



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en
Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2018017909

Datum 17 april 2018
Betreft GVS Rapport 18/03 rolapitant (Varuby®)

Zorginstituut Nederland

Zorg II
Hart - Vaat - Long

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. P. Pasman

Onze referentie

2018017909

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 15 januari jl. (CIBG-18-05659) heeft u het Zorginstituut verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of rolapitant (Varuby®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport en het daarbij gevoegde farmacotherapeutisch rapport die als bijlage zijn toegevoegd.

De fabrikant vraagt opname op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

Rolapitant is geregistreerd voor preventie van vertraagde nausea en braken in verband met sterk en matig emetogene chemotherapie tegen kanker bij volwassenen. Rolapitant wordt gegeven als onderdeel van een behandelregime in combinatie met dexamethason en een 5-HT₃-receptorantagonist. Rolapitant is beschikbaar als 90 mg filmomhulde tabletten. De aanbevolen dosering is op dag 1 van elke chemotherapiecyclus 180 mg (2 tabletten van 90 mg).

Uitkomst beoordeling

Uit de overwegingen in het farmacotherapeutisch rapport komt naar voren dat bij patiënten behandeld met sterk en matig emetogene chemotherapie de gunstige en ongunstige effecten van rolapitant en aprepitant (beide een NK1-antagonist), toegevoegd aan een 5-HT₃-antagonist en dexamethason, op basis van indirecte vergelijkingen in grote lijnen overeenkomstig lijken.

In het GVS rapport wordt geconcludeerd dat op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid rolapitant onderling vervangbaar is met aprepitant. Aprepitant is reeds opgenomen in het GVS op bijlage 1B. Op grond van bovenstaande kan rolapitant (Varuby®) worden geplaatst op bijlage 1A in een nieuw te vormen cluster tezamen met aprepitant (Emend®).

Standaarddos

Er is geen DDD vastgesteld voor rolapitant. De DDD van aprepitant is door de World Health Organisation (WHO) gesteld op 95 mg. De berekening hiervoor is het gemiddelde van de aanbevolen dosering over de drie dagen per chemotherapiecyclus waarop aprepitant dient te worden gegeven (op dag 1: 125 mg en op dag 2 en 3: 80 mg). Rolapitant wordt net als aprepitant gegeven als onderdeel van een driedaags behandelregime in combinatie met dexamethason en een 5-HT3-receptorantagonist: op dag 1: 180 mg, op dag 2 en 3 geen dosering. De standaarddosering van rolapitant kan daarmee worden gesteld op 60 mg (het gemiddelde van de aanbevolen dosering over drie dagen).

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart - Vaat - Long

Datum
17 april 2018

Onze referentie
2018017909

Advies

Rolapitant kan op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster met aprepitant. De standaarddosering van rolapitant kan worden gesteld op 60 mg per dag, die van aprepitant op 95 mg per dag.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport 18/03
rolapitant (Varuby®)

Datum 09 april 2018
Status DEFINITIEF

Colofon

Zaaknummer	2017043797
Volgnummer	2018007352
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, secretaris +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	R. Dupree
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Oncologie

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Rolapitant (Varuby®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
- 2.3 Standaarddosering—8

3 Conclusie plaatsing in GVS—9

4 Literatuur—11

1 Inleiding

In de brief van 15 januari 2018 verzoekt de minister voor Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel rolapitant (Varuby®).

1.1 Rolapitant (Varuby®)

Samenstelling

Rolapitant 90 mg filmomhulde tabletten¹

Geregistreerde indicatie

“Preventie van vertraagde nausea en braken in verband met sterk en matig emetogene chemotherapie tegen kanker bij volwassenen.”¹

Dosering

Rolapitant wordt gegeven als onderdeel van een regime met dexamethason en een 5-HT₃-receptorantagonist. Binnen 2 uur voorafgaand aan het instellen van elke chemotherapiecyclus dient er 180 mg (twee tabletten) te worden toegediend, maar de intervallen mogen niet korter zijn dan 2 weken.¹

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van rolapitant (Varuby®) stelt dat rolapitant onderling vervangbaar is met aprepitant, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in een nieuw te vormen cluster.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van rolapitant is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

Voor de behandeling van misselijkheid en braken in verband met sterk en matig emetogene chemotherapie zijn in Nederland 5-HT₃-antagonisten en NK1-antagonisten beschikbaar. In Nederland beschikbare enkelvoudige NK1-antagonisten zijn aprepitant (oraal) en fosaprepitant (i.v.). Er is ook een tweevoudig combinatiepreparaat op de markt dat bestaat uit de NK1-antagonist netupitant en de 5-HT₃-antagonist palonosetron (Akynzeo®). Aprepitant en Akynzeo® zijn geplaatst op bijlage 1B van de Rzv. Fosaprepitant is niet opgenomen in het GVS.² Drie 5-HT₃-antagonisten (ondansetron, granisetron en tropisetron) zijn als enkelvoudige preparaten (oraal, transdermaal, rectaal, iv) opgenomen op bijlage 1A van de RZv in cluster 0A04AAOV.

Omdat rolapitant wordt toegevoegd aan een behandeling met een 5-HT₃-antagonist is rolapitant in beginsel niet onderling vervangbaar met deze middelen. Akynzeo® is tevens niet onderling vervangbaar met enkelvoudige preparaten, omdat netupitant noch palonosetron in het GVS zijn opgenomen.³ Derhalve komt voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van rolapitant aprepitant in aanmerking.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Zowel rolapitant als aprepitant zijn geregistreerd voor de behandeling van misselijkheid en braken in verband met sterk en matig emetogene chemotherapie tegen kanker.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Rolapitant en aprepitant worden beide oraal toegediend waarbij een systemisch effect wordt beoogd.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Rolapitant is geregistreerd voor gebruik door volwassenen. Aprepitant is geregistreerd voor gebruik voor volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar. Gesteld kan worden dat de twee middelen in het algemeen bestemd zijn voor volwassenen.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van rolapitant ten opzichte van aprepitant. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt. De

beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten is beschreven in het farmacotherapeutisch rapport over rolapitant.

Gunstige effecten

Rolapitant en aprepitant zijn beide een NK1-antagonist en worden toegevoegd aan een behandeling met een 5-HT₃-receptor antagonist en dexamethason. Beide middelen zijn niet in direct vergelijkend onderzoek met elkaar vergeleken, waardoor een indirecte vergelijking is gemaakt om de therapeutische waarde van rolapitant ten opzichte van aprepitant te bepalen.

Bij patiënten behandeld met hoog emetogene chemotherapie met cisplatine en de combinatie anthracycline-cyclofosfamide lijken de effecten van rolapitant en aprepitant, toegevoegd aan een 5-HT₃-antagonist en dexamethason, op basis van een indirecte vergelijking in grote lijnen overeenkomstig. Hoewel er geen evidentie is die een vergelijking tussen rolapitant en aprepitant mogelijk maakt bij andere hoog emetogene chemotherapeutica, lijkt het onwaarschijnlijk dat de middelen bij de niet onderzochte chemotherapieregimes in relevante mate van elkaar verschillen.

Ook voor matig emetogene chemotherapie lijken de effecten, weliswaar op grond van een post-hoc subgroepanalyse en indirecte vergelijking, van rolapitant en aprepitant in grote lijnen vergelijkbaar wanneer toegevoegd aan een 5-HT₃-antagonist en dexamethason. Voor matig emetogene chemotherapie is er volgens de Europese richtlijn (2016) in ieder geval plek voor het toevoegen van een NK1-antagonist bij behandeling met carboplatine, en de richtlijn laat ruimte over voor behandeling met een NK1-antagonist bij latere cycli. De Nederlandse richtlijn (2014) beschrijft geen plaats voor behandeling met een NK1-antagonist bij MEC.

Dus de gunstige effecten van rolapitant komen overeen met die van aprepitant.

Ongunstige effecten

De ongunstige effecten van rolapitant en aprepitant zijn relatief mild in termen van aard en incidentie. De incidentie, aard en ernst van de ongunstige effecten zijn beperkt en lijken niet relevant te verschillen tussen rolapitant en aprepitant.

Dus de ongunstige effecten van rolapitant komen overeen met die van aprepitant.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen rolapitant en aprepitant.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Rolapitant (Varuby®) is onderling vervangbaar met aprepitant.

2.3 Standaarddosering

Er is geen DDD vastgesteld voor rolapitant. De DDD van aprepitant is door de World Health Organisation (WHO) gesteld op 95 mg. De berekening hiervoor is het gemiddelde van de aanbevolen dosering over de drie dagen per chemotherapiecycclus waarop aprepitant dient te worden gegeven (op dag 1: 125 mg en op dag 2 en 3: 80 mg).

Rolapitant wordt net als aprepitant gegeven als onderdeel van een driedaags behandelregime in combinatie met dexamethason en een 5-HT₃-receptorantagonist: op dag 1: 180 mg, op dag 2 en 3 geen dosering. De standaarddosering van rolapitant kan daarmee worden gesteld op 60 mg (het gemiddelde van de aanbevolen dosering over drie dagen).

3 Conclusie plaatsing in GVS

Rolapitant kan op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster met aprepitant. De standaarddosis van rolapitant kan worden gesteld op 60 mg per dag, die van aprepitant op 95 mg per dag.

4 Literatuur

1. EMA. SPC rolapitant. 2017. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004196/WC500228742.pdf.
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. 2016. via www.farmacotherapeutischkompas.nl.
3. Zorginstituut Nederland. Netupitant/palonosetron (Akynzeo) bij emetogene chemotherapie. 2016. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2016/11/24/netupitant-palonosetron-akynzeo-bij-emetogene-chemotherapie>.



