

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Rolapitant (Varuby<sup>®</sup>)*

TESARO Bio Germany GmbH

## **Modul 4A**

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

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.05.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>13</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	14
4.2 Methodik .....	33
4.2.1 Fragestellung .....	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	33
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	37
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen .....	50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	51
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	53
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	56
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	56
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	56
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	56
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	58
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	59
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	61
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	61
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	73
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	75
4.3.1.3.1 Mortalität – RCT .....	75
4.3.1.3.2 Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase – RCT .....	81
4.3.1.3.3 Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase – RCT .....	87

4.3.1.3.4	Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase – RCT.....	95
4.3.1.3.5	Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation – RCT.....	99
4.3.1.3.6	Keine Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase – RCT.....	110
4.3.1.3.7	Vollständiger Schutz in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase – RCT.....	118
4.3.1.3.8	Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen – RCT.....	122
4.3.1.3.9	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	128
4.3.1.3.10	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT.....	142
4.3.1.3.11	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – RCT...	151
4.3.1.3.12	Subgruppenanalysen – RCT.....	155
4.3.1.3.13	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	213
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	226
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	226
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	226
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	226
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	227
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	227
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	230
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	230
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	230
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	230
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	231
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	231
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	232
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	233
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	233
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	233
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	233
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	233
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	234
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	234
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	235
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	235
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	235
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	249
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	249
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	249

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	249
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	250
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	250
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	251
4.7	Referenzliste.....	252
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>254</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>257</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>259</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>260</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>264</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>278</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des (Zusatz-)Nutzens .....	16
Tabelle 4-2: Positive und negative Effekte zur Bewertung des Zusatznutzens .....	31
Tabelle 4-3: Übersicht der Einschlusskriterien der berücksichtigten Studien .....	35
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	62
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT TS-P04834 (Carboplatin-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	64
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT TS-P04834 (MEC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	75
Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Mortalität“ .....	77
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität“ in RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-16: Ergebnisse für „Mortalität“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ .....	81
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ in RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	82
Tabelle 4-19: Ergebnisse für „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85

Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ .....	87
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ in RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Kein Erbrechen in Zyklus 2 – 6“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ .....	95
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ in RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ .....	99
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ in RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Erbrechen“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Keine Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“.....	110
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Keine Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ in RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Keine Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Keine Übelkeit in Zyklus 2 – 6“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Vollständiger Schutz in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ .....	118
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Vollständiger Schutz in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ in RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	119

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Vollständiger Schutz in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ .....	122
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ in RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen (einzelne Domänen)“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ .....	128
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	128
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	130
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad $\geq 3$ “ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	132
Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Ergänzende Erklärung eingefügt“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ .....	142
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	144
Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	146
Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ .....	151
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ in RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ....	152
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	153
Tabelle 4-56: Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie TS-P04834.....	158
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mortalität“ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	170
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	175
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	177
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	183
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Keine Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	185
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Vollständiger Schutz in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE“ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	197
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad $\geq 3$ “ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	201
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ....	206
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	208
Tabelle 4-69: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie TS-P04834 .....	213
Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	227
Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	227
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	228
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	228
Tabelle 4-74: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	229
Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	231
Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	231

Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	232
Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	234
Tabelle 4-79: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des (Zusatz-)Nutzens .....	237
Tabelle 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	249
Tabelle 4-81: Liste der eingeschlossenen Studien .....	251
Tabelle 4-82 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TS-P04834.....	265
Tabelle 4-83 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TS-P04834 .....	279

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der Medikamentengabe in der Studie TS-P04834 (AC-Population) .....	71
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ in der Carboplatin-Population .....	102
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ in der MEC-Population .....	103
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen“ in der Carboplatin-Population .....	105
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen“ in der MEC-Population .....	106
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ in der Carboplatin-Population .....	108
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ in der MEC-Population .....	109
Abbildung 4-8: Flow-Chart der Studie TS-P04834 .....	277

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-HT <sub>3</sub> -RA	5-HT <sub>3</sub> -Rezeptorantagonist
A	Ausschlusskriterien
AC	Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	absolute Risikoreduktion
ASA	Asien und Südafrika
AST	Aspartate-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CINV	Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CRO	Contract Research Organization (Auftragsforschungsinstitut)
CSA	Central and South America (Zentral- und Südamerika)
CTC	Common Toxicity Criteria (allgemeine Toxizitätskriterien)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
E	Einschlusskriterien
eCRF	elektronische Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europa
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FLIE	Functional Living Index – Emesis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HEC	Highly Emetogenic Chemotherapy (hoch emetogene Chemotherapie)
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ITT	Intention to treat
IWRS	Interaktives Web-Response-System
KI	Konfidenzintervall
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
Max	Maximum
MEC	Moderately Emetogenic Chemotherapy (moderat emetogene Chemotherapie)
Min	Minimum
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Anzahl der Patienten in der Analyse
n. b.	nicht berechenbar
n. z.	nicht zutreffend
NA	Nordamerika
NK-1-RA	Neurokinin-1-Rezeptorantagonist
OR	Odds Ratio
PO	Per os (über den Mund, peroral)
PP	Per Protocol
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (obere Normwertgrenze)
VAS	visuelle Analogskala

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

### Fragestellung

Rolapitant (Varuby®) ist zugelassen zur Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch oder mäßig (nachfolgend gemäß der deutschen S3-Leitlinie bezeichnet als „moderat“) emetogenen antineoplastischen Chemotherapie bei Erwachsenen. Rolapitant wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie gegeben [1]. Das vorliegende Modul 4A belegt und beschreibt den medizinischen Zusatznutzen von Rolapitant bei Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie (Moderately Emetogenic Chemotherapy, MEC). Daraus resultiert die folgende Fragestellung:

Ist für Rolapitant in Kombinationstherapie bei Patienten mit MEC auf Grundlage der Daten aus randomisierten kontrollierten Studien im Vergleich zu einer Therapie mit Granisetron und Dexamethason bezüglich patientenrelevanter Endpunkte – Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit – ein Zusatznutzen gegeben?

### Datenquellen

Die dargestellte Evidenz für den Zusatznutzen von Rolapitant beruht auf der Phase-III-Studie TS-P04834.

Die Studie TS-P04834 wurde so konzipiert, dass ca. 50 % der Patienten Anthracycline in Kombination mit Cyclophosphamid (AC) erhielten. Der Sponsor führte periodisch blinde Bewertungen der AC-Verteilung bei den Patienten durch, die im Verlauf der Studie eingeschlossen wurden, um eine Bewertung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen in einer breiten Population mit moderat emetogener Chemotherapie (Moderately Emetogenic Chemotherapy, MEC) zu zeigen. Zum Zeitpunkt der Studienplanung galt AC als Goldstandard der MEC und stellte eine hoch potente MEC-Therapie dar.

Die aktuellen Leitlinien von MASCC/ESMO und die deutsche S3-Leitlinie aus dem Jahr 2016 stufen die AC-Therapie inzwischen jedoch als hoch emetogen ein [2; 3]. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Die AC-Population wird entsprechend als hoch emetogen eingestuft und im separaten Modul 4B dargestellt. Im vorliegenden Modul 4A werden die weiteren Populationen dieser Studie (Patienten, die eine MEC in Form einer Chemotherapie mit Carboplatin  $AUC \geq 4$  erhalten (= Carboplatin-Population), sowie Patienten, die eine andere MEC als eine Chemotherapie mit Carboplatin  $AUC \geq 4$  erhalten (= MEC-Population)) dargestellt.

Die Studie TS-P04834 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie zu Rolapitant. Untersucht wurden Patienten mit MEC. Die Studie ließ sich auch im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche in Studienregistern identifizieren. Als Datenquelle für die Ableitung des Zusatznutzens wurden post hoc Datenanalysen der beiden Populationen „Patienten, die eine MEC in Form einer

Chemotherapie mit Carboplatin  $AUC \geq 4$  erhalten“ sowie „Patienten, die eine andere MEC als eine Chemotherapie mit Carboplatin  $AUC \geq 4$  erhalten“ herangezogen.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Die Einschlusskriterien der berücksichtigten Studien orientieren sich an der Zulassung von Rolapitant. Diese sind in Tabelle 4-3 aufgeführt. Alle Studien, die den Einschlusskriterien genügen, wurden als relevant betrachtet.

### **Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) beschrieben [4; 5]. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch extrahiert und bewertet.

Die Verzerrungsaspekte auf Studienebene umfassen für randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung des Patienten sowie des Prüfarztes, die ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte. Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene betreffen die Verblindung der Endpunkterheber/Endpunktbeurteiler, Umsetzung des Intention-to-treat-(ITT)-Prinzips, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der VerfO des G-BA entspricht die randomisierte Studie TS-P04834 der Evidenzstufe Ib [5]. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft. Für die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte ist eine relevante Verzerrung ebenfalls unwahrscheinlich.

Die eingeschlossene RCT TS-P04834 wurde anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements (2010) methodisch charakterisiert. Die Kriterien zur Beurteilung wurden entsprechend der Vorgaben im Anhang 4-F umfassend dargestellt.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Es wurden Daten zu den vier Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erfasst. Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Tabelle 4-1.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-1: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des (Zusatz-)Nutzens

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
<b>Mortalität</b>				
Carboplatin- Population	Mortalität	Zyklus 1	6 (3,1) vs. 3 (1,4) p = 0,322 OR 2,2 [0,5; 8,9] RR 2,2 [0,5; 8,5] ARR 1,7 [-1,3; 4,6]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	8 (4,1) vs. 6 (2,9) p = 0,590 OR 1,5 [0,5; 4,3] RR 1,4 [0,5; 4,1] ARR 1,3 [-2,3; 4,9]	Kein Zusatznutzen
MEC-Population	Mortalität	Zyklus 1	2 (1,5) vs. 0 p = 0,506 OR n. b. RR n. b. ARR 1,5 [-0,6; 3,7]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	2 (1,5) vs. 1 (1,0) p = 1,000 OR 1,5 [0,1; 17,3] RR 1,5 [0,1; 16,7] ARR 0,5 [-2,3; 3,4]	Kein Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
<b>Morbidität</b>				
Carboplatin- Population	Rate des vollständigen Ansprechens	Akute Phase	176 (91,7) vs. 184 (88,0) p = 0,231 OR 1,5 [0,8; 2,9] RR 1,0 [1,0; 1,1] ARR 3,6 [-2,3; 9,5]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte Phase	158 (82,3) vs. 137 (65,6) p < 0,001 OR 2,4 [1,5; 3,9] RR 1,3 [1,1; 1,4] ARR 16,7 [8,3; 25,1]	
		Gesamte Phase	154 (80,2) vs. 135 (64,6) p < 0,001 OR 2,2 [1,4; 3,5] RR 1,2 [1,1; 1,4] ARR 15,6 [7,0; 24,2]	
MEC-Population	Rate des vollständigen Ansprechens	Akute Phase	116 (89,2) vs. 75 (76,5) p = 0,010 OR 2,5 [1,2; 5,2] RR 1,2 [1,0; 1,3] ARR 12,7 [2,8; 22,6]	Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
		Verzögerte Phase	87 (66,9) vs. 59 (60,2) p = 0,296 OR 1,3 [0,8; 2,3]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
			RR 1,1 [0,9; 1,4] ARR 6,7 [-5,9; 19,3]	
		Gesamte Phase	87 (66,9) vs. 53 (54,1) p = 0,049 OR 1,7 [1,0; 2,9] RR 1,2 [1,0; 1,5] ARR 12,8 [0,1; 25,6]	
Carboplatin- Population	Kein Erbrechen	Akute Phase	179 (93,2) vs. 193 (92,3) p = 0,733 OR 1,1 [0,5; 2,4] RR 1,0 [1,0; 1,1] ARR 0,9 [-4,2; 5,9]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte Phase	169 (88,0) vs. 156 (74,6) p < 0,001 OR 2,5 [1,5; 4,3] RR 1,2 [1,1; 1,3] ARR 13,4 [5,9; 20,9]	
		Gesamte Phase	168 (87,5) vs. 154 (73,7) p < 0,001 OR 2,5 [1,5; 4,2] RR 1,2 [1,1; 1,3] ARR 13,8 [6,2; 21,4]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
MEC-Population	Kein Erbrechen	Akute Phase	120 (92,3) vs. 83 (84,7) p = 0,069 OR 2,2 [0,9; 5,1] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 7,6 [-0,9; 16,1]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
		Verzögerte Phase	105 (80,8) vs. 69 (70,4) p = 0,069 OR 1,8 [1,0; 3,3] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 10,4 [-0,9; 21,7]	
		Gesamte Phase	105 (80,8) vs. 65 (66,3) p = 0,013 OR 2,1 [1,2; 3,9] RR 1,2 [1,0; 1,4] ARR 14,4 [2,9; 26,0]	
Carboplatin- Population	Keine bedeutende Übelkeit	Akute Phase	174 (90,6) vs. 191 (91,4) p = 0,790 OR 0,9 [0,5; 1,8] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR -0,8 [-6,4; 4,8]	Kein Zusatznutzen
		Verzögerte Phase	158 (82,3) vs. 155 (74,2) p = 0,050 OR 1,6 [1,0; 2,6] RR 1,1 [1,0; 1,2]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
			ARR 8,1 [0,1; 16,2]	
		Gesamte Phase	155 (80,7) vs. 152 (72,7) p = 0,059 OR 1,6 [1,0; 2,5] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 8,0 [-0,2; 16,2]	
MEC-Population	Keine bedeutende Übelkeit	Akute Phase	112 (86,2) vs. 87 (88,8) p = 0,557 OR 0,8 [0,4; 1,8] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR -2,6 [-11; 6,0]	Kein Zusatznutzen
		Verzögerte Phase	97 (74,6) vs. 70 (71,4) p = 0,591 OR 1,2 [0,7; 2,1] RR 1,0 [0,9; 1,2] ARR 3,2 [-8,5; 14,8]	
		Gesamte Phase	96 (73,8) vs. 67 (68,4) p = 0,365 OR 1,3 [0,7; 2,3] RR 1,1 [0,9; 1,3] ARR 5,5 [-6,4; 17,4]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Dimension Population</b>	<b>Endpunkt</b>	<b>Zeitpunkt</b>	<b>Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%)</b> <b>p-Wert</b> <b>Effektschätzer [95 %-KI]</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens</b>
Carboplatin- Population	Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	Gesamte Phase	30 (15,6) vs. 62 (29,7) p < 0,001 HR 0,488 [0,316; 0,755]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
MEC-Population	Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	Gesamte Phase	36 (27,7) vs. 44 (44,9) p = 0,008 HR 0,554 [0,357; 0,861]	Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Carboplatin- Population	Keine Übelkeit	Akute Phase	155 (80,7) vs. 161 (77,0) p = 0,366 OR 1,2 [0,8; 2,0] RR 1,0 [0,9; 1,2] ARR 3,7 [-4,3; 11,7]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
		Verzögerte Phase	123 (64,1) vs. 112 (53,6) p = 0,034 OR 1,5 [1,0; 2,3] RR 1,2 [1,0; 1,4] ARR 10,5 [0,9; 20,1]	
		Gesamte Phase	120 (62,5) vs. 107 (51,2) p = 0,023 OR 1,6 [1,1; 2,4] RR 1,2 [1,0; 1,4] ARR 11,3 [1,7; 20,9]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
MEC-Population	Keine Übelkeit	Akute Phase	89 (68,5) vs. 65 (66,3) p = 0,734 OR 1,1 [0,6; 1,9] RR 1,0 [0,9; 1,2] ARR 2,1 [-10; 14,4]	Kein Zusatznutzen
		Verzögerte Phase	69 (53,1) vs. 40 (44,9) p = 0,222 OR 1,4 [0,8; 2,4] RR 1,2 [0,9; 1,6] ARR 8,2 [-4,9; 21,2]	
		Gesamte Phase	63 (48,5) vs. 43 (43,9) p = 0,493 OR 1,2 [0,7; 2,0] RR 1,1 [0,8; 1,5] ARR 4,6 [-8,5; 17,6]	
Carboplatin- Population	Vollständiger Schutz	Akute Phase	170 (88,5) vs. 179 (85,6) p = 0,389 OR 1,3 [0,7; 2,3] RR 1,0 [1,0; 1,1] ARR 2,9 [-3,7; 9,4]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
		Verzögerte Phase	146 (76,0) vs. 127 (60,8) p = 0,001 OR 2,0 [1,3; 3,2] RR 1,3 [1,1; 1,4]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
			ARR 15,3 [6,3; 24,2]	
		Gesamte Phase	142 (74,0) vs. 124 (59,3) p = 0,002 OR 1,9 [1,3; 3,0] RR 1,2 [1,1; 1,4] ARR 14,6 [5,5; 23,7]	
MEC-Population	Vollständiger Schutz	Akute Phase	109 (83,8) vs. 73 (74,5) p = 0,082 OR 1,8 [0,9; 3,4] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 9,4 [-1,3; 20,1]	Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
		Verzögerte Phase	86 (66,2) vs. 56 (57,1) p = 0,166 OR 1,5 [0,9; 2,5] RR 1,2 [0,9; 1,4] ARR 9,0 [-3,7; 21,7]	
		Gesamte Phase	85 (65,4) vs. 49 (50,0) p = 0,020 OR 1,9 [1,1; 3,2] RR 1,3 [1,0; 1,7] ARR 15,4 [2,5; 28,2]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
<b>Lebensqualität</b>				
Carboplatin- Population	Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE- Fragebogen	Gesamte Phase	155 (86,1) vs. 152 (80,4) p = 0,145 OR 1,5 [0,9; 2,6] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 5,7 [-1,9; 13,3]	Kein Zusatznutzen
MEC-Population	Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE- Fragebogen	Gesamte Phase	90 (81,1) vs. 62 (68,1) p = 0,034 OR 2,0 [1,0; 3,8] RR 1,2 [1,0; 1,4] ARR 12,9 [0,9; 25,0]	Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<b>Sicherheit</b>				
Carboplatin- Population	Unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	120 (61,9) vs. 133 (63,3) p = 0,837 OR 0,9 [0,6; 1,4] RR 1,0 [0,8; 1,1] ARR -1,5 [-10,9; 8,0]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	151 (77,8) vs. 168 (80,0) p = 0,626 OR 0,9 [0,5; 1,4] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR -2,2 [-10,1; 5,8]	Kein Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
MEC-Population	Unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	85 (65,4) vs. 69 (69,0) p = 0,575 OR 0,8 [0,5; 1,5] RR 0,9 [0,8; 1,1] ARR -3,6 [-15,8; 8,6]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	107 (82,3) vs. 87 (87,0) p = 0,365 OR 0,7 [0,3; 1,5] RR 0,9 [0,8; 1,1] ARR -4,7 [-14,0; 4,6]	Kein Zusatznutzen
Carboplatin- Population	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	16 (8,2) vs. 25 (11,9) p = 0,251 OR 0,7 [0,3; 1,3] RR 0,7 [0,4; 1,3] ARR -3,7 [-9,5; 2,2]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	27 (13,9) vs. 50 (23,8) p = 0,016 OR 0,5 [0,3; 0,9] RR 0,6 [0,4; 0,9] ARR -9,9 [-17,4; -2,3]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dimension Population	Endpunkt	Zeitpunkt	Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
MEC-Population	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	12 (9,2) vs. 6 (6,0) p = 0,461 OR 1,6 [0,6; 4,4] RR 1,5 [0,6; 4,0] ARR 3,2 [-3,6; 10,0]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	22 (16,9) vs. 15 (15,0) p = 0,721 OR 1,2 [0,6; 2,4] RR 1,1 [0,6; 2,1] ARR 1,9 [-7,6; 11,4]	Kein Zusatznutzen
Carboplatin- Population	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Zyklus 1	7 (3,6) vs. 11 (5,2) p = 0,477 OR 0,7 [0,3; 1,8] RR 0,7 [0,3; 1,7] ARR -1,6 [-5,6; 2,4]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	11 (5,7) vs. 21 (10,0) p = 0,140 OR 0,5 [0,3; 1,2] RR 0,6 [0,3; 1,1] ARR -4,3 [-9,5; 0,9]	Kein Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Dimension Population</b>	<b>Endpunkt</b>	<b>Zeitpunkt</b>	<b>Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%)</b> <b>p-Wert</b> <b>Effektschätzer [95 %-KI]</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens</b>
MEC-Population	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Zyklus 1	5 (3,8) vs. 1 (1,0) p = 0,237 OR 4,0 [0,5; 32,4] RR 3,8 [0,5; 32,4] ARR 2,8 [-1,0; 6,7]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	12 (9,2) vs. 4 (4,0) p = 0,190 OR 2,4 [0,8; 7,8] RR 2,3 [0,8; 6,9] ARR 5,2 [-1,1; 11,5]	Kein Zusatznutzen
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; MEC = moderat emetogene Chemotherapie; n. b. = nicht berechenbar; HR = Hazard Ratio; FLIE = Functional Living Index – Emesis				

