



(20741) VARUBY, TESARO Bio GmbH

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. August 2018

1 Zulassung Swissmedic

(20741) VARUBY wurde von Swissmedic per 24. Januar 2018 mit folgender Indikation zugelassen:

„Prävention von auftretender Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch oder mässig emetogenen Chemotherapie (Erstbehandlung und wiederholte Behandlung) bei Erwachsenen.

Varuby wird in Verbindung mit anderen Medikamenten verabreicht.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel wird basierend auf den folgenden drei Studien als wirksam beurteilt:

Studie 1 – HEC-1 (NCT01499849, Februar 2012 bis Mai 2014)

Rapport BL 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): 1079-89.

Die HEC-1-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase III-Studie mit 532 randomisierten Patienten, die noch nie mit einer Cisplatin-basierten Chemotherapie behandelt wurden und die sich einer solchen Therapie (≥ 60 mg/m²) unterziehen mussten. Dabei galten folgende Einschlusskriterien: mindestens 18 Jahre alt, Karnofsky Performance Index ≥ 60 , Lebenserwartung ≥ 4 Monate, angemessene Knochenmark-, Nieren- und Leberfunktion.

Die Hälfte der Patienten (266 Patienten) wurde in den Verum-Arm eingeteilt und erhielt an Tag 1 (Verabreichungstag der Chemotherapie) 180mg Rolapitant p.o. + 10 µg/kg Granisetron i.v. + 20 mg Dexamethason p.o und an den Tagen 2 bis 4 zweimal täglich 8 mg Dexamethason p.o. Die andere Hälfte der Patienten (266 Patienten) erhielt an Tag 1 Placebo p.o. + 10 µg/kg Granisetron i.v. + 20 mg Dexamethason p.o und an den Tagen 2 bis 4 zweimal täglich 8 mg Dexamethason p.o..

Als primärer Endpunkt wurde das vollständige Ansprechen in der verzögerten Phase (>24 bis 120 Stunden nach der Chemotherapie) festgelegt. Vollständiges Ansprechen wurde definiert als keine emetische Episode (kein Brechreiz und kein Erbrechen) und keine Anwendung von Bedarfsmedikation gemäss der Aufzeichnung der Patienten.

	Rolapitant (VARUBY)	Placebo
mITT Population ^{*)}	n = 264	n = 262
Vollständiges Ansprechen in der verzögerten Phase	192 (72.7 %)	153 (58.4 %)
95 % KI (Quelle: EPAR - Public Assessment Report)	[66.9; 78.0]	[52.2; 64.4]
p-Wert	< 0.001	

^{*)} Die modifizierte "intention to treat" population (mITT) umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation an einem GCP-konformen Zentrum erhalten haben.

Deskriptive Auswertungen der sekundären Endpunkte (Quelle: EPAR - Public Assessment Report):

	Rolapitant (VARUBY)	Placebo
mITT Population ^{*)}	n = 264	262
Vollständiges Ansprechen in der verzögerten Phase	192 (72.7 %)	153 (58.4 %)
95 % KI	[66.9; 78.0]	[52.2; 64.4]
p-Wert	< 0.001	
Vollständiges Ansprechen in der akuten Phase	221 (83.7 %)	193 (73.7 %)
95% KI	[78.4; 88.0]	[67.9; 78.9]
p-Wert	0.005	
Vollständiges Ansprechen gesamt	185 (70.1 %)	148 (56.5 %)
95% KI	[64.2; 75.5]	[50.2; 62.6]
p-Wert	0.001	
Kein Erbrechen in der verzögerten Phase	206 / 264 (78.0 %)	162 / 262 (61.8 %)
Mittlere Differenz zwischen den beiden Studienarmen	16.2 %	
Odds Ratio (95% KI)	2.0 (1.5, 3.2)	
p-Wert	0.002	
Kein Erbrechen in der akuten Phase	228 / 264 (86.4 %)	199 / 262 (76.0 %)
Mittlere Differenz zwischen den beiden Studienarmen	10.4 %	
Odds Ratio (95% KI)	2.0 (1.3, 3.2)	
p-Wert	0.002	
Kein Erbrechen gesamt	199 / 264 (75.4 %)	155 / 262 (59.2 %)
Mittlere Differenz zwischen den beiden Studienarmen	16.2 %	
Odds Ratio (95% KI)	2.1 (1.5, 3.1)	
p-Wert	<0.001	

Studie 2 – HEC-2 (NCT01500213, Februar 2012 bis März 2014)

Zusammen mit Studie 1 publiziert: Rapoport BL et al. 2015

Die HEC-2 Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase III-Studie mit 555 randomisierten Patienten, die noch nie mit einer Cisplatin-basierten Chemotherapie behandelt wurden und die sich einer solchen Therapie ($\geq 60 \text{ mg/m}^2$) unterziehen mussten. Dabei galten folgende Einschlusskriterien: mindestens 18 Jahre alt, Karnofsky Performance Index ≥ 60 , Lebenserwartung ≥ 4 Monate, angemessene Knochenmark-, Nieren- und Leberfunktion.