Farmacotherapeutisch rapport rolapitant
(Varuby®) voor de preventie van vertraagde
misselijkheid en braken in verband met sterk
en matig emetogene chemotherapie tegen
kanker

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 6 april 2018
Status DEFINITIEF

Colofon

Zaaknummer	2017043797
Volgnummer	2018003079
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	R. Dupree, MSc
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Oncologie

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1 Inleiding 7

- 1.1 Achtergrond 7
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 11

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 13

- 2.1 Zoekstrategie 13
- 2.2 Databases & websites 13
- 2.3 Selectiecriteria 13

3 Resultaten 15

- 3.1 Resultaten literatuursearch 15
- 3.2 Gunstige effecten 15
- 3.3 Ongunstige effecten 25
- 3.4 Ervaring 25
- 3.5 Toepasbaarheid 25
- 3.6 Gebruiksgemak 26
- 3.7 Eindconclusie therapeutische waarde 27

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 29

5 Literatuur 31

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 35

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 39

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 41

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van rolapitant voor de preventie van vertraagde nausea en braken in verband met sterk en matig emetogene chemotherapie tegen kanker. Rolapitant is daarbij vergeleken met aprepitant op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Rolapitant en aprepitant zijn beide een NK1-antagonist en worden toegevoegd aan een behandeling met een 5-HT₃-receptor antagonist en dexamethason. Beide middelen zijn niet in direct vergelijkend onderzoek met elkaar vergeleken, waardoor een indirecte vergelijking is gemaakt om de therapeutische waarde van rolapitant ten opzichte van aprepitant te bepalen.

Bij patiënten behandeld met hoog emetogene chemotherapie met cisplatine en de combinatie anthracycline-cyclofosfamide lijken de effecten van rolapitant en aprepitant, toegevoegd aan een 5-HT₃-antagonist en dexamethason, op basis van een indirecte vergelijking in grote lijnen overeenkomstig. Hoewel er geen evidentie is die een vergelijking tussen rolapitant en aprepitant mogelijk maakt bij andere hoog emetogene chemotherapeutica, lijkt het onwaarschijnlijk dat de middelen bij de niet onderzochte chemotherapieregimes in relevante mate van elkaar verschillen.

Ook voor matig emetogene chemotherapie lijken de effecten, weliswaar op grond van een post-hoc subgroepanalyse en indirecte vergelijking, van rolapitant en aprepitant in grote lijnen vergelijkbaar wanneer toegevoegd aan een 5-HT₃-antagonist en dexamethason. Voor matig emetogene chemotherapie is er volgens de Europese richtlijn (2016) in ieder geval plek voor het toevoegen van een NK1-antagonist bij behandeling met carboplatine, en de richtlijn laat ruimte over voor behandeling met een NK1-antagonist bij latere cycli. De Nederlandse richtlijn (2014) beschrijft geen plaats voor behandeling met een NK1-antagonist bij MEC. De effecten van rolapitant en aprepitant lijken echter in voldoende mate overeenkomstig te zijn om te kunnen concluderen dat er geen sprake is van een klinisch relevant verschil in effectiviteit. De incidentie van ongunstige effecten van rolapitant en aprepitant is laag en de ongunstige effecten zijn veelal mild van aard.

Zorginstituut Nederland is daarom tot de eindconclusie gekomen dat voor de preventie van vertraagde nausea en braken in verband met sterk en matig emetogene chemotherapie tegen kanker rolapitant een gelijke therapeutische heeft ten opzichte van aprepitant.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van rolapitant.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 26 februari 2018 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 Pathofysiologie aandoening¹

Misselijkheid en braken veroorzaakt door chemotherapie (chemotherapy induced nausea and vomiting; CINV) kunnen onafhankelijk van elkaar optreden, maar komen meestal tegelijkertijd voor. Er wordt verondersteld dat de twee symptomen via hetzelfde neuronale netwerk ontstaan. Braken wordt gestuurd door het 'braakcentrum', gelegen in de formatio reticularis van de medulla oblongata in het centraal zenuwstelsel (CNS). Dit centrum ontvangt informatie vanuit de chemoreceptor triggerzone (CTZ), de cortex, het cerebellum (informatie uit het vestibulaire apparaat) en de tractus solitarius (informatie uit het maag-darmkanaal). De belangrijkste neurotransmitters die hierbij betrokken zijn, zijn dopamine, histamine, acetylcholine en serotonine (via de 5-HT₃-receptor). In de area postrema komen vooral dopaminereceptoren voor; in de nucleus tractus solitarii vooral histamine- en acetylcholinereceptoren; op vagale afferente neuronen, op andere neuronen van het maag-darmkanaal, in de area postrema en de nucleus tractus solitarius veel 5-HT₃-receptoren. De CTZ kan worden gestimuleerd door chemotherapeutica. Het braakcentrum stuurt informatie naar het diafragma (nervus phrenicus), het dwarsgestreepte spierweefsel van de buik en thorax (spinale zenuwen) en het spierweefsel van de maag, oesophagus, larynx en farynx (nervus vagus). Vertraagd braken is in verband gebracht met de activering van neurokinine-1 (NK-1)-receptoren door substantie-P. Substantie P is een neuropeptide/neurotransmitter in het CNS betrokken bij misselijkheid en overgeven.

Risicofactoren voor het optreden van braken (emesis) zijn geslacht, leeftijd, alcoholinname, emesis geassocieerd met zwangerschap, emesis bij eerdere cycli, en type chemotherapie.²

1.1.2 Symptomen^{1,3,4}

Bij braken (emesis) veroorzaakt door chemotherapie worden drie verschijningsvormen met kenmerkende symptomen onderscheiden:

- *Acute emesis*: deze vorm begint meestal één à twee uur na begin van de chemotherapie (bij gebruik van cyclofosfamide vaak pas na 12–18 uur) en kan 8–24 uur (soms tot 48 uur) aanhouden. Het mechanisme is nog onduidelijk. Er zijn aanwijzingen dat serotonine uit de enterochromaffiene cellen van de dunne darm vrijkomt en dat via stimulatie van de viscerale (vagale) afferente neuronen de CTZ en/of het braakcentrum wordt geactiveerd.
- *Vertraagde emesis*: deze vorm treedt meestal circa 24 uur of nog later op na de chemotherapie, vaak nadat al een fase van acute emesis heeft plaatsgevonden. In het algemeen is de ernst ervan aanzienlijk minder dan bij de acute emesis. Vooral bij hoog emetogene stoffen wordt deze vorm gezien. Er is een toegenomen risico van vertraagd braken bij slechte controle van de emesis bij eerdere cytostatische behandelingen, bij hogere doses van het chemotherapeuticum en bij vrouwen. Hypothesen omtrent de oorzaak van het vertraagde braken zijn: hogere doorlaatbaarheid van de bloed-hersenbarrière door het chemotherapeuticum met als gevolg cerebraal oedeem met verhoogde intracranieële druk; veranderde gastro-intestinale motiliteit door het chemotherapeuticum; stimulatie van het neuronale netwerk door afbraakproducten van beschadigde cellen.
- *Anticipatoire emesis*: deze vorm kan optreden bij patiënten die eerder met chemotherapeutica zijn behandeld. De frequentie zou nog meer toenemen bij herhaalde chemotherapie. Zo kan de gedachte aan het moeten ondergaan van een nieuwe chemokuur en het zien van een ziekenhuis al aanleiding geven tot

misselijkheid en eventueel braken. Het betreft hier een geconditioneerde reactie en komt met name voor bij onvoldoende anti-emetische therapie tijdens voorgaande kuren.

1.1.3 Incidentie / Prevalentie⁵

De incidentie van CINV is afhankelijk van de emetogeniciteit van de toegepaste chemotherapie en varieert op basis van het tijdverloop na toediening van de chemotherapie (acuut versus vertraagd). In een prospectief, observationeel onderzoek (uitgevoerd op oncologische dagbehandeling in negen algemene Nederlandse ziekenhuizen) werd de incidentie van CINV geëvalueerd bij chemotherapie-naïeve patiënten (n=277) die behandeld werden met hoog (of sterk) emetogene chemotherapie (HEC) of matig-emetogene chemotherapie (MEC) en anti-emetica. Gedurende de eerste behandeling werd door 39% van de deelnemers acute misselijkheid gerapporteerd en door 68% vertraagde misselijkheid. De percentages voor acuut en vertraagd braken waren respectievelijk 12% en 23%. Jongere patiënten (<65 jaar) rapporteerden na de eerste behandeling significant vaker acute misselijkheid dan oudere patiënten (47% vs. 14%), vrouwen significant vaker dan mannen (48% vs. 18%). Dezelfde trends werden waargenomen bij vertraagde misselijkheid, acuut braken en vertraagd braken.