## **Zusammenfassung der Ergebnisse für die Dimension „Mortalität“**

Sowohl in der Carboplatin-Population als auch in der MEC-Population traten über alle Zyklen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf.

## **Zusammenfassung der Ergebnisse für die Dimension „Morbidität“**

### **Rate des vollständigen Ansprechens**

Der Endpunkt „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ wurde definiert als kein Erbrechen und kein Einsatz von Notfallmedikation innerhalb von 0 bis  $\leq 24$  Stunden, von  $> 24$  bis  $\leq 120$  Stunden sowie von 0 bis 120 Stunden nach Beginn einer MEC.

#### *Carboplatin-Population*

Für Patienten in der akuten Phase zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten in der verzögerten und der gesamten Phase traten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 1,3 (95 %-KI 1,1 – 1,4;  $p < 0,001$ ) bzw. 1,2 (95 %-KI 1,1 – 1,4;  $p < 0,001$ ).

#### *MEC-Population*

In der MEC-Population der Studie TS-P04834 zeigten sich für die Patienten in der akuten und der gesamten Phase statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,3;  $p = 0,010$ ) bzw. 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,5;  $p = 0,049$ ). In der verzögerten Phase war ein positiver Effekt von Rolapitant zu beobachten, statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht.

### **Kein Erbrechen**

Erbrechen wurde definiert als einmaliges oder mehrfaches Übergeben (Ausstoß von Mageninhalt durch den Mund) oder Würgereiz (Versuch, sich zu übergeben, aber ohne Ausstoß von Mageninhalt).

#### *Carboplatin-Population*

In der akuten Phase trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Für die Patienten in der verzögerten und der gesamten Phase zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI 1,1 – 1,3;  $p < 0,001$ ) bzw. 1,2 (95 %-KI 1,1 – 1,3;  $p < 0,001$ ).

### *MEC-Population*

In der akuten und der verzögerten Phase wurde eine numerische Überlegenheit der Verum-Gruppe aber ohne statistische Signifikanz beobachtet. Statistisch signifikant war der Unterschied zwischen den Patienten in der gesamten Phase. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,4;  $p = 0,013$ ).

### **Keine bedeutende Übelkeit**

Der Endpunkt „Keine bedeutende Übelkeit“ wurde mit Hilfe einer visuellen Analogskala (Visual Analog Scale, VAS) gemessen: Auf einer Skala von 0 bis 100 mm muss der Patient seiner innerhalb der letzten 24 Stunden empfundenen Übelkeit eine Zahl von 0 bis 10 zuordnen, wobei „0“ keiner Übelkeit entspricht und „10“ der schlimmstmöglichen Übelkeit. Keine bedeutende Übelkeit liegt vor, wenn sich der angegebene Wert auf der Skala zwischen  $\geq 5$  mm und  $< 25$  mm befindet.

Sowohl in der Carboplatin-Population als auch in der MEC-Population trat über alle Phasen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf.

### **Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation**

Hierbei wird die Zeit festgehalten, die vergeht, bis bei einem Patienten nach Beginn der Chemotherapie erstmals Erbrechen auftritt oder erstmals Notfallmedikation eingesetzt werden muss.

In beiden Populationen trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das Hazard Ratio betrug für die Carboplatin-Population 0,488 (95 %-KI: 0,316 – 0,755;  $p < 0,001$ ) bzw. für die MEC-Population 0,554 (95 %-KI: 0,357 – 0,861;  $p = 0,008$ ).

### **Keine Übelkeit**

Der Endpunkt „Keine Übelkeit“ wurde ebenfalls mit Hilfe einer VAS gemessen und als Wert von  $< 5$  mm auf dieser Skala definiert.

### *Carboplatin-Population*

In der akuten Phase zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der verzögerten und der gesamten Phase wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe verzeichnet. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,4;  $p = 0,034$ ) bzw. 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,4;  $p = 0,023$ ).

### *MEC-Population*

In allen drei Phasen (akut, verzögert und gesamt) trat kein statistisch signifikanter Unterschied auf.

### **Vollständiger Schutz**

Vollständiger Schutz wurde definiert als kein Erbrechen, kein Einsatz von Notfallmedikation und Übelkeit max. VAS < 25 mm innerhalb von 0 bis  $\leq$  24 Stunden, von > 24 bis  $\leq$  120 Stunden sowie von 0 bis 120 Stunden nach Beginn einer MEC.

#### *Carboplatin-Population*

In der akuten Phase wurde kein statistisch signifikanter Unterschied verzeichnet. In der verzögerten und der gesamten Phase zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,3 (95 %-KI: 1,1 – 1,4;  $p = 0,001$ ) bzw. 1,2 (95 %-KI: 1,1 – 1,4;  $p = 0,002$ ).

#### *MEC-Population*

In der akuten und der verzögerten Phase wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet. In der gesamten Phase wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe verzeichnet. Das relative Risiko lag bei 1,3 (95 %-KI: 1,0 – 1,7;  $p = 0,020$ ).

### **Zusammenfassung der Ergebnisse für die Dimension „Lebensqualität“**

#### **Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen**

Der FLIE-Fragebogen ist ein validiertes Selbstbewertungsmessinstrument und besteht aus 9 Fragen bezüglich Übelkeit und 9 Fragen bezüglich Erbrechen. Die Antworten zu den Fragen werden auf einer VAS markiert, die von 0 bis 7 Punkte reicht. Je höher der angegebene Wert, desto weniger fühlt sich der Patient in den Aktivitäten des täglichen Lebens durch die Übelkeit bzw. das Erbrechen eingeschränkt. Der Score für die jeweilige Domäne – Übelkeit bzw. Erbrechen – wird berechnet, indem die einzelnen Punkte innerhalb jeder Domäne summiert werden. Die Summe der Scores beider Domänen bildet den Gesamtscore. Das Ziel des FLIE-Fragebogens wird erreicht, wenn im Mittel ein Score von > 6 Punkten auf der VAS bei den einzelnen Fragen (entsprechend > 108 Punkte beim Gesamtscore) erzielt wird. Es wurde die Version des FLIE verwendet, welche einen Zeitraum von 5 Tagen abdeckt.

#### *Carboplatin-Population*

In der Carboplatin-Population war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen.

#### *MEC-Population*

In der MEC-Population trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,4;  $p = 0,034$ ).

## Zusammenfassung der Ergebnisse für die Dimension „Sicherheit“

### Unerwünschte Ereignisse

In beiden Populationen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen verzeichnet.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

#### *Carboplatin-Population*

Nach dem ersten Zyklus trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Über alle Zyklen wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe beobachtet. Das relative Risiko betrug 0,6 (95 %-KI: 0,4 – 0,9;  $p = 0,016$ ).

#### *MEC-Population*

Sowohl nach Zyklus 1 als auch über alle Zyklen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

### Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Es wurden in beiden Populationen und über alle Zyklen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

## Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-2 stellt die Zusammenfassung der Ableitung des Zusatznutzens von Rolapitant dar.

Tabelle 4-2: Positive und negative Effekte zur Bewertung des Zusatznutzens

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Carboplatin-Population</b>	
Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Rate des vollständigen Ansprechens)	
Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Kein Erbrechen)	
Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation)	

<b>Positive Effekte</b>	<b>Negative Effekte</b>
Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Keine Übelkeit)	
Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Vollständiger Schutz)	
Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (SUEs Zyklus 1 – 6)	
<b>MEC-Population</b>	
Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (Rate des vollständigen Ansprechens)	
Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (Kein Erbrechen)	
Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation)	
Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (Vollständiger Schutz)	
Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen)	
SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; MEC = moderat emetogene Chemotherapie; FLIE = Functional Living Emesis Index	

Zusammenfassend lässt sich ein Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Rolapitant für erwachsene Patienten mit verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer moderat emetogenen antineoplastischen Chemotherapie in Form einer Therapie mit Carboplatin  $AUC \geq 4$  (Carboplatin-Population) ableiten. Zudem lässt sich ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Rolapitant für erwachsene Patienten mit verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer moderat emetogenen antineoplastischen Chemotherapie in Form einer anderen MEC als einer Chemotherapie mit Carboplatin  $AUC \geq 4$  (MEC-Population) ableiten.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Ist für Rolapitant (Varuby®) in Kombinationstherapie bei Patienten mit MEC auf Grundlage der Daten aus randomisierten kontrollierten Studien im Vergleich zu einer Therapie mit Granisetron und Dexamethason bezüglich patientenrelevanter Endpunkte – Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit – ein Zusatznutzen gegeben?

### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.*

### **Patientenpopulation**

Im Modul 4A wird die Patientenpopulation für das Anwendungsgebiet A von Rolapitant erörtert. Diese lautet gemäß Zulassung: erwachsene Patienten, die eine moderat emetogene antineoplastische Chemotherapie (MEC) erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen.

### **Intervention und Vergleichstherapie**

Die zu bewertende Intervention ist Rolapitant 180 mg (entsprechend Rolapitant-Hydrochlorid (HCl) 200 mg). Gemäß der Zulassung wird Rolapitant an Tag 1 innerhalb von zwei Stunden vor der Chemotherapie verabreicht.

Rolapitant wird in Kombination mit anderen antiemetischen Wirkstoffen angewendet. Diese antiemetischen Wirkstoffe werden im Rahmen antiemetischer Schemata gemäß deren jeweiliger Zulassung angewendet.

### **Endpunkte**

Die nachfolgend aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte wurden von TESARO als patientenrelevant eingestuft und in den Studien untersucht.