278 Patienten wurden in den Verumarm eingeteilt, wovon 271 an Tag 1 (Verabreichungstag der Chemotherapie) 180 mg Rolapitant p.o. + 10 $\mu\text{g/kg}$ Granisetron i.v. + 20 mg Dexamethason p.o und an den Tagen 2 bis 4 zweimal täglich 8 mg Dexamethason p.o erhielten. 273 Patienten im Kontrollarm erhielten an Tag 1 Placebo p.o. + 10 $\mu\text{g/kg}$ Granisetron i.v. + 20 mg Dexamethason p.o und an den Tagen 2 bis 4 zweimal täglich 8 mg Dexamethason p.o..

Als primärer Endpunkt wurde wie in der Studie HEC-1 (Studie 1 oben) das vollständige Ansprechen in der verzögerten Phase festgelegt:

	Rolapitant (VARUBY)	Placebo
mITT Population	n = 271	n = 273
Vollständiges Ansprechen in der verzögerten Phase	190 (70.1 %)	169 (61.9 %)
95 % KI	[64.3; 75.5]	[55.6; 67.7]
p-Wert (Quelle: EPAR - Public Assessment Report)	0.043	

Deskriptive Auswertungen der sekundären Endpunkte (Quelle: EPAR - Public assessment report):

	Rolapitant (VARUBY)	Placebo
mITT Population ^{*)}	n = 271	n = 273

Vollständiges Ansprechen in der verzögerten Phase	190 (70.1 %)	169 (61.9 %)
95 % KI	[64.3; 75.5]	[55.6; 67.7]
p-Wert	0.043	
Vollständiges Ansprechen in der akuten Phase	226 (83.4 %)	217 (79.5 %)
95% KI	[78.4; 87.6]	[74.2; 84.1]
p-Wert	0.233	
Vollständiges Ansprechen gesamt	183 (67.5 %)	165 (60.4 %)
95% KI	[61.6; 73.1]	[54.4; 66.3]
p-Wert	0.084	
Kein Erbrechen in der verzögerten Phase	198 / 271 (73.1 %)	198 / 271 (73.1 %)
Mittlere Differenz zwischen den beiden Studienarmen	7.9 %	
Odds Ratio (95% KI)	1.4 (1.0, 2.1)	
p-Wert	0.046	
Kein Erbrechen in der akuten Phase	232 / 271 (85.6 %)	223 / 273 (81.7 %)
Mittlere Differenz zwischen den beiden Studienarmen	3.9 %	
Odds Ratio (95% KI)	1.3 (0.8, 2.1)	
p-Wert	0.208	
Kein Erbrechen gesamt	192 / 271 (70.8 %)	175 / 273 (64.1 %)
Mittlere Differenz zwischen den beiden Studienarmen	6.7 %	
Odds Ratio (95% KI)	1.4 (1.0, 1.9)	
p-Wert	0.091	

Studie 3 – MEC/AC (NCT01500226)

Schwartzberg LS et al. A safety and efficacy study of rolapitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in subjects receiving moderately emetogenic chemotherapy (MEC). Lancet Oncol 2015;16(9):1071-8.

Die Studie MEC/AC ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase III-Studie mit 1369 randomisierten Patienten, die noch nie mit einer mässig oder hoch emetogenen Chemotherapie behandelt wurden und die sich einer MEC unterziehen mussten. Konkret erhielten die Patienten einen oder mehrere der folgenden Wirkstoffe: Cyclophosphamid i.v. <1500 mg/m², Doxorubicin, Epirubicin, Carboplatin AUC ≥4, Idarubicin, Ifosfamide, Irinotecan, Daunorubicin und Cytarabin i.v. (>1 g/m²). Dabei erhielt rund die Hälfte der Patienten Anthrazyklin-Cyclophosphamid-Kombinationen (Rolapitant-Arm 52 % / Placebo-Arm 54 %) und etwa ein Drittel Carboplatin (Rolapitant-Arm 29 % / Placebo-Arm 31 %). Im Übrigen galten folgende Einschlusskriterien: mindestens 18 Jahre alt, Karnofsky Performance Index ≥60, Lebenserwartung ≥4 Monate, angemessene Knochenmark-, Nieren- und Leberfunktion.