1.1.4 Ernst

Patiënten die behandeling met chemotherapie ondergaan noemen CINV als één van de meest belastende bijwerkingen. Onvoldoende gecontroleerde CINV heeft een sterk negatief effect op het dagelijks functioneren en op de kwaliteit van leven van kankerpatiënten.^{6,7} Daarnaast is CINV een veel voorkomende reden voor het staken van chemotherapie.⁸ Misselijkheid heeft vooral een negatieve impact op de eetlust, op de deelname aan het arbeidsproces en op de motivatie om de chemotherapie vol te houden en heeft bij meer patiënten een impact dan braken. Het percentage patiënten waarbij braken en/of misselijkheid een impact had op het dagelijks leven is aanzienlijk hoger bij HEC dan bij MEC.⁹

Chemotherapeutica zijn ingedeeld in categorieën naar hun acute emetogene activiteit.^{3,4} De emetogeniciteit hangt af van de aard van de stof, de toegepaste dosering, de toedieningsweg en bij parenterale toediening tevens de infusiesnelheid. Voorbeelden van hoog emetogene chemotherapeutica zijn de combinatie van een anthracycline met cyclofosfamide, cisplatine, dacarbazine en cyclofosfamide (≥ 1500 mg/m²). Matig emetogene chemotherapeutica zijn bijvoorbeeld carboplatine, oxaliplatine, de verschillende anthracyclines, bendamustine, azacitidine en cytarabine (> 1000 mg/m²). Zie tabel 1 voor de indeling en de behandelingschema's.

Tabel 1: Behandelingschema's voor standaardbehandeling per emetogene risico categorie (ESMO richtlijn 2016) ⁴				
Categorie	CINV risico	Dag 1	Dag 2-3	Dag 4
Hoog emetogeen (HEC) (incl. cyclofosfamide ≥ 1500 mg/m ²) en combinatie van anthracycline en cyclofosfamide [AC])	>90%	<u>Non-AC chemotherapie</u> 5-HT ₃ -antagonist + dexamethason + NK1-antagonist	<u>Non-AC chemotherapie</u> Dexamethason of aprepitant (bij gebruik van aprepitant als NK1-antagonist op dag 1)	
		<u>AC chemotherapie</u> 5-HT ₃ -antagonist + dexamethason + NK1-antagonist	<u>AC chemotherapie</u> Aprepitant (bij gebruik van aprepitant als NK1-antagonist op dag 1) of dexamethason	<u>AC chemotherapie</u> -
Matig emetogeen (MEC) (incl. cyclofosfamide < 1500 mg/m ²)	30-90%	5-HT ₃ -antagonist + dexamethason	Dexamethason*	-
		<u>Carboplatine</u> 5-HT ₃ -antagonist + dexamethason + NK1-antagonist	<u>Carboplatine</u> Aprepitant (bij gebruik van aprepitant als NK1-antagonist op dag 1)	-

* Bij middelen waarvan bekend is dat er vertraagde emesis kan optreden (bv. oxaliplatine, doxorubicine, cyclofosfamide)

1.1.5 Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling (tabel 1)

De meest recente richtlijn over de behandeling van misselijkheid en braken is de Europese richtlijn van de MASCC/ESMO uit 2016.⁴ De Nederlandse richtlijn 'misselijkheid en braken' komt uit 2014.³

HEC (non-AC en AC bij vrouwen met borstkanker)

Voor HEC, inclusief de combinatie anthracycline-cyclofosfamide (AC) chemotherapie, beveelt de MASCC/ESMO-richtlijn een combinatie aan van een 5-HT₃ antagonist, dexamethason en een NK1 antagonist voor de preventie van acute en vertraagde misselijkheid en braken. De richtlijn geeft aan dat, omdat er geen vergelijkende studies beschikbaar zijn tussen rolapitant, aprepitant en netupitant er geen voorkeur voor een bepaalde NK1-antagonist kan worden uitgesproken. In de richtlijn is opgenomen dat er geen gerandomiseerde studies zijn bij non-cisplatine/non-AC HEC zijn uitgevoerd met NK1 antagonisten, maar dat desalniettemin toevoeging van een NK1-antagonist aan de behandeling met een 5-HT₃ antagonist en dexamethason is aanbevolen.⁴ Rolapitant is geregistreerd voor de preventie van misselijkheid en braken in de vertraagde fase,¹⁰ terwijl aprepitant geregistreerd is voor de preventie van misselijkheid en braken in zowel de acute als de vertraagde fase.¹¹ De NK1-antagonist kan als enkelvoudig preparaat worden gecombineerd met een 5-HT₃-antagonist en dexamethason. De Nederlandse richtlijn beveelt bij misselijkheid en/of braken ten gevolge van chemotherapie (alleen gedurende de eerste 24 uur) een 5-HT₃-antagonist aan, die 'soms' kan worden gecombineerd met dexamethason of aprepitant. Dit wordt niet verder

gespecificeerd.³ De commissie Beoordeling Oncologische Middelen (cieBOM) van de NVMO heeft de NK1-antagonist aprepitant beoordeeld en geconcludeerd dat aprepitant toegevoegd aan de standaardbehandeling tot een klinisch relevante verbetering leidt van de bescherming tegen misselijkheid en braken na hoog emetogene chemotherapie.¹²

MEC

De MASCC/ESMO-richtlijn (geüpdatet in 2016) beveelt voor de acute profylaxe bij patiënten behandeld met MEC een combinatie van een 5-HT₃ en dexamethason aan. De richtlijn stelt dat niet bij alle MECs het risico op braken groot genoeg is om vanaf de eerste cyclus een NK1-antagonist aan de behandeling toe te voegen. Alleen indien de behandeling bestaat uit carboplatine is er een expliciete aanbeveling om daar een NK1-antagonist aan toe te voegen. Voor MEC die bestaat uit oxaliplatine zijn er onvoldoende gegevens om een NK1-antagonist als toevoeging aan de behandeling te kunnen aanbevelen. Bij MEC waarvan bekend is dat er vertraagde emesis kan optreden (bv. oxaliplatine, doxorubicine, cyclofosfamide) kan op dag 2-3 dexamethason worden overwogen.⁴ De Nederlandse richtlijn uit 2014 noemt geen plaats voor een NK1-antagonist bij MEC.³

Beschikbare middelen

In Nederland beschikbare enkelvoudige NK1-antagonisten zijn aprepitant (oraal) en fosaprepitant (i.v.). Er is ook een tweevoudig combinatiepreparaat op de markt dat bestaat uit netupitant en palonosetron (Akynzeo®). Het Zorginstituut heeft in 2016 geconcludeerd dat bij hoog emetogene chemotherapie (HEC) en op anthracycline met cyclofosfamide (AC) gebaseerde hoog-emetogene chemotherapie netupitant/palonosetron een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de losse combinatie van de NK1 antagonist aprepitant plus een 5-HT₃-antagonist. Er waren ten tijde van de beoordeling van Akynzeo geen geschikte studies met Akynzeo® om een uitspraak te doen over de effectiviteit bij MEC.¹³ De richtlijnen zagen toen nog geen plek voor een NK1-antagonist bij MEC (de geüpdatet ESMO-richtlijn was toen nog niet beschikbaar). De enige evidentie voor Akynzeo® bij MEC bestond uit een veiligheidsstudie met patiënten behandeld met HEC en MEC (maar geen AC), die niet gepowered was om een verschil tussen de armen aan te tonen.

Omdat aprepitant in Nederland de meestgebruikte NK1-antagonist is, zal in deze beoordeling de farmacotherapeutische waarde van rolapitant worden vergeleken met die van aprepitant. De geregistreerde indicatie van aprepitant luidt:

“Preventie van misselijkheid en braken na hoog- en matig-emetogene chemotherapie voor de behandeling van kanker bij volwassenen en adolescenten vanaf de leeftijd van 12 jaar.”¹¹ De registratie voor de MEC-indicatie berust op een studie met patiënten behandeld met AC-chemotherapie, wat inmiddels als HEC is gekwalificeerd.

1.1.6 Rolapitant (Varuby®) filmomhulde tabletten

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

“Preventie van vertraagde nausea en braken in verband met sterk en matig emetogene chemotherapie tegen kanker bij volwassenen.”¹⁰

1.1.6.2 Dosering

Rolapitant wordt gegeven als onderdeel van een regime met dexamethason en een 5-HT₃-receptorantagonist. Binnen 2 uur voorafgaand aan het instellen van elke chemotherapiecyclus dient er 180 mg (twee tabletten) te worden toegediend, maar de intervallen mogen niet korter zijn dan 2 weken (zie tabel 1).¹⁰

1.1.6.3 Werkingsmechanisme

Rolapitant is een selectieve antagonist van humane substantie P- /neurokinine 1- (NK1-) receptoren.¹⁰

1.1.6.4 Bijzonderheden

Aprepitant is tevens beschikbaar als orale suspensie voor de preventie van misselijkheid en braken geassocieerd met hoog en matig emetogene kankerchemotherapie bij kinderen van 6 maanden tot 12 jaar.

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

1.2.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van rolapitant (Varuby®) voor de preventie van vertraagde nausea en braken in verband met sterk en matig emetogene chemotherapie tegen kanker vergeleken met aprepitant?

1.2.2 Patiëntenpopulatie

Patiënten behandeld met hoog of matig emetogene chemotherapie

1.2.3 Interventie

Rolapitant (180 mg, toegediend op dag 1, 2 uur voor het instellen van iedere chemotherapiecyclus, met een minimaal interval van 2 weken) in combinatie met een 5-HT₃-antagonist en dexamethason

1.2.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken

Hoog emetogeen (inclusief AC):

Aprepitant in combinatie met een 5-HT₃-antagonist en dexamethason

Matig emetogeen:

Een 5-HT₃-antagonist en dexamethason.