#### *Mortalität*

#### *Morbidität*

- Rate des vollständigen Ansprechens (definiert als kein Erbrechen und kein Einsatz von Notfallmedikation) in der akuten (0 bis  $\leq$  24 Stunden nach Beginn der MEC), der verzögerten ( $>$  24 bis 120 Stunden nach Beginn der MEC) und der gesamten (0 bis  $\leq$  120 Stunden nach Beginn der MEC) Phase der Chemotherapie-induzierten Übelkeit und Erbrechen (Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting, CINV)
- Kein Erbrechen (kein Übergeben, kein Würgereiz, kein trockenes Würgen) in der akuten, der verzögerten sowie der gesamten Phase des CINV
- Keine bedeutende Übelkeit (max. VAS  $<$  25 mm) in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase des CINV
- Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation

- Keine Übelkeit (max. VAS < 5 mm)
- Vollständiger Schutz (kein Erbrechen, keine Notfallmedikation und Übelkeit max. VAS < 25 mm) in der akuten, der verzögerten sowie der gesamten Phase des CINV

### Lebensqualität

- Kein Einfluss auf das tägliche Leben (Gesamtscore > 108) mittels FLIE-Fragebogen

### Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UEs)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
- Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

### Studientypen

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur RCT (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Bei adäquater Durchführung sind diese mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet.

### Einschlusskriterien

Auf eine Definition der Ausschlusskriterien wurde verzichtet. Wenn die Studien den Einschlusskriterien nicht entsprochen haben, wurden sie ausgeschlossen.

Tabelle 4-3: Übersicht der Einschlusskriterien der berücksichtigten Studien

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Details</b>
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten (> 18 Jahre), die eine MEC für jegliche Form von Neoplasien erhalten sollen
E2	Intervention	Rolapitant in Kombination mit einem 5-HT <sub>3</sub> -Rezeptorantagonisten und Dexamethason
E3	Vergleichstherapie	Dreifach-Kombinationstherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• NK-1-Rezeptorantagonist in Kombination mit einem 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten und Dexamethason</li> </ul> Zweifach-Kombinationstherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist und Dexamethason</li> </ul> NK-1-Rezeptorantagonist: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aprepitant, Fosaprepitant</li> </ul>

	Einschlusskriterien	Details
		5-HT <sub>3</sub> -Rezeptorantagonist: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Granisetron, Ondansetron, Palonosetron, Tropisetron</li> </ul>
E4	Studientyp	Publizierte oder nicht publizierte RCTs
E5	Publikationstyp	Nur Vollpublikationen oder Studienberichte, keine Posterpräsentationen oder Konferenzabstrakte in deutscher oder englischer Sprache
E = Einschlusskriterien; MEC = Moderately Emetogenic Chemotherapy (moderat emetogene Chemotherapie); RCT = randomisierte kontrollierte Studie		

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Eine bibliografische Literaturrecherche nach RCTs zu oben genannter Fragestellung wurde am 19.04.2017 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library durchgeführt.

In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde auf einen Publikationsblock sowie auf die Verwendung eines RCT-Filters verzichtet. Auf die Einschränkungen der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache wurde ebenfalls verzichtet.

Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche nach RCT zu oben genannter Fragestellung sind in Anhang 4-A dokumentiert.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann

durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche für RCTs zu oben genannter Fragestellung wurde entsprechend der Vorgaben in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU ClinicalTrials Register, PharmNet.Bund und über das ICTRP Search Portal durchgeführt. Eine komplette Suche in allen Registern wurde am 19.04.2017 anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken und in Studienregistern identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote X8) um etwaige Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert.

Die Selektion der Treffer erfolgte anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien.

Die Selektion erfolgte von zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Zur Bewertung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen bewertet und anhand der Kriterien in Anhang 4-F dokumentiert.

Es wurden insbesondere endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert. Die auf Studienebene berücksichtigten Faktoren waren u. a.: Erstellung der Randomisierungssequenz, Geheimhaltung der Gruppenzuweisung, Verblindung von Patienten und Studienpersonal, ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung und Berücksichtigung von weiteren potentiell verzerrenden Faktoren und die auf Endpunktebene berücksichtigten Faktoren u. a.: Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung und andere Faktoren, die zur Verzerrung der Ergebnisse beitragen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde jeweils in die Kategorie „niedrig“ und „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Studie als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde ebenfalls in die Kategorie „niedrig“ und „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen

Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss. Die Klassifizierung dient der Diskussion der Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

#### 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

##### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Es wurde die Studie TS-P04834 identifiziert und als relevant für die Bewertung eingeschlossen. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie TS-P04834 wurden in den Abschnitten 4.3.1 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung erfolgte anhand des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14) sowie des CONSORT-Flow-Charts. Die Informationen dafür wurden dem Studienbericht entnommen.

##### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der

---

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

### **Patientencharakteristika**

Maßgeblich für die Benennung der Patientencharakteristika sind die Ein- und die Ausschlusskriterien der Studie TS-P04834.

#### *Einschlusskriterien*

1. Alter ab 18 Jahre, jeglichen Geschlechts und jeglicher Rasse
2. Patient ist naiv gegenüber MEC oder HEC und soll den ersten Zyklus einer MEC erhalten, die einen oder mehrere der folgenden Wirkstoffe enthält: Cyclophosphamid i. v. ( $< 1\,500\text{ mg/m}^2$ ), Doxorubicin, Epirubicin, Carboplatin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Daunorubicin, Cytarabin i. v. ( $> 1\text{ g/m}^2$ ). Die Dauer jedes Chemotherapiezyklus durfte nicht weniger als zwei Wochen betragen.
3. Karnofsky-Index  $\geq 60$
4. Vorhergesagte Lebenserwartung  $\geq 4$  Monate
5. Adäquate Funktion von Knochenmark, Nieren und Leber, folgendermaßen nachgewiesen:
  - a) Absolute Neutrophilenzahl  $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
  - b) Thrombozytenzahl  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
  - c) Aspartat-Aminotransferase (AST)  $\leq 2,5$  x oberer Normwert (Upper Limit of Normal, ULN). Bei Patienten mit bekannten Lebermetastasen:  $\leq 5$  x ULN
  - d) Alanin-Aminotransferase (ALT)  $\leq 2,5$  x ULN. Bei Patienten mit bekannten Lebermetastasen:  $\leq 5$  x ULN
  - e) Bilirubin  $\leq 1,5$  x ULN, außer für Patienten mit Morbus Meulengracht

f) Kreatinin  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ 

Für den Fall, dass einer oder mehrere Tests die Grenzwerte überstiegen, jedoch nah an den Referenzwerten (wie im Protokoll beschrieben) lagen, wurde eine Testwiederholung erlaubt. Wenn die Ergebnisse des wiederholten Tests den Studienanforderungen entsprachen, wurden die Patienten in die Studie aufgenommen.

6. Frauen im gebärfähigen Alter mussten eine medizinisch anerkannte Methode zur Empfängnisverhütung vor Studienbesuch 1 verwenden und deren Anwendung während der Studie und mindestens 30 Tage nach der Studie fortsetzen. Medizinisch anerkannte Kontrazeptionsmethoden schlossen Kondome (Frauen oder Männer) mit oder ohne spermizidem Wirkstoff, hormonale Kontrazeption, Diaphragmen oder Portiokappen mit Spermiziden, medizinisch verschriebenes Intrauterinpeessar, chirurgische Sterilisation (z. B. Vasektomie, Hysterektomie oder Ligatur der Eileiter) ein. Weibliche Patienten, die postmenopausal (d. h. Amenorrhoe für 12 Monate) waren oder die chirurgisch sterilisiert wurden, waren nicht verpflichtet, eine Kontrazeptionsmethode anzuwenden.
7. Fähigkeit, alle studienrelevanten Dokumente zu lesen und zu verstehen
8. Unterschriebene Einwilligungserklärung

*Ausschlusskriterien*

1. Jede aktuelle Behandlung, jede Anamnese oder jeder unkontrollierte Zustand anders als Malignität (z. B. Alkoholismus oder Anzeichen von Alkoholmissbrauch, Erkrankung mit Krampfanfällen, medizinische oder psychiatrische Erkrankung), der nach Ansicht des Prüfarztes zu einer Beeinflussung der Studienergebnisse führen oder ein unerwünschtes Risiko bei der Verabreichung der Studienmedikation darstellen kann.
2. Kontraindikation gegenüber des verschriebenen MEC-Wirkstoffs, Granisetron oder Dexamethason einschließlich, aber nicht begrenzt auf, Vorgeschichte von Hypersensitivität auf die Arzneimittel oder ihre Hilfsstoffe, schwerer Niereninsuffizienz, schwerer Knochenmarksdepression oder systemischer Infektionen.
3. Frauen im gebärfähigen Alter mit positivem Schwangerschaftstest (Serum oder Urin) innerhalb von 3 Tagen vor der Verabreichung der Studienmedikation oder stillende Frauen.
4. Behandlung mit einer der folgenden Medikationen innerhalb der letzten 48 Stunden vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation:
  - a) 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten (5-HT<sub>3</sub>-RA) (z. B. Ondansetron, Granisetron, Dolasetron, Tropisetron). Die Verabreichung von Palonosetron war innerhalb von 7 Tagen vor der Verabreichung der Studienmedikation nicht erlaubt.

- b) Phenothiazine (z. B. Prochlorperazin, Fluphenazin, Perphenazin, Thiethylperazin, Chlorpromazin).
  - c) Benzamide (z. B. Metoclopramid, Alizaprid).
  - d) Domperidon.
  - e) Cannabinoide.
  - f) Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten (NK-1-RA) (Aprepitant).
  - g) Benzodiazepine (z. B. Lorazepam, Alprazolam).
5. Patienten sollen geplant andere chemotherapeutische Wirkstoffe mit Emetogenitätslevel 3 oder höher (Hesketh-Skala) von Tag 2 bis Tag 6, mit Ausnahme von Tag 1 einnehmen. Es gab keine Einschränkung für Tag 1.
  6. Patienten sollen geplant Strahlentherapie an Abdomen oder Becken von Tag 5 bis Tag 6 erhalten.
  7. Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder sedierenden Antihistaminika (z. B. Dimenhydramin, Diphenhydramin) innerhalb von 72 Stunden von Tag 1 der Studie mit Ausnahme von Prämedikation für die Chemotherapie (z. B. bei Taxanen). Patienten, die inhalative Steroide für respiratorische Erkrankungen oder topische Steroide für Hauterkrankungen erhielten, konnten in die Studie eingeschlossen werden.
  8. Symptomatische primäre oder metastasierende Erkrankung des Zentralnervensystems.
  9. Anhaltendes Erbrechen, Würgereiz oder klinisch bedeutende Übelkeit jeglicher Ätiologie oder Vorgeschichte von antizipatorischer Übelkeit und Erbrechen.
  10. Erbrechen und/oder trockenes Würgen/Würgereiz innerhalb von 24 Stunden vor dem Start von MEC an Tag 1 in Zyklus 1.
  11. Einnahme von anderen Prüfmedikationen innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung.
  12. Derzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie.

*Einschlusskriterien für die folgenden Zyklen (bis zu 5 zusätzliche Zyklen, maximal 6 Zyklen)*

Die Patienten mussten die folgenden Kriterien vor dem Einschluss in die zusätzlichen Zyklen der Studie erfüllen:

1. Teilnahme an der Studie während des zusätzlichen Chemotherapiezyklus musste vom Prüfarzt genehmigt werden und stellte kein ungerechtfertigtes Risiko für die Patienten dar.
2. Zufriedenstellender Abschluss des vorherigen Chemotherapiezyklus und anderer dazugehöriger Studienprozeduren.

### **Studienpopulationen**

Die Studie TS-P04834 wurde so konzipiert, dass ca. 50 % der Patienten Anthracycline in Kombination mit Cyclophosphamid (AC) erhielten. Der Sponsor führte periodisch blinde Bewertungen der AC-Verteilung bei den Patienten durch, die im Verlauf der Studie eingeschlossen wurden, um eine Bewertung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen in einer breiten Population mit moderat emetogener Chemotherapie (Moderately Emetogenic Chemotherapy, MEC) zu zeigen. Zum Zeitpunkt der Studienplanung galt AC als Goldstandard der MEC und stellte eine hoch potente MEC-Therapie dar.

Die aktuellen Leitlinien von MASCC/ESMO und die deutsche S3-Leitlinie aus dem Jahr 2016 stufen die AC-Therapie inzwischen jedoch als hoch emetogen ein [2; 3]. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Die AC-Population wird entsprechend als hoch emetogen eingestuft und im separaten Modul 4B dargestellt. Im vorliegenden Modul 4A werden die weiteren Populationen dieser Studie (Patienten, die eine MEC in Form einer Chemotherapie mit Carboplatin  $AUC \geq 4$  erhalten (= Carboplatin-Population), sowie Patienten, die eine andere MEC als eine Chemotherapie mit Carboplatin  $AUC \geq 4$  erhalten (= MEC-Population)) dargestellt.

Für die Wirksamkeitsanalysen wurde eine modified Intention-to-treat (mITT)-Carboplatin und mITT-MEC-Population verwendet. Die mITT-Population wurde definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Folgende Kriterien wurden verwendet, um Patienten aus der mITT-Population auszuschließen:

- Der Patient wurde in einem Studienzentrum eingeschlossen, welches schwerwiegende Verstöße gegen die gute klinische Praxis (Good Clinical Praxis, GCP) aufwies.
- Der Patient hat keine Einwilligungserklärung abgegeben.
- Der Patient hat nicht mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen.

Die mITT-Carboplatin-Population umfasste 192 Patienten in der Verum-Gruppe und 209 Patienten in der Kontroll-Gruppe. Die mITT-MEC-Population bestand aus 130 Patienten in der Verum-Gruppe und 98 Patienten in der Kontroll-Gruppe.

Die Sicherheitsendpunkte wurden anhand der Safety-Population ausgewertet (Safety-Carboplatin-Population und Safety-MEC-Population). Diese Population wurde definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.

Die Safety-Carboplatin-Population schloss 194 Patienten in der Verum-Gruppe und 210 Patienten in der Kontroll-Gruppe ein. Die Safety-MEC-Population enthielt aus 130 Patienten in der Verum-Gruppe und 100 Patienten in der Kontroll-Gruppe.

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte lassen eine Bewertung der medizinisch relevanten Behandlungseffekte für die betroffenen Patienten unter Rolapitant zu. Als patientenrelevant wurden folgenden Endpunkte eingestuft:

#### **Mortalität**

#### **Morbidität**

- Rate des vollständigen Ansprechens (definiert als kein Erbrechen und kein Einsatz von Notfallmedikation) in der akuten (0 bis  $\leq$  24 Stunden nach Beginn der MEC), der verzögerten ( $>$  24 bis 120 Stunden nach Beginn der MEC) und der gesamten (0 bis  $\leq$  120 Stunden nach Beginn der MEC) Phase des CINV
- Kein Erbrechen (kein Übergeben, kein Würgereiz, kein trockenes Würgen) in der akuten, der verzögerten sowie der gesamten Phase des CINV
- Keine bedeutende Übelkeit (max. VAS  $<$  25 mm) in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase des CINV
- Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation
- Keine Übelkeit (max. VAS  $<$  5 mm)
- Vollständiger Schutz (kein Erbrechen, keine Notfallmedikation und Übelkeit max. VAS  $<$  25 mm) in der akuten, der verzögerten sowie der gesamten Phase des CINV

#### **Lebensqualität**

- Kein Einfluss auf das tägliche Leben (Gesamtscore  $>$  108) mittels FLIE-Fragebogen

## Sicherheit

- UEs
- SUEs
- Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

## Mortalität

Die Mortalität ist ein in der Verfo des G-BA definierter patientenrelevanter Endpunkt [5]. Alle Todesfälle wurden seit der Patientenrekrutierung bis zu 30 Tage nach Ende der Studienteilnahme unabhängig von der Todesursache im Rahmen des Monitorings für UEs erfasst. Die Todesfälle sollten beim Prüfarzt oder bei einem qualifizierten Beauftragten der Pharmakovigilanzabteilung des Auftragsforschungsinstituts (Contract Research Organization, CRO) innerhalb eines Werktages gemeldet werden. Die Berichte sollten schriftlich mit Hilfe eines speziell für die Berichterstattung von SUEs bestimmten Formblattes übermittelt werden. Wenn die Berichterstattung telefonisch erfolgte, musste eine vollständige Beschreibung der Umstände, einschließlich der Einschätzung des Prüfarztes über die Kausalität im Hinblick auf Rolapitant bereitgestellt werden, sodass eine Vervollständigung durch das CRO möglich war. Wenn eine Obduktion durchgeführt wurde, wurde der Bericht an den Sponsor weitergeleitet. Die Berichte wurden so früh wie möglich an die zuständige interne Ethikkommission sowie an die unabhängige Ethikkommission gemäß den lokalen Gesetzen und Vorschriften übermittelt.