684 Patienten wurde in den Verumarm eingeteilt und erhielten an Tag 1 (Verabreichungstag der Chemotherapie) 200 mg Rolapitant p.o. + 2 mg Granisetron p.o. + 20 mg Dexamethason p.o und an den Tagen 2 bis 3 einmal täglich 2 mg Granisetron p.o. und Patienten mit Taxanen erhielten zusätzlich Dexamethason. Die 685 Patienten im Kontrollarm erhielten an Tag 1 Placebo p.o. + 2 mg Granisetron p.o. + 20 mg Dexamethason p.o und an den Tagen 2 bis 3 einmal täglich 2 mg Granisetron p.o. und Patienten mit Taxanen erhielten zusätzlich Dexamethason.

Als primärer Endpunkt wurde wie in den Studien HEC-1 und HEC-2 (Studien 1 und 2 oben) das vollständige Ansprechen in der verzögerten Phase festgelegt:

	Rolapitant (VARUBY)	Placebo
mITT Population	n = 666	n = 666
Vollständiges Ansprechen in der verzögerten Phase (>24 – 120 h post Chemotherapie)	475 (71.3 %)	410 (61.6 %)
95 % KI	[67.7; 74.7]	[57.7; 65.3]
p-Wert (Quelle: EPAR - Public Assessment Report)	<0.001	

Die präspezifizierten sekundären Endpunkte fielen wie folgt aus:

	Rolapitant (VARUBY)	Placebo
mITT Population	n = 666	n = 666
Vollständiges Ansprechen in der akuten Phase (0 - ≤24 h post Chemotherapie)	556 (83.5 %)	535 (80.3 %)
95 % KI	(80.4, 86.2)	(77.1, 83.3)
p-Wert	0.143	
Vollständiges Ansprechen gesamt (0 – 120 h post Chemotherapie)	457 (68.6 %)	385 (57.8 %)
95 % KI	(64.9, 72.1)	(54.0, 61.6)
p-Wert	<0.001	

Präspezifizierte Analyse des kompletten Ansprechens bezüglich der Art der Chemotherapie, die die Patienten erhielten:

	Rolapitant mITT n = 666	Placebo mITT n = 666	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Verzögerte Phase				
AC	230/344 (67 %)	214/359 (60 %)	1.4 (1.0–1.9)	0.0465
Non-AC MEC	245/322 (76 %)	196/307 (64 %)	1.8 (1.3–2.5)	0.0008
Akute Phase				
AC	264/344 (77 %)	276/359 (77 %)	1.0 (0.7–1.4)	0.9659
Non-AC MEC	292/322 (91 %)	259/307 (84 %)	1.8 (1.1–2.9)	0.0163
Beide Phasen				
AC	216/344 (63 %)	197/359 (55 %)	1.4 (1.0–1.9)	0.0332
Non-AC MEC	241/322 (75 %)	188/307 (61 %)	1.9 (1.3–2.6)	0.0003

AC = Anthrazyklin + Cyclophosphamid

Non-AC MEC = andere moderat emetogene Chemotherapie

Sicherheit / Verträglichkeit

Daten zur Sicherheit und zur Verträglichkeit wurden in den Studien 1 und 2 während dem ersten Chemotherapiezyklus über die gesamte Beobachtungszeit von 0 bis 120 Stunden erfasst.

Anzahl Patienten mit ≥1 unerwünschten Wirkungen (Pool aus Studien 1 und 2)	Rolapitant n = 535	Placebo n = 537
Unerwünschte Wirkungen während der Behandlung	329 (61 %)	332 (62 %)
Unerwünschte Wirkungen während der Behandlung, die möglicherweise, wahrscheinlich oder ganz sicher auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden	17 (3 %)	22 (4 %)
Anzahl Patienten mit ≥1 unerwünschten Wirkungen (Pool aus Studien 1 und 2)	Rolapitant n = 535	Placebo n = 537
Unerwünschte Wirkungen, die während der Behandlung auftraten und zum Therapieabbruch führten	20 (4 %)	29 (5 %)

(Quelle: Rapoport BL et al. 2015)

Unerwünschte Wirkungen, die auf die Behandlung zurückgeführt wurden und bei ≥1% der Patienten auftraten	Rolapitant n = 535	Placebo n = 537
Dyspepsie	2 (<1 %)	3 (<1 %)
Kopfschmerzen	3 (<1 %)	2 (<1 %)
Verstopfung	2 (<1 %)	3 (<1 %)
Schluckauf	3 (<1 %)	4 (<1 %)

(Quelle: Rapoport BL et al. 2015)