1.2.5 Relevante uitkomstmaten

De CHMP 'Guideline on non-clinical and clinical development of medical products for the prevention of nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy' (2006) vermeldt als betekenisvol eindpunt het percentage patiënten met complete respons. Dit houdt in de afwezigheid van braken en misselijkheid. Een alternatief geaccepteerde uitkomstmaat is geen braken en geen noodmedicatie (complete respons). Daarnaast zijn secundaire eindpunten mogelijk om de duur en de intensiteit van misselijkheid te bepalen. Deze zijn minder goed objectief te bepalen. De richtlijn noemt de Functional Living Index of Emesis (FLIE) als relevante kwaliteit van leven-vragenlijst.¹⁴

1.2.6 Relevante follow-up duur

De onder 1.2.5 genoemde richtlijn stelt dat een follow-upduur van 5 dagen vereist is. De effectiviteit moet bij meerdere cycli chemotherapie worden aangetoond.¹⁴

1.2.7 Vereiste methodologische studiekenmerken

Voor deze beoordeling zijn gerandomiseerde en geblindeerde studies haalbaar.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: rolapitant, aprepitant, chemotherapy.

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library voor de periode tot januari 2018.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent preventie van vertraagde nausea en braken in verband met sterk en matig emetogene chemotherapie tegen kanker: IKNL, CBO, ESMO, NVMO.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen: Fase 3 RCT's met rolapitant of aprepitant bij de behandeling van chemotherapie-geïnduceerde misselijkheid of braken. Ongecontroleerde studies en kleine (fase 2)-studies zijn geëxcludeerd.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Er zijn artikelen op basis van zes klinische studies geïnccludeerd op basis van de literatuursearch. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

Er zijn twee artikelen geïnccludeerd op basis van de literatuursearch waarin onderzoek is gepubliceerd over rolapitant (één betreft een gepoolde analyse van twee studies). Er zijn vijf artikelen geïnccludeerd waarin onderzoek is gepubliceerd over aprepitant, waarvan één een gepoolde analyse van twee RCT's is.

Ten tijde van het ontwerpen van de studies met rolapitant en aprepitant werd AC beschouwd als matig emetogeen. Inmiddels is dit gekwalificeerd als hoog emetogeen. Daarom zijn patiënten behandeld met AC geïnccludeerd in de 'MEC'-studie met rolapitant, maar is deze als (on geplande) subgroepanalyse van die studie gerapporteerd. De registratiestudie van aprepitant bij MEC is gebaseerd op een studie met vrijwel uitsluitend AC-bevattende chemotherapie bij vrouwen met borstkanker.¹⁵ Aanvullend is er één RCT beschikbaar gekomen met aprepitant bij een populatie patiënten die zowel is behandeld met AC-chemotherapie als met MEC (tabel 1).¹⁶

Tabel 1: Overzicht geïnccludeerde fase 3 studies en onderzochte studiepopulaties

	HEC	MEC	AC
Rolapitant			
Rapoport, 2015 ¹⁷ (‘HEC-1’ en ‘HEC-2’, gepoolde analyse)	X (cisplatine)		
Schwartzberg, 2015 ¹⁸		X*	X
Aprepitant			
Hesketh, 2003 (‘052’) ¹⁹ Poli-Bigelli, 2003 (‘054’) ²⁰ Warr, 2005 (gepoolde analyse van 052 en 054) ²¹	X (cisplatine)		
Warr, 2005 (‘071’) ¹⁵			X
Rapoport, 2010 ¹⁶		X**	X

Afkortingen: HEC: hoog emetogene chemotherapie; MEC: matig emetogene chemotherapie; AC: anthracycline-cyclofosfamide

* cyclofosfamide < 1500 mg/m², ifosfamide, carboplatine, irinotecan en cytarabine > 1 g/m²

** oxaliplatine, carboplatine, irinotecan, cytarabine, en cyclofosfamide

3.2 Gunstige effecten

3.2.1 Evidentie

Hoog emetogene chemotherapie (uitgezonderd combinatie anthracycline-cyclofosfamide)

De twee geïnccludeerde placebogecontroleerde RCT's met rolapitant (HEC-1 en HEC-2) kenden een identieke studieopzet en verschilden alleen op het gebied van

studiecentra. De resultaten zijn gepoold gepubliceerd en die zijn in deze beoordeling gebruikt.^{17,22,22} De twee aprepitant-RCT's (052 en 054) zijn eveneens identiek in studieopzet en gepoold.^{21,23,24}

Inclusie

In de rolapitantstudies werden volwassen patiënten geïncludeerd die behandeld gingen worden, maar niet eerder behandeld waren, met een eerste cyclus cisplatine ($\geq 60 \text{ mg/m}^2$), een Karnofsky-score van ≥ 60 hadden en een minimale levensverwachting van vier maanden. De aprepitantstudies includeerden cisplatine-naïeve volwassen patiënten met een Karnofsky-score van ≥ 60 die met een eerste cyclus van $\geq 70 \text{ mg/m}^2$ cisplatine behandeld gingen worden.

Studieopzet

Patiënten werden gerandomiseerd naar een behandeling met rolapitant of placebo (studies HEC-1 en HEC-2), of naar aprepitant of placebo (studies 052 en 054), voorafgaand aan chemotherapie. In de rolapitantstudies werd in beide armen tevens de 5-HT₃ antagonist granisetron, en dexamethason gegeven. Dexamethason werd tevens op dag 2-4 2dd toegediend. In de aprepitantstudies werd de 5-HT₃-antagonist ondansetron gegeven op dag 1, en dexamethason op dag 1-4. Conform de aanbevolen doseringen^{10,11} werd rolapitant alleen op dag 1 werd gegeven in HEC-1 en HEC-2 en werd aprepitant in 052 en 054 op dag 1-3 toegediend.

In de aprepitantstudies verschilde de dosis dexamethason tussen de armen om te corrigeren voor de bevinding in farmacokinetische studies dat aprepitant de plasmaconcentraties van dexamethason verhoogde. In de experimentele arm was de dosis dexamethason 12 mg oraal op dag 1 in vergelijking met 20 mg oraal in de controlearm. Op dag 2-4 was de dosering dexamethason in beide armen 8 mg 1dd. Indien taxanen onderdeel uitmaakte van het chemotherapieregime werd de dosering dexamethason (als premedicatie bij taxanen noodzakelijk) in alle studies verhoogd. In HEC-1 en HEC-2 kon de behandeling volgens het randomisatieschema worden herhaald tot maximaal 5 cycli met een minimum van 14 dagen tussen cycli, ongeacht uitkomst.

In de HEC-1- en HEC-2-studies (rolapitant) was de primaire uitkomstmaat complete respons (CR) in de vertraagde fase (>24 tot 120 uur na chemotherapie), gedefinieerd als proportie patiënten zonder emesis of gebruik van noodmedicatie, binnen de eerste chemotherapiecycle. Secundaire uitkomstmaten waren onder andere CR in acute en *overall* (acute+vertraagde) fase en kwaliteit van leven middels de FLIE-vragenlijst. In 052- en 054-studies (aprepitant) was de primaire uitkomstmaat eveneens CR volgens dezelfde definitie, maar dan over beide fasen (*overall*, dus acuut en vertraagd) gedurende dag 1-5 met o.a. CR acuut en in de vertraagde fase en kwaliteit van leven middels de FLIE-vragenlijst als secundaire uitkomstmaten.

Patiëntkarakteristieken

In HEC-1 en HEC-2 (gepoolde analyse) was, van de geïncludeerde patiënten, 63% man. 43% van de patiënten had longkanker, 19% hoofd-nekkanker, 6% ovariumkanker, 6% maagkanker en 4% borstkanker (22% anders). In HEC-2 waren iets meer mannen (68%) geïncludeerd dan in HEC-1 (58%) en waren er meer patiënten met longkanker (49% versus 39%). In HEC-1 werd naast cisplatine bij 20% van de patiënten in cyclus 1 een taxaan toegediend. Dit was 14% in HEC-2. De mediane dosis cisplatine was in beide studies 75 mg/m^2 .

In de gepoolde aprepitantstudies was 57% man met een gemiddelde leeftijd van 56 jaar. De gemiddelde dosis cisplatine was 80 mg/m^2 . De meeste patiënten hadden

een primaire kanker binnen het respiratoire gebied (39%), gevolgd door urogenitaal (31%), spijsverteringssysteem (12%) en 'overig' (18%).

Resultaten (tabel 1)

Op basis van een indirect vergelijking lijkt de proportie patiënten met een CR in zowel de vertraagde, acute en *overall* fase vergelijkbaar bij patiënten behandeld met de rolapitant- als met de aprepitant-bevattende combinatie. In de aprepitantstudies haalden de controlearmen echter een lagere respons, zodat de absolute en relatieve effecten voor die behandeling enigszins groter zijn. De odds op een complete response in de vertraagde fase waren 1,6 keer groter in de rolapitantarm dan in de placeboarm (95% BI: 1,3-2,1; $p=0,0001$). Het (absolute) risicoverschil is 11%. Dat betekent dat er bij 9 patiënten rolapitant moet worden toegevoegd aan de behandeling om één geval van emesis of noodmedicatie te voorkomen (NNT). Bij aprepitant waren de odds op een complete respons in de vertraagde fase 2,4 keer groter in de aprepitantarm in vergelijking met de placeboarm (95% BI: 1,9-3,1). Het (absolute) risicoverschil is 20%; er moet dus bij 5 patiënten aprepitant worden toegevoegd aan de behandeling om één geval van emesis of noodmedicatie te voorkomen.

Ook in de acute fase (OR: 1,6; 95% BI: 1,1-2,1; $p=0,0045$) en beide fasen (OR: 1,6; 95% BI: 1,2-2,0; $p=0,0005$) werden statistisch significante verschillen in het voordeel van rolapitant boven placebo gevonden (tabel 1). Dit geldt ook voor aprepitant (acute fase: OR=2,2; 95% BI: 1,6-3,1; overall: OR=2,3; 95% BI: 1,8-2,9 overall). Op basis van subgroepanalyses bij rolapitant lijken de effecten in alle fasen te wijzen op een groter effect bij vrouwen dan bij mannen.