## Morbidität

### *Erbrechen und Übelkeit*

Erbrechen ist in den Studien definiert als einmaliges oder mehrfaches Übergeben (Ausstoß von Mageninhalt durch den Mund) oder Würgereiz (Versuch, sich zu übergeben, aber ohne Ausstoß von Mageninhalt).

Alle Patienten wurden angewiesen, sämtliche emetische Episoden, den Einsatz von Notfallmedikation sowie die Schwere der Übelkeit von Tag 1 vor der Verabreichung der MEC bis Tag 6 (5 Tage oder etwa 120 Stunden nach der Initiation der MEC) im Patiententagebuch einzutragen.

Übelkeit wird mit Hilfe einer VAS gemessen: Auf einer Skala von 0 bis 100 mm muss der Patient seiner innerhalb der letzten 24 Stunden empfundenen Übelkeit eine Zahl von 0 bis 10 zuordnen, wobei „0“ keiner Übelkeit entspricht und „10“ der schlimmstmöglichen Übelkeit. Für die Studie werden folgende Grenzen herangezogen: Keine Übelkeit liegt vor, wenn auf der Skala ein Wert  $< 5$  mm erreicht wird. Keine bedeutende Übelkeit liegt vor bei Werten von  $\geq 5$  mm bis  $< 25$  mm. Bedeutende Übelkeit entspricht demnach Werten von  $\geq 25$  mm.

### *Vollständiges Ansprechen*

Ein „vollständiges Ansprechen“ liegt vor, wenn bei einem Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums (0 bis  $\leq 24$  Stunden,  $> 24$  bis  $\leq 120$  Stunden sowie 0 bis 120 Stunden) weder Erbrechen auftritt noch Notfallmedikation eingesetzt wird.

Im Laufe des ersten Zyklus an den Tagen 1–6 notierten die Patienten in ihren Patiententagebüchern den genauen Namen der Notfallmedikation sowie den genauen Zeitpunkt, wann sie diese eingenommen haben.

Für alle nachfolgenden Zyklen wurde der Einsatz von Notfallmedikation innerhalb von 120 Stunden nach MEC in einem bestimmten Abschnitt des elektronischen Fallberichts erfasst. Die Erfassung erfolgte an Tag 6 des laufenden Zyklus.

Notfallmedikation, die in jedem Zyklus nach Tag 6 (120 Stunden nach MEC) eingenommen wurde, wurde als begleitende Medikation erfasst.

### *Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation*

Bei diesem Endpunkt wird die Zeit festgehalten, die vergeht, bis bei einem Patienten nach Beginn der Chemotherapie erstmals Erbrechen auftritt bzw. bis bei einem Patienten erstmals Notfallmedikation eingesetzt werden muss.

## **Lebensqualität**

### *Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen*

Der FLIE-Fragebogen ist ein validiertes Selbstbewertungsmessinstrument. Mit seiner Hilfe können die Folgen von CINV auf die Aktivitäten des täglichen Lebens erfasst werden. Der FLIE-Fragebogen besteht aus 9 Fragen bezüglich Übelkeit und 9 Fragen bezüglich Erbrechen. Die Antworten zu den Fragen werden auf einer VAS markiert, die von 0 bis 7 Punkte reicht. Je höher der angegebene Wert, desto weniger fühlt sich der Patient in den Aktivitäten des täglichen Lebens durch die Übelkeit bzw. das Erbrechen eingeschränkt. Der Score für die jeweilige Domäne – Übelkeit bzw. Erbrechen – wird berechnet, indem die einzelnen Punkte innerhalb jeder Domäne summiert werden. Die Summe der Scores beider Domänen bildet den Gesamtscore. In den Studien sollte gezeigt werden, dass durch die Anwendung von Rolapitant und die daraus folgende Reduktion von Übelkeit und Erbrechen eine Beeinflussung der täglichen Aktivitäten durch die Chemotherapie vermieden wird. Das Ziel des FLIE-Fragebogens wird erreicht, wenn im Mittel ein Score von  $> 6$  Punkten auf der VAS bei den einzelnen Fragen (entsprechend  $> 108$  Punkte beim Gesamtscore) erzielt wird [6].

Der FLIE-Fragebogen ist ein anerkannter Fragebogen und wird ebenfalls von der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) in der Leitlinie „Guideline on non-clinical and clinical development of medicinal products for the prevention of nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy“ empfohlen [7]. Es wurde die Version des FLIE verwendet, welche einen Zeitraum von 5 Tagen abdeckt. Auch das IQWiG

beschreibt in seinem Methodenpapier den Einsatz von patientenberichteten Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität z. B. in Form von Fragebögen und anderen Nutzendimensionen wie z. B. Symptome der Erkrankung [4].

## Sicherheit

Die unerwünschten Ereignisse werden im Rahmen der Studie erfasst, um das Sicherheitsprofil und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Rolapitant festlegen zu können. Eine Reduktion von unerwünschten Ereignissen ist unmittelbar patientenrelevant. Die Erfassung der anderen, für diesen Endpunkt aufgeführten Parameter dient der Abschätzung des aktuellen Gesundheitszustands des Patienten.

Ein UE war definiert als jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei einem Patienten, der die Studienmedikation erhält, wobei das Ereignis nicht notwendigerweise einen ursächlichen Zusammenhang zur Studienmedikation haben musste. Daher konnte ein UE jedes nachteilige und ungewollte Zeichen (inkl. abnormaler Laborergebnisse), jedes Symptom oder jede Erkrankung sein, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation stehen. Die Erfassung erfolgt unabhängig von der Einstufung des kausalen Zusammenhangs.

Alle UEs wurden in den Krankenakten oder im elektronischen Case Report Form (eCRF) des Patienten erfasst. Das Anfangs- und Enddatum, der Schweregrad und der Zusammenhang mit der Studienmedikation wurden für jedes UE erhoben. Mit Zustimmung zur Teilnahme an der Studie bis 30 Tage nach dem letzten Behandlungsbesuch oder nach Studienabbruch mussten alle UEs gemeldet werden.

Das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen wurde in der Studie als Wirksamkeitsendpunkt definiert und nicht im eCRF als UE erfasst, wenn das Ereignis zwischen Tag 1 und Tag 6 (80 bis 120 Stunden nach der Verabreichung von MEC) auftrat. Alle Episoden von Übelkeit und Erbrechen, die nach Tag 6 ( $\geq 120$  Stunden nach der Verabreichung von MEC) aufgetreten sind, wurden im eCRF als UE berichtet.

Ein SUE ist ein unerwünschtes Ereignis, das dosisunabhängig:

- zum Tod führte
- lebensbedrohlich war
- in dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung/Untauglichkeit resultierte
- einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderte
- eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler beim Nachkommen der Studienpatienten zur Folge hatte

- vom Prüfarzt als wichtig oder schwerwiegend erachtet wurde

Darüber hinaus konnten wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tod führten, nicht lebensbedrohlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt erforderten, zu den SUEs gezählt werden. Dies war dann der Fall, wenn nach angemessener klinischer Beurteilung festgestellt wurde, dass diese den Patienten gefährden könnten und möglicherweise medizinische oder chirurgische Eingriffe erforderten, um ein SUE zu verhindern.

Mit Zustimmung zur Teilnahme an der Studie bis 30 Tage nach dem letzten Behandlungsbesuch oder nach Studienabbruch mussten alle SUEs gemeldet werden. Im Fall eines Ausschlusses nach dem Screening wurden die SUEs mit der Zustimmung zur Teilnahme bis zum Ausschluss nach dem Screening erfasst.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

---

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>5</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine randomisierte Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien entspricht.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Im Studienbericht sind für den primären sowie die sekundären Endpunkte Sensitivitätsanalysen vordefiniert, bei denen verschiedene Populationen verwendet werden. Die Wirksamkeitsanalysen wurden grundsätzlich anhand der mITT-Population durchgeführt. Für die Auswertung des primären Endpunkts sowie der sekundären Endpunkte wurden zusätzlich die „As-Treated“- sowie die „Per-Protocol-Population“ verwendet. Diese oder andere Sensitivitätsanalysen wurden für die in diesem Dossier vorgelegten Teilpopulationen nicht durchgeführt. Darüber hinaus wurden keine weiteren Sensitivitätsanalysen vordefiniert.

---

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Subgruppenanalysen wurden plangemäß für den primären Endpunkt sowie für die wichtigsten sekundären Endpunkte durchgeführt. Die Analysen wurden für die folgenden Subgruppen vorgenommen:

- Alter (< 45, ≥ 45 – < 65, ≥ 65 – < 75 und ≥ 75 Jahre) (*a priori*)
- Region (Nordamerika einschließlich Puerto Rico (NA), Zentral- und Südamerika (Central and South America, CSA), Europa (EU) und Asien und Südafrika (ASA)) (*a priori*)

- Rasse (kaukasisch, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch/pazifische Insulaner und andere) (*a priori*)
- Geschlecht (weiblich/männlich) (*a priori*)
- Begleitende emetogene Chemotherapie (ja/nein) (*post hoc*)

Die Wahl der Trennpunkte für klinische Subgruppenmerkmale erfolgte im Einklang mit veröffentlichten, vergleichbaren, vorangegangenen Phase-III-Studien zu CINV.

Auf eine Subgruppenanalyse mit Zentrums- und Ländereffekten wurde verzichtet, da die respektiven Teilpopulationen zu klein wären, um wissenschaftlich relevante Aussagen treffen zu können.

### Therapie mit AC

A priori war ursprünglich die Subgruppe „*Therapie mit AC ja/nein*“ für die Studie vorgesehen. Die Studie TS-P04834 wurde so konzipiert, dass ca. 50 % der Patienten Anthracycline in Kombination mit Cyclophosphamid (AC) erhalten. Der Sponsor führte periodisch blinde Bewertungen der AC-Verteilung bei den Patienten durch, die im Verlauf der Studie eingeschlossen wurden, um eine Bewertung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen in einer breiten MEC-Population zu zeigen. Zum Zeitpunkt der Studienplanung galt AC als Goldstandard der MEC und stellte eine hoch potente MEC-Therapie dar.

Die aktuellen Leitlinien von MASCC/ESMO und die deutsche S3-Leitlinie aus dem Jahr 2016 stufen die AC-Therapie inzwischen jedoch als hoch emetogen ein [2; 3]. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Die AC-Population wird entsprechend als hoch emetogen eingestuft und im separaten Modul 4B dargestellt. Somit entfällt die Subgruppe „*Therapie mit AC (ja/nein)*“.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen wurden gemäß der Anforderung des IQWiG ausgewertet [4]. Ein Interaktionstest mit einem p-Wert  $< 0,05$  wurde als Beleg für eine Interaktion zwischen den Subgruppen gewertet. Wenn der Interaktionstest einen p-Wert  $> 0,05 - < 0,2$  aufwies, lag ein Hinweis für eine Interaktion zwischen den Subgruppen vor. Es werden nur die Subgruppenergebnisse der Analysen mit einem Hinweis oder Beleg in diesem Dossier dargestellt.

Es wurden keine weiteren Subgruppenanalysen *a priori* geplant.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter

indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrundeliegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrundeliegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

---

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
P04351	nein	ja	abgeschlossen	Die Dauer der einzelnen Chemotherapiezyklen betrug 29 Tage. Die Patienten konnten bis zu 6 Chemotherapiezyklen erhalten.	Verum-Gruppe 1: Rolapitant Dosierung 1 + Ondansetron + Dexamethason Verum-Gruppe 2: Rolapitant Dosierung 2 + Ondansetron + Dexamethason Verum-Gruppe 3: Rolapitant Dosierung 3 + Ondansetron + Dexamethason Verum-Gruppe 4: Rolapitant Dosierung 4 + Ondansetron + Dexamethason Kontroll-Gruppe: Placebo + Ondansetron + Dexamethason
TS-P04832	ja	ja	abgeschlossen	Die Dauer der einzelnen Chemotherapiezyklen betrug 21 bis 22 Tage. Die Patienten konnten bis zu 6 Chemotherapiezyklen erhalten.	Verum-Gruppe: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason Kontroll-Gruppe: Placebo + Granisetron + Dexamethason
TS-P04833	ja	ja	abgeschlossen	Die Dauer der einzelnen Chemotherapiezyklen betrug 21 bis 22 Tage für die Rolapitant-Gruppe und 21 bis 23 Tage für die Kontroll-Gruppe. Die Patienten konnten bis zu 6 Chemotherapiezyklen erhalten.	Verum-Gruppe: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason Kontroll-Gruppe: Placebo + Granisetron + Dexamethason

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
TS-P04834	ja	ja	abgeschlossen	Die Dauer der einzelnen Chemotherapiezyklen betrug 21 Tage. Die Patienten konnten bis zu 6 Chemotherapiezyklen erhalten.	Verum-Gruppe: Rolapitant + Granisetron + Dexamethason Kontroll-Gruppe: Placebo + Granisetron + Dexamethason

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Studienstatus bezieht sich auf den 19.04.2017.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
P04351	Falsche Population
TS-P04832	Falsche Population
TS-P04833	Falsche Population

