber nicht Carboplatin oder eine Kombination aus Anthrazyklin und Cyclophosphamid (Intervention N=124, Kontrolle N=94). d: bezogen auf N = 130 vs. 98; Mehrfachnennungen möglich; Prozentzahl eigene Berechnung k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

Die Studie war zwar 1:1-randomisiert, es findet sich aber eine ungleiche Verteilung der Patienten zwischen den Behandlungsarmen der ausgewerteten Teilpopulation. In der Rolapitantgruppe befinden sich 130 Patientinnen und Patienten, in der Vergleichsgruppe lediglich 98. Da die Art der Chemotherapie kein Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung war, ist diese Abweichung vermutlich zufallsbedingt. Die wesentlichen Patientencharakteristika sind zwischen den Gruppen auch in der Teilpopulation vergleichbar. Das mittlere Alter der Teilnehmerinnen und Teilnehmer betrug etwa 60 Jahre. Es wurden überwiegend Frauen eingeschlossen (ca. 71 %). Etwa 80 % aller Patientinnen und Patienten gaben an, keinen Alkohol zu konsumieren.

Eine Mehrheit von etwa 77 % der Patientinnen und Patienten war kaukasischer Herkunft. Fast die Hälfte der Teilnehmer wurde in nordamerikanischen Zentren behandelt (51 % vs. 42 %). Weitere 37 % verteilten sich auf Zentren in Europa.

Knapp die Hälfte der betrachteten Teilpopulation bestand aus Frauen mit Primärtumor in der Brust. Die nächsthäufige Entität waren Tumoren in Kolon oder Rektum, die bei knapp 30 % der Patientinnen und Patienten auftraten.

Das mit einem Anteil von fast 50 % am häufigsten eingesetzte Zytostatikum war Cyclophosphamid, gefolgt von Irinotecan, Pemetrexed, Oxaliplatin und Doxorubicin, wobei gerade bei Pemetrexed die Anteile zwischen den Behandlungsgruppen stark unterschiedlich waren (11 % vs. 30 %). Pemetrexed ist ein Zytostatikum mit geringer Emetogenität. Es ist davon auszugehen, dass Pemetrexed vor allem in Kombination mit anderen moderat emetogenen Wirkstoffen verabreicht wurde.

Der pU gibt in seiner Beschreibung der Patientencharakteristika an, dass 11 % der Patientinnen und Patienten in der Rolapitantgruppe und 13 % in der Vergleichsgruppe keine begleitende emetogene Chemotherapie erhalten hätten. Es ist unklar, was der pU hierunter versteht, da die Behandlung mit einer emetogenen Chemotherapie ein Einschlusskriterium der Studie darstellt. Zudem berichtet er auch nicht konsistent, da sich die Angaben in Text und Tabelle unterscheiden. Gemäß Angaben aus dem Studienbericht gibt es in der gesamten Studienpopulation nur insgesamt 3 Patienten, die keine emetogene Chemotherapie erhalten haben. Welche sonstigen begleitenden Therapien hier gemeint sind, geht aus den Angaben des pU nicht hervor.

Für die relevante Teilpopulation der Studie macht der pU keine Angaben zu Studien- und Therapieabbruchern.

Tabelle 10 zeigt die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in jedem Chemotherapiezyklus in die Auswertung eingingen.

Tabelle 10: Anzahl der Patientinnen und Patienten unter Beobachtung – RCT, direkter Vergleich: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason (moderat emetogene Chemotherapie)

Studie Chemotherapiezyklus	Rolapitant + Granisetron + Dexamethason N (%)	Placebo + Granisetron + Dexamethason N (%)
TS-P04834	N = 130^a	N = 98^a
Zyklus 1	130 (100) ^a	98 (100) ^a
Zyklus 2	105 (81) ^b	77 (79) ^b
Zyklus 3	92 (71) ^b	73 (74) ^b
Zyklus 4	85 (65) ^b	69 (70) ^b
Zyklus 5	46 (35) ^b	38 (39) ^b
Zyklus 6	43 (33) ^b	35 (36) ^b

a: mITT-Population: alle Patientinnen und Patienten, die wenigstens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten
b: mITT-Population für nachfolgende Zyklen: alle Patientinnen und Patienten, die im jeweiligen Zyklus wenigstens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten
mITT-Population: modifizierte Intent-to-treat-Population; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten unter Beobachtung nimmt über mehrere Chemotherapiezyklen hinweg ab. Nur etwa ein Drittel befand sich im 6. Zyklus noch in der Auswertung. Abbruchgründe bezogen auf die relevante Teilpopulation nennt der pU in Modul 4 A des Dossiers nicht. Aus dem Studienbericht geht hervor, dass etwa die Hälfte der Studienabbrecher in der Gesamtpopulation vor dem 6. Zyklus ausschied, weil die Chemotherapie beendet war oder eine andere Behandlung begonnen wurde. Inwieweit die Abbruchgründe auf die hier betrachtete Teilpopulation zu übertragen sind, ist unbekannt.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Daten der Studie TS-P04834 sind insgesamt für die vorliegende Bewertung nicht verwertbar. Dies ist damit begründet, dass ab dem 2. Zyklus zu viele Patientinnen und Patienten die Studie abgebrochen haben, sodass die Ergebnisse als nicht mehr interpretierbar angesehen werden. Dies wird nachfolgend erläutert. Die Daten des 1. Zyklus allein sind für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht ausreichend.

Die Studie TS-P04834 war darauf angelegt, alle Patientinnen und Patienten während des 1. Chemotherapiezyklus zu beobachten. Die Studienteilnehmer konnten über den 1. Zyklus hinaus beobachtet werden, wenn sie sich damit einverstanden erklärten und nach Einschätzung des Prüfarztes nichts gegen eine Fortsetzung der Behandlung sprach. Die Verblindung von Studienteilnehmern und behandelnden Personen blieb dabei erhalten.

Für die vorliegende Teilpopulation liegen keine Informationen darüber vor, warum Patientinnen und Patienten die Studie abgebrochen haben. Den Angaben im Dossier lässt sich aber entnehmen, wie viele Patientinnen und Patienten jeweils in die Folgezyklen eingingen. Wie Tabelle 10 zeigt, schieden während und nach dem 1. Zyklus etwa 20 % der Patientinnen und Patienten aus der Studie aus. Dabei kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich darunter im Wesentlichen Patientinnen und Patienten befanden, die bereits im 1. Zyklus stark unter Erbrechen und Übelkeit gelitten haben und damit auch ein hohes Risiko für Erbrechen und Übelkeit in den Folgezyklen hätten. Darauf weisen auch die Daten zu den Endpunkten Erbrechen und Übelkeit hin. In der relevanten Teilpopulation waren die Anteile der Patientinnen und Patienten, die (bezogen auf die Anzahl derer, die im jeweiligen Zyklus noch unter Beobachtung waren) mindestens 1 Ereignis hatten, bei beiden Endpunkten im 1. Chemotherapiezyklus am höchsten (Erbrechen: 19 % vs. 34 %; Übelkeit: 51 % vs. 56 %). In den Folgezyklen sind die entsprechenden Ereignisraten jeweils wesentlich niedriger (Zyklus 2 – Erbrechen: 8 % vs. 10 %; Übelkeit: 13 % vs. 17 %, siehe Anhang A). Auf Basis der vorliegenden Informationen ist daher nicht auszuschließen, dass ab dem 2. Zyklus in großem Umfang informative Zensierungen vorliegen, sodass die Daten zu allen Endpunkten für die Zyklen 2 bis 6 nicht mehr interpretierbar sind.

Da Patientinnen und Patienten in der Regel mehrere Chemotherapiezyklen erhalten, ist für die Nutzenbewertung insbesondere relevant, ob ein antiemetogener Effekt über mehrere Zyklen bestehen bleibt. Die ausschließliche Betrachtung von Ergebnissen zum 1. Zyklus ist für die Bewertung des Zusatznutzens daher nicht ausreichend. Dies hat auch der G-BA im Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren von Netupitant/Palonosetron festgestellt [8].

Insgesamt kann auf Grundlage der verfügbaren Daten aus der Studie TS-P04834 daher keine Aussage zum Zusatznutzen von Rolapitant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei moderat emetogener Chemotherapie getroffen werden.

2.4.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier für Fragestellung 2a keine verwertbaren Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Rolapitant vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Rolapitant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Ergebnisse der Studie sind im Anhang A, Anhang B und Anhang C ergänzend dargestellt. Eine Darstellung der Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3.

2.4.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die Ergebnisse der Studie TS-P04834 werden als nicht interpretierbar angesehen (siehe Abschnitt 2.4.2). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass nach dem 1. Chemotherapiezyklus ein selektiver Ausschluss von Patientinnen und Patienten stattgefunden hat. Die Ergebnisse der Zyklen 2 bis 6 sind daher nicht sinnvoll interpretierbar. Eine Bewertung nur auf Grundlage des 1. Zyklus ist für die Ableitung des Zusatznutzens von Rolapitant jedoch nicht ausreichend, da sich eine Chemotherapie in der Regel über mehrere Zyklen erstreckt.

Für Patientinnen und Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie ist ein Zusatznutzen von Rolapitant + Granisetron + Dexamethason gegenüber Placebo + Granisetron + Dexamethason daher nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Patientinnen und Patienten, die eine moderat emetogene Chemotherapie (außer Carboplatin) erhalten, einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

Der pU begründet seine Einschätzung maßgeblich mit den Auswertungen von Endpunkten, die lediglich während des 1. Chemotherapiezyklus erhoben wurden und außerdem zum Teil nicht patientenrelevant sind (vollständiges Ansprechen, kein Erbrechen, Zeit bis zum 1. Erbrechen oder Einsatz von Notfallmedikation, vollständiger Schutz, gesundheitsbezogene Lebensqualität [erhoben per Functional Living Index-Emesis (FLIE)-Fragebogen]).

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.5 Liste der eingeschlossenen Studien

TS-P04834

Hesketh PJ, Schnadig ID, Schwartzberg LS, Modiano MR, Jordan K, Arora S et al. Efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist rolapitant in preventing nausea and vomiting in patients receiving carboplatin-based chemotherapy. *Cancer* 2016; 122(15): 2418-2425.

Schwartzberg LS, Modiano MR, Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, Urban L et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(9): 1071-1078.

Tesaro. Ph 3 safety/efficacy study of rolapitant for prevention of CINV in subjects receiving moderately emetogenic chemotherapy: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 02.02.2016 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500226>.

Tesaro. Ph 3 safety/efficacy study of rolapitant for prevention of CINV in subjects receiving moderately emetogenic chemotherapy: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 02.02.2016 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01500226>.

Tesaro. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active-controlled study of the safety and efficacy of rolapitant for the prevention of chemotherapy- induced nausea and vomiting (CINV) in subjects receiving moderately emetogenic chemotherapy (MEC) [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 22.06.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022746-24.

Tesaro. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active-controlled study of the safety and efficacy of rolapitant for the prevention of chemotherapy- induced nausea and vomiting (CINV) in subjects receiving moderately emetogenic chemotherapy (MEC) [online]. In: *Clinical Trials Peruvian Registry*. [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.ins.gob.pe/ensayosclnicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=056-12>.

Tesaro. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active-controlled study of the safety and efficacy of rolapitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in subjects receiving moderately emetogenic chemotherapy (MEC): study TS-P04834; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Tesaro. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active-controlled study of the safety and efficacy of rolapitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in subjects receiving moderately emetogenic chemotherapy (MEC): study TS-P04834; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

2.5 Fragestellung 2b: moderat emetogene Chemotherapie mit Carboplatin

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Rolapitant (Stand zum 19.04.2017)
- bibliografische Recherche zu Rolapitant (letzte Suche am 19.04.2017)
- Suche in Studienregistern zu Rolapitant (letzte Suche am 19.04.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Rolapitant (letzte Suche am 20.06.2017)

Studienpool des pU

Für die Bewertung des Zusatznutzens in dieser Fragestellung schließt der pU Patientinnen und Patienten der Studie TS-P04834 ein, die eine carboplatinhaltige Chemotherapie erhalten haben. Die Teilpopulation der Studie ist jedoch zur Ableitung eines Zusatznutzens in der vorliegenden Fragestellung nicht relevant, weil die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie besteht für eine carboplatinhaltige Chemotherapie aus einer Dreifachkombination aus einem NK-1-Rezeptorantagonisten, einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Dexamethason an Tag 1, gefolgt von Dexamethason oder Aprepitant (siehe Abschnitt 2.2). Im Vergleichsarm der Studie TS-P04834 wurden jedoch alle Patientinnen und Patienten mit einer Zweifachkombination von Granisetron und Dexamethason (+ Placebo), gefolgt von Granisetron an Tag 2 bis 3, behandelt (eine detaillierte Beschreibung der Studie TS-P04834 findet sich in Abschnitt 2.4.1).

Der pU merkt hierzu an, dass laut der aktuellen deutschen Leitlinien nur bei einer Carboplatin-Konzentration $AUC \geq 4$ eine intensivere Prophylaxe angezeigt sei als bei sonstiger moderat emetogener Chemotherapie, da nur hierfür randomisierte Studien vorlägen [9]. Der pU beschreibt aber selbst, dass dieses Kriterium für die vorliegende Carboplatin-Teilpopulation erfüllt sei und für die Patientinnen und Patienten eine intensivere Prophylaxe angezeigt sei. So habe die AUC von Carboplatin im Mittel in beiden Studienarmen 5,1 betragen. Der G-BA hat zudem in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nach der Carboplatin-Dosis unterschieden. Auch die MASCC/ESMO-Leitlinie [6] empfiehlt eine zusätzliche Prophylaxe mit einem NK-1-Rezeptorantagonisten unabhängig von der eingesetzten Dosis.