Kwaliteit van leven in de HEC-studies van rolapitant en aprepitant werd geoperationaliseerd door het percentage patiënten te rapporteren met een totaalscore op de FLIE-vragenlijst van > 108 punten. Hiervan werd aangenomen dat deze geen of minimale impact op de kwaliteit van leven hadden door CINV. Er werd een statistisch significant verschil gevonden in de proportie patiënten die geen of minimale impact op dagelijks leven hadden bij behandeling met rolapitant (73%) en controle (67%) ($p=0,03$). In de HEC-aprepitantstudie betrof dit 74% van de patiënten in de aprepitantarm en 64% in de placeboarm; verschil: 10% (95% BI 4,8-16,1).

Anthracycline + cyclofosfamide (AC)-HEC en matig emetogene chemotherapie – tabel 2

Inclusie

Voor **rolapitant** is één RCT beschikbaar met patiënten die behandeld werden met MEC of AC (zie tabel 1). De inclusie is vergelijkbaar met die van de HEC-studies, behalve dat in plaats van cisplatine verschillende (non-AC-)MEC- en AC-chemotherapeutica gepland waren (cyclofosfamide < 1500 mg/m², ifosfamide, anthracyclines, carboplatine, irinotecan en cytarabine > 1 g/m²).¹⁷

In één AC-studie met **aprepitant** (tabel 1) werden vrouwen met borstkanker geïncludeerd die een cyclofosfamide-bevattende behandeling gingen krijgen.¹⁵ Eén RCT met aprepitant includeerde patiënten die behandeld gingen worden met verschillende non-AC-MEC en AC-chemotherapeutica (oxaliplatine, carboplatine, irinotecan, cytarabine, anthracyclines en cyclofosfamide).¹⁶

Studieopzet

In de rolapitantstudie werden patiënten gerandomiseerd naar behandeling met rolapitant of placebo, toegevoegd aan dexamethason op dag 1 en granisetron op

dag 1-3. De uitkomstmaten zijn gelijk aan die zoals beschreven voor de HEC-1 en -2-studies.

In de twee dubbelblinde RCT's met aprepitant (AC en MEC/AC) werd in de aprepitant-arm op dag 1 1/m 3 aprepitant toegediend, met op dag 1 de 5-HT₃ antagonist ondansetron. Dexamethason werd eveneens op dag 1 gegeven. In de placebo-arm werd ondansetron op dag 1 t/m 3 gegeven, met dexamethason op dag 1. De richtlijn beveelt echter alleen op dag 1 een 5-HT₃-antagonist aan. Voor de behandeling werd in beide armen een adequaat dubbelblind/dubbeldummy design gehanteerd.

Patiëntkarakteristieken

In de rolapitantstudie was van de gehele studiepopulatie 20% man. 63% van de patiënten had borstkanker, 17% longkanker, 5% colorectalkanker, 4% ovariumkanker en 11% overig. De mediane Karnofsky-score was 90. 53% ontving een op AC-gebaseerd chemotherapieregime.

In de AC-studie met aprepitant (n=866) was de gemiddelde leeftijd 53 jaar. Er waren vrijwel uitsluitend vrouwen geïncludeerd. Iets meer dan 1% van de patiënten ontving cyclofosfamide niet in combinatie met een anthracycline. In de AC/MEC-studie met aprepitant waren 848 patiënten geïncludeerd. 77% was vrouw en de gemiddelde leeftijd was 57 jaar. De helft van de geïncludeerde patiënten had borstkanker, 20% had colonkanker en 12% had longkanker. Iets meer dan de helft van de patiënten ontving non-AC chemotherapie.

Resultaten (tabel 2)

De effecten van rolapitant bij met **AC** HEC behandelde patiënten zijn alleen beschikbaar als post hoc subgroepanalyse. Voor aprepitant is wel een studie beschikbaar met uitsluitend AC behandelde patiënten. Het effect van toevoeging van rolapitant aan de 5-HT₃-antagonist granisetron en dexamethason was statistisch significant verschillend in de vertraagde fase (risicoverschil: 7%; OR: 1,4) en *overall* fase (risicoverschil: 8%; OR: 1,4), maar niet in de acute fase. Kwaliteit van leven is niet beschreven voor de subgroep AC. De effecten bij aprepitant verschilden wel statistisch significant ten opzichte van placebo bij alle drie fasen. Voor aprepitant lijken de responsepercentages in zowel de experimentele als de controlearm enigszins lager te liggen dan bij gebruik van rolapitant maar lijkt de grootte van het effect bij de vertraagde en *overall* fase vergelijkbaar tussen de middelen te zijn.

Voor de met **MEC** behandelde patiënten zijn voor zowel rolapitant als aprepitant uitsluitend effecten bekend uit niet vooraf geplande subgroepanalyses. De proportie patiënten met een complete respons waren bij rolapitant en aprepitant min of meer vergelijkbaar. De relatieve en absolute effecten van aprepitant ten opzichte van placebo waren echter niet statistisch significant bij de vertraagde, acute en *overall* fase, terwijl dit bij rolapitant wel het geval was. Voor rolapitant was de het risicoverschil in de vertraagde fase 12% (95% BI: 5%-20%), wat neerkomt op een NNT van 9. Kwaliteit van leven is niet beschreven voor de subgroep MEC.

De proportie patiënten met geen of minimale impact van CINV op kwaliteit van leven bij de MEC/AC-studies van rolapitant en aprepitant verschilden statistisch significant bij rolapitant vs placebo (73% vs. 67%)¹⁸ en bij aprepitant vs placebo (65% vs. 56%).¹⁶

In een andere post hoc subgroepanalyse van de MEC-studie²⁵ werd de effectiviteit van rolapitant (n=192) versus placebo (n=209), beide toegevoegd aan de 5-HT₃-receptorantagonist granisetron en dexamethason, bij carboplatine-bevattende

chemotherapie beschreven. Voor de complete respons in de vertraagde (OR: 2,4; 95% BI: 1,5-3,9; risicoverschil: 17%; NNT=6) en in de *overall* fase (OR: 2,2; 95% BI: 1,4-3,5; risicoverschil: 16%; NNT=7), maar niet voor de acute fase, waren de verschillen ten opzichte van de placebobehandeling statistisch significant.

Tabel 1: Gunstige effecten van rolapitant (gepoolde analyse van 2 RCT's)^{17,22} vergeleken met aprepitant (gepoolde analyse van 2 RCT's)^{19-21,23} voor patiënten behandeld met **hoog emetogene chemotherapie**

	<i>rolapitant + 5-HT₃-RA + dex (n = 535)</i>	<i>placebo + 5-HT₃-RA + dex (n = 535)</i>	<i>OR (95% BI) RD (95% BI) p</i>	<i>aprepitant + 5-HT₃-RA + dex (n = 520)</i>	<i>placebo + 5-HT₃-RA + dex (n = 523)</i>	<i>OR (95% BI) RD (95% BI) p</i>
Complete respons (vertraagde fase)	71%	60%	1,6 (1,3-2,1) 11% (6%-17%) p=0,0001	72%	51%	2,4 (1,9-3,1) 20% (15%-26%) n.b.
Complete respons (acute fase)	84%	77%	1,6 (1,1-2,1) 7% (2%-12%) p=0,0045	86%	73%	2,2 (1,6-3,1) 13% (8%-18%) n.b.
Complete response (acuut+vertraagd)	69%	59%	1,6 (1,2-2,0) 10% (5%-16%) p=0,0005	68%	48%	2,3 (1,8-2,9) 20% (14%-26%) n.b.

Afkortingen: OR: odds ratio; RD: risicoverschil; n.b.: niet bekend; RA: receptor antagonist; dex: dexamethason; 5-HT: serotonine

Complete respons is gedefinieerd als geen emesis of noodmedicatie nodig. Acute fase: 0-24h na start toediening chemotherapie; vertraagde fase: 24-120 uur na start toediening chemotherapie; acuut + vertraagd (overall): 0-120 uur na start toediening chemotherapie

Tabel 2: Gunstige effecten van rolapitant vergeleken met aprepitant voor patiënten behandeld met **AC-bevattende hoog emetogene chemotherapie** en **matig emetogene chemotherapie**

AC-bevattende hoog emetogene chemotherapie^{15,18,22,24}						
	<i>rolapitant + 5-HT₃-RA + dex (n = 344)#</i>	<i>placebo + 5-HT₃-RA + dex (n = 359)#</i>	<i>OR (95% BI) RD (95% BI) p</i>	<i>aprepitant + 5-HT₃-RA + dex (n = 433)</i>	<i>placebo + 5-HT₃-RA + dex (n = 424)</i>	<i>OR (95% BI) RD (95% BI) p*</i>
Complete respons (vertraagde fase)	67%	60%	1,4 (1,0-1,9) 7% (0%-14%) p=0,047	55%	49%	1,3 (1,0-1,7) 6% (-1%-13%) p=0,064
Complete respons (acute fase)	77%	77%	1,0 (0,7-1,4) 0% (-6%-6%) p=0,966	76%	69%	1,4 (1,1-1,9) 7% (1%-13%) p=0,034
Complete response (acuut+vertraagd)	63%	55%	1,4 (1,0-1,9) 8% (1%-15%) p=0,033	51%	42%	1,4 (1,1-1,9) 9% (2%-16%) p=0,015
Matig emetogene chemotherapie (non-AC)^{11,16,18,22}						
	<i>rolapitant + 5-HT₃-RA + dex (n = 322)#</i>	<i>placebo + 5-HT₃-RA + dex (n = 307)#</i>	<i>OR (95% BI) RD (95% BI) p</i>	<i>aprepitant + 5-HT₃-RA + dex (n = 226)#</i>	<i>placebo + 5-HT₃-RA + dex (n = 203)#</i>	<i>OR (95% BI) RD (95% BI) p</i>
Complete respons (vertraagde fase)	76%	64%	1,8 (1,3-2,5) 12% (5%-20%) p=0,0008	76%	69%	1,4 (0,9-2,2) 7% (-1%-16%) n.s.
Complete respons (acute fase)	91%	84%	1,8 (1,1-2,9) 6% (1%-11%) p=0,0163	93%	88%	1,9 (1,0-3,7) 5% (0%-11%) n.s.
Complete response (acuut+vertraagd)	75%	61%	1,9 (1,3-2,6) 14% (6%-21%) p=0,0003	74%	66%	1,5 (1,0-2,3) 8% (0%-17%) n.s.

