

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>
<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>		

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 Prüffärztin 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. 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.