#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

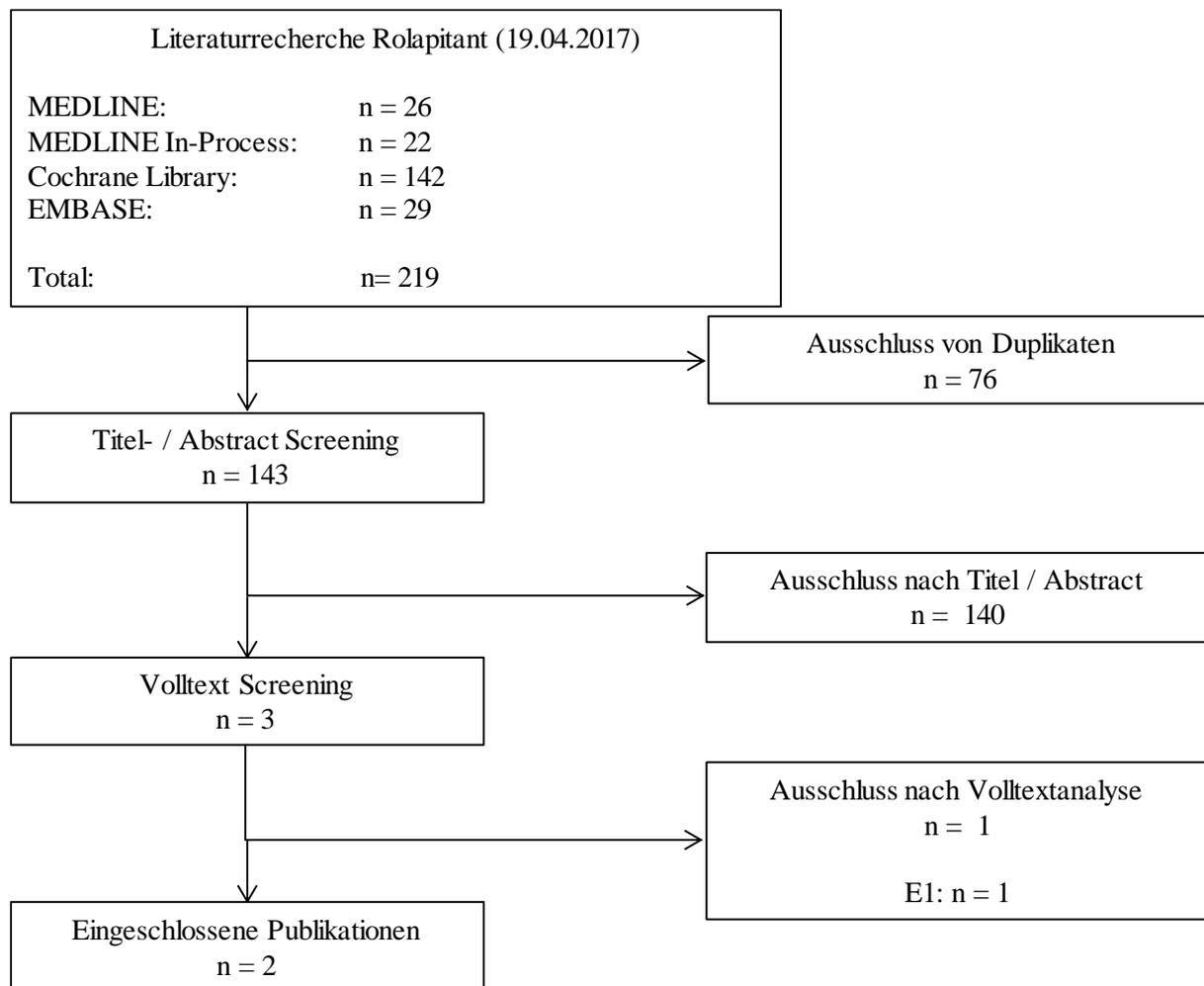


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert

wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
TS-P04834	<u>clinicaltrials.gov</u> NCT01500226 [8] <u>EUCTR</u> 2010-022746-24 [9] <u>ICTRP</u> NCT01500226 [10]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus bezieht sich auf den 19.04.2017.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-

überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation  (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
TS-P04834	ja	ja	nein	ja [11]	ja [8-10]	ja [12; 13]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
TS-P04834	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, aktiv-kontrolliert, Phase III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsene ≥ 18 Jahre</li> <li>• Patient wurde bisher noch nie mit MEC oder HEC behandelt und soll den ersten Zyklus einer MEC erhalten, die einen oder mehrere der folgenden Wirkstoffe enthält: Cyclophosphamid i. v. (&lt; 1 500 mg/m<sup>2</sup>), Doxorubicin, Epirubicin, Carboplatin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Daunorubicin, Cytarabin i. v.</li> </ul>	Rolapitant + Granisetron + Dexamethason (n = 684) Placebo + Granisetron + Dexamethason (n = 685)	Screening: 30 Tage Die Dauer der einzelnen Chemotherapiezyklen betrug 21 Tage. Nachbeobachtung: 30 Tage	170 Studienzentren in Europa, Asien/Südafrika, Nordamerika, Zentral- und Südamerika 02.03.2012 – 22.01.2014	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate des vollständigen Ansprechens in der verzögerten Phase</li> </ul> <p><b>Wichtige sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase</li> <li>• Rate des vollständigen Ansprechens in der gesamten Phase</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase</li> <li>• Keine bedeutende Übelkeit in der gesamten Phase</li> <li>• Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz</li> </ul>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		(> 1 g/m <sup>2</sup> )  • Karnofsky-Index ≥ 60  • Lebenserwartung ≥ 4 Monate				von Notfallmedikation  <b>Tertiäre Endpunkte</b> • Keine bedeutende Übelkeit in der akuten und der verzögerten Phase  • Keine Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase  • Vollständiger Schutz in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase  • Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE- Fragebogen
RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); MEC = moderat emetogene Chemotherapie; HEC = hoch emetogene Chemotherapie; n = Anzahl an eingeschlossenen Patienten; FLIE = Functional Living Index – Emesis Quelle: [11]						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Rolapitant + Granisetron + Dexamethason</b>	<b>Placebo + Granisetron + Dexamethason</b>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
TS-P04834	<p><b>Tag 1</b></p> <p>Rolapitanhydrochlorid 200 mg (entsprechend Rolapitant 180 mg) p. o.</p> <p>+ Granisetron 2 mg.</p> <p>+ Dexamethason 20 mg p. o.</p> <p><b>Tag 2 und 3</b></p> <p>Granisetron 2 mg</p>	<p><b>Tag 1</b></p> <p>Placebo p. o.</p> <p>+ Granisetron 10 µg/kg i. v.</p> <p>+ Dexamethason 20 mg p. o.</p> <p><b>Tag 2 und 3</b></p> <p>Granisetron 2 mg</p>	<p>Rolapitant und Placebo wurden an Tag 1 ein bis zwei Stunden vor der Chemotherapie verabreicht.</p> <p>Granisetron und Dexamethason wurden an Tag 1 30 Minuten vor der Chemotherapie verabreicht.</p> <p>Die Verabreichung von Granisetron wurde an Tag 2 und 3 wiederholt.</p>

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT TS-P04834 (Carboplatin-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>TS-P04834 (Carboplatin-Population)</b>	
	<b>Aktiv-Kontrolle + Rolapitant (N = 192)</b>	<b>Aktiv-Kontrolle + Placebo (N = 209)</b>
<b>Gruppe</b>		
<b>Demographie</b>		
<b>Alter Jahre</b>		
N	192	209
MW (SD)	60,7 (10,61)	62,1 (12,02)
Median	61	64
Min; Max	31; 83	23; 88
<b>Alter, n (%)</b>		
N	192	209
< 45	15 (7,8)	15 (7,2)
≥ 45 bis > 65	109 (56,8)	96 (45,9)
≥ 65 bis > 75	49 (25,5)	66 (31,6)
≥ 75	19 (9,9)	32 (15,3)
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
N	192	209
Frauen	104 (54,2)	116 (55,5)
Männer	88 (45,8)	93 (44,5)

Studie	TS-P04834 (Carboplatin-Population)	
	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant (N = 192)	Aktiv-Kontrolle + Placebo (N = 209)
<b>Ethnizität, n (%)</b>		
N	191	207
Hispanisch oder Latino	14 (7,3)	7 (3,4)
Nicht hispanisch oder Latino	177 (92,7)	200 (96,6)
<b>Rasse, n (%)</b>		
N	192	209
Kaukasisch	164 (85,4)	181 (86,6)
Schwarzafrikaner oder Afro- Amerikaner	6 (3,1)	5 (2,4)
Indigene Völker (USA)	1 (0,5)	0
Eingeborene Hawaiianer oder pazifische Insulaner	0	1 (0,5)
Asiatisch	15 (7,8)	17 (8,1)
Andere	6 (3,1)	5 (2,4)
<b>Gewicht (kg)</b>		
N	192	209
MW (SD)	74,6 (18,35)	73,6 (16,88)
Median	74	70
<b>Gewicht (kg), n (%)</b>		
N	192	209
< 60 kg	37 (19,3)	34 (16,3)
≥ 60 bis < 90 kg	123 (64,1)	142 (67,9)
≥ 90 kg	39 (16,7)	33 (15,8)
<b>Körperoberfläche (m<sup>2</sup>)</b>		
N	192	209
MW (SD)	1,84 (0,242)	1,83 (0,233)
Median	1,8	1,8
<b>Alkoholkonsum (Getränke/Woche), n (%)</b>		
N	191	209
0	139 (72,8)	152 (72,7)
> 0 bis ≤ 5	37 (19,4)	32 (15,3)
> 5 bis ≤ 10	8 (4,2)	10 (4,8)
> 10	7 (3,7)	15 (7,2)

Studie	TS-P04834 (Carboplatin-Population)	
	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant (N = 192)	Aktiv-Kontrolle + Placebo (N = 209)
<b>Region, n (%)</b>		
N	192	209
Nordamerika	73 (38,0)	98 (46,9)
Zentral- und Südamerika	4 (2,1)	3 (1,4)
Europa	96 (50,0)	90 (43,1)
Osteuropa	53 (55,2)	46 (51,1)
Zentraleuropa	24 (25,0)	22 (24,4)
Westeuropa	19 (19,8)	22 (24,4)
Asien/Südafrika	19 (9,9)	18 (8,6)
<b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>		
<b>Primärtumor, n (%)</b>		
N	192	209
Brust	21 (10,9)	34 (16,3)
Zervix	1 (0,5)	2 (1,0)
Kolon/Rektum	0	1 (0,5)
Ösophagus	1 (0,5)	0
Kopf und Hals	3 (1,6)	4 (1,9)
Niere	2 (1,0)	0
Leber	0	1 (0,5)
Lunge	97 (50,5)	112 (53,6)
Ovarium	33 (17,2)	22 (10,5)
Pankreas	2 (1,0)	1 (0,5)
Prostata	0	1 (0,5)
Haut (malignes Melanom)	1 (0,5)	1 (0,5)
Magen	1 (0,5)	2 (1,0)
Gebärmutter	13 (6,8)	18 (8,6)
Andere	17 (8,9)	10 (4,8)
<b>Begleitende emetogene Chemotherapie, n (%)</b>		
N	192	209
Ja	26 (13,5)	37 (17,7)
Nein	166 (86,5)	172 (82,3)
RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); N = Anzahl der Patienten in der Analyse; MW = Mittelwert; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); Min = Minimum; Max = Maximum; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis Quelle: [11]		

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT TS-P04834 (MEC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	TS-P04834 (MEC-Population)	
	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant (N = 130)	Aktiv-Kontrolle + Placebo (N = 98)
<b>Demographie</b>		
<b>Alter Jahre</b>		
N	130	98
MW (SD)	59,9 (11,91)	58,5 (12,38)
Median	61	60
Min; Max	22; 86	24; 81
<b>Alter, n (%)</b>		
N	130	98
< 45	13 (10,0)	14 (14,3)
≥ 45 bis > 65	71 (54,6)	42 (42,9)
≥ 65 bis > 75	33 (25,4)	34 (34,7)
≥ 75	13 (10,0)	8 (8,2)
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
N	130	98
Frauen	95 (73,1)	68 (69,4)
Männer	35 (26,9)	30 (30,6)
<b>Ethnizität, n (%)</b>		
N	130	98
Hispanisch oder Latino	20 (15,4)	12 (12,2)
Nicht hispanisch oder Latino	110 (84,6)	86 (87,8)
<b>Rasse, n (%)</b>		
N	130	98
Kaukasisch	103 (79,2)	73 (74,5)
Schwarzafrikaner oder Afro-Amerikaner	5 (3,8)	5 (5,1)
Indigene Völker (USA)	1 (0,8)	1 (1,0)
Eingeborene Hawaiianer oder pazifische Insulaner	1 (0,8)	0
Asiatisch	16 (12,3)	18 (18,4)
Andere	4 (3,1)	1 (1,0)
<b>Gewicht (kg)</b>		
N	130	98
MW (SD)	72,7 (17,66)	74,5 (20,38)
Median	69	71

Studie	TS-P04834 (MEC-Population)	
	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant (N = 130)	Aktiv-Kontrolle + Placebo (N = 98)
<b>Gruppe</b>		
<b>Gewicht (kg), n (%)</b>		
N	130	98
< 60 kg	37 (28,5)	24 (24,5)
≥ 60 bis < 90 kg	74 (56,9)	59 (60,2)
≥ 90 kg	19 (14,6)	15 (15,3)
<b>Körperoberfläche (m<sup>2</sup>)</b>		
N	130	98
MW (SD)	1,81 (0,244)	1,83 (0,261)
Median	1,8	1,8
<b>Alkoholkonsum (Getränke/Woche), n (%)</b>		
N	130	98
0	107 (82,3)	78 (79,6)
> 0 bis ≤ 5	19 (14,6)	13 (13,3)
> 5 bis ≤ 10	1 (0,8)	3 (3,1)
> 10	3 (2,3)	4 (4,1)
<b>Region, n (%)</b>		
N	130	98
Nordamerika	66 (50,8)	41 (41,8)
Zentral- und Südamerika	4 (3,1)	1 (1,0)
Europa	45 (34,6)	38 (38,8)
Osteuropa	26 (57,8)	19 (50,0)
Zentraleuropa	15 (33,3)	13 (34,2)
Westeuropa	4 (8,9)	6 (15,8)
Asien/Südafrika	15 (11,5)	18 (18,4)
<b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>		
<b>Primärtumor, n (%)</b>		
N	130	98
Brust	63 (48,5)	47 (48,0)
Zervix	0	0
Kolon/Rektum	38 (29,2)	26 (26,5)
Ösophagus	0	1 (1,0)
Kopf und Hals	0	2 (2,0)
Niere	0	0
Leber	0	0
Lunge	2 (1,5)	1 (1,0)
Ovarium	0	1 (1,0)
Pankreas	6 (4,6)	6 (6,1)

Studie	TS-P04834 (MEC-Population)	
	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant (N = 130)	Aktiv-Kontrolle + Placebo (N = 98)
Prostata	0	1 (1,0)
Haut (malignes Melanom)	0	1 (1,0)
Magen	7 (5,4)	7 (7,1)
Gebärmutter	1 (0,8)	0
Andere	13 (10,0)	5 (5,1)
<b>Begleitende emetogene Chemotherapie, n (%)</b>		
N	130	98
Ja	14 (10,8)	13 (13,3)
Nein	116 (89,2)	85 (86,7)
RCT = randomisierte kontrollierte Studie; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Min = minimal; Max = maximal; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; USA = Vereinigte Staaten von Amerika; kg = Kilogramm; m <sup>2</sup> = Quadratmeter Quelle: [11]		

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Die Studie TS-P04834 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit MEC.

In der Studie wurden männliche und weibliche Patienten ab 18 Jahre eingeschlossen. Eine weitere Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war ein Karnofsky-Index  $\geq 60$  sowie eine vorhergesagte Lebenserwartung  $\geq 4$  Monate.

Die Patienten sollten eine Chemotherapienaivität gegenüber MEC und HEC aufweisen sowie den ersten Zyklus einer MEC erhalten, die einen oder mehrere der folgenden Wirkstoffe enthält: Cyclophosphamid i. v. ( $< 1\ 500\ \text{mg/m}^2$ ), Doxorubicin, Epirubicin, Carboplatin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Daunorubicin, Cytarabin i. v. ( $> 1\ \text{g/m}^2$ ). Die Dauer jedes Chemotherapiezyklus durfte nicht weniger als zwei Wochen betragen.

Als Ausschlusskriterium fungierte jede aktuelle Behandlung, jede Anamnese oder jeder unkontrollierte Zustand anders als Malignität (z. B. Alkoholismus oder Anzeichen von Alkoholmissbrauch, Erkrankung mit Krampfanfällen, medizinische oder psychiatrische Erkrankung), der nach Ansicht des Prüfarztes zu einer Beeinflussung der Studienergebnisse

führen oder ein unerwünschtes Risiko bei der Verabreichung der Studienmedikation darstellen kann.