Afkortingen: OR: odds ratio; RD: risicoverschil; n.b.: niet bekend; RA: receptor antagonist; dex: dexamethason; 5-HT: serotonine; n.s.: niet significant

* p-waarde afkomstig uit regressieanalyse

post hoc subgroepanalyse

Complete respons is gedefinieerd als geen emesis of noodmedicatie nodig. Acute fase: 0-24h na start toediening chemotherapie; vertraagde fase: 24-120 uur na start toediening chemotherapie; acuut + vertraagd (overall): 0-120 uur na start toediening chemotherapie

Vanwege de inclusie van AC-chemotherapie zijn relatief veel vrouwen geïncludeerd in de studie met rolapitant (80%). Er is daarom geen uitspraak te doen of er bij MEC-chemotherapie ook sprake is van een mogelijk groter effect bij vrouwen dan bij mannen, zoals bij de HEC-studies het geval was.

Effect over meerdere cycli

Het effect van rolapitant over meerdere cycli chemotherapie is onderzocht op basis van een gepoolde dataset van de fase II en III-studies. In cyclus 2 t/m 6 werd een statistisch significant verschil gevonden in het voordeel van rolapitant ten opzichte van controle op uitkomst 'geen emesis'.²⁶ Een vergelijkbare uitkomst werd gevonden voor aprepitant bij HEC.²⁷

3.2.2 Discussie

Hoog emetogene chemotherapie

Bij patiënten behandeld met cisplatine (HEC) leidt toevoeging van rolapitant aan de 5-HT₃-antagonist granisetron en dexamethason tot statistisch significante en klinisch relevante effecten in termen van complete respons (niet braken en geen noodmedicatie) in de vertraagde fase (24-120 uur), acute fase (0-24 uur) en *overall* fase (0-120 uur). De studies met rolapitant hadden CR in de vertraagde fase als primaire uitkomstmaat terwijl voor aprepitant de *overall* fase primair onderzocht werd. Over de gehele linie genomen (HEC, MEC) zijn de effecten groter in de vertraagde en *overall* fasen dan in de acute fase. Dit is in lijn met de rol van de NK1-receptor die nadrukkelijker in verband wordt gebracht met misselijkheid en braken in de vertraagde fase, in tegenstelling tot de 5-HT₃-receptor die juist een rol lijkt te spelen bij misselijkheid en braken in de acute fase.²² Omdat een nadrukkelijker effect in de vertraagde fase ook uitwerkt in de beoordeling van de *overall* fase, leidt dat in deze beoordeling van de effectiviteit niet tot relevante interpretatiebeperkingen. Complete respons, zoals in de studies gedefinieerd, is een acceptabele uitkomstmaat volgens de geldende CHMP-richtlijn.¹⁴

Toevoeging van rolapitant bij (cisplatine-)HEC aan een behandeling met de 5-HT₃-receptorantagonist granisetron en dexamethason leidt tot een klinisch relevant effect in vergelijking tot toevoeging van placebo aan de behandeling. Omdat er uitsluitend een indirecte vergelijking mogelijk is van rolapitant met aprepitant is niet met grote mate van vertrouwen een conclusie te trekken over de relatieve effectiviteit van deze middelen. In de aprepitantstudie werd als 5-HT₃-receptorantagonist ondansetron gebruikt. In vergelijking met aprepitant lijken de effecten van rolapitant iets kleiner te zijn, met name doordat de controlearm in de aprepitantstudie lagere complete responsen haalt. Opvallend daarbij is dat de gemiddelde toegediende dosis cisplatine hoger is in de aprepitantstudie dan in de rolapitantstudie, maar het is onduidelijk in hoeverre dit van invloed is op de effectschattingen.

Voor de combinatie anthracycline-cyclofosfamide HEC is voor rolapitant uitsluitend een post hoc subgroepanalyse beschikbaar. In deze studie is in beide armen op dag 1-3 tevens een 5-HT₃-antagonist gegeven, in tegenstelling tot het richtlijnadvies waarbij uitsluitend op dag 1 een 5-HT₃-antagonist wordt aanbevolen. Het is onduidelijk in hoeverre dit de effecten heeft beïnvloedt. De puntschattingen van deze analyse wijzen op een klinisch relevant effect in de vertraagde fase en *overall* fase. Het effect lijkt echter kleiner dan bij chemotherapie met cisplatine. Ook voor aprepitant, waarbij wel een placebogecontroleerde RCT bij (uitsluitend) deze populatie is uitgevoerd, lijken de effecten kleiner te zijn dan bij de andere HEC-studies. De richtlijn vindt de effecten groot genoeg om toevoeging van de beschikbare NK-1-antagonisten aan de behandeling te adviseren als anti-emeticum

bij AC-chemotherapie.

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor rolapitant bij andere HECs dan cisplatine en AC-chemotherapie. Het is niet bekend of de effectiviteit extrapoleerbaar is. De richtlijn beveelt expliciet aan om ook een NK1-receptor antagonist in te zetten bij HECs. Ook heeft de EMA besloten marktregistratie voor rolapitant toe te kennen voor de gehele range aan HECs en niet beperkt tot cisplatine. Aprepitant is echter uitsluitend geregistreerd voor HEC met cisplatine. Omdat de richtlijn deze beperking niet aanbrengt wordt aprepitant in de praktijk mogelijk wel breder ingezet.

Hoewel jongere leeftijd (<45 jaar) een risicofactor is voor het optreden van misselijkheid en braken, is deze groep slechts beperkt geïnccludeerd (9% van de studiepopulatie).

Matig emetogene chemotherapie

Voor zowel rolapitant als aprepitant is de bewijslijst voor MEC beperkt, omdat deze uitsluitend gebaseerd is op een post hoc subgroepanalyse met een beperkt aantal patiënten (ongeveer de helft van de patiënten in de studie). Ten tijde van het opzetten van de studies werd AC chemotherapie nog als MEC beschouwd en deze patiënten zijn daarom in de studies meegenomen. Voor een vergelijking tussen deze middelen moeten dus feitelijk twee subgroepanalyses indirect met elkaar vergeleken moeten worden. Gezien bovenstaande zijn er geen aanwijzingen dat deze subgroep gerapporteerd is vanwege op toeval berustend gevonden effect. Hoewel de effecten met redelijke mate van onzekerheid zijn omgeven, laten de puntschattingen wel een consistent duidelijke lijn van een klinisch relevant effect zien. Hoewel de Nederlandse richtlijn (2014) geen plaats ziet voor toevoeging van een NK1-antagonist, geeft de ESMO-richtlijn (2016) enige ruimte in de interpretatie over bij welke MEC een NK1-antagonist dient te worden gegeven. De ESMO-richtlijn is hierover meest expliciet positief in het geval van carboplatine, maar stelt dat 'niet elke MEC voor een behandeling met een NK1-antagonist in aanmerking komt vanaf de eerste cyclus'. Dit impliceert dat in latere cycli een NK1-antagonist bij behandeling met MEC kan zijn aangewezen indien er op basis van de reactie tijdens cyclus 1 aanleiding voor was. Voor rolapitant is (op basis van een post hoc subgroepanalyse) inderdaad een relatief groot effect te zien bij deze patiëntengroep.²⁵ De MECs die in de studies van zowel rolapitant als aprepitant werden gebruikt zijn carboplatine, irinotecan, cyclofosfamide i.v. (<1,500 mg/m²) of cytarabine i.v. (>1 g/m²). Bij aprepitant was ook oxaliplatine toegestaan. Op basis van de uitkomsten lijkt er in ieder geval bij een deel van de MEC een relevant effect op te treden bij zowel rolapitant en aprepitant, waarbij er geen redenen zijn om aan te nemen dat dit effect in klinisch relevante mate verschilt tussen deze middelen.