Damit sind die Daten der Carboplatin-Teilpopulation nicht relevant und für Fragestellung 2b liegen insgesamt keine relevanten Daten vor.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine relevanten Daten für Fragestellung 2b vor. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Rolapitant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten, die mit einer carboplatinhaltigen Chemotherapie behandelt werden. Ein Zusatznutzen ist für diese Fragestellung nicht belegt.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Bewertung der Zusatznutzens von Rolapitant bei Patientinnen und Patienten, die eine carboplatinhaltige Chemotherapie erhalten, legt der pU keine relevanten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Der pU leitet einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Rolapitant für Patientinnen und Patienten ab, die eine carboplatinhaltige Chemotherapie erhalten.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für diese Fragestellung keine relevanten Daten vorgelegt hat.

2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 11 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Rolapitant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 11: Rolapitant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach <ul style="list-style-type: none"> hoch emetogener Chemotherapie 	Dreifachkombination aus: Serotonin-Antagonist ^b (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + NK-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant oder Fosaprepitant) + Dexamethason Die Anwendung der Dreifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie. An den Tagen 2 bis 4 wird die Prävention mit Dexamethason, an den Tagen 2 bis 3 zusätzlich mit Aprepitant (falls Aprepitant an Tag 1; entfällt für Fosaprepitant an Tag 1), fortgeführt.	Zusatznutzen nicht belegt
2a	Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach <ul style="list-style-type: none"> moderat emetogener Chemotherapie 	Zweifachkombination aus: Serotonin-Antagonist ^b (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + Dexamethason Die Anwendung der Zweifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie. Nach Tag 1 wird die Prävention entweder mit dem 5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten (außer Palonosetron), ggf. in Kombination mit Dexamethason, oder mit Dexamethason mono fortgeführt.	Zusatznutzen nicht belegt
2b	Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach <ul style="list-style-type: none"> moderat emetogener Chemotherapie mit Carboplatin 	Dreifachkombination aus: Serotonin-Antagonist ^b (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + NK-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant oder Fosaprepitant) + Dexamethason Die Anwendung der Dreifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie. An den Tagen 2 bis 4 wird die Prävention mit Dexamethason, oder an den Tagen 2 bis 3 mit Aprepitant (falls Aprepitant an Tag 1), fortgeführt.	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: in der Bewertung als 5-HT₃-Rezeptorantagonist bezeichnet
5-HT₃: 5-Hydroxytryptamin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NK-1: Neurokinin-1;
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Ein Zusatznutzen von Rolapitant ist für Patientinnen und Patienten, die eine hoch oder moderat emetogene Chemotherapie (mit oder ohne Carboplatin) erhalten, nicht belegt.

Diese Bewertung weicht von der Einschätzung des pU ab. Der pU leitet für Fragestellung 1 einen Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (cisplatinhaltige hoch emetogene Chemotherapie) beziehungsweise einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab (AC-basierte Chemotherapie). Für Fragestellung 2a leitet der pU einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen, und für Fragestellung 2b einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A und Modul 3 B (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Tabelle 12 zeigt die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 12: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Rolapitant

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach <ul style="list-style-type: none"> ▪ hoch emetogener Chemotherapie 	<p>Dreifachkombination aus: Serotonin-Antagonist^b (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + NK-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant oder Fosaprepitant) + Dexamethason</p> <p>Die Anwendung der Dreifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie.</p> <p>An den Tagen 2 bis 4 wird die Prävention mit Dexamethason, an den Tagen 2 bis 3 zusätzlich mit Aprepitant (falls Aprepitant an Tag 1; entfällt für Fosaprepitant an Tag 1), fortgeführt.</p>
2a	Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach <ul style="list-style-type: none"> ▪ moderat emetogener Chemotherapie 	<p>Zweifachkombination aus: Serotonin-Antagonist^b (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + Dexamethason</p> <p>Die Anwendung der Zweifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie.</p> <p>Nach Tag 1 wird die Prävention entweder mit dem Serotonin-Antagonisten (außer Palonosetron), ggf. in Kombination mit Dexamethason, oder mit Dexamethason mono fortgeführt.</p>
2b	Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach <ul style="list-style-type: none"> ▪ moderat emetogener Chemotherapie mit Carboplatin 	<p>Dreifachkombination aus: Serotonin-Antagonist^b (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + NK-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant oder Fosaprepitant) + Dexamethason</p> <p>Die Anwendung der Dreifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie.</p> <p>An den Tagen 2 bis 4 wird die Prävention mit Dexamethason, oder an den Tagen 2 bis 3 mit Aprepitant (falls Aprepitant an Tag 1), fortgeführt.</p>
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: in der Bewertung als 5-HT₃-Rezeptorantagonist bezeichnet</p> <p>5-HT₃: 5-Hydroxytryptamin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NK-1: Neurokinin-1</p>		

Der pU folgt nur teilweise den Festlegungen des G-BA. Eine Gegenüberstellung der zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA, des pU und der Umsetzung in den vom pU eingeschlossenen Studien zeigt Tabelle 13.

Tabelle 13: Übersicht der zweckmäßigen Vergleichstherapien und der Umsetzung in den vom pU eingeschlossenen Studien

Fragestellung	zweckmäßige Vergleichstherapie des GBA	Vergleichstherapie des pU	Umsetzung in Studien des pU
hoch emetogene Chemotherapie (Fragestellung 1)	Tag 1: ■ + □ + ●	AC-basierte Chemotherapie: Tag 1: ■ ^b + □ ^c + ● ab Tag 2: ■ ^b	Studie TS-P04834: Tag 1: ■ + ● + Placebo Tag 2-3: ■
	Tag 2-4: ●; zusätzlich an Tag 2-3: □ (wenn □ = Aprepitant)	andere hoch emetogene Chemotherapie: Tag 1: ■ ^b + □ ^c + ● ab Tag 2: ●	Studien TS-P04832 und TS-P04833: Tag 1: ■ + ● + Placebo Tag 2-4: ●
moderat emetogene Chemotherapie ohne Carboplatin (Fragestellung 2a)	Tag 1: ■ + ● ab Tag 2: ■ ^a oder ■ + ● oder ●	Tag 1: ■ ^b + ● ab Tag 2: ■ ^b	Studie TS-P04834: Tag 1: ■ + ● + Placebo Tag 2-3: ■
moderat emetogene Chemotherapie mit Carboplatin (Fragestellung 2b)	Tag 1: ■ + □ + ● Tag 2-3: □ (wenn □ = Aprepitant) oder Tag 2-4: ●	Tag 1: ■ ^b + □ ^c + ● ab Tag 2: ■ ^b	Studie TS-P04834: Tag 1: ■ + ● + Placebo Tag 2-3: ■
<p>■ = 5-HT₃-Rezeptorantagonist (Granisetron, Ondansetron, Palonosetron, Tropisetron); □ = NK-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant, Fosaprepitant); ● = Dexamethason a: außer Palonosetron b: Granisetron c: Fosaprepitant 5-HT₃: 5-Hydroxytryptamin; AC: Anthrazyklin und Cyclophosphamid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NK-1: Neurokinin-1</p>			

Fragestellung 1 (hoch emetogene Chemotherapie)

Bei hoch emetogenen Chemotherapien unterscheidet der pU abweichend vom G-BA nach AC-basierten und sonstigen hoch emetogenen Chemotherapien. Eine Begründung hierfür findet sich im Dossier des pU nicht. Für AC-basierte Chemotherapien entspricht die Festlegung des pU ab Tag 2 der Prävention nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, da der pU hier den 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Granisetron (oral) statt Dexamethason festlegt (siehe Tabelle 13). Der pU beschreibt in Modul 3 B des Dossiers, dass dieses Vorgehen gewählt wurde, um der Emetogenität der in der zugrunde liegenden Studie TS-P04834 verabreichten Chemotherapien und der Wirksamkeit von Granisetron, bei dem es sich um einen eher schwach wirksamen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten handele, Rechnung zu tragen. Er macht aber keine weiteren Angaben dazu, warum er für eine AC-basierte hoch emetogene Chemotherapie eine andere Vergleichstherapie als adäquat betrachtet und benennt auch keine Quellen hierfür. Abweichend von der Festlegung des pU empfehlen Leitlinien bei hoch emetogener Chemotherapie einschließlich AC-basierter hoch emetogener Chemotherapien die Gabe von Dexamethason und gegebenenfalls Aprepitant an den Tagen 2 bis 4 [4-6]. Dies entspricht der Festlegung des G-BA. Der Abweichung des pU von der Festlegung des G-BA wird daher nicht gefolgt.

Bei den sonstigen hoch emetogenen Chemotherapien folgt der pU dem G-BA und wählt aus den Möglichkeiten den Serotonin-Antagonisten Granisetron und den NK-1-Rezeptorantagonisten Fosaprepitant aus.

In der Festlegung des G-BA finden sich keine Hinweise auf die Art der Anwendung der einzelnen Therapiekomponenten. Der pU legt hingegen für jeden zu verabreichenden Wirkstoff fest, ob er in der jeweiligen Indikation oral oder intravenös verabreicht werden soll. Auch diese Einschränkung begründet der pU nicht. Aus den Zulassungen von Granisetron und Dexamethason geht nicht hervor, dass für bestimmte Therapiesituationen ausschließlich die intravenöse oder orale Gabe angezeigt ist [10-13]. Diese Einschränkung des pU ist aber ohne weitere Konsequenz, da keine relevanten Studien mit anderen Applikationsformen identifiziert wurden und der pU diese Beschränkung bei seinen Kriterien für den Einschluss von Studien nicht herangezogen hat.

Die Umsetzung der Vergleichstherapie in den Studien des pU entspricht weder der Festlegung des G-BA noch der des pU.

Fragestellung 2 (moderat emetogene Chemotherapie)

Bei moderat emetogener Chemotherapie (Fragestellung 2a) folgt der pU den Festlegungen des G-BA und wählt Granisetron in Kombination mit Dexamethason an Tag 1 sowie eine Therapie mit Granisetron ab Tag 2 aus den Möglichkeiten des G-BA aus. Für diese Konstellation steht eine Teilpopulation der Studie TS-P04834 zur Verfügung.

Bei moderat emetogener Chemotherapie mit Carboplatin (Fragestellung 2b) weicht der pU hingegen von der Festlegung des G-BA ab. Anders als der G-BA benennt der pU hier ab

Tag 2 Granisetron (oral) anstelle von Dexamethason. Auch in Modul 3 A des Dossiers, beschreibt der pU, dass dieses Vorgehen gewählt wurde, um der Emetogenität der in der zugrunde liegenden Studie TS-P04834 verabreichten Chemotherapien und der Wirksamkeit von Granisetron, bei dem es sich um einen eher schwach wirksamen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten handele, Rechnung zu tragen. Er macht aber keine weiteren Angaben dazu, warum er für eine moderat emetogener Chemotherapie mit Carboplatin eine andere Vergleichstherapie als adäquat betrachtet und benennt auch keine Quellen hierfür. Auch in dieser Therapiesituation empfiehlt die S3-Leitlinie Supportive Therapie die Gabe von Dexamethason und gegebenenfalls Aprepitant ab Tag 2 [5]. Dies entspricht der Festlegung des G-BA. Der Abweichung des pU von der Festlegung des G-BA wird daher nicht gefolgt. Auch für diese Fragestellung entspricht die Vergleichstherapie in der vom pU eingeschlossenen Studie weder der Festlegung des G-BA noch der des pU.

Auch für Fragestellung 2 beschränkt der pU seine Festlegungen auf einzelne Applikationsformen (oral oder intravenös). Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt (siehe Fragestellung 1), ist aber auch für Fragestellung 2 ohne weitere Konsequenz.

Zusammenfassend ist das Vorgehen des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nur in Teilen sachgerecht. Der pU weicht für die Fragestellungen 1 (teilweise) und 2b von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, ohne dieses Vorgehen ausreichend zu begründen. Die vorliegende Nutzenbewertung wird auf Grundlage der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Der pU unterscheidet 2 Anwendungsgebiete. Modul 4 A des Dossiers enthält Auswertungen zu Patientinnen und Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie, Modul 4 B zu Patientinnen und Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie. Abgesehen von der Art der Chemotherapie sind die Fragestellungen des pU identisch: Untersucht wird der Zusatznutzen von Rolapitant in Kombinationstherapie bei Patientinnen und Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie (Modul 4 A) / hoch emetogener Chemotherapie (Modul 4 B) auf Grundlage von RCT im Vergleich zu einer Therapie mit Granisetron und Dexamethason bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Der pU berücksichtigt hierbei weder die unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien für Patientinnen und Patienten mit hoch emetogener und moderat emetogener Chemotherapie, noch die abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie für

Patientinnen und Patienten mit carboplatinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu sonstigen moderat emetogenen Chemotherapien (siehe Abschnitt 2.7.1).