Die Einnahme folgender Arzneimittel in den letzten 48 Stunden vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation führte ebenso zum Ausschluss aus der Studie: 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten (z. B. Ondansetron, Granisetron, Dolasetron, Tropisetron; die Verabreichung von Palonosetron war innerhalb von 7 Tagen vor der Verabreichung der Studienmedikation nicht erlaubt), Phenothiazine (z. B. Prochlorperazin, Fluphenazin, Perphenazin, Thiethylperazin, Chlorpromazin), Benzamide (z. B. Metoclopramid, Alizaprid), Domperidon, Cannabinoide, NK-1-Antagonisten (Aprepitant) sowie Benzodiazepine (z. B. Lorazepam, Alprazolam).

Ein weiterer Ausschlussgrund war die Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder sedierenden Antihistaminika (z. B. Dimenhydramin, Diphenhydramin) innerhalb von 72 Stunden von Tag 1 der Studie mit Ausnahme von Prämedikation für die Chemotherapie (z. B. bei Taxanen). Patienten, die inhalative Steroide für respiratorische Erkrankungen oder topische Steroide für Hauterkrankungen erhielten, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Ebenso war ein anhaltendes Erbrechen, Würgereiz oder klinisch bedeutende Übelkeit jeglicher Ätiologie oder Vorgeschichte von antizipatorischer Übelkeit und Erbrechen oder Erbrechen und/oder trockenes Würgen/Würgereiz innerhalb von 24 Stunden vor dem Start der Chemotherapie an Tag 1 in Zyklus 1 ein Ausschlusskriterium.

Eine Kontraindikation gegenüber des verschriebenen MEC-Wirkstoffs, Granisetron oder Dexamethason einschließlich, aber nicht begrenzt auf, Vorgeschichte von Hypersensitivität auf die Arzneimittel oder ihre Hilfsstoffe, schwerer Niereninsuffizienz, schwerer Knochenmarksuppression oder systemischer Infektionen sollte ausgeschlossen sein.

Wenn die Patienten geplant andere chemotherapeutische Wirkstoffe mit Emetogenitätslevel 3 oder höher (Hesketh-Skala) von Tag 2 bis Tag 6, mit Ausnahme von Tag 1, einnahmen, wurden sie ausgeschlossen.

Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, wurden im Verhältnis 1:1 auf Rolapitant in Kombination mit Granisetron und Dexamethason oder Placebo in Kombination mit Granisetron und Dexamethason randomisiert.

In 170 Studienzentren wurde mindestens ein Patient eingeschlossen. Es wurden insgesamt 1369 Patienten randomisiert.

Die Studie TS-P04834 wurde so konzipiert, dass ca. 50 % der Patienten Anthracycline in Kombination mit Cyclophosphamid (AC) erhalten. Der Sponsor führte periodisch blinde Bewertungen der AC-Verteilung bei den Patienten durch, die im Verlauf der Studie eingeschlossen wurden, um eine Bewertung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen in einer breiten MEC-Population zu zeigen. Zum Zeitpunkt der Studienplanung galt AC als Goldstandard der MEC und stellte eine hoch potente MEC-Therapie dar.

Die aktuellen Leitlinien von MASCC/ESMO und die deutsche S3-Leitlinie aus dem Jahr 2016 stufen die AC-Therapie inzwischen jedoch als hoch emetogen ein. Zusätzlich wird Carboplatin eine Sonderrolle unter den MEC zugesprochen, da hier zu einer intensiveren Prophylaxe geraten wird, die von der moderat emetogenen Prophylaxe abweicht. Die Empfehlung, eine intensivere Prophylaxe anzuwenden, bezieht sich in der S3-Leitlinie jedoch nur auf die Anwendung von Carboplatin mit AUC (Area Under the Curve)  $\geq 4$ , während die MASCC/ESMO-Leitlinie diese Einschränkung nicht vornimmt [2; 3]. In der Studie TS-P04834 erhielten die Patienten Carboplatin im Mittel in beiden Studienarmen in einer Konzentration von AUC 5,1. Für die vorliegende Carboplatin-Population wird daher ebenfalls das engere Kriterium der S3-Leitlinie von AUC  $\geq 4$  erfüllt. Damit ist für die in diese Studie eingeschlossenen Patienten eine intensivere Prophylaxe angezeigt.

Um die Zielpopulationen richtig abzubilden, wurden post hoc die Patientenpopulationen getrennt. Die AC-Population wird gemäß den aktuellen Leitlinien als hoch emetogen eingestuft und befindet sich im separaten Modul 4B.

Rolapitant und Placebo wurden an Tag 1 ein bis zwei Stunden vor der Chemotherapie verabreicht. Granisetron und Dexamethason wurden an Tag 1 30 Minuten vor der Chemotherapie verabreicht. An Tag 2 und 3 wurde ebenfalls Granisetron verabreicht (Abbildung 4-2).

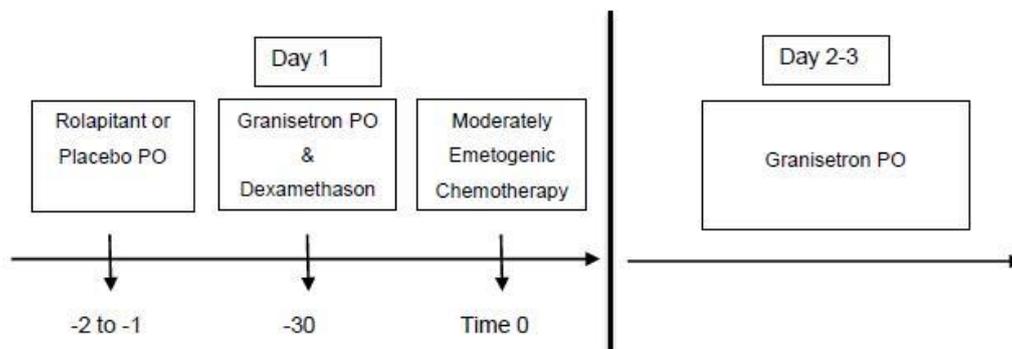


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der Medikamentengabe in der Studie TS-P04834 (AC-Population)

### Carboplatin-Population

Das mittlere Alter zu Studienbeginn betrug 60,7 Jahre (SD: 10,61) in der Verum-Gruppe und 62,1 Jahre (SD: 12,02) in der Kontroll-Gruppe. Es gab mehr weibliche Patienten (54,2 % in der Verum-Gruppe vs. 55,5 % in der Kontroll-Gruppe) als männliche (45,8 % in der Verum-Gruppe vs. 44,5 % in der Kontroll-Gruppe). Die meisten Patienten waren kaukasischer Herkunft (85,4 % in der Verum-Gruppe vs. 86,6 % in der Kontroll-Gruppe). Das

Durchschnittsgewicht lag bei 74,6 kg (SD: 18,35) in der Verum-Gruppe und 73,6 kg (SD: 16,88) in der Kontroll-Gruppe. Die durchschnittliche Körperoberfläche betrug 1,84 m<sup>2</sup> (SD: 0,242) in der Verum-Gruppe und 1,83 m<sup>2</sup> (SD: 0,233) in der Kontroll-Gruppe. Zu Studienbeginn gaben die meisten Patienten an, dass sie keinen Alkohol konsumierten (72,8 % in der Verum-Gruppe vs. 72,7 % in der Kontroll-Gruppe). Der Primärtumor befand sich bei den meisten Patienten in der Lunge (50,5 % in der Verum-Gruppe und 53,6 % in der Kontroll-Gruppe). Die meisten Patienten bekamen eine begleitende emetogene Chemotherapie (86,5 % in der Verum-Gruppe und 82,3 % in der Kontroll-Gruppe).

### **MEC-Population**

Das mittlere Alter zu Studienbeginn betrug 59,9 Jahre (SD: 11,91) in der Verum-Gruppe und 58,5 Jahre (SD: 12,38) in der Kontroll-Gruppe. Es gab ebenso mehr weibliche Patienten (73,1 % in der Verum-Gruppe bzw. 69,4 % in der Kontroll-Gruppe) als männliche (26,9 % in der Verum-Gruppe bzw. 30,6 % in der Kontroll-Gruppe). Kaukasische Patienten bildeten die Mehrheit der Patienten (79,2 % in der Verum-Gruppe bzw. 74,5 % in der Kontroll-Gruppe) ab. Das Durchschnittsgewicht lag bei 72,7 kg (SD: 17,66) in der Verum-Gruppe und 74,5 kg (SD: 20,38) in der Kontroll-Gruppe. Die durchschnittliche Körperoberfläche betrug 1,81 m<sup>2</sup> (SD: 0,244) in der Verum-Gruppe und 1,83 m<sup>2</sup> (SD: 0,261) in der Kontroll-Gruppe. Die meisten Patienten gaben an, dass sie keinen Alkohol konsumierten (82,3 % in der Verum-Gruppe bzw. 79,6 % in der Kontroll-Gruppe). Ein Tumor der Brust war der häufigste Primärtumor (48,5 % in der Verum-Gruppe und 48,0 % in der Kontroll-Gruppe). Die meisten Patienten bekamen eine begleitende emetogene Chemotherapie (89,2 % in der Verum-Gruppe und 86,7 % in der Kontroll-Gruppe).

Die Endpunkte der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) wurden im ersten Chemotherapiezyklus für jeden Patienten vollständig erfasst.

Nach Beendigung des ersten Chemotherapiezyklusses hatten die Patienten die Möglichkeit, bis zu fünf weitere Chemotherapiezyklen im Rahmen der Studie unter Beibehaltung der ihnen bei Studienbeginn zugewiesenen Studienmedikation zu absolvieren. Voraussetzung für die weitere Studienteilnahme war der zufriedenstellende Abschluss des ersten Chemotherapiezyklus und der damit verbundenen Studienprozeduren sowie, dass nach Ermessen des Prüfarztes die Eignung für weitere Chemotherapiezyklen vorlag und diese kein ungerechtfertigtes Risiko für den Patienten darstellten.

Laut Studienprotokoll war die Erhebung von Wirksamkeitsendpunkten (mit Ausnahme des FLIE-Fragebogens) nur nach dem ersten Zyklus vorgesehen, da – wie zuvor beschrieben – eine weitere Teilnahme an der Studie optional und an bestimmte Bedingungen geknüpft war.

Das Auftreten von CINV lässt sich in zwei Phasen einteilen: Eine akute Phase direkt nach Applikation der Chemotherapie (0 bis ≤ 24 Stunden) und eine verzögerte Phase (> 24 bis ≤ 120 Stunden nach Gabe der Chemotherapie). Die meisten Wirksamkeitsendpunkte wurden getrennt nach diesen Phasen erhoben. Bei Endpunkten, die einen zeitlichen Verlauf abbilden, wie beispielsweise „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von

Notfallmedikation“ oder bei der Erhebung der Lebensqualität wurde hingegen der Zyklus – wie im Studienprotokoll definiert – in seiner Gesamtheit betrachtet.

Sicherheitsendpunkte wurden über die gesamte Laufzeit der Studie erhoben und entsprechend dem Studienprotokoll für den Zyklus 1 und für die Gesamtheit der Zyklen 1 – 6 ausgewertet.

Im Rahmen der folgenden Chemotherapiezyklen der Studie wurden im Vergleich zu Zyklus 1 nur die Sicherheitsendpunkte erfasst sowie eine Befragung der Patienten durchgeführt, ob sie während des jeweiligen Zyklus an Übelkeit und/oder Erbrechen gelitten haben. Diese Entscheidung wurde getroffen, um die Patientenbelastung zu minimieren, da die Erstellung von Patiententagebüchern über bis zu 6 Zyklen vielen Krebspatienten schwerfällt.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TS-P04834	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie TS-04834 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit MEC. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf Rolapitant in Kombination mit Granisetron und Dexamethason oder Placebo in Kombination mit Granisetron und Dexamethason randomisiert. Die Behandlungszuweisungen wurden zentral durch ein Interaktives Web-Response-System

(IWRS) zu Studienbeginn vor Zyklus 1 generiert. Die Randomisierung wurde nach Geschlecht stratifiziert. Das CRO verfügte eine unabhängige Gruppe, die nicht an der Studiendurchführung beteiligt und für die Erstellung der Randomisierung sowie die Kennzeichnung der Studienmedikation verantwortlich war. Die Studie ist doppelblind verlaufen. Die Placebo- und die Rolapitant-Kapseln sahen identisch aus. Die Verblindung der Studienmedikation wurde über alle Zyklen (1 – 6) aufrechterhalten. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (Prüfarzt und Gutachter) wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Der Sponsor und das CRO waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Ausnahme bildete die Gruppe, die für die Vorbereitung der Medikamente zuständig war. Eine Entblindung wurde gemäß Protokoll nur im Notfall oder aufgrund eines unerwünschten Ereignisses vorgenommen, wenn es notwendig war, die Studienbehandlung zu kennen, um eine geeignete Therapie einzuleiten. Rolapitant oder Placebo wurden in Flaschen mit 4 Kapseln à 50 mg Rolapitanhydrochlorid (entsprechend 45 mg Rolapitant) bzw. der entsprechenden Menge Placebo zur Verfügung gestellt. Diese Menge entsprach der Dosierung für einen Zyklus. Die Flaschen wurden identisch beschriftet. Die Kapseln sahen identisch aus. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Mortalität</b>	<b>Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase</b>	<b>Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase</b>	<b>Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase</b>	<b>Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfall-medikation</b>
TS-P04834	ja	ja	ja	ja	ja
<b>Studie</b>	<b>Keine Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase</b>	<b>Vollständiger Schutz in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase</b>	<b>Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen</b>	<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>
TS-P04834	ja	ja	ja	ja	ja
<b>Studie</b>	<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>				
TS-P04834	ja				
RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); FLIE = Functional Living Index – Emesis					

#### 4.3.1.3.1 Mortalität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Mortalität“

Studie	Operationalisierung
TS-P04834	Alle Todesfälle wurden seit der Patientenrekrutierung bis zu 30 Tage nach Ende der Studienteilnahme unabhängig von der Todesursache im Rahmen des Monitorings für UEs erfasst. Die Todesfälle sollten beim Prüfarzt oder bei einem qualifizierten Beauftragten der Pharmakovigilanzabteilung des CRO innerhalb eines Werktages gemeldet werden. Die Berichte sollten schriftlich mit Hilfe eines speziell für die Berichterstattung von SUEs bestimmten Formblattes übermittelt werden. Wenn die Berichterstattung telefonisch erfolgte, musste eine vollständige Beschreibung der Umstände, einschließlich der Einschätzung des Prüfarztes über die Kausalität im Hinblick auf Rolapitant bereitgestellt werden, sodass eine Vervollständigung durch das CRO möglich war. Wenn eine Obduktion durchgeführt wurde, wurde der Bericht an den Sponsor weitergeleitet. Die Berichte wurden so früh wie möglich an die zuständige interne Ethikkommission sowie an die unabhängige Ethikkommission gemäß den lokalen Gesetzen und Vorschriften übermittelt.
CRO = Contract Research Organization (Auftragsforschungsinstitut); (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität“ in RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TS-P04834	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie TS-P04834 erfolgte doppelblind, d. h. die Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bezüglich der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Mortalität“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-16: Ergebnisse für „Mortalität“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie TS-P04834	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
<b>Carboplatin-Population</b>						
N (Safety)	194	210				
Zyklus 1	6 (3,1)	3 (1,4)	0,322	2,2 [0,5; 8,9]	2,2 [0,5; 8,5]	1,7 [-1,3; 4,6]
Zyklus 1 – 6	8 (4,1)	6 (2,9)	0,590	1,5 [0,5; 4,3]	1,4 [0,5; 4,1]	1,3 [-2,3; 4,9]
<b>MEC-Population</b>						
N (Safety)	130	100				
Zyklus 1	2 (1,5)	0	0,506	n. b.	n. b.	1,5 [-0,6; 3,7]
Zyklus 1 – 6	2 (1,5)	1 (1,0)	1,000	1,5 [0,1; 17,3]	1,5 [0,1; 16,7]	0,5 [-2,3; 3,4]
* Exakter Test nach Fischer RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; MEC = moderat emetogene Chemotherapie; n. b. = nicht berechenbar Quelle: [14]						

### **Carboplatin-Population**

Die Anzahl der verstorbenen Patienten am Ende des ersten Zyklus in der Carboplatin-Population lag bei 6 (3,1 %) in der Verum-Gruppe und bei 3 (1,4 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko betrug 2,2 (95 %-KI: 0,5 – 8,5;  $p = 0,322$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Todesfälle über alle Zyklen (Zyklus 1 – 6) traten bei 8 (4,1 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 6 (2,9 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 1,4 (95 %-KI: 0,5 – 4,1;  $p = 0,590$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

### **MEC-Population**

In der MEC-Population betrug die Anzahl der verstorbenen Patienten am Ende des ersten Zyklus 2 (1,5 %) in der Verum-Gruppe. In der Kontroll-Gruppe verstarb kein Patient. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant ( $p = 0,506$ ). Bis zum Ende der Studie (Zyklus 1 – 6) wurden 2 (1,5 %) Todesfälle in der Verum-Gruppe und 1 (1,0 %) Todesfall in der Kontroll-Gruppe berichtet. Das relative Risiko lag bei 1,5 (95 %-KI: 0,1 – 16,7;  $p = 1,000$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine randomisierte Studie vorliegt.