3.2.3 Conclusie

De interpretatie van de evidentie wordt beperkt vanwege de noodzaak voor indirecte vergelijkingen, in sommige gevallen van post hoc subgroepen, en extrapolatie. Bij patiënten behandeld met hoog emetogene chemotherapie met cisplatine, de combinatie anthracycline-cyclofosfamide en matig emetogene chemotherapie lijken de effecten van rolapitant en aprepitant, toegevoegd aan een 5-HT₃-antagonist (granisetron resp. ondansetron bij rolapitant resp. aprepitant) en dexamethason, in grote lijnen overeenkomstig. Er is geen evidentie die een vergelijking tussen rolapitant en aprepitant mogelijk maakt bij andere hoog emetogene chemotherapeutica, of die aanwijzingen geeft over toevoeging van een NK1-antagonist aan de behandeling bij matig emetogene chemotherapie. Het lijkt echter onwaarschijnlijk dat de middelen bij de niet onderzochte patiënten in relevante mate van elkaar verschillen. Volgens de Europese richtlijn is er in ieder geval plek voor het toevoegen van een NK1-antagonist bij behandeling met

carboplatine (MEC) en laat ruimte over voor behandeling met een NK1-antagonist bij latere cycli.

3.3 Ongunstige effecten

3.3.1 Evidentie

Rolapitant en aprepitant zijn beide geassocieerd met het vaak optreden van hoofdpijn, constipatie en vermoeidheid. Voor aprepitant is aanvullend ook hik, verminderde eetlust, dyspepsie en verhoogd ALAT gemeld.^{10,11}

In de twee RCT's met rolapitant was er weinig tot geen verschil in ongunstige effecten tussen de twee armen. De incidentie ongunstige effecten was laag, alleen vermoeidheid kwam bij 11% van de patiënten voor in beide armen. 3,1% van de patiënten behandeld met rolapitant en 3,7% in de placeboarm staakten de behandeling als gevolg van ongunstige effecten in cyclus 1. In alle cycli samen genomen was dit 8,2% (rolapitant) vs 8,7% (controle).²²

Ernstige ongunstige effecten werden weinig gemeld. Waarschijnlijk waren deze het gevolg van de chemotherapie, zoals (febriële) neutropenie en alopecia. De CHMP concludeert dat de ongunstige effecten van rolapitant in lijn liggen met die van andere anti-emetica.²²

3.3.2 Discussie en conclusie

De bijwerkingen van rolapitant en aprepitant zijn relatief mild in termen van aard en incidentie. De incidentie, aard en ernst van de ongunstige effecten zijn beperkt en lijken niet relevant te verschillen tussen rolapitant en aprepitant.

3.4 Ervaring

Rolapitant is sinds 2017 geregistreerd, aprepitant sinds 2006 (tabel 3).

Tabel 3: Ervaring met rolapitant vergeleken met aprepitant

	<i>rolapitant</i>	<i>aprepitant</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X	
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X

3.4.1 Conclusie

De ervaring met rolapitant is beperkt, die met aprepitant ruim.

3.5 Toepasbaarheid

Contra-indicaties^{10,11}

Rolapitant: In combinatie met sint-janskruid.

Aprepitant: Gelijktijdige toediening met pimozone, terfenadine, astemizol of cisapride.

Specifieke groepen^{10,11}

Rolapitant en aprepitant mogen niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt,

tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling noodzakelijk maakt. Borstvoeding wordt niet aanbevolen tijdens behandeling met rolapitant of aprepitant.

Interacties^{10,11}

Rolapitant is een matige CYP2D6-remmer. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer rolapitant gecombineerd wordt met een geneesmiddel dat door CYP2D6 wordt gemetaboliseerd, vooral met geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte. Rolapitant is een remmer van BCRP (Breast-Cancer-Resistance Protein) en P-glycoproteïne (P-gp). Gelijktijdige toediening van rifampicine, een sterke enzyminductor, verlaagde de systemische blootstelling aan rolapitant en aan zijn actieve metaboliet significant.

Aprepitant is een substraat voor, matige remmer en inductor van CYP3A4 en een inductor van CYP2C9. CYP3A4 wordt tot vier dagen geremd bij gebruik van aprepitant. Aprepitant geeft ongeveer 1 week na behandeling een tijdelijke lichte inductie van CYP2C9, CYP3A4 en glucuronidering. Aprepitant kan de plasmaconcentratie van gelijktijdig toegediende werkzame stoffen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, verhogen. Een interactie met oraal toegediende chemotherapeutische geneesmiddelen die primair of gedeeltelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (bv. etoposide, vinorelbine) niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid wordt geadviseerd en aanvullende controle kan nodig zijn bij patiënten die geneesmiddelen toegediend krijgen die primair of gedeeltelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, zoals ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, di-ergotamine, ergotamine, fentanyl en kinidine. De gebruikelijke orale dosis dexamethason moeten bij gelijktijdige toediening met aprepitant met ongeveer 50% worden verminderd. *Waarschuwingen en voorzorgen^{10,11}*

Het effect van matige inductoren (bijv. efavirenz, rifabutine) is niet vastgesteld; daarom wordt het gebruik van rolapitant bij patiënten die al een matige inductor krijgen, niet aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden wanneer rolapitant gecombineerd wordt met een OATP1B3-substraat (bijv. statines, bosentan, fexofenadine).

Bij patiënten die chronisch met warfarine worden behandeld, moet de protrombinetijd (INR) tijdens behandeling en gedurende 14 dagen na toediening van aprepitant zorgvuldig worden gecontroleerd.

3.5.1 Discussie

De toepasbaarheid van aprepitant wordt beperkt door contra-indicaties en interacties samenhangend met interactie met CYP3A4. Rolapitant kent deze beperking in toepasbaarheid niet.

3.5.2 Conclusie

De toepasbaarheid van rolapitant is groter dan die van aprepitant.

3.6 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van rolapitant is weergegeven in tabel 4.^{10,11}

Tabel 4: Gebruiksgemak van rolapitant vergeleken met aprepitant

	<i>rolapitant</i>	<i>aprepitant</i>
Toedieningswijze	Oraal	Oraal
Toedieningsfrequentie	eenmalig	gedurende 3 dagen 1dd

3.6.1 Discussie

Per chemotherapiecycle geschiedt inname van aprepitant gedurende drie dagen (1dd), rolapitant wordt eenmalig gegeven. Dit verschil is te beperkt om te kunnen spreken van een relevant verschil in gebruiksgemak.

3.6.2 Conclusie

Het gebruiksgemak van rolapitant en aprepitant is gelijk.

3.7 Eindconclusie therapeutische waarde

Bij patiënten behandeld met hoog emetogene chemotherapie met cisplatine en de combinatie anthracycline-cyclofosfamide lijken de effecten van rolapitant en aprepitant, toegevoegd aan een 5-HT₃-antagonist en dexamethason, op basis van een indirecte vergelijking in grote lijnen overeenkomstig. Hoewel er geen evidentie is die een vergelijking tussen rolapitant en aprepitant mogelijk maakt bij andere hoog emetogene chemotherapeutica, lijkt het onwaarschijnlijk dat de middelen bij de niet onderzochte chemotherapieregimes in relevante mate van elkaar verschillen.

Ook voor matig emetogene chemotherapie lijken de effecten, weliswaar op grond van een post-hoc subgroepanalyse en indirecte vergelijking, van rolapitant en aprepitant in grote lijnen vergelijkbaar wanneer toegevoegd aan een 5-HT₃-antagonist en dexamethason. Voor matig emetogene chemotherapie is er volgens de Europese richtlijn in ieder geval plek voor het toevoegen van een NK1-antagonist bij behandeling met carboplatine, en de richtlijn laat ruimte over voor behandeling met een NK1-antagonist bij latere cycli. De Nederlandse richtlijn (2014) beschrijft geen plaats voor behandeling met een NK1-antagonist bij MEC. De effecten van rolapitant en aprepitant lijken echter in voldoende mate overeenkomstig te zijn om te kunnen concluderen dat er geen sprake is van een klinisch relevant verschil in effectiviteit bij MEC.

De ongunstige effecten van rolapitant en aprepitant zijn relatief mild in aard en incidentie en lijken niet in relevante mate te verschillen tussen de middelen.

Voor de preventie van misselijkheid en braken in verband met sterk en matig emetogene chemotherapie tegen kanker heeft rolapitant een gelijke therapeutische waarde als aprepitant.

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

Oud advies

Voor misselijkheid en braken tijdens chemotherapie wordt een nieuw, actueel advies opgesteld.

Een 5-HT₃-(serotonine)receptorantagonist is het standaardmiddel voor de behandeling van misselijkheid en braken tijdens matig tot hoog emetogene chemotherapie, in combinatie met dexamethason en eventueel een neurokinine-1-receptorantagonist. Bij weinig of nauwelijks emetogene chemotherapie komt metoclopramide in aanmerking.

Nieuw advies

Voor de behandeling van misselijkheid en braken tijdens hoog emetogene chemotherapie is bestaat de behandeling uit een 5-HT₃-(serotonine)receptorantagonist, een neurokinine-1-receptorantagonist en dexamethason. Bij matig emetogene chemotherapie bestaat de behandeling uit in ieder geval uit een 5-HT₃ receptorantagonist en dexamethason. Toevoeging van een neurokinine-1-receptorantagonist is niet standaard aanbevolen. Bij weinig of nauwelijks emetogene chemotherapie komt metoclopramide in aanmerking.