Einschlusskriterien

Den Einschlusskriterien des pU wird bis auf folgenden Punkt gefolgt:

Vergleichsintervention

Der pU ist in der Formulierung seiner Vergleichsintervention nicht konsistent. Er äußert sich in Abschnitt 4.2.2 des Dossiers nicht mehr konkret zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, sucht aber nach verschiedenen Kombinationen, sodass eine Vollständigkeit des Studienpools erreicht werden kann. Unterschiede zwischen Tag 1 und den folgenden Tagen der Behandlung sind in den Einschlusskriterien nicht abgebildet. Auch seine eigene Auswahl aus den Möglichkeiten des G-BA zieht der pU nicht heran. Für die Identifikation relevanter Studien im Anwendungsgebiet sind die Einschlusskriterien des pU jedoch ausreichend.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da der pU in seinem Dossier ausschließlich für die Fragestellung 2a (moderat emetogene Chemotherapie) relevante Daten in Modul 4 A vorgelegt hat, beziehen sich die nachfolgenden Kommentierungen ausschließlich auf Modul 4 A. Die Angaben in Modul 4 B werden – sofern nicht explizit erwähnt – nicht kommentiert.

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCT. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Der pU gibt an, Design und Methodik der von ihm eingeschlossenen Studien nach dem CONSORT-Statement zu beschreiben und in den Abschnitten 4.3.1 des Dossiers darzustellen.

Zudem finden sich detaillierte Angaben zu den Studien in Anhang 4-E des Dossiers. Das Vorgehen des pU ist hinreichend beschrieben.

Der pU macht keine Angaben dazu, welche Patientencharakteristika er in seinem Dossier darstellt. Er merkt lediglich an, für die Benennung der Patientencharakteristika seien die Ein- und Ausschlusskriterien der von ihm eingeschlossenen Studien maßgeblich. Diese zitiert er nachfolgend in Modul 4 A des Dossiers.

Der pU beabsichtigt, folgende patientenrelevante Endpunkte einzuschließen: Mortalität, Erbrechen und Übelkeit, vollständiges Ansprechen, Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation, Lebensqualität sowie UE-Endpunkte.

Bei der abschließenden Auswahl der Endpunkte für die Beurteilung des Zusatznutzens werden Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung berücksichtigt. Sie wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Metaanalysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, hat der pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet. Dies ist nachvollziehbar.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 an, dass keine Sensitivitätsanalysen für die im Dossier vorgelegten Teilpopulationen durchgeführt wurden. Eine Begründung wird hierfür nicht gegeben.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 sowie in Abschnitt 4.3.1.3.12 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Der Methodik wird eingeschränkt gefolgt. Die Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Der pU unterscheidet zwischen Belegen für (p-Wert Interaktionstest $< 0,05$) und Hinweisen auf (p-Wert Interaktionstest zwischen 0,05 und 0,2) eine Interaktion. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Gemäß aktueller Methodik des IQWiG [14] wird ein statistischer Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen anhand eines adäquaten Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests zum Niveau $\alpha = 0,05$ vorgenommen.

Zudem werden Subgruppenanalysen regelhaft nur dann durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind.

Für binäre Endpunkte verwendet der pU den Breslow-Day-Test als Interaktionstest. Da dieser Test auf dem Effektmaß Odds Ratio basiert, wurden bei Bedarf eigene Berechnungen mithilfe des Q-Tests auf Basis des relativen Risikos durchgeführt.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienlisten des pU

Die Prüfung der Studienlisten des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherchen

Der pU führte die geforderten Recherchen in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherchen des pU sind geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Suchen in Studienregistern

Der pU führte die geforderten Suchen in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suchen des pU sind nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien im ICTRP Search Portal und EU Clinical Trials Register in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU hat für die Suche nach dem Wirkstoff jeweils nur den Wirkstoffnamen, nicht aber die Wirkstoffcodes verwendet. Eine sensitive Suche nach Arzneimittelstudien im ICTRP Search Portal und EU Clinical Trials Register sollte neben dem Wirkstoffnamen auch die Wirkstoffcodes beinhalten [15].

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Suche in Studienregistern für beide Fragestellungen nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei ergab sich kein Hinweis auf Unvollständigkeiten der Studienpools.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU schließt 3 Studien in seine Nutzenbewertung ein. In die Studien TS-P04832 und TS-P04833 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine hoch emetogene Chemotherapie erhielten. Die Patientenpopulationen dieser Studien wären grundsätzlich relevant für die Bewertung des Zusatznutzens von Rolapitant bei hoch emetogener Chemotherapie (Fragestellung 1). Allerdings ist in beiden Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, da Rolapitant hier mit einer Zweifachkombination aus Granisetron und Dexamethason verglichen wird, und nicht mit einer Dreifachkombination aus einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, einem NK-1-Rezeptorantagonisten und Dexamethason, wie von G-BA gefordert. Beide Studien sind daher nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 2.3.1). Im Übrigen entspricht die eingesetzte Vergleichstherapie auch nicht der Auswahl des pU.

Die Studie TS-P04834 umfasst nach Angaben des pU 3 Teilpopulationen, die separat ausgewertet werden. 1. definiert der pU eine Teilpopulation, die mit einer hoch emetogenen AC-basierten Chemotherapie behandelt wurden. 2. gibt es eine Teilpopulation, die mit moderat emetogener Chemotherapie, aber nicht mit Carboplatin, behandelt wurde. Eine 3. Teilpopulation wurde mit einer carboplatinhaltigen Chemotherapie behandelt.

Von diesen 3 Teilpopulationen ist nur jene für die Bewertung des Zusatznutzens relevant, die eine moderat emetogene Chemotherapie ohne Carboplatin erhielt. Die AC-Teilpopulation und die Carboplatin-Teilpopulation werden nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen, da für diese jeweils die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist (und im Übrigen auch nicht die ausgewählte Vergleichstherapie des pU). Alle Patientinnen und Patienten in der Studie TS-P04834 erhielten im Vergleichsarm an Tag 1 eine

antiemetische Behandlung mit Granisetron und Dexamethason (sowie Placebo). Für die Bewertung des Zusatznutzens in der Teilpopulation mit hoch emetogener Chemotherapie und mit carboplatinbasierter Chemotherapie wäre jedoch eine Dreifachkombination aus einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, einem NK-1-Rezeptorantagonisten und Dexamethason erforderlich gewesen (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.5.1). Daher wird nur die mit moderat emetogener Chemotherapie behandelte Teilpopulation in die Nutzenbewertung eingeschlossen (Fragestellung 2a). Die vorgelegten Daten sind aber insgesamt nicht interpretierbar (siehe Abschnitt 2.4.2).

Zusammenfassung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Rolapitant liegt eine relevante Teilpopulation von Patientinnen und Patienten aus der Studie TS-P04834 vor. Diese umfasst Patientinnen und Patienten, die eine moderat emetogene Chemotherapie erhalten haben (Fragestellung 2a). Die vorgelegten Daten sind aber insgesamt nicht interpretierbar (siehe Abschnitt 2.4.2). Für die Fragestellungen 1 und 2b liegen keine relevanten Daten vor.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde ausschließlich eine Teilpopulation der Studie TS-P04834 eingeschlossen (relevant für Fragestellung 2a). Daher beziehen sich alle folgenden Ausführungen auf die relevante Teilpopulation dieser Studie.

Die Angaben des pU zu Design und Patientenpopulation sind weitgehend ausreichend. Bei folgenden Punkten bestehen jedoch Unklarheiten:

Intervention

Das Therapieregime in der Studie TS-P04834 sah vor, dass alle Patientinnen und Patienten an Tag 1 mit Granisetron und Dexamethason, kombiniert mit Rolapitant oder Placebo, behandelt wurden, gefolgt von Granisetron an Tag 2 und 3 (siehe Abschnitt 2.4.1.2). Dieses Vorgehen weicht von den Angaben in der Fachinformation von Rolapitant ab [7]. Dort wird bei moderat emetogener Chemotherapie ein 4-tägiges Schema empfohlen, demzufolge an Tag 1 eine Dreifachkombination aus Rolapitant, Dexamethason und einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten gegeben werden soll, gefolgt von einer Monotherapie mit dem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten an den Tagen 2 bis 4. Die Therapie in der Studie TS-P04834 ist also gegenüber der Empfehlung der Fachinformation um einen Tag verkürzt. Diese Abweichung wird jedoch als nicht so schwerwiegend eingestuft, dass die Relevanz der Studie infrage gestellt wird. Zudem entspricht die Anwendung von Rolapitant selbst in der Studie hinsichtlich Dosierung und Zeitpunkt der Anwendung der Zulassung. Darüber hinaus ist die in der Studie geplante

Behandlung mit Granisetron über insgesamt 3 Tage von der Zulassung von Granisetron gedeckt [11].

Studiendauer

Die Studie TA-P04834 war darauf angelegt, dass die Endpunkte für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im 1. Chemotherapiezyklus erfasst wurden. Sofern sie nach Einschätzung des Prüfarztes dafür geeignet waren und der 1. Chemotherapiezyklus sowie die damit verbundenen Studienprozeduren erfolgreich abgeschlossen wurden, konnten die Patientinnen und Patienten die Studienteilnahme auf bis zu 6 Zyklen erweitern.

Es ist nicht auszuschließen, dass das Vorgehen des pU zu einem selektiven Ausschluss von Patientinnen und Patienten nach dem 1. Zyklus führte. Möglicherweise haben gerade die Patientinnen und Patienten die Teilnahme an der Studie zu diesem Zeitpunkt beendet, die am stärksten von Übelkeit und Erbrechen betroffen waren und das höchste Risiko für weitere Ereignisse in den Folgezyklen hatten. Als Folge dieses Vorgehens sind die Daten aus den Zyklen 2 bis 6 für die Nutzenbewertung nicht sinnvoll interpretierbar (siehe Abschnitt 2.4.2).

Patientenpopulation

Der pU gibt in Modul 4 A an, dass 130 vs. 98 Patientinnen und Patienten mit einer moderat emetogenen Chemotherapie behandelt wurden. Im Studienbericht werden ebenfalls Patientenzahlen für Teilpopulationen genannt, wobei für diese Teilpopulation, inklusive Carboplatin, dort 315 vs. 303 Patientinnen und Patienten genannt werden. Abzüglich der mit Carboplatin behandelten verbleiben laut Studienbericht 124 vs. 94 Patientinnen und Patienten. Diese Diskrepanz kann anhand der vorhandenen Angaben des pU nicht aufgelöst werden. Sie ist jedoch so gering, dass sie für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz ist.

Laut Angaben des pU in Modul 4 A haben 89 % der Patientinnen und Patienten in der Rolapitantgruppe und 87 % in der Vergleichsgruppe eine begleitende emetogene Chemotherapie erhalten. Es ist unklar, was der pU hierunter versteht, da die Behandlung mit einer emetogenen Chemotherapie ein Einschlusskriterium der Studie darstellt. Patientinnen und Patienten ohne eine (moderat) emetogene Chemotherapie wären für die Fragestellung nicht relevant. Gemäß der Angaben im Studienbericht gibt es – bezogen auf die Gesamtpopulation – lediglich 3 Patientinnen und Patienten (0,5 %) der Vergleichsgruppe die keine emetogene Chemotherapie erhalten haben, was als größere Protokollverletzung beschrieben wird. Aufgrund dieser Angabe wird die Relevanz der vorliegenden Teilpopulation nicht infrage gestellt. Da unklar ist, um welche Angaben es sich handelt – beispielsweise um andere begleitende emetogene Chemotherapien mit geringem emetogenem Potenzial (< 3 gemäß Hesketh-Skala) – werden diese in der vorliegenden Bewertung jedoch auch nicht weiter betrachtet.

Der pU macht zudem in Modul 4 A keine Angaben zu den erhaltenen Chemotherapien. Diese wurden aus dem Studienbericht ergänzt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU äußert hierzu lediglich, dass keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden konnten, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprächen. Weitere Angaben hierzu macht der pU nicht.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU geht von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene aus. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Es liegen keine sinnvoll interpretierbaren Daten für die Nutzenbewertung vor (siehe Abschnitt 2.4.2). Auf eine weitere Bewertung des Verzerrungspotenzials wird daher verzichtet.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Wie in Abschnitt 2.4.2 der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie TS-P04834 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar, da die Daten nach dem 1. Chemotherapiezyklus nicht interpretierbar sind. Da die Studie aber insgesamt relevant für Fragestellung 2a ist, werden die vom pU im Dossier beschriebenen Endpunkte im Folgenden hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz bewertet. Die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten sind in Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Mortalität

- Gesamtmortalität: relevant

Morbidität

- vollständiges Ansprechen: nicht relevant

Der Endpunkt vollständiges Ansprechen ist operationalisiert als die Rate der Patientinnen und Patienten, bei denen weder Erbrechen auftrat noch Notfallmedikation eingesetzt wurde. Der pU legt hierfür verschiedene Operationalisierungen vor:

- vollständiges Ansprechen in der akuten, verzögerten und gesamten Phase
- Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation

Es handelt sich somit um einen kombinierten Endpunkt aus Erbrechen und Einsatz von Notfallmedikation. Der pU definiert dabei in Modul 4 A nicht, unter welchen Umständen Notfallmedikation eingesetzt werden sollte, sondern führt lediglich die Wirkstoffe auf, die dafür eingesetzt werden konnten. Im Studienbericht wird beschrieben, dass Patientinnen und Patienten Notfallmedikation einnehmen durften, sobald sie Übelkeit oder Erbrechen entwickelten, die Einnahme von Notfallmedikation bildet also Übelkeit und Erbrechen indirekt ab. Die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sind jedoch direkt messbar und wurden in der Studie TS-P04834 auch erhoben. Daher ist der kombinierte Endpunkt vollständiges Ansprechen nicht relevant für die Nutzenbewertung.