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.2 Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“

Studie	Operationalisierung
TS-P04834	<p>Der Endpunkt „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ wurde definiert als kein Erbrechen und kein Einsatz von Notfallmedikation innerhalb von 0 bis <math>\leq 24</math> Stunden, von <math>&gt; 24</math> bis <math>\leq 120</math> Stunden sowie von 0 bis 120 Stunden nach Beginn einer MEC.</p> <p>Alle Patienten wurden angewiesen, sämtliche emetische Episoden, den Einsatz von Notfallmedikation sowie die Schwere der Übelkeit von Tag 1 vor der Verabreichung der MEC bis Tag 6 (5 Tage oder etwa 120 Stunden nach der Initiation der MEC) im Patiententagebuch einzutragen.</p> <p>Erbrechen wurde definiert als einmaliges oder mehrfaches Übergeben (Ausstoß von Mageninhalt durch den Mund) oder Würgereiz (Versuch, sich zu übergeben, aber ohne Ausstoß von Mageninhalt). Blieben nach Erbrechen weiteres Erbrechen und Würgereiz für mindestens 1 Minute aus und setzten erst danach wieder ein, galt dieses Erbrechen als neue Episode.</p> <p>Im Rahmen der Studie waren folgende Medikamente als Notfallmedikation erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten: Ondansetron, Granisetron, Dolasetron, Tropisetron, Palonosetron (erst ab Tag 2)</li> <li>• Phenothiazine: Prochlorperazin, Fluphenazin, Perphenazin, Thiethylperazin, Chlorpromazin</li> <li>• Benzamide: Metoclopramid, Alizaprid</li> <li>• Kortikosteroide: Dexamethason</li> <li>• Benzodiazepine: Lorazepam, Alprazolam</li> <li>• Sedierende Antihistaminika: Dimenhydrinat, Diphenhydramin</li> </ul> <p>Im Laufe des ersten Zyklus notierten die Patienten an den Tagen 1–6 in ihren Patiententagebüchern den genauen Namen der Notfallmedikation sowie den genauen Zeitpunkt, wann sie diese eingenommen haben.</p> <p>Für alle nachfolgenden Zyklen wurde der Einsatz von Notfallmedikation innerhalb von 120 Stunden nach MEC in einem bestimmten Abschnitt des elektronischen Fallberichts erfasst. Die Erfassung erfolgte an Tag 6 des laufenden Zyklus.</p> <p>Notfallmedikation, die in jedem Zyklus nach Tag 6 (120 Stunden nach MEC) eingenommen wurde, wurde als begleitende Medikation erfasst.</p>
MEC = moderat emetogene Chemotherapie	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ in RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TS-P04834	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie TS-P04834 erfolgte doppelblind, d. h. die Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bezüglich der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-19: Ergebnisse für „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
<b>Carboplatin-Population</b>						
N (mITT)	192	209				
Akute Phase, Zyklus 1	176 (91,7)	184 (88,0)	0,231	1,5 [0,8; 2,9]	1,0 [1,0; 1,1]	3,6 [-2,3; 9,5]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	158 (82,3)	137 (65,6)	< 0,001	2,4 [1,5; 3,9]	1,3 [1,1; 1,4]	16,7 [8,3; 25,1]
Gesamte Phase, Zyklus 1	154 (80,2)	135 (64,6)	< 0,001	2,2 [1,4; 3,5]	1,2 [1,1; 1,4]	15,6 [7,0; 24,2]
<b>MEC-Population</b>						
N (mITT)	130	98				
Akute Phase, Zyklus 1	116 (89,2)	75 (76,5)	0,010	2,5 [1,2; 5,2]	1,2 [1,0; 1,3]	12,7 [2,8; 22,6]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	87 (66,9)	59 (60,2)	0,296	1,3 [0,8; 2,3]	1,1 [0,9; 1,4]	6,7 [-5,9; 19,3]
Gesamte Phase, Zyklus 1	87 (66,9)	53 (54,1)	0,049	1,7 [1,0; 2,9]	1,2 [1,0; 1,5]	12,8 [0,1; 25,6]
* unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test						
RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; mITT = modified Intention-To-Treat; MEC = moderat emetogene Chemotherapie						
Quelle: [14]						

### **Carboplatin-Population**

In der akuten Phase des CINV trat bei 176 (91,7 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 184 (88,0 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe kein Erbrechen bzw. kein Einsatz von Notfallmedikation auf. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 1,0 – 1,1;  $p = 0,231$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten ohne Erbrechen bzw. ohne Einsatz von Notfallmedikation 158 (82,3 %) in der Verum-Gruppe und 137 (65,6 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,3 (95 %-KI: 1,1 – 1,4;  $p < 0,001$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

In der gesamten Phase des CINV lag die Anzahl der Patienten ohne Erbrechen bzw. ohne Einsatz von Notfallmedikation bei 154 (80,2 %) in der Verum-Gruppe und bei 135 (64,6 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,1 – 1,4;  $p < 0,001$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

### **MEC-Population**

In der akuten Phase des CINV trat bei 116 (89,2 %) der Patienten in der Verum-Gruppe und bei 75 (76,5 %) der Patienten in der Kontroll-Gruppe kein Erbrechen bzw. kein Einsatz von Notfallmedikation auf. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,3;  $p = 0,010$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten ohne Erbrechen bzw. ohne Einsatz von Notfallmedikation 87 (66,9 %) in der Verum-Gruppe und 59 (60,2 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,4;  $p = 0,296$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der gesamten Phase des CINV lag die Anzahl der Patienten ohne Erbrechen bzw. ohne Einsatz von Notfallmedikation bei 87 (66,9 %) in der Verum-Gruppe und bei 53 (54,1 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,5;  $p = 0,049$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

Der Endpunkt „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ ist ein kombinierter Endpunkt, der aus den Endpunkten „Kein Erbrechen“ und „Kein Einsatz von Notfallmedikation“ besteht. Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt „Kein Einsatz von Notfallmedikation“ dargestellt. Die Ergebnisse für den Endpunkt „Kein Erbrechen“ befinden sich unter Punkt 4.3.1.3.3.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
<b>Carboplatin-Population</b>						
N (mITT)	192	209				
Akute Phase, Zyklus 1	181 (94,3)	187 (89,5)	0,081	1,9 [0,9; 4,1]	1,1 [1,0; 1,1]	4,8 [-0,5; 10,1]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	161 (83,9)	152 (72,7)	0,007	1,9 [1,2; 3,2]	1,2 [1,0; 1,3]	11,1 [3,2; 19,1]
Gesamte Phase, Zyklus 1	158 (82,3)	150 (71,8)	0,013	1,8 [1,1; 2,9]	1,1 [1,0; 1,3]	10,5 [2,4; 18,7]
<b>MEC-Population</b>						
N (mITT)	130	98				
Akute Phase, Zyklus 1	119 (91,5)	84 (85,7)	0,164	1,8 [0,8; 4,2]	1,1 [1,0; 1,2]	5,8 [-2,6; 14,2]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	96 (73,8)	69 (70,4)	0,566	1,2 [0,7; 2,1]	1,0 [0,9; 1,2]	3,4 [-8,3; 15,2]
Gesamte Phase, Zyklus 1	95 (73,1)	65 (66,3)	0,271	1,4 [0,8; 2,4]	1,1 [0,9; 1,3]	6,8 [-5,3; 18,8]
* unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; mITT = modified Intention-To-Treat; MEC = moderat emetogene Chemotherapie Quelle: [14]						

### **Carboplatin-Population**

In der akuten Phase des CINV gab es bei 181 (94,3 %) der Patienten in der Verum-Gruppe und bei 187 (89,5 %) der Patienten in der Kontroll-Gruppe keinen Einsatz von Notfallmedikation. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,1;  $p = 0,081$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten ohne Einsatz von Notfallmedikation 161 (83,9 %) in der Verum-Gruppe und 152 (72,7 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,3;  $p = 0,007$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

In der gesamten Phase des CINV lag die Anzahl der Patienten ohne Einsatz von Notfallmedikation bei 158 (82,3 %) in der Verum-Gruppe und bei 150 (71,8 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3;  $p = 0,013$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

### **MEC-Population**

In der akuten Phase des CINV gab es bei 119 (91,5 %) der Patienten in der Verum-Gruppe und bei 84 (85,7 %) der Patienten in der Kontroll-Gruppe keinen Einsatz von Notfallmedikation. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2;  $p = 0,164$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten ohne Einsatz von Notfallmedikation 96 (73,8 %) in der Verum-Gruppe und 69 (70,4 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,2;  $p = 0,566$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der gesamten Phase des CINV lag die Anzahl der Patienten ohne Einsatz von Notfallmedikation bei 95 (73,1 %) in der Verum-Gruppe und bei 65 (66,3 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,3;  $p = 0,271$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine randomisierte Studie vorliegt.

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

#### 4.3.1.3.3 Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“

Studie	Operationalisierung
TS-P04834	<p>Der Endpunkt stellt die Anzahl der Patienten ohne Erbrechen in der gesamten Phase (0 bis ≤ 24 Stunden, &gt; 24 bis ≤ 120 Stunden sowie 0 bis 120 Stunden) des CINV dar.</p> <p>Erbrechen wurde definiert als einmaliges oder mehrfaches Übergeben (Ausstoß von Mageninhalt durch den Mund) oder Würgereiz (Versuch, sich zu übergeben, aber ohne Ausstoß von Mageninhalt). Blieben nach Erbrechen weiteres Erbrechen und Würgereiz für mindestens 1 Minute aus und setzten erst danach wieder ein, galt dieses Erbrechen als neue Episode.</p> <p>Alle Patienten wurden angewiesen, sämtliche emetische Episoden, den Einsatz von Notfallmedikation sowie die Schwere der Übelkeit von Tag 1 vor der Verabreichung der MEC bis Tag 6 (5 Tage oder etwa 120 Stunden nach der Initiation der MEC) im Patiententagebuch einzutragen.</p>
<p>CINV = Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen); MEC = moderat emetogene Chemotherapie</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ in RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TS-P04834	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie TS-P04834 erfolgte doppelblind, d. h. die Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bezüglich der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
<b>Carboplatin-Population</b>						
N (mITT)	192	209				
Akute Phase, Zyklus 1	179 (93,2)	193 (92,3)	0,733	1,1 [0,5; 2,4]	1,0 [1,0; 1,1]	0,9 [-4,2; 5,9]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	169 (88,0)	156 (74,6)	< 0,001	2,5 [1,5; 4,3]	1,2 [1,1; 1,3]	13,4 [5,9; 20,9]
Gesamte Phase, Zyklus 1	168 (87,5)	154 (73,7)	< 0,001	2,5 [1,5; 4,2]	1,2 [1,1; 1,3]	13,8 [6,2; 21,4]
<b>MEC-Population</b>						
N (mITT)	130	98				
Akute Phase, Zyklus 1	120 (92,3)	83 (84,7)	0,069	2,2 [0,9; 5,1]	1,1 [1,0; 1,2]	7,6 [-0,9; 16,1]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	105 (80,8)	69 (70,4)	0,069	1,8 [1,0; 3,3]	1,1 [1,0; 1,3]	10,4 [-0,9; 21,7]
Gesamte Phase, Zyklus 1	105 (80,8)	65 (66,3)	0,013	2,1 [1,2; 3,9]	1,2 [1,0; 1,4]	14,4 [2,9; 26,0]
* Cochran-Mantel-Haenszel-Test						
RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; mITT = modified Intention-To-Treat; MEC = moderat emetogene Chemotherapie						
Quelle: [14]						

### **Carboplatin-Population**

In der akuten Phase des CINV trat bei 179 (93,2 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 193 (92,3 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe kein Erbrechen auf. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 1,0 – 1,1;  $p = 0,733$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten ohne Erbrechen 169 (88,0 %) in der Verum-Gruppe und 156 (74,6 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,1 – 1,3;  $p < 0,001$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

In der gesamten Phase des CINV lag die Anzahl der Patienten ohne Erbrechen bei 168 (87,5 %) in der Verum-Gruppe und bei 154 (73,7 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,1 – 1,3;  $p < 0,001$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

### **MEC-Population**

In der akuten Phase des CINV trat bei 120 (92,3 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 83 (84,7 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe kein Erbrechen auf. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2;  $p = 0,069$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten ohne Einsatz von Notfallmedikation 105 (80,8 %) in der Verum-Gruppe und 69 (70,4 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3;  $p = 0,069$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der gesamten Phase des CINV lag die Anzahl der Patienten ohne Erbrechen bei 105 (80,8 %) in der Verum-Gruppe und bei 65 (66,3 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,4;  $p = 0,013$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine randomisierte Studie vorliegt.

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

### **Kein Erbrechen in Zyklus 2 – 6**

Nach Beendigung des ersten Chemotherapiezyklusses hatten die Patienten die Möglichkeit, bis zu fünf weitere Chemotherapiezyklen im Rahmen der Studie unter Beibehaltung der ihnen bei Studienbeginn zugewiesenen Studienmedikation zu absolvieren. Voraussetzung für die weitere Studienteilnahme war der zufriedenstellende Abschluss des ersten Chemotherapiezyklus und der damit verbundenen Studienprozeduren sowie, dass nach Ermessen des Prüfarztes die Eignung für weitere Chemotherapiezyklen vorlag und diese kein ungerechtfertigtes Risiko für den Patienten darstellten.