5 Literatuur

1. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. 2016. via www.farmacotherapeutischkompas.nl.
2. Warr D. Prognostic factors for chemotherapy induced nausea and vomiting. Eur J Pharmacol 2014;722:192-6.
3. IKNL. Richtlijn misselijkheid en braken. 2014. via <http://www.oncoline.nl/misselijkheid-en-braken>.
4. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 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:v119-v133.
5. Hilarius DL, Kloeg PH, Van der Wall IE. Misselijkheid en braken na chemotherapie in de dagelijkse praktijk: uitkomstenonderzoek in negen algemene ziekenhuizen. PW Wetenschappelijk Platform 2012;6:a1231.
6. Fernandez-Ortega P, Caloto MT, Chirveches E, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in clinical practice: impact on patients' quality of life. Support Care Cancer 2012;20:3141-8.
7. Haiderali A, Menditto L, Good M, et al. Impact on daily functioning and indirect/direct costs associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in a U.S. population. Support Care Cancer 2011;19:843-51.
8. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med 2008;358:2482-94.
9. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, et al. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. J Clin Oncol 2006;24:4472-8.
10. EMA. SPC rolapitant. 2017. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004196/WC500228742.pdf.
11. EMA. SPC aprepitant. 2017. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000527/WC500026537.pdf.
12. NVMO. Toevoeging van aprepitant aan 5HT3/dexamethason bij hoog emetogene chemotherapie. 2004. via <https://medischeoncologie.nl/res/download.html?id=5695&att=1>.
13. Zorginstituut Nederland. Netupitant/palonosetron (Akynzeo) bij emetogene chemotherapie. 2016. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2016/11/24/netupitant-palonosetron-akynzeo-bij-emetogene-chemotherapie>.

14. CHMP. Guideline on non-clinical and clinical development of medical products for the prevention of nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy. 2006. via http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500017746.
15. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2822-30.
16. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Support Care Cancer* 2010;18:423-31.
17. Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, 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;16:1079-89.
18. Schwartzberg LS, Modiano MR, Rapoport BL, 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;16:1071-8.
19. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:4112-9.
20. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003;97:3090-8.
21. Warr DG, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral NK(1) antagonist aprepitant for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: Pooled data from 2 randomised, double-blind, placebo controlled trials. *Eur J Cancer* 2005;41:1278-85.
22. EMA. EPAR rolapitant. 2017. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004196/WC500228744.pdf.
23. EMA. EPAR aprepitant. 2006. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000527/WC500026534.pdf.
24. EMA. EPAR aprepitant (variation). 2006. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000527/WC500026538.pdf.

25. Hesketh PJ, Schnadig ID, Schwartzberg LS, et al. Efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist rolapitant in preventing nausea and vomiting in patients receiving carboplatin-based chemotherapy. *Cancer* 2016;122:2418-25.
26. Rapoport B, Schwartzberg L, Chasen M, et al. Efficacy and safety of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over multiple cycles of moderately or highly emetogenic chemotherapy. *Eur J Cancer* 2016;57:23-30.
27. de WR, Herrstedt J, Rapoport B, et al. The oral NK(1) antagonist, aprepitant, given with standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting over multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy: a combined analysis of two randomised, placebo-controlled phase III clinical trials. *Eur J Cancer* 2004;40:403-10.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Rapaport, 2015 ¹⁷ (HEC-1 en HEC-2)	Multicenter, dubbelblinde placebogecontroleerde RCT Follow-up: 5 dagen	532 (HEC-1) 555 (HEC-2)	> 18 jaar, Karnofsky score \geq 60, verwachte levensverwachting > 4 maanden. Cisplatine-naïef die eerste cyclus cisplatine (\geq 60 mg/m ²) gaan krijgen.	Rolapitant 180 mg of placebo (1-2 uur voor chemotherapie) + granisetron (10 µg/kg i.v.) + dexamethason (20 mg oraal) 30 minuten voor chemotherapie Dexamethason (8 mg) 2dd op dag 2-4	<p>Primair:</p> <p>Complete response (geen emesis of noodmedicatie) in de vertraagde fase (24-120 uur) in eerste cyclus</p> <p>Secundair:</p> <p>Complete respons in acute fase of overall (acute en vertraagde fase, 0-24 resp. 0-120 uur)</p> <p>Geen significante misselijkheid (<25 mm VAS) in overall fase</p> <p>Tijd tot eerste emesis of misselijkheid</p> <p>Kwaliteit van leven (middels FLIE-vragenlijst)</p>

<p>Hesketh, 2003 (052) Poli Bigelli, 2003 (054)</p>	<p>Multicenter dubbelblinde placebogecontroleerde RCT</p>	<p>521 (052) 525 (054)</p>	<p>> 18 jaar met histologisch bevestigde solide tumor, Karnofsky score \geq 60. Cisplatine-naïef, die eerste cyclus cisplatine (\geq 70 mg/m²) gaan krijgen.</p>	<p><u>Aprepitant-arm:</u> <i>Dag 1</i> Aprepitant (120 mg oraal) + ondansetron (32 mg i.v.) + dexamethason (12 mg oraal) <i>Dag 2-3</i> Aprepitant (80 mg) + dexamethason (8 mg 1dd) <i>Dag 4</i> Dexamethason (8mg 1dd)</p> <p><u>Placeboarm</u> <i>Dag 1</i> Placebo + ondansetron (32 mg i.v.) + dexamethason (20 mg oraal) <i>Dag 2-4</i> Dexamethason (20 mg 2dd oraal)</p>	<p>Primair: Complete response (geen emesis of noodmedicatie) in zowel acute als vertraagde fase (<i>overall</i>) in eerste cyclus</p> <p>Secundair: - Kwaliteit van leven (FLIE-vragenlijst) - Geen emesis - Geen noodmedicatie - Geen misselijkheid (<25 mm VAS)</p>
<p>Schwartzberg, 2015¹⁸ Hesketh, 2016²⁵</p>	<p>Multicenter dubbelblinde placebogecontroleerde RCT</p>	<p>1332</p>	<p>> 18 jaar, Karnofsky score \geq 60, verwachte levensverwachting > 4 maanden. Patiënten gingen één van de volgende chemotherapieregimes ontvangen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cyclofosfamide < 1500 mg/m² - Doxorubicine, epirubicine, idarubicine, daunorubicine - Carboplatine - Ifosfamide - Irinotecan - Cytarabine (>1 g/m²) 	<p>Rolapitant 180 mg of placebo (1-2 uur voor chemotherapie) + granisetron (2 mg oraal) + dexamethason (20 mg oraal) 30 minuten voor chemotherapie</p> <p>Granisetron (2 mg oraal) op dag 2-3</p>	<p>Primair: Complete response (geen emesis of noodmedicatie) in de vertraagde fase (24-120 uur) in eerste cyclus</p> <p>Secundair: - Complete respons in acute fase of overall (acute en vertraagde fase, 0-24 resp. 0-120 uur) - Geen significante misselijkheid (<25 mm VAS) in overall fase - Tijd tot eerste emesis of misselijkheid - Kwaliteit van leven (middels FLIE-vragenlijst)</p>

Warr, 2005 ¹⁵	Multicenter dubbelblinde dubbeldummy placebogecontroleerde RCT	857	Patiënten > 18 jaar met borstkanker, Karnofsky score \geq 60, verwachte levensverwachting > 4 maanden, die behandeld gingen worden met een cyclofosfamide-bevattend chemotherapieregime	<p><i>Dag 1</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aprepitant 125 mg oraal of placebo (1 uur voor start chemotherapie) - ondansetron 8 mg (60-30 minuten voor start chemotherapie en 8 mg 8 uur na eerste dosis) - 12 mg dexamethason (30 minuten voor start chemotherapie; 20 mg in controlearm) <p><i>Dag 2</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 80 mg aprepitant of placebo - 8 mg ondansetron (controlegroep) of placebo (aprepitantarm) <p><i>Dag 3</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 80 mg aprepitant of placebo - 8 mg ondansetron (controlegroep) of placebo (aprepitantarm) 	<p>Primair: Complete response (geen emesis of noodmedicatie) in zowel acute als vertraagde fase (<i>overall</i>) in eerste cyclus</p> <p>Secundair:</p>
Rapoport, 2010 ¹⁶	Multicenter, dubbelblinde placebo- gecontroleerde RCT	848	Patiënten > 18 jaar, Karnofsky score \geq 60, verwachte levensverwachting > 4 maanden, behandeld met MEC (AC en non- AC)	<p><i>Dag 1</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aprepitant 125 mg oraal of placebo (1 uur voor start chemotherapie) - ondansetron 8 mg (60-30 minuten voor start chemotherapie en 8 mg 8 uur na eerste dosis) - 12 mg dexamethason (30 minuten voor start chemotherapie; 20 mg in controlearm) <p><i>Dag 2</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 80 mg aprepitant of placebo - 8 mg ondansetron (controlegroep) of placebo (aprepitantarm) <p><i>Dag 3</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 80 mg aprepitant of placebo - 8 mg ondansetron (controlegroep) of placebo (aprepitantarm) 	<p>Primair: geen emesis in zowel acute als vertraagde fase (<i>overall</i>) in eerste cyclus</p> <p>Secundair: Complete response (geen emesis of noodmedicatie) in zowel acute als vertraagde fase (<i>overall</i>) in eerste cyclus</p>

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Rapoport. 2015	Fase 2 studie
Ito, 2013	Kleine studie (n=134)
Yahata, 2016	Japanse populatie

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ¹⁰	2017	Samenvatting van de productkenmerken rolapitant
EMA ²²	2017	European Public Assessment Report (EPAR) rolapitant
EMA ¹¹	2017	Samenvatting van de productkenmerken aprepitant
EMA ²³	2006	European Public Assessment Report (EPAR) aprepitant
EMA ²⁴	2007	European Public Assessment Report Variation (EPAR) aprepitant
IKNL ³	2014	Richtlijn misselijkheid en braken
MASCC/ESMO ⁴	2016	2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients
NVMO ¹²	2004	Toevoeging van aprepitant aan 5HT3/dexamethason bij hoog emetogene chemotherapie