- Erbrechen: relevant

Für den Endpunkt Erbrechen legt der pU verschiedene Operationalisierungen vor:

- kein Erbrechen in der akuten, verzögerten und gesamten Phase
- Zeit bis zum ersten Erbrechen (über die gesamte Studiendauer)

Der pU stellt in Modul 4 A jeweils die Anzahl der Patienten ohne Erbrechen nach Phasen getrennt dar. Die akute Phase umfasst dabei die ersten 24 Stunden nach Verabreichung der Chemotherapie, die verzögerte Phase den Zeitraum > 24 bis 120 Stunden und die gesamte Phase den Zeitraum 0 bis 120 Stunden nach der Chemotherapie. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Rolapitant wird die gesamte Phase als patientenrelevant angesehen. Zwar ist Rolapitant zur Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen zugelassen [7], eine Trennung von akuter und verzögerter Phase erscheint aus Patientensicht jedoch nicht sinnvoll. Zudem wird Rolapitant ausschließlich in Kombination mit weiteren Wirkstoffen verabreicht (in diesem Fall Granisetron und Dexamethason), deren Zulassungen ihrerseits keine derartige Einschränkung aufweisen [10-13]. Daher beruht die vorliegende Nutzenbewertung auf der Betrachtung der gesamten Phase des Auftretens von Symptomen.

Der pU operationalisiert den Endpunkt Erbrechen in den Chemotherapiezyklen unterschiedlich: Während des ersten Chemotherapiezyklus waren die Patientinnen und Patienten angehalten, Episoden von Erbrechen, die bis 120 Stunden nach Beginn der Chemotherapie auftraten, in einem Patiententagebuch festzuhalten. In Zyklus 2 bis 6 wurden die Patientinnen und Patienten an Tag 6, 7 oder 8 telefonisch befragt, ob sie seit Beginn des Zyklus erbrochen haben. In diesen Zyklen wurde somit nur die gesamte Phase erfasst. Der pU begründet dieses Vorgehen damit, dass die Patientenbelastung minimiert werden sollte, da die Erstellung von Patiententagebüchern über bis zu 6 Zyklen vielen Krebspatienten schwerfalle.

Für den Endpunkt Erbrechen legt der pU sowohl die Raten der Patientinnen und Patienten ohne Erbrechen in den einzelnen Zyklen 2 bis 6 als auch eine Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zum ersten Erbrechen) über die gesamte Studiendauer vor. Beide Auswertungen sind nicht verwertbar für die Nutzenbewertung, da ein selektiver Ausschluss von Patientinnen und Patienten während und nach dem 1. Zyklus nicht auszuschließen ist (siehe Abschnitt 2.4.2)

und die Auswertungen das Auftreten von Ereignissen in Folgezyklen nicht adäquat abbilden. Somit liegen für den Endpunkt Erbrechen keine verwertbaren Daten vor.

- Einsatz von Notfallmedikation: nicht relevant

Der Endpunkt ist nicht relevant für die Nutzenbewertung. Zur Begründung siehe die Ausführungen beim Endpunkt vollständiges Ansprechen.

- Übelkeit: relevant

Für den Endpunkt Übelkeit legt der pU verschiedene Operationalisierungen vor:

- keine Übelkeit in der akuten, verzögerten und gesamten Phase
- keine bedeutende Übelkeit in der akuten, verzögerten und gesamten Phase

Der Endpunkt Übelkeit wurde während des ersten Chemotherapiezyklus mithilfe einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 mm (keine Übelkeit) bis 100 mm (schlimmstmögliche Übelkeit) erhoben. Die VAS war Teil des Patiententagebuchs und Übelkeit wurde jeweils in den ersten 5 Tagen eines Chemotherapiezyklus darin aufgezeichnet.

Keine Übelkeit war definiert, wenn während des jeweiligen Untersuchungszeitraums auf der VAS ein Wert < 5 mm angegeben wurde.

Keine bedeutende Übelkeit war definiert, wenn während des jeweiligen Untersuchungszeitraums eine Übelkeit von weniger als 25 mm auf der VAS angegeben wurde.

Der Endpunkt Übelkeit ist im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant und auch die Erhebung anhand einer VAS ist grundsätzlich adäquat. Allerdings ist unklar, worauf der für die Operationalisierung „bedeutende Übelkeit“ gewählte Grenzwert von 25 mm beruht und der pU legt auch keine Literatur, beispielsweise zur Validierung dieses Grenzwerts, vor. Diese Auswertung kann daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Daher wird für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Auswertung „keine Übelkeit“ herangezogen. Die Definition eines VAS-Wertes < 5 mm wird hierfür als adäquat angesehen.

Wie beim Endpunkt Erbrechen unterscheidet der pU auch für Übelkeit im ersten Chemotherapiezyklus nach akuter, verzögerter und gesamter Phase. Auch hier wird die gesamte Phase als die primär für die Nutzenbewertung relevante angesehen.

In den Zyklen 2 bis 6 erfasst der pU Übelkeit durch telefonische Kontaktaufnahme, analog zum Vorgehen bei Erbrechen. Der pU begründet dieses Vorgehen damit, dass die Patientenbelastung minimiert werden sollte, da die Erstellung von Patiententagebüchern über bis zu 6 Zyklen vielen Krebspatienten schwerfalle. Auch hier wertet der pU den Endpunkt für jeden Zyklus einzeln aus. Anders als beim Endpunkt Erbrechen fehlt eine

zyklenübergreifende Auswertung. Einen Grund für dieses unterschiedliche Vorgehen nennt der pU nicht.

Da ein selektiver Ausschluss von Patientinnen und Patienten nach dem 1. Zyklus nicht auszuschließen ist (siehe Abschnitt 2.4.2), liegen für den Endpunkt Übelkeit keine verwertbaren Daten vor.

- vollständiger Schutz: nicht relevant

Hierbei handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt aus den Komponenten kein Erbrechen, keine bedeutende Übelkeit und kein Einsatz von Notfallmedikation. Wie bereits beim Endpunkt vollständiges Ansprechen erläutert, ist der Endpunkt Einsatz von Notfallmedikation nicht relevant für die Nutzenbewertung. Daher ist auch der kombinierte Endpunkt vollständiger Schutz nicht relevant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- FLIE: nicht relevant

Der Fragebogen FLIE besteht aus 18 Items, von denen jeweils 9 vergleichbare Items den Domänen „Übelkeit“ und „Erbrechen“ zugeordnet werden. Die Items sollen den Einfluss dieser Symptome auf körperliche Aktivitäten, soziale und emotionale Funktionen sowie die Fähigkeit, Mahlzeiten zu genießen, adressieren [16]. Jedes Item besteht aus einer VAS mit einer Spanne von 1 bis 7. Es existiert eine Version mit 3-Tage-Recall und eine Version mit 5-Tage-Recall, um die akute und verzögerte Phase nach Chemotherapie zu erfassen. Der pU setzt das 5-Tage-Recall-Instrument ein. Die vorliegenden Studien [16,17] lassen jedoch Zweifel an der Eignung des Instruments erkennen, die Multidimensionalität der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden. Zudem wurde der Fragebogen nur während des 1. Chemotherapiezyklus eingesetzt, sodass die Daten hierzu ohnehin nicht sinnvoll interpretierbar wären (siehe Abschnitt 2.4.2).

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht relevant, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE: relevant
- Gesamtrate UE mit CTCAE Grad ≥ 3 : relevant
- Gesamtrate Therapieabbrüche wegen UE: relevant
- spezifische UE: gegebenenfalls relevant

UE wurden in der Studie TS-P04834 während aller Chemotherapiezyklen erhoben. Die Ergebnisse für die Zyklen 2 bis 6 sind jedoch nicht ausreichend valide für die Bewertung des

Zusatznutzens, da nach dem 1. Zyklus möglicherweise ein selektiver Ausschluss von Patientinnen und Patienten stattgefunden hat (siehe Abschnitt 2.4.2). Somit liegen keine verwertbaren Daten zu UE vor.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Da die vom pU vorgelegten Daten nicht verwertbar sind, werden die Angaben des pU zu Subgruppenanalysen nicht kommentiert.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rolapitant herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rolapitant herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rolapitant herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU stuft die von ihm zur Nutzenbewertung eingeschlossene Studien TS-P04834 als Evidenz der Stufe Ib ein. Die Aussagekraft der Studie sei als hoch einzustufen und die betrachteten Endpunkte seien valide und patientenrelevant. Der Einschätzung des pU zur Evidenzstufe wird gefolgt. Die Ergebnisse der Studie sind für die Nutzenbewertung jedoch nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.4.2). Zur Relevanz bestimmter Endpunkte siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet in Modul 4 A des Dossiers für Patientinnen und Patienten, die mit moderat emetogener Chemotherapie behandelt werden (Fragestellung 2a), einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ab. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Die Daten, auf die sich der pU maßgeblich bezieht, umfassen lediglich den 1. Zyklus der Chemotherapie. Diese sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht sinnvoll interpretierbar. Daten zu weiteren Chemotherapiezyklen liegen für bestimmte Endpunkte vor, sind jedoch ebenfalls nicht interpretierbar. Die Begründung ist dem Abschnitt 2.4.2 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen. Zudem bezieht sich der pU teilweise auf nicht patientenrelevante Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Für Patientinnen und Patienten, die eine carboplatinhaltige Chemotherapie erhalten (Fragestellung 2b), leitet der pU einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Für Patientinnen und Patienten, die eine hoch emetogene Chemotherapie auf Cisplatinbasis erhalten (Fragestellung 1), leitet der pU einen Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Er leitet außerdem für einen Teil der Patientinnen und Patienten aus Fragestellung 1 (AC-Population) einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Diesen Einschätzungen wird nicht gefolgt. In den Studien, die der pU für die Fragestellungen 1 und 2b vorlegt, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie jeweils nicht umgesetzt. Nähere Informationen hierzu finden sich in den Abschnitten 2.3 und 2.5 der vorliegenden Nutzenbewertung.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rolapitant eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rolapitant herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A und 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Symptomatik von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie aufgrund einer Krebsbehandlung nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Rolapitant [7]. Sie besteht aus erwachsenen Patientinnen und Patienten, die zur Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen im Rahmen hoch oder moderat emetogener Chemotherapie zur Krebsbehandlung behandelt werden.

Durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in 3 Patientengruppen:

- 1) Patientinnen und Patienten, die eine hoch emetogene Chemotherapie erhalten,
- 2a) Patientinnen und Patienten, die eine moderat emetogene Chemotherapie erhalten und
- 2b) Patientinnen und Patienten, die eine moderat emetogene Chemotherapie mit Carboplatin erhalten.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den hohen Bedarf an Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten mit angemessenem Sicherheitsprofil und langer Wirkungsdauer zur Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie aufgrund einer Krebsbehandlung.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Entgegen der Vorgaben des G-BA unterteilt der pU die Patientinnen und Patienten mit einer hoch emetogenen Chemotherapie zusätzlich danach, ob diese in Form von Cisplatin oder in Form einer Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid erfolgt. Im Folgenden wird zunächst das Vorgehen des pU dargestellt und seine Einteilung der Patientengruppen hierfür übernommen. Anschließend erfolgt eine Addition der beiden Patientengruppen mit hoch emetogener Chemotherapie auf Basis der Berechnungsergebnisse des pU.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation bestimmt der pU in mehreren Schritten.

- 1) Zunächst verwendet der pU Daten einer Analyse der IMS-Oncology-Analyzer-Datenbank [18] für das Jahr 2016 zur Bestimmung der Gesamtzahl der Krebspatienten in Deutschland, die eine hoch oder moderat emetogene Chemotherapie erhalten. Daraus ermittelt er 515 442 Krebspatienten mit hoch oder moderat emetogener Chemotherapie im Jahr 2016.

- 2) Anschließend reduziert der pU diese Anzahl um den Anteil der Kinder und Jugendlichen, da Rolapitant ausschließlich zur Anwendung bei Erwachsenen indiziert ist. Basierend auf Registerdaten für das Jahr 2013 laut Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) geht der pU von einem Anteil von 0,5 % Fällen bei Kindern und Jugendlichen an allen Krebsneuerkrankungen aus [19]. Der pU berechnet so eine Anzahl von 512 865 erwachsenen Krebspatienten mit hoch oder moderat emetogener Chemotherapie im Jahr 2016.
- 3) Im nächsten Schritt erfolgt, basierend auf der bereits erwähnten Auswertung der IMS-Oncology-Analyzer-Datenbank [18] für das Jahr 2016, eine prozentuale Aufteilung der Patientenpopulation in die folgenden Chemotherapieregime. Der pU weist darauf hin, dass Patientinnen und Patienten, die eine hoch emetogene Chemotherapie erhalten haben, die weder Cisplatin noch eine Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid war, aufgrund ihres geringen Anteils von 2,6 % nicht berücksichtigt wurden:
 - a) hoch emetogene Chemotherapie in Form von Cisplatin mit 19 %,
 - b) hoch emetogene Chemotherapie in Form einer Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid mit 20 %,
 - c) moderat emetogene Chemotherapie in Form von Carboplatin mit 17 % und
 - d) moderat emetogene Chemotherapie in Form einer anderen Chemotherapie als Carboplatin mit 43 %.