Im Rahmen der folgenden Chemotherapiezyklen wurden im Vergleich zu Zyklus 1 nur die Sicherheitsendpunkte erfasst sowie eine Befragung der Patienten durchgeführt, ob sie während des jeweiligen Zyklus an Übelkeit und/oder Erbrechen gelitten haben. Diese Entscheidung wurde getroffen, um die Patientenbelastung zu minimieren, da die Erstellung von Patiententagebüchern über bis zu 6 Zyklen vielen Krebspatienten schwerfällt.

Da, wie zuvor beschrieben, eine weitere Teilnahme an der Studie optional und an bestimmte Bedingungen geknüpft war, gab es über die gesamte Studiendauer stets abnehmende Patientenzahlen nach dem ersten Zyklus. Aus diesem Grund werden im Verlauf der Studie die Patientenzahlen so klein, dass sich keine wissenschaftlich gesicherte Aussage mehr treffen lässt.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Kein Erbrechen in Zyklus 2 – 6“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)				
<b>Carboplatin-Population</b>						
Zyklus 2	142/155 (91,6)	136/159 (85,5)	0,092	1,8 [0,9; 3,8]	1,1 [1,0; 1,2]	6,1 [-0,9; 13,1]
Zyklus 3	130/137 (94,9)	120/137 (87,6)	0,033	2,6 [1,1; 6,6]	1,1 [1,0; 1,2]	7,3 [0,7; 13,9]
Zyklus 4	115/121 (95,0)	109/119 (91,6)	0,286	1,8 [0,6; 5,0]	1,1 [1,0; 1,1]	3,4 [-2,9; 9,8]
Zyklus 5	83/88 (94,3)	72/83 (86,7)	0,090	2,5 [0,8; 7,6]	1,1 [1,0; 1,2]	7,6 [-1,2; 16,3]
Zyklus 6	74/75 (98,7)	64/72 (88,9)	0,014	9,3 [1,1; 76,0]	1,1 [1,0; 1,2]	9,8 [2,1; 17,5]
<b>MEC-Population</b>						
Zyklus 2	97/105 (92,4)	69/77 (89,6)	0,515	1,4 [0,5; 3,9]	1,0 [0,9; 1,1]	2,8 [-5,7; 11,3]
Zyklus 3	83/92 (90,2)	63/73 (86,3)	0,435	1,5 [0,6; 3,8]	1,0 [0,9; 1,2]	3,9 [-6,0; 13,9]
Zyklus 4	78/85 (91,8)	62/69 (89,9)	0,683	1,3 [0,4; 3,8]	1,0 [0,9; 1,1]	1,9 [-7,3; 11,1]
Zyklus 5	44/46 (95,7)	36/38 (94,7)	0,845	1,2 [0,2; 9,1]	1,0 [0,9; 1,1]	0,9 [-8,3; 10,1]
Zyklus 6	42/43 (97,7)	35/35 (100)	0,367	n. b.	1,0 [0,9; 1,0]	-2,3 [-6,8; 2,2]
* Cochran-Mantel-Haenszel-Test						
RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT (mITT = modified Intention-To-Treat)); OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; MEC = moderat emetogene Chemotherapie; n. b. = nicht berechenbar						
Quelle: [14]						

## **Carboplatin-Population**

### *Zyklus 2*

Nach Zyklus 2 trat bei 142 (91,6 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 136 (85,5 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe kein Erbrechen auf. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2;  $p = 0,092$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

### *Zyklus 3*

Nach Zyklus 3 betrug die Anzahl der Patienten ohne Erbrechen 130 (94,9 %) in der Verum-Gruppe und 120 (87,6 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2;  $p = 0,033$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

### *Zyklus 4*

Nach Zyklus 4 lag die Anzahl der Patienten ohne Erbrechen bei 115 (95,0 %) in der Verum-Gruppe und bei 109 (91,6 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 1,0 – 1,1;  $p = 0,286$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

### *Zyklus 5*

Nach Zyklus 5 war kein Erbrechen bei 83 (94,3 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 72 (86,7 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2;  $p = 0,090$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

### *Zyklus 6*

Nach Zyklus 6 hatten 74 (98,7 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 64 (88,9 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe kein Erbrechen. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2;  $p = 0,014$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

## **MEC-Population**

### *Zyklus 2*

Nach Zyklus 2 trat bei 97 (92,4 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 69 (89,6 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe kein Erbrechen auf. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1;  $p = 0,515$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

### *Zyklus 3*

Nach Zyklus 3 betrug die Anzahl der Patienten ohne Erbrechen 83 (90,2 %) in der Verum-Gruppe und 63 (86,3 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,2;  $p = 0,435$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

### *Zyklus 4*

Nach Zyklus 4 lag die Anzahl der Patienten ohne Erbrechen bei 78 (91,8 %) in der Verum-Gruppe und bei 62 (89,9 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1;  $p = 0,683$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

### *Zyklus 5*

Nach Zyklus 5 war kein Erbrechen bei 44 (95,7 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 36 (94,7 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,1;  $p = 0,845$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

### *Zyklus 6*

Nach Zyklus 6 hatten 42 (97,7 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 35 (100 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe kein Erbrechen. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,0;  $p = 0,367$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine randomisierte Studie vorliegt.

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

#### 4.3.1.3.4 Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“

Studie	Operationalisierung
TS-P04834	<p>Der Endpunkt „Keine bedeutende Übelkeit“ wurde mit Hilfe einer VAS gemessen: Auf einer Skala von 0 bis 100 mm muss der Patient seiner innerhalb der letzten 24 Stunden empfundenen Übelkeit eine Zahl von 0 bis 10 zuordnen, wobei „0“ keiner Übelkeit entspricht und „10“ der schlimmstmöglichen Übelkeit. Keine bedeutende Übelkeit liegt vor, wenn sich der angegebene Wert auf der Skala zwischen <math>\geq 5</math> mm und <math>&lt; 25</math> mm befindet.</p> <p>Alle Patienten wurden angewiesen, sämtliche emetische Episoden, den Einsatz von Notfallmedikation sowie die Schwere der Übelkeit von Tag 1 vor der Verabreichung der MEC bis Tag 6 (5 Tage oder etwa 120 Stunden nach der Initiation der MEC) im Patiententagebuch einzutragen.</p>
VAS = visuelle Analogskala; MEC = moderat emetogene Chemotherapie	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ in RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TS-P04834	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie TS-P04834 erfolgte doppelblind, d. h. die Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bezüglich der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
<b>Carboplatin-Population</b>						
N (mITT)	192	209				
Akute Phase, Zyklus 1	174 (90,6)	191 (91,4)	0,790	0,9 [0,5; 1,8]	1,0 [0,9; 1,1]	-0,8 [-6,4; 4,8]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	158 (82,3)	155 (74,2)	0,050	1,6 [1,0; 2,6]	1,1 [1,0; 1,2]	8,1 [0,1; 16,2]
Gesamte Phase, Zyklus 1	155 (80,7)	152 (72,7)	0,059	1,6 [1,0; 2,5]	1,1 [1,0; 1,2]	8,0 [-0,2; 16,2]
<b>MEC-Population</b>						
N (mITT)	130	98				
Akute Phase, Zyklus 1	112 (86,2)	87 (88,8)	0,557	0,8 [0,4; 1,8]	1,0 [0,9; 1,1]	-2,6 [-11; 6,0]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	97 (74,6)	70 (71,4)	0,591	1,2 [0,7; 2,1]	1,0 [0,9; 1,2]	3,2 [-8,5; 14,8]
Gesamte Phase, Zyklus 1	96 (73,8)	67 (68,4)	0,365	1,3 [0,7; 2,3]	1,1 [0,9; 1,3]	5,5 [-6,4; 17,4]
* unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test						
RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; mITT = modified Intention-To-Treat; MEC = moderat emetogene Chemotherapie						
Quelle: [14]						

### **Carboplatin-Population**

In der akuten Phase des CINV trat bei 174 (90,6 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 191 (91,4 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keine bedeutende Übelkeit auf. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1,  $p = 0,790$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten ohne bedeutende Übelkeit 158 (82,3 %) in der Verum-Gruppe und 155 (74,2 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2;  $p = 0,050$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der gesamten Phase des CINV lag die Anzahl der Patienten ohne bedeutende Übelkeit bei 155 (80,7 %) in der Verum-Gruppe und bei 152 (72,7 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2;  $p = 0,059$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

### **MEC-Population**

In der akuten Phase des CINV trat bei 112 (86,2 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 87 (88,8 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keine bedeutende Übelkeit auf. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1,  $p = 0,557$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten ohne bedeutende Übelkeit 97 (74,6 %) in der Verum-Gruppe und 70 (71,4 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,2,  $p = 0,591$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der gesamten Phase des CINV lag die Anzahl der Patienten ohne bedeutende Übelkeit bei 96 (73,8 %) in der Verum-Gruppe und bei 67 (68,4 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,3,  $p = 0,365$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine randomisierte Studie vorliegt.

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

#### 4.3.1.3.5 Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“

Studie	Operationalisierung
TS-P04834	<p>Alle Patienten wurden angewiesen, sämtliche emetische Episoden, den Einsatz von Notfallmedikation sowie die Schwere der Übelkeit von Tag 1 vor der Verabreichung der MEC bis Tag 6 (5 Tage oder etwa 120 Stunden nach der Initiation der MEC) im Patiententagebuch einzutragen.</p> <p>Erbrechen wurde definiert als einmaliges oder mehrfaches Übergeben (Ausstoß von Mageninhalt durch den Mund) oder Würgereiz (Versuch, sich zu übergeben, aber ohne Ausstoß von Mageninhalt).</p> <p>Im Rahmen der Studie waren folgende Medikamente als Notfallmedikation erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten: Ondansetron, Granisetron, Dolasetron, Tropisetron, Palonosetron (erst ab Tag 2)</li> <li>• Phenothiazine: Prochlorperazin, Fluphenazin, Perphenazin, Thiethylperazin, Chlorpromazin</li> <li>• Benzamide: Metoclopramid, Alizaprid</li> <li>• Kortikosteroide: Dexamethason</li> <li>• Benzodiazepine: Lorazepam, Alprazolam</li> <li>• Sedierende Antihistaminika: Dimenhydrinat, Diphenhydramin</li> </ul> <p>Für alle nachfolgenden Zyklen wurde der Einsatz von Notfallmedikation innerhalb von 120 Stunden nach MEC in einem bestimmten Abschnitt des elektronischen Fallberichts erfasst. Die Erfassung erfolgte an Tag 6 des laufenden Zyklus.</p> <p>Notfallmedikation, die in jedem Zyklus nach Tag 6 (120 Stunden nach MEC) eingenommen wurde, wurde als begleitende Medikation erfasst.</p>
MEC = moderat emetogene Chemotherapie	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ in RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TS-P04834	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie TS-P04834 erfolgte doppelblind, d. h. die Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bezüglich der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie TS-P04834	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	HR [95 %-KI]**
	n (%)	n (%)		
<b>Carboplatin-Population</b>				
N (mITT)	192	209		
Auftreten eines Ereignisses innerhalb der ersten 120 Stunden	30 (15,6)	62 (29,7)	< 0,001	0,488 [0,316; 0,755]
Zensiert***	162 (84,4)	147 (70,3)		
Median Zeit (Stunden)	n. b.	n. b.		
(25.; 75. Perzentil) (Stunden)	n. b.	(77,9; n. b.)		
<b>MEC-Population</b>				
N (mITT)	130	98		
Auftreten eines Ereignisses innerhalb der ersten 120 Stunden	36 (27,7)	44 (44,9)	0,008	0,554 [0,357; 0,861]
Zensiert***	94 (72,3)	54 (55,1)		
Median Zeit (Stunden)	n. b.	n. b.		
(25.; 75. Perzentil) (Stunden)	(73,3; n. b.)	(25,5; n. b.)		
* Unstratifizierter Log-Rank-Test ** Statistische Auswertung basierend auf unstratifizierter Cox-Regression *** Kein Erbrechen, kein Einsatz von Notfallmedikation, fehlendes Patiententagebuch oder Studienabbruch innerhalb der ersten 120 Stunden RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; n. b. = nicht berechenbar; mITT = modified Intention-To-Treat; MEC = moderat emetogene Chemotherapie Quelle: [14]				

## Carboplatin-Population

Die Anzahl der Patienten mit einem Ereignis innerhalb der ersten 120 Stunden lag bei 30 (15,6 %) in der Verum-Gruppe und bei 62 (29,7 %) in der Kontroll-Gruppe. Insgesamt wurden 162 (84,4 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 147 (70,3 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe zensiert. Das Hazard Ratio lag bei 0,488 (95 %-KI: 0,316 – 0,755;  $p < 0,001$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe (s. Abbildung 4-3).

## MEC-Population

Die Anzahl der Patienten mit einem Ereignis innerhalb der ersten 120 Stunden betrug 36 (27,7 %) in der Verum-Gruppe und 44 (44,9 %) in der Kontroll-Gruppe. Es wurden 94 (72,3 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 54 (55,1 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe zensiert. Das Hazard Ratio lag bei 0,554 (95 %-KI: 0,357 – 0,861;  $p = 0,008$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe (s. Abbildung 4-4).

Die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Populationen werden in den folgenden Abbildungen (Abbildung 4-3 und Abbildung 4-4) dargestellt.

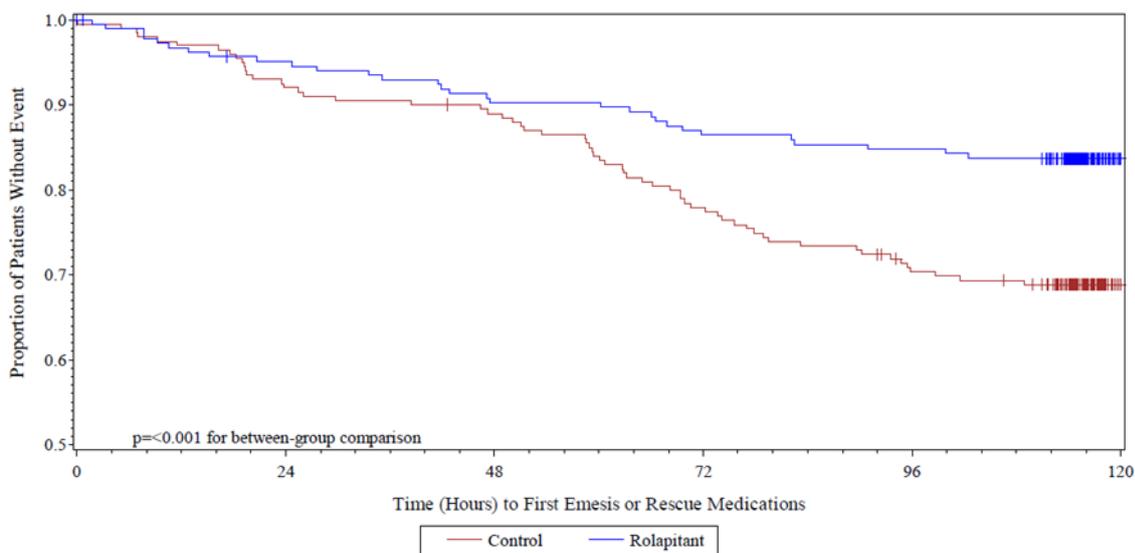


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ in der Carboplatin-Population

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsgruppen (Abbildung 4-3) separieren sich deutlich im Laufe der Zeit. Der Kurvenverlauf spiegelt eine höhere Wahrscheinlichkeit wider, kein Erbrechen oder keinen Einsatz von Notfallmedikation unter der Therapie mit Rolapitant zu erfahren.