Emetogenes Potential der in den Studien berücksichtigten Chemotherapeutika

Studie 1 / Studie 2	
Cisplatin >50 mg/m ²	hoch
Studie 3	
Cyclophosphamid i.v. <1500 mg/m ² , Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Ifosfamide, Irinotecan, Daunorubicin, Cytarabin i.v. >1 g/m ²	moderat
Carboplatin AUC <4	moderat
Carboplatin AUC ≥4, Risikofaktoren (randomisierte Studien liegen nur für diese Konzentration vor)	hoch
Anthrazyklin/Cyclophosphamid-Kombinationen	hoch

Quellen: Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (www.onkopedia.com, August 2017) und MASCC / ESMO Empfehlungen 2016 zur antiemetischen Therapie bei Chemotherapie.

Fazit des BAG zur Wirksamkeit

Aufgrund der Wirksamkeit, die VARUBY in den Studien HEC-1 und HEC-2 bei mit Cisplatin behandelten Patienten und in der Studie MEC/AC bei hauptsächlich mit Carboplatin behandelten Patienten gezeigt hat, und aufgrund der Daten zu den AC-Kombinationen aus der Studie MEC/AC erachtet das BAG VARUBY als wirksam in der Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und verzögert auftretendem Erbrechen nach Platin-haltiger Chemotherapie. Bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit zeigen die drei Studien keine auffallenden Unterschiede zwischen dem Verum- und dem Placebo-Arm.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosierung / Dosisstärken / Packungsgrößen/

VARUBY (180 mg in Form von 2 Filmtabletten zu je 90 mg) wird als einmalige orale Gabe innerhalb von 2 Stunden vor dem Beginn von jedem Chemotherapie-Zyklus verabreicht. Für eine weitere Gabe von VARUBY muss ein Abstand von mindestens 2 Wochen eingehalten werden.

In der Fachinformation ist vermerkt, dass VARUBY im Rahmen eines Dosierungsschemas zusammen mit Dexamethason und einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten verabreicht wird.

Medizinischer Bedarf

Das BAG stuft den medizinischen Bedarf als gering ein, da bereits drei Arzneimittel dieser Substanzklasse (EMEND, IVMEND, AKYNZEO) mit entsprechenden Indikationen in der SL aufgeführt sind. Das BAG steht zudem auf dem Standpunkt, dass die Einstufung des Bedarfes als gering in Übereinstimmung ist mit der Bewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), dass kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmässigen Vergleichstherapie belegt ist.

Fazit des BAG zur Zweckmässigkeit

Die einmalige Gabe von VARUBY (180 mg Rolapitant) vor jedem Chemotherapie-Zyklus erachtet das BAG im Rahmen der Kombination mit einem 5-HT₃-Antagonisten und Dexamethason als zweckmässig, auch wenn sich die Wirkung von VARUBY erst 24 Stunden nach dessen Einnahme zu entfalten beginnt. Aufgrund der in den Studien HEC-1 und HEC-2 gezeigten Wirksamkeit beurteilt das BAG VARUBY als zweckmässig unter der Voraussetzung, dass die anderen in Kombination verabreichten Antiemetika in der akuten Phase gegen Übelkeit und Erbrechen wirksam sind oder in Situationen, in denen eine Prävention von Übelkeit und Erbrechen vor allem in der verzögerten Phase nach Verabreichung des Chemotherapeutikums von Interesse ist. Der Wortlaut der von der EMA zugelassenen Indikation sowie das Label der FDA weisen auf diese Wirkung in der verzögerten Phase hin. In der Studie MEC/AC hat VARUBY bei Patienten, die Carboplatin erhielten, auch Wirksamkeit in der akuten Phase nach der Verabreichung des Chemotherapeutikums gezeigt. Die MASCC / ESMO Empfehlungen 2016 räumen Rolapitant entsprechend insbesondere einen Platz im Antiemesis-Schema bei Carboplatin-haltiger Chemotherapie ein.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
„Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei einer Platin-basierter Chemotherapie (Erstbehandlung und wiederholte Behandlung) bei Erwachsenen in Kombination mit einem 5-HT₃-Antagonisten und Dexamethason.“
- Aufgrund des Preisvergleiches (TQV) mit EMEND und dabei auf der Grundlage der Kosten pro Zyklus Chemotherapie (Fr. 75.95).
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 62.36), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: DK, DE, NL, GB, SE, FI, FR, AT. Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1556, 1 GBP = Fr. 1.31, 1 EUR = Fr. 1.16, 1 SEK = Fr. 0.1168.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
2 Filmtabletten, 90 mg	Fr. 69.08	Fr. 95.70