Dementsprechend ergibt sich die folgende Anzahl erwachsener Krebspatienten für die verschiedenen Chemotherapieregime:

- a) 97 444 Patientinnen und Patienten mit einer hoch emetogenen Chemotherapie in Form von Cisplatin,
 - b) 102 573 Patientinnen und Patienten mit einer hoch emetogenen Chemotherapie in Form einer Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid,
 - c) 87 187 Patientinnen und Patienten mit einer moderat emetogenen Chemotherapie in Form von Carboplatin und
 - d) 220 532 Patientinnen und Patienten mit einer moderat emetogenen Chemotherapie in Form einer anderen Chemotherapie als Carboplatin.
- 4) Anschließend bestimmt der pU – erneut basierend auf den Daten der IMS-Oncology-Analyzer-Datenbank [18] für das Jahr 2016 – den Anteil an Patientinnen und Patienten, die eine antiemetische Prävention mit einem Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten erhalten. Für die hoch emetogene Chemotherapie geht der pU von einem Anteil von 42 % bei Cisplatin und von 10 % bei einer Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid aus.

Hinsichtlich der moderat emetogenen Chemotherapie nimmt er an, dass der Anteil 8 % bei Carboplatin und 2 % bei einer anderen Chemotherapie beträgt [18]. Durch Übertragung des jeweiligen Anteils ergeben sich folgende Patientenzahlen:

- a) 40 926 Patientinnen und Patienten mit einer hoch emetogenen Chemotherapie in Form von Cisplatin,
 - b) 10 257 Patientinnen und Patienten mit einer hoch emetogenen Chemotherapie in Form einer Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid,
 - c) 6975 Patientinnen und Patienten mit einer moderat emetogenen Chemotherapie in Form von Carboplatin und
 - d) 4411 Patientinnen und Patienten mit einer moderat emetogenen Chemotherapie in Form einer anderen Chemotherapie als Carboplatin.
- 5) Basierend auf der Gesamtzahl der GKV-Versicherten in Deutschland im Jahr 2016 [20] und der Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2016 [21], geht der pU von einem GKV-Anteil von 86 % aus.

Weiterhin variiert der pU zur Abbildung der Unsicherheit die Patientenzahl jeweils um 10 % nach oben und unten, sodass er für die Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten mit einem Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten zur antiemetischen Prävention je Chemotherapieregimen eine Spanne bildet:

- a) 31 676 bis 38 716 Patientinnen und Patienten mit einer hoch emetogenen Chemotherapie in Form von Cisplatin,
- b) 7939 bis 9703 Patientinnen und Patienten mit einer hoch emetogenen Chemotherapie in Form einer Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid,
- c) 5399 bis 6599 Patientinnen und Patienten mit einer moderat emetogenen Chemotherapie in Form von Carboplatin und
- d) 3414 bis 4172 Patientinnen und Patienten mit einer moderat emetogenen Chemotherapie in Form einer anderen Chemotherapie als Carboplatin.

Basierend auf den Krebsneuerkrankungen der Jahre 2003 bis 2013 laut GEKID-Register [19], berechnet der pU eine mittlere jährliche Steigerungsrate von 1 %.

Abschließend wendet der pU die zuvor ermittelte Steigerungsrate zur Hochrechnung auf das Jahr 2017 an. Es ergeben sich somit:

- a) 31 993 bis 39 103 Patientinnen und Patienten mit einer hoch emetogenen Chemotherapie in Form von Cisplatin,
- b) 8018 bis 9800 Patientinnen und Patienten mit einer hoch emetogenen Chemotherapie in Form einer Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid,
- c) 3448 bis 4214 Patientinnen und Patienten mit einer moderat emetogenen Chemotherapie in Form von Carboplatin und
- d) 5453 bis 6665 Patientinnen und Patienten mit einer moderat emetogenen Chemotherapie in Form einer anderen Chemotherapie als Carboplatin.

Entgegen der Vorgaben des G-BA unterteilt der pU die Patientinnen und Patienten mit einer hoch emetogenen Chemotherapie zusätzlich danach, ob diese in Form von Cisplatin oder in Form einer Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid erfolgt.

Basierend auf den Berechnungsergebnissen des pU werden diese Patientengruppen daher im Folgenden addiert. Es ergeben sich somit folgende Patientenzahlen für die 3 Fragestellungen der vorliegenden Bewertung:

- 1) 40 011 bis 48 903 Patientinnen und Patienten, die eine hoch emetogene Chemotherapie erhalten,
- 2a) 3448 bis 4214 Patientinnen und Patienten, die eine moderat emetogene Chemotherapie erhalten und
- 2b) 5453 bis 6665 Patientinnen und Patienten, die eine moderat emetogene Chemotherapie mit Carboplatin erhalten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation sind auf Grundlage der Ausführungen des pU im Dossier und der wesentlichen eingereichten Quelle nicht nachvollziehbar und somit auch nicht abschließend bewertbar.

Als wesentliche Datenbasis verwendet der pU eine Analyse der IMS-Oncology-Analyzer-Datenbank [18]. Diese Datenbank basiert auf retrospektiven Angaben der teilnehmenden Ärzte aus 5 europäischen Ländern (inklusive Deutschland) unter anderem zur Krebserkrankung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie deren Behandlung. Aus dieser Datenbank entnimmt der pU die Anzahl der Krebspatienten mit einer moderaten oder hoch emetogenen Chemotherapie, den Anteil der Patientinnen und Patienten für die 4 verschiedenen Chemotherapieregime sowie deren Anteil mit antiemetischer Prävention mit einem Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten. Die auf Anfrage nachgereichte Quelle beinhaltet eine knappe Beschreibung der Datenabfrage, verwendete Programmcode sowie daraus resultierende Rohdaten.

Für eine transparente Darstellung von Sekundärdatenanalysen wird eine Orientierung an Berichtsstandards wie z. B. der Standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) empfohlen [22].

Weder die berichteten Anzahlen noch Anteile sind auf Basis der vom pU eingereichten Quelle nachvollziehbar. Es fehlen u. a. Angaben zur Auswahl der eingeschlossenen Ärzte bzw. der Patientinnen und Patienten, zur Zusammensetzung der Stichprobe und zur Repräsentativität sowie zur Hochrechnung der Ergebnisse auf Deutschland. Des Weiteren bleiben die verwendeten Aufgreifkriterien unklar, da der verwendete Programmcode nicht vollständig ist. Laut dieser Quelle scheinen die Patientinnen und Patienten über Verordnungen ausgewählter zytotoxischer Arzneimittelverordnungen und einer Dosiswirkungsstärkenkalkulation selektiert worden zu sein. Eine konkrete Beschreibung und Definition der Aufgreifkriterien fehlt. Im Rahmen der Ergebnisdarstellung in dieser Quelle werden die Ergebnisse für die 5 europäischen

Länder sowie separat für Frankreich und United Kingdom dargestellt. Die dort berichteten Prozentangaben zur Fallverteilung der Behandlungsgruppen entsprechen nicht den im Dossier ausgewiesenen Zahlen. Für Deutschland werden keine separaten Ergebnisse berichtet.

Zudem schränkt der pU in Schritt 4 die Patientenzahl auf Patientinnen und Patienten ein, die bereits mit einem Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten behandelt werden. Gemäß der Zulassung können alle Patientinnen und Patienten mit einer hoch oder moderat emetogenen Chemotherapie mit Rolapitant behandelt werden, unabhängig davon ob ein zugelassener Neurokinin-1-Rezeptorantagonist bereits angewendet wurde. Diese Einschränkung führt zu einer möglichen Unterschätzung der Zielpopulation.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU ermittelt für die Krebsinzidenz eine mittlere jährliche Steigerungsrate von 1 % anhand der GEKID-Registerdaten [19]. Darauf basierend prognostiziert er eine Zunahme der Zielpopulation bis ins Jahr 2022 aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.6 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A und 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Aus den Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich folgende Möglichkeiten für die medikamentöse Prävention:

Fragestellung 1 (hoch emetogene Chemotherapie)

- an Tag 1 vor der Chemotherapie:
5-Hydroxytryptamin-Rezeptorantagonist (5-HT₃-Rezeptorantagonist) und Neurokinin-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant oder Fosaprepitant) und Dexamethason
- nach Tag 1:
 - 1) Dexamethason an den Tagen 2 bis 4 und Aprepitant an den Tagen 2 bis 3 (falls Aprepitant an Tag 1 gegeben wird)
 - oder
 - 2) Dexamethason an den Tagen 2 bis 4 (falls Fosaprepitant an Tag 1 gegeben wird)

Fragestellung 2a (moderat emetogene Chemotherapie)

- an Tag 1 vor der Chemotherapie:
5-HT₃-Rezeptorantagonist und Dexamethason
- nach Tag 1:
 - 1) 5-HT₃-Rezeptorantagonist (Monotherapie, außer Palonosetron)
oder
 - 2) 5-HT₃-Rezeptorantagonist (außer Palonosetron) und Dexamethason
oder
 - 3) Dexamethason (Monotherapie)

Fragestellung 2b (moderat emetogene Chemotherapie mit Carboplatin)

- an Tag 1 vor der Chemotherapie:
5-HT₃-Rezeptorantagonist und Neurokinin-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant oder Fosaprepitant) und Dexamethason
- nach Tag 1:
 - 1) Aprepitant an den Tagen 2 bis 3 (falls Aprepitant an Tag 1 gegeben wird)
oder
 - 2) Dexamethason an den Tagen 2 bis 4 (falls Fosaprepitant an Tag 1 gegeben wird)

Für Tropisetron findet sich keine Fachinformation in der Roten Liste online (Stand 06/2017). Daher werden die Angaben aus dem mitgelieferten Dokument „Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)“ aus dem Jahr 2009 übernommen [23].

Nachfolgend werden sofern erforderlich die Kosten der Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rolapitant sowie die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils getrennt für die 3 Fragestellungen bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU erläutert, dass die Behandlungstage pro Patient und Jahr sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sich auf jeweils einen Chemotherapiezyklus als Vergleichsgröße beziehen.

Fragestellung 1 (hoch emetogene Chemotherapie)***Zur Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rolapitant***

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Rolapitant entsprechen der Fachinformation [7]. Laut Fachinformation wird Rolapitant als Bestandteil einer Kombinationstherapie gegeben, die Dexamethason und einen 5-HT₃-Rezeptorantagonist enthält. Für die hoch emetogene Chemotherapie wird folgende Kombination empfohlen [7], deren Angaben der pU folgt:

- Rolapitant: 180 mg innerhalb von 2 Stunden vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1
- Dexamethason: 20 mg oral 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1 und 2-mal täglich 8 mg an Tag 2 bis 4
- 5-HT₃-Rezeptorantagonist: Standarddosierung gemäß der jeweiligen Fachinformation an Tag 1

Die Behandlungsdauer dieser Kombinationstherapie beträgt somit 4 Tage.

Für Ondansetron und Granisetron weist er die Behandlungsdauer getrennt nach der oralen bzw. intravenösen Applikationsform aus.

Zur Kombination der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der pU die Behandlungsdauer für jeden Wirkstoff einzeln nach Fachinformation [10,11,13,23-28] aus. Für Ondansetron und Granisetron gibt er die Behandlungsdauer zusätzlich getrennt nach der oralen bzw. intravenösen Applikationsform an. Er berücksichtigt jedoch nicht, dass nach Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die Gabe des 5-HT₃-Rezeptorantagonisten ausschließlich an Tag 1 erfolgt. Somit weist er für Tropisetron, Ondansetron und die orale Gabe von Granisetron eine zu lange Behandlungsdauer als oberen Wert einer Spanne aus (siehe Modul 3 B, Abschnitt 3.3.1, Tabelle 3-24). Zudem setzt der pU für Dexamethason eine zu lange Behandlungsdauer an. Er berücksichtigt nicht, dass Dexamethason in Kombination mit Fosaprepitant oder Aprepitant an den Tagen 1 bis 4 gegeben wird. Dennoch liegt den Berechnungen der Jahrestherapiekosten eine korrekte Behandlungsdauer bzw. Packungsgröße zugrunde (siehe Modul 3 B, Abschnitt 3.3.3, Tabelle 3-27).

Der pU gibt jeweils die Behandlungsdauer der einzelnen Wirkstoffe an, jedoch nicht die der Kombinationstherapien. Die Behandlungsdauer der zweckmäßigen Vergleichstherapie beträgt 4 Tage.

Fragestellung 2a (moderat emetogene Chemotherapie)

Zur Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rolapitant

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Rolapitant entsprechen der Fachinformation [7]. Laut Fachinformation wird Rolapitant als Bestandteil einer Kombinationstherapie gegeben, die Dexamethason und einen 5-HT₃-Rezeptorantagonist enthält. Für die moderat emetogene Chemotherapie wird folgende Kombination laut Fachinformation empfohlen [7]:

- Rolapitant: 180 mg vor der Chemotherapie an Tag 1
- Dexamethason: 20 mg oral 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1
- 5-HT₃-Rezeptorantagonist: Standarddosierung gemäß der jeweiligen Fachinformation an Tag 1 bis 4

Für die Behandlungsdauer der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten berücksichtigt der pU ausschließlich deren jeweilige Fachinformation [10,11,23-26,29].

Für Ondansetron und Granisetron weist er die Behandlungsdauer getrennt nach der oralen bzw. intravenösen Applikationsform aus. Er weist sowohl für Ondansetron und Granisetron als auch für Tropisetron eine Spanne von 1 bis 4 Tagen für die Behandlungsdauer aus. Somit berücksichtigt der pU nicht, dass gemäß der Fachinformation von Rolapitant die Gabe des 5-HT₃-Rezeptorantagonisten an 4 Tagen mit einer Standarddosis verabreicht wird [7]. Zudem schließt er für Ondansetron und Granisetron eine Fortsetzung der Präventionstherapie mit einer oralen Formulierung nach einer einleitenden intravenösen Gabe aus. Für Ondansetron kann die orale Weitergabe nach der einleitenden intravenösen Formulierung eindeutig aus der Fachinformation [24,25] entnommen werden. Für Granisetron ist die orale Weitergabe nach der einleitenden intravenösen Formulierung nicht ausdrücklich erwähnt, jedoch auch nicht ausgeschlossen [10,11].

Für Palonosetron ist die Gabe sowohl für die orale als auch für die intravenöse Form laut Fachinformation [26,29] ausschließlich an Tag 1 vorgesehen.

Zur Kombination der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der pU die Behandlungsdauer für jeden Wirkstoff einzeln nach Fachinformation [10,11,13,23-26,29] aus. Für Ondansetron und Granisetron gibt er die Behandlungsdauer zusätzlich getrennt nach der oralen bzw. intravenösen Applikationsform an.

Der pU schließt für Ondansetron und Granisetron eine Fortsetzung der Präventionstherapie mit einer oralen Formulierung nach einer einleitenden intravenösen Gabe aus.

Für die orale Gabe von Ondansetron und Granisetron weist er eine Spanne von 1 bis 6 Tagen bzw. von 1 bis 7 Tagen auf. Für die orale Gabe von Granisetron ist laut Fachinformation eine Spanne von 1 bis 8 Tagen korrekt [11].

Für Tropisetron weist der pU korrekt eine Spanne von 1 bis 6 Tagen aus.

Für Palonosetron ist die Gabe sowohl für die orale als auch für die intravenöse Form laut Fachinformation [26,29] ausschließlich an Tag 1 vorgesehen.

Die Behandlungsdauer für Dexamethason umfasst laut pU eine Spanne von 1 bis 4 Tagen. Dies entspricht der Fachinformation für Dexamethason für eine moderat emetogene Chemotherapie [13].

Der pU gibt keine Behandlungsdauer der Kombinationstherapien an. Sie umfasst mindestens 2 Tage für alle Kombinationstherapien und maximal 4 Tage bei einer Kombination mit Palonosetron; maximal 6 Tage bei einer Kombination mit Ondansetron oder Tropisetron und maximal 8 Tage bei einer Kombination mit Granisetron.

Fragestellung 2b (moderat emetogene Chemotherapie mit Carboplatin)

Da die Vorgaben in der Fachinformation für die Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rolapitant für die Fragestellung 2a und 2b identisch sind, wird auf die Bewertung der Behandlungsdauer der Fragestellung 2a verwiesen.

Fragestellung 2b (moderat emetogene Chemotherapie mit Carboplatin)***Zur Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rolapitant***

Da die Vorgaben in der Fachinformation für die Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rolapitant für die Fragestellung 2a und 2b identisch sind, wird auf die Bewertung der Behandlungsdauer der Fragestellung 2a verwiesen.

Zur Kombination der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der pU die Behandlungsdauer für jeden Wirkstoff einzeln nach Fachinformation [10,11,13,23-29] aus. Er trennt die 5-HT₃-Rezeptorantagonisten nach ihrer Applikationsform (intravenös und oral).

Der pU weist für Tropisetron und die orale Formulierung von Ondansetron und Granisetron eine zu lange Behandlungsdauer aus (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.3.1). Dennoch liegt den Berechnungen der Jahrestherapiekosten eine korrekte Behandlungsdauer bzw. Packungsgröße zugrunde (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.3.3, Tabelle 3-27).

Der pU gibt keine Behandlungsdauer der Kombinationstherapien an. Sie umfasst für die Kombinationstherapie mit Aprepitant 3 Tage und für die Kombination mit Fosaprepitant 4 Tage.

3.2.2 Verbrauch

Der pU geht von einer einmaligen Gabe des jeweiligen Therapieschemas pro Zyklus aus und rechnet mit Verwurf.

Fragestellung 1 (hoch emetogene Chemotherapie)***Zur Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rolapitant***

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Rolapitant entsprechen der Fachinformation [7]. Es werden 2 Tabletten zu 90 mg innerhalb von 2 Stunden vor Beginn der Chemotherapie eingenommen.

Die Fachinformation von Rolapitant empfiehlt zudem eine orale Gabe von 20 mg Dexamethason vor Beginn der Chemotherapie [7]. An den Tagen 2 bis 4 erfolgt eine Weiterführung mit Dexamethason oral mit je 8 mg 2-mal täglich. Der pU berücksichtigt Tabletten mit einer Wirkstärke von 8 mg.

Für den Verbrauch von Ondansetron und Granisetron berücksichtigt der pU sowohl die orale als auch die intravenöse Applikationsform. Als unteren Wert einer Spanne berechnet er für

Ondansetron die orale Darreichungsform, obwohl die einmalige intravenöse Gabe mit 8 mg zu geringeren Jahrestherapiekosten führt. Alle anderen Angaben zu den 5-HT₃-Rezeptorantagonisten sind korrekt.

Zur Kombination der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bedingt durch die zu lang angesetzte Behandlungsdauer ist der obere Wert des Verbrauch für Tropisetron, Ondansetron und die orale Form von Granisetron zu hoch. Dennoch liegt den Berechnungen der Jahrestherapiekosten eine korrekte Packungsgröße zugrunde (siehe Modul 3 B, Abschnitt 3.3.3, Tabelle 3-27). Den Verbrauch für die intravenöse Formulierung von Granisetron und Palonosetron ermittelt der pU korrekt.

Bei den Berechnungen der Jahrestherapiekosten ist ersichtlich, dass als unterer Wert einer Spanne die intravenöse Darreichungsform mit einer Packung mit einer Ampulle Ondansetron 8 mg zugrunde gelegt ist (siehe Modul 3 B, Abschnitt 3.3.5, Tabelle 3-32). Dies ist korrekt. Als oberen Wert einer Spanne verwendet der pU die orale Darreichungsform mit 6 Tabletten zu je 8 mg. Laut Fachinformation [25] könnte eine Dosierung von bis zu 3-mal 8 mg als intravenöse Gabe an Tag 1 angesetzt werden. Dies führt zu höheren Jahrestherapiekosten.

Die Angaben zum Verbrauch von Dexamethason sind nicht nachvollziehbar. Unter Berücksichtigung der Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als auch der Fachinformationen von Fosaprepitant bzw. Aprepitant sind die weiteren zugrunde liegenden Berechnungen der Jahrestherapiekosten von Dexamethason dennoch korrekt.

Den Verbrauch zu den Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten (Aprepitant und Fosaprepitant) ermittelt der pU korrekt.

Fragestellung 2a (moderat emetogene Chemotherapie)

Zur Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rolapitant

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Rolapitant entsprechen der Fachinformation [7]. Es werden 2 Tabletten zu 90 mg vor Beginn der Chemotherapie eingenommen.

Die Fachinformation von Rolapitant empfiehlt eine einmalige orale Gabe von 20 mg Dexamethason vor Beginn der Chemotherapie [7]. Der pU berücksichtigt Tabletten mit einer Wirkstärke von 8 mg.

Für die orale Gabe von Ondansetron geht der pU von einem Verbrauch von 8 mg vor der Chemotherapie an Tag 1 aus. Laut Fachinformation ist diese Dosis nach der Behandlung alle 12 Stunden zu wiederholen [24]. Dadurch, dass der pU mit Verwurf rechnet, ist der Verbrauch an Packungen jedoch insgesamt plausibel. Alle anderen Angaben zu den 5-HT₃-Rezeptorantagonisten sind korrekt.

Zur Kombination mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bei der Zweifachkombination der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt der pU für Dexamethason ausschließlich die orale Form, obwohl ebenfalls eine intravenöse Applikation möglich ist.

Fragestellung 2b (moderat emetogene Chemotherapie mit Carboplatin)***Zur Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rolapitant***

Da die Vorgaben in der Fachinformation für die Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rolapitant für die Fragestellung 2a und 2b identisch sind, wird auf die Bewertung des Verbrauchs der Fragestellung 2a verwiesen.

Zur Kombination der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bedingt durch die zu lang angesetzte Behandlungsdauer ist der Verbrauch für Tropisetron und die orale Formulierung von Ondansetron und Granisetron zu hoch. Dennoch liegt den Berechnungen der Jahrestherapiekosten eine korrekte Packungsgröße zugrunde (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.3.3, Tabelle 3-27).

Die Angaben zum Verbrauch von Dexamethason sind nicht nachvollziehbar. Unter Berücksichtigung der Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als auch des Hinweises der Fachinformation [28] auf Wechselwirkung von Dexamethason mit Fosaprepitant sind die weiteren zugrunde liegenden Berechnungen der Jahrestherapiekosten von Dexamethason dennoch korrekt.

Den Verbrauch zu den Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten (Aprepitant und Fosaprepitant) ermittelt der pU korrekt.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dexamethason, Ondansetron, Granisetron, Palonosetron, Tropisetron, Aprepitant und Fosaprepitant geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2017 wieder.

Der pU berücksichtigt für alle Wirkstoffe, außer für das zu bewertende Arzneimittel Rolapitant (Stand der Lauer-Taxe zum 01.07.2017) und für die orale Formulierung von Ondansetron (bei Fragestellung 2a und 2b), korrekt sämtliche Festbeträge, Apotheken- und Herstellerrabatte. Für Rolapitant legt er einen geringfügig höheren Herstellerrabatt zugrunde. Für Ondansetron als 10-Tabletten-Packung legt er einen niedrigeren Betrag als den bestehenden Festbetrag zugrunde (Fragestellung 2a und 2b).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU führt korrekt aus, dass laut Fachinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen [7,10,11,13,23-29]. Die Kosten für eine gegebenenfalls intravenöse

Anwendung seien durch die Vergütung der Chemotherapie abgedeckt. Dieser Annahme wird gefolgt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für die Jahrestherapiekosten addiert der pU die unteren und oberen Werte der Kosten des jeweiligen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten getrennt nach Applikationsform, des jeweiligen Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten und von Dexamethason (Fragestellung 1 und 2b) sowie der Kosten des jeweiligen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten getrennt nach Applikationsform und von Dexamethason (Fragestellung 2a). Die vom pU aufgeführten Jahrestherapiekosten weisen ausschließlich die Arzneimittelkosten auf.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 16 in Abschnitt 4.4.

Fragestellung 1 (hoch emetogene Chemotherapie)

Zur Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rolapitant

Da der pU bei der Kombination mit Rolapitant, Dexamethason und Tropisetron die einzelnen Arzneimittelkosten nicht korrekt addiert, führt dieser Rechenfehler zu überschätzten Jahrestherapiekosten.

Für Ondansetron setzt der pU als unteren Wert einer Spanne die orale Darreichungsform an, obwohl die einmalige intravenöse Gabe zu geringeren Kosten führt. Somit überschätzt er die Untergrenze der Jahrestherapiekosten bei der Kombinationstherapie mit Ondansetron.

Für alle anderen Wirkstoffkombinationen sind die Jahrestherapiekosten in der Größenordnung plausibel.

Zur Kombination der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Jahrestherapiekosten der Kombinationstherapien sind plausibel. Berücksichtigt man bei Ondansetron die intravenöse Darreichungsform mit der maximal angegebenen Dosierung laut Fachinformation, führt dies zu einer höheren Obergrenze der Jahrestherapiekosten bei den Kombinationstherapien mit Ondansetron.

Fragestellung 2a (moderat emetogene Chemotherapie)

Zur Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rolapitant

Da der pU die Vorgabe der Fachinformation [7] einer 4-tägigen Gabe der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten nicht berücksichtigt, ist die Untergrenze der Jahrestherapiekosten der Kombinationen mit Ondansetron, Granisetron bzw. Tropisetron unterschätzt. Für Tropisetron ist die Obergrenze aufgrund eines Additionsfehlers überschätzt. Zudem rechnet der pU bei der 10-Tabletten-Packung von Ondansetron nicht mit dem Festbetrag. Dies führt zu einer Unterschätzung der Obergrenze der Kombinationstherapie mit Ondansetron. Alle anderen Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.

Zur Kombination der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt der pU ausschließlich die orale Formulierung von Dexamethason, obwohl eine kostengünstigere, intravenöse Variante zur Verfügung steht. Dementsprechend ist die Untergrenze der Kosten jeweils überschätzt. Bei Verwendung der oralen Verabreichungsform für die Obergrenze von Ondansetron und Granisetron sind die Kosten in der Größenordnung plausibel. Bei Kombination der intravenösen und oralen Form für die Obergrenze der beiden Wirkstoffe sind die Kosten höher anzusetzen. Für Palonosetron und Tropisetron ist die Obergrenze in der Größenordnung plausibel.

Fragestellung 2b (moderat emetogene Chemotherapie mit Carboplatin)***Zur Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rolapitant***

Da die Vorgaben in der Fachinformation für die Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rolapitant für die Fragestellung 2a und 2b identisch sind, wird auf die Bewertung der Jahrestherapiekosten der Fragestellung 2a verwiesen.

Zur Kombination der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU beziffert nicht die Versorgungsanteile, die für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets zu erwarten sind.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist auf Basis der Angaben im Dossier und der eingereichten Unterlagen nicht nachvollziehbar und somit auch nicht bewertbar. Weiterhin ist darauf hinzuweisen, dass die Einschränkung der Zielpopulation auf die Patientinnen und Patienten, die bisher mit einem Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten behandelt werden, nicht der Zulassung von Rolapitant entspricht.

Zu den Kosten der Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rolapitant

Bezüglich der Fragestellung 1 addiert der pU bei der Kombination mit Rolapitant, Dexamethason und Tropisetron die einzelnen Arzneimittelkosten nicht korrekt, sodass dieser Rechenfehler zu überschätzten Jahrestherapiekosten führt. Für Ondansetron setzt der pU als unteren Wert einer Spanne die orale Darreichungsform an, obwohl die einmalige intravenöse Gabe zu geringeren Kosten führt. Somit überschätzt er die Untergrenze der Jahrestherapiekosten bei der Kombinationstherapie mit Ondansetron.

Für alle anderen Wirkstoffkombinationen sind die Jahrestherapiekosten in der Größenordnung plausibel.

Bezüglich der Fragestellung 2a und 2b berücksichtigt der pU die Vorgabe der Fachinformation einer 4-tägigen Gabe der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten nicht, sodass die Untergrenze der Jahrestherapiekosten der Dreifachkombinationen mit Ondansetron, Granisetron bzw. Tropisetron unterschätzt ist. Für Tropisetron ist die Obergrenze aufgrund eines Additionsfehlers überschätzt. Zudem rechnet der pU nicht mit dem Festbetrag von Ondansetron als 10-Tabletten-Packung. Dies führt zu einer Unterschätzung der Obergrenze der Kombinationstherapie mit Ondansetron.

Alle anderen Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.

Zu den Kosten der Kombination der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Fragestellung 1

Die Jahrestherapiekosten der Kombinationstherapien sind plausibel. Berücksichtigt man bei Ondansetron die intravenöse Darreichungsform mit der maximal angegebenen Dosierung laut Fachinformation, führt dies zu einer höheren Obergrenze der Jahrestherapiekosten bei den Kombinationstherapien mit Ondansetron.

Fragestellung 2a

Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt der pU ausschließlich die orale Formulierung von Dexamethason, obwohl eine kostengünstigere, intravenöse Variante zur Verfügung steht. Dementsprechend ist die Untergrenze der Kosten jeweils überschätzt. Bei Verwendung der oralen Verabreichungsform für die Obergrenze von Ondansetron und Granisetron sind die Kosten plausibel. Bei Kombination der intravenösen und oralen Form für die Obergrenze der beiden Wirkstoffe sind die Kosten höher anzusetzen. Für Palonosetron und Tropisetron ist die Obergrenze in der Größenordnung plausibel.

Fragestellung 2b

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Rolapitant wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie gegeben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 14 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 14: Rolapitant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach <ul style="list-style-type: none"> hoch emetogener Chemotherapie 	Dreifachkombination aus: Serotonin-Antagonist ^b (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + NK-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant oder Fosaprepitant) + Dexamethason Die Anwendung der Dreifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie. An den Tagen 2 bis 4 wird die Prävention mit Dexamethason, an den Tagen 2 bis 3 zusätzlich mit Aprepitant (falls Aprepitant an Tag 1; entfällt für Fosaprepitant an Tag 1), fortgeführt.	Zusatznutzen nicht belegt
2a	Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach <ul style="list-style-type: none"> moderat emetogener Chemotherapie 	Zweifachkombination aus: Serotonin-Antagonist ^b (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + Dexamethason Die Anwendung der Zweifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie. Nach Tag 1 wird die Prävention entweder mit dem 5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten (außer Palonosetron), ggf. in Kombination mit Dexamethason, oder mit Dexamethason mono fortgeführt.	Zusatznutzen nicht belegt
2b	Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach <ul style="list-style-type: none"> moderat emetogener Chemotherapie mit Carboplatin 	Dreifachkombination aus: Serotonin-Antagonist ^b (Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron oder Palonosetron) + NK-1-Rezeptorantagonist (Aprepitant oder Fosaprepitant) + Dexamethason Die Anwendung der Dreifachkombination erfolgt an Tag 1 vor der Chemotherapie. An den Tagen 2 bis 4 wird die Prävention mit Dexamethason, oder an den Tagen 2 bis 3 mit Aprepitant (falls Aprepitant an Tag 1), fortgeführt.	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: in der Bewertung als 5-HT₃-Rezeptorantagonist bezeichnet</p> <p>5-HT₃: 5-Hydroxytryptamin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NK-1: Neurokinin-1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Rolapitant	Patientinnen und Patienten, die eine hoch emetogene Chemotherapie erhalten	40 011–48 903 ^b	Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist auf Basis der Angaben im Dossier und der eingereichten Unterlagen nicht nachvollziehbar und somit auch nicht bewertbar.
	Patientinnen und Patienten, die eine moderat emetogene Chemotherapie erhalten	3448–4214	
	Patientinnen und Patienten, die eine moderat emetogene Chemotherapie mit Carboplatin erhalten	5453–6665	
a: Angaben des pU b: Addition der Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^{a, b}	Kommentar
Fragestellung 1				
Rolapitant + Dexamethason	Ondansetron	Patientinnen und Patienten, die eine hoch emetogene Chemotherapie erhalten	149,10–160,83	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind für die Untergrenze überschätzt. Für die Obergrenze sind sie dagegen in der Größenordnung plausibel.
	Granisetron		127,87–130,28	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
	Palonosetron		174,83	
	Tropisetron		199,39	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten stellen aufgrund eines Additionsfehlers eine Überschätzung dar.
Aprepitant + Dexamethason	Ondansetron		129,51–149,10	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel. Berücksichtigt man bei Ondansetron die intravenöse Darreichungsform mit der maximal angegebenen Dosierung laut Fachinformation, führt diese zu einer höheren Obergrenze der Jahrestherapiekosten.
	Granisetron		127,87–130,28	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
	Palonosetron		174,83	
	Tropisetron		136,20	
Fosaprepitant + Dexamethason	Ondansetron		108,50–128,09	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel. Berücksichtigt man bei Ondansetron die intravenöse Darreichungsform mit der maximal angegebenen Dosierung laut Fachinformation, führt diese zu einer höheren Obergrenze der Jahrestherapiekosten.
	Granisetron		106,86–109,27	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
	Palonosetron		153,82	
	Tropisetron		115,19	

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^{a, b}	Kommentar
Fragestellung 2a				
Rolapitant + Dexamethason	Ondansetron	Patientinnen und Patienten, die eine moderat emetogene Chemotherapie erhalten	129,51–152,69	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten stellen für die Untergrenze aufgrund der zu kurzen Behandlungsdauer von Ondansetron eine Unterschätzung dar. Ebenfalls unterschätzt ist die Obergrenze, da der Festbetrag von Ondansetron nicht berücksichtigt wird.
	Granisetron		127,87–180,49	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten stellen für die Untergrenze eine Unterschätzung dar, weil die berücksichtigte Behandlungsdauer von Granisetron zu kurz ist. Die Obergrenze ist dagegen in der Größenordnung plausibel.
	Palonosetron		174,83–199,39	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
	Tropisetron		199,39–271,99	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten stellen aufgrund eines Additionsfehlers für die Obergrenze eine Überschätzung dar. Zudem ist die Behandlungsdauer für die Untergrenze zu kurz angesetzt, sodass dies zu einer Unterschätzung führt.
Dexamethason + Ondansetron			47,98–121,67	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bezüglich der Untergrenze stellen eine Überschätzung dar. Bei Kombination der intravenösen und oralen Darreichungsform von Ondansetron und Granisetron, ergibt sich eine höhere Obergrenze der Jahrestherapiekosten.
Dexamethason + Granisetron			46,34–181,45	
Dexamethason + Palonosetron			93,30–125,85	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bezüglich der Untergrenze stellen eine Überschätzung dar. Für die Obergrenze sind die Jahrestherapiekosten in der Größenordnung plausibel.
Dexamethason + Tropisetron			54,67–135,26	

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^{a, b}	Kommentar		
Fragestellung 2b						
Rolapitant + Dexamethason	Ondansetron	Patientinnen und Patienten, die eine moderat emetogene Chemotherapie mit Carboplatin erhalten	129,51–152,69	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten stellen für die Untergrenze aufgrund der zu kurzen Behandlungsdauer von Ondansetron eine Unterschätzung dar. Ebenfalls unterschätzt ist die Obergrenze, da der Festbetrag von Ondansetron nicht berücksichtigt wird.		
	Granisetron		127,87–180,49	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten stellen für die Untergrenze eine Unterschätzung dar, weil die berücksichtigte Behandlungsdauer von Granisetron zu kurz ist. Die Obergrenze ist dagegen in der Größenordnung plausibel.		
	Palonosetron		174,83–199,39	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.		
	Tropisetron		136,20–271,99	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten stellen aufgrund eines Additionsfehlers für die Obergrenze eine Überschätzung dar. Zudem ist die Behandlungsdauer für die Untergrenze zu kurz angesetzt, sodass dies zu einer Unterschätzung führt.		
Aprepitant + Dexamethason	Ondansetron	Patientinnen und Patienten, die eine moderat emetogene Chemotherapie mit Carboplatin erhalten	129,51–149,10	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.		
	Granisetron		127,87–130,28			
	Palonosetron		174,83–199,39			
	Tropisetron		136,20			
Fosaprepitant + Dexamethason	Ondansetron		108,50–128,09			
	Granisetron		106,86–109,27			
	Palonosetron		153,82–178,38			
	Tropisetron		115,19			
<p>a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten nur die Arzneimittelkosten. b: Die Spannen wurden basierend auf den Angaben des pU zu verschiedenen Applikationsformen gebildet. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung präsentiert.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, Urban L, Modiano MR, Schnadig ID et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16(9): 1079-1089.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Antiemese bei medikamentöser Tumortherapie [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 01.2017 [Zugriff: 28.06.2017]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antiemese-bei-medikamentoeser-tumortherapie/@@view/html/index.html>.
5. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie: supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen; Langversion 1.1 [online]. 04.2017 [Zugriff: 28.06.2017]. URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.1.pdf.
6. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016; 27(Suppl 5): v119-v133.
7. Tesaro. Varuby Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2017 [Zugriff: 28.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 04.02.2016 [Zugriff: 06.07.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3577/2016-02-04_AM-RL-XII_Netupitant_Palonosetron_2015-08-15-D-172_TrG.pdf.

9. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. S3-Leitlinie supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen. 2016.
10. B. Braun. Granisetron B. Braun 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung: Fachinformation [online]. 01.2017 [Zugriff: 28.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. B. Braun. Granisetron B. Braun 2 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2017 [Zugriff: 28.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. AbZ Pharma. Dexamethason AbZ mg/1 ml / 8 mg/2 ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 12.2016 [Zugriff: 28.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. acis Arzneimittel. Dexamethason acis Tabletten: Fachinformation [online]. 04.2017 [Zugriff: 28.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf.
16. Lindley CM, Hirsch JD, O'Neill CV, C. TM, Gilbert CS, Osterhaus JT. Quality of life consequences of chemotherapy-induced emesis. Qual Life Res 1992; 1(5): 331-340.
17. Martin AR, Pearson JD, Cai B, Elmer M, Horgan K, Lindley C. Assessing the impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients' daily lives: a modified version of the functional living index-emesis (FLIE) with 5-day recall. Support Care Cancer 2003; 11(8): 522-527.
18. QuintilesIMS. IMS Oncology Analyzer study prepared for TRSOBio GmbH [unveröffentlicht]. 2017.
19. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität: der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; "Der GEKID Atlas"; Ergebnisse der Hochrechnungen für Deutschland; (Datenlieferung März 2016) [online]. 03.2016 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Ergebnisse%20GEKID%20Atlas%20Deutschland_2016.pdf.
20. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; Stand: März 2017. 2017.

21. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung in Deutschland voraussichtlich auf 82,8 Millionen gestiegen: Pressemitteilung 33/17 [online]. 27.01.2017 [Zugriff: 07.06.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/01/PD17_033_12411pdf.pdf?__blob=publicationFile.
22. Swart E, Bitzer EM, Gothe H, Harling M, Hoffmann F, Horenkamp-Sonntag D et al. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA): ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. Gesundheitswesen 2016; 78(Suppl 1): e145-e160.
23. Novartis Pharma. Navoban 5 mg/5 ml Navoban 5 mg: Fachinformation; Stand 08.2009. 2009.
24. AbZ Pharma. Ondansetron AbZ 4 mg / 8 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2015 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Fresenius Kabi. Ondansetron Kabi 2 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 02.2016 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Riemser. Aloxi 250 Mikrogramm Injektionslösung: Fachinformation [online]. 02.2015 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. MSD. Emend: Fachinformation [online]. 03.2016 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. MSD. Ivemend: Fachinformation [online]. 01.2017 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Riemser. Aloxi 500 Mikrogramm Weichkapseln: Fachinformation [online]. 02.2015 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.

Anhang A – Ergebnisse der Studie TS-P04834 (moderat emetogene Chemotherapie)

Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason (Teilpopulation mit moderat emetogener Chemotherapie)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitraum Phase	Rolapitant + Granisetron + Dexamethason		Placebo + Granisetron + Dexamethason		Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
TS-P04834					
Mortalität					
Gesamt mortalität					
gesamte Studiendauer	130	2 (1,5)	100	1 (1,0)	1,5 [0,1; 16,7]; 0,739 ^b
1. Zyklus	130	2 (1,5)	100	0 (0,0)	3,85 [0,19; 79,41]; ^a 0,266 ^b
Morbidität					
Zeit bis zum ersten Erbrechen ^c					
gesamte Studiendauer	130	n. e. [3,0; n. e.]; ^d 40 (30,8)	98	n. e. [1,0; n. e.]; ^d 42 (42,9)	HR: 0,70 [0,45; 1,07]; 0,066
kein Erbrechen					
1. Zyklus					
gesamte Phase ^c	130	105 (80,8)	98	65 (66,3)	1,2 [1,0; 1,4]; 0,014 ^b
verzögerte Phase ^c	130	105 (80,8)	98	69 (70,4)	1,1 [1,0; 1,3]; 0,076 ^b
akute Phase ^c	130	120 (92,3)	98	83 (84,7)	1,1 [1,0; 1,2]; 0,075 ^b
2. Zyklus	105	97 (92,4)	77	69 (89,6)	1,0 [0,9; 1,1]; 0,515
3. Zyklus	92	83 (90,2)	73	63 (86,3)	1,0 [0,9; 1,2]; 0,435
4. Zyklus	85	78 (91,8)	69	62 (89,9)	1,0 [0,9; 1,1]; 0,683
5. Zyklus	46	44 (95,7)	38	36 (94,7)	1,0 [0,9; 1,1]; 0,845
6. Zyklus	43	42 (97,7)	35	35 (100)	1,0 [0,9; 1,0]; 0,367

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason (Teilpopulation mit moderat emetogener Chemotherapie) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitraum Phase	Rolapitant + Granisetron + Dexamethason		Placebo + Granisetron + Dexamethason		Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
keine Übelkeit					
gesamte Studiendauer					k. A. ^f
1. Zyklus					
gesamte Phase ^c	130	63 (48,5)	98	43 (43,9)	1,1 [0,8; 1,5]; 0,609 ^b
verzögerte Phase ^c	130	69 (53,1)	98	44 (44,9)	1,2 [0,9; 1,6]; 0,266 ^b
akute Phase ^c	130	89 (68,5)	98	65 (66,3)	1,0 [0,9; 1,2]; 0,746 ^b
2. Zyklus	105	91 (86,7)	77	64 (83,1)	1,0 [0,9; 1,2]; 0,507
3. Zyklus	92	78 (84,8)	73	55 (75,3)	1,1 [1,0; 1,3]; 0,129
4. Zyklus	85	74 (87,1)	69	54 (78,3)	1,1 [1,0; 1,3]; 0,149
5. Zyklus	46	44 (95,7)	38	32 (84,2)	1,1 [1,0; 1,3]; 0,077
6. Zyklus	43	42 (97,7)	35	31 (88,6)	1,1 [1,0; 1,3]; 0,105
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
keine Daten vorhanden ^g					
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)					
gesamte Studiendauer	130	107 (82,3)	100	87 (87,0)	–
1. Zyklus	130	85 (65,4)	100	69 (69,0)	–
SUE					
gesamte Studiendauer	130	22 (16,9)	100	15 (15,0)	1,1 [0,6; 2,1]; 0,703 ^b
1. Zyklus	130	12 (9,2)	100	6 (6,0)	1,5 [0,6; 4,0]; 0,372 ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason (Teilpopulation mit moderat emetogener Chemotherapie) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitraum Phase	Rolapitant + Granisetron + Dexamethason		Placebo + Granisetron + Dexamethason		Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)					
gesamte Studiendauer	130	35 (26,9)	100	28 (28,0)	1,0 [0,6; 1,5]; 0,912 ^b
1. Zyklus	130	20 (15,4)	100	12 (12,0)	1,3 [0,7; 2,5]; 0,609 ^b
Therapieabbruch aufgrund von UE					
gesamte Studiendauer	130	12 (9,2)	100	4 (4,0)	2,3 [0,8; 6,9]; 0,138 ^b
1. Zyklus	130	5 (3,8)	100	1 (1,0)	3,8 [0,5; 32,4]; 0,193 ^b
<p>a: eigene Berechnung von RR (mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch) b: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [30]) c: eigene Berechnung: Anzahl der Patienten ohne Erbrechen über den gesamten Studienzeitraum: 90 (69,2 %) vs. 56 (57,1 %), RR [95 %-KI]: 1,21 [0,99; 1,49]; p-Wert: 0,061 d: mediane Zeit bis zum Ereignis (Zyklen) [25 %; 75 %-Perzentil] e: gesamte Phase: umfasst die ersten 120 Stunden des Chemotherapiezyklus; akute Phase: 0–24 Stunden; verzögerte Phase: 25–120 Stunden f: nur Angaben pro Zyklus über gesamte Beobachtungszeit vorhanden g: Es bestehen Zweifel an der Eignung des Instruments, die Multidimensionalität der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (moderat emetogene Chemotherapie)

Tabelle 18: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason (Teilpopulation mit moderat emetogener Chemotherapie)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Rolapitant + Granisetron + Dexamethason N = 130	Placebo + Granisetron + Dexamethason N = 100
	TS-P04834	
Gesamtrate UE	107 (82,3)	87 (87,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	26 (20,0)	32 (32,0)
Anaemie	8 (6,2)	9 (9,0)
febrile Neutropenie	6 (4,6)	5 (5,0)
Leukopenie	7 (5,4)	8 (8,0)
Neutropenie	16 (12,3)	17 (17,0)
Herzerkrankungen	7 (5,4)	4 (4,0)
Augenerkrankungen	7 (5,4)	5 (5,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	72 (55,4)	59 (59,0)
Abdominalschmerz	10 (7,7)	9 (9,0)
Obstipation	25 (19,2)	21 (21,0)
Diarrhoe	32 (24,6)	29 (29,0)
Dyspepsie	13 (10,0)	7 (7,0)
Uebelkeit	13 (10,0)	18 (18,0)
Stomatitis	11 (8,5)	7 (7,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	57 (43,8)	45 (45,0)
Asthenie	12 (9,2)	11 (11,0)
Ermuedung	37 (28,5)	26 (26,0)
Schleimhautentzündung	9 (6,9)	4 (4,0)
Oedem peripher	5 (3,8)	8 (8,0)
Schmerz	7 (5,4)	7 (7,0)
Fieber	7 (5,4)	6 (6,0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	32 (24,6)	23 (23,0)
Harnwegsinfektion	13 (10,0)	7 (7,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (3,1)	5 (5,0)
Untersuchungen	12 (9,2)	14 (14,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason (Teilpopulation mit moderat emetogener Chemotherapie) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Rolapitant + Granisetron + Dexamethason	Placebo + Granisetron + Dexamethason
	N = 130	N = 100
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	33 (25,4)	23 (23,0)
Appetit vermindert	19 (14,6)	14 (14,0)
Dehydratation	9 (6,9)	9 (9,0)
Hypomagnesiämie	11 (8,5)	1 (1,0)
Skellett-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	32 (24,6)	35 (35,0)
Arthralgie	3 (2,3)	7 (7,0)
Rückenschmerzen	14 (10,8)	8 (8,0)
Knochenschmerzen	10 (7,7)	13 (13,0)
Myalgie	6 (4,6)	7 (7,0)
Schmerz in einer Extremität	6 (4,6)	5 (5,0)
Erkrankungen des Nervensystems	45 (34,6)	32 (32,0)
Schwindelgefühl	14 (10,8)	8 (8,0)
Geschmacksstörung	5 (3,8)	8 (8,0)
Kopfschmerz	23 (17,7)	12 (12,0)
periphere Neuropathie	1 (0,8)	6 (6,0)
Psychiatrische Erkrankungen	16 (12,3)	13 (13,0)
Angst	7 (5,4)	3 (3,0)
Schlaflosigkeit	8 (6,2)	11 (11,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (5,4)	11 (11,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	5 (3,8)	9 (9,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	30 (23,1)	19 (19,0)
Husten	5 (3,8)	5 (5,0)
Dyspnoe	11 (8,5)	4 (4,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	47 (36,2)	28 (28,0)
Alopezie	27 (20,8)	19 (19,0)
Nagelverfärbung	3 (2,3)	5 (5,0)
Ausschlag	9 (6,9)	5 (5,0)
Gefäßerkrankungen	15 (11,5)	10 (10,0)

a: MedDRA Version 15.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl
Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 19: Häufige SUE (in der SOC und im PT $\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason (Teilpopulation mit moderat emetogener Chemotherapie)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Rolapitant + Granisetron + Dexamethason N = 130	Placebo + Granisetron + Dexamethason N = 100
TS-P04834		
Gesamtrate SUE	22 (16,9)	15 (15,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (4,6)	6 (6,0)
febrile Neutropenie	4 (3,1)	4 (4,0)
Neutropenie	2 (1,5)	2 (2,0)
Herzerkrankungen	2 (1,5)	2 (2,0)
Vorhofflimmern	0 (0,0)	2 (2,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (2,3)	3 (3,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (3,1)	1 (1,0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (2,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (3,1)	2 (2,0)
Lungenembolie	1 (0,8)	2 (2,0)
a: MedDRA Version 15.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 20: Häufige Therapieabbrüche aufgrund von UE (in der SOC und im PT $\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason vs. Placebo + Granisetron + Dexamethason (Teilpopulation mit moderat emetogener Chemotherapie)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Rolapitant + Granisetron + Dexamethason N = 130	Placebo + Granisetron + Dexamethason N = 100
TS-P04834		
Gesamtrate Abbrüche wegen UE	12 (9,2)	4 (4,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,8)	2 (2,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (2,3)	1 (1,0)
a: MedDRA Version 15.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

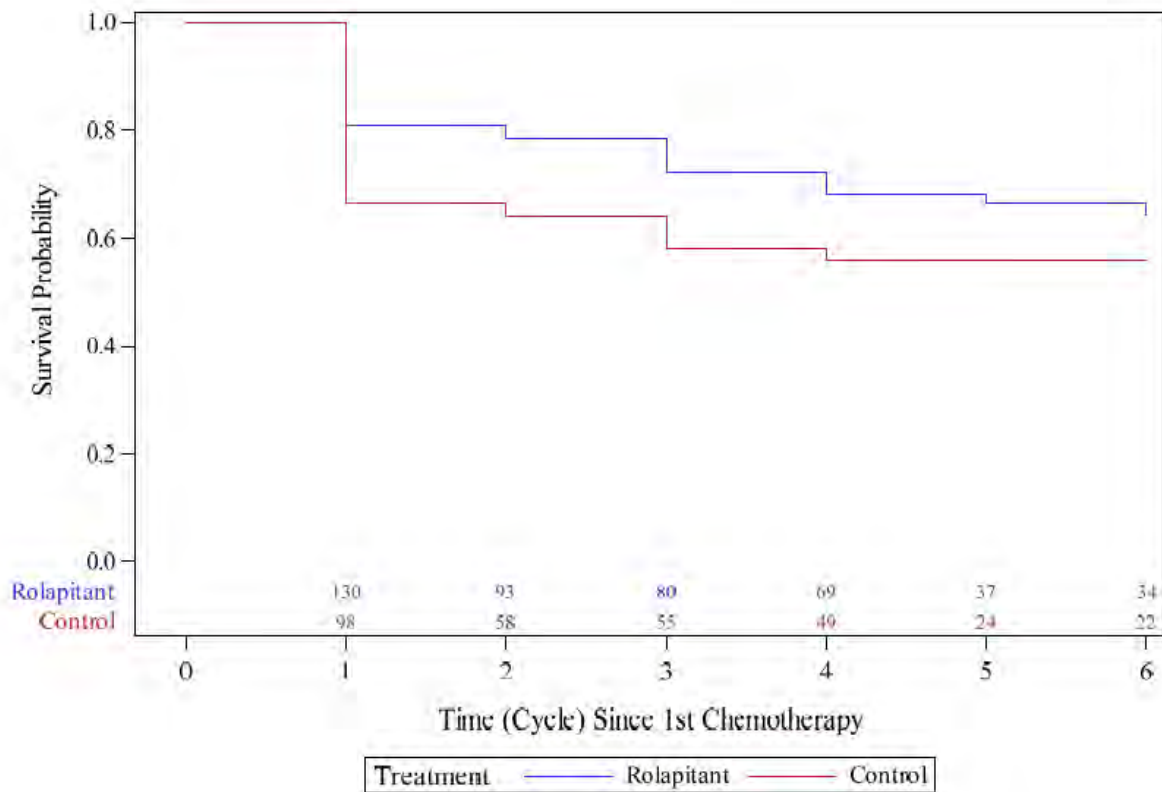
Anhang C – Kaplan-Meier-Kurven (moderat emetogene Chemotherapie)

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Erbrechen (über die gesamte Studiendauer), Studie TS-P04834 (Teilpopulation mit moderat emetogener Chemotherapie)

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Hübner, Jutta	ja	nein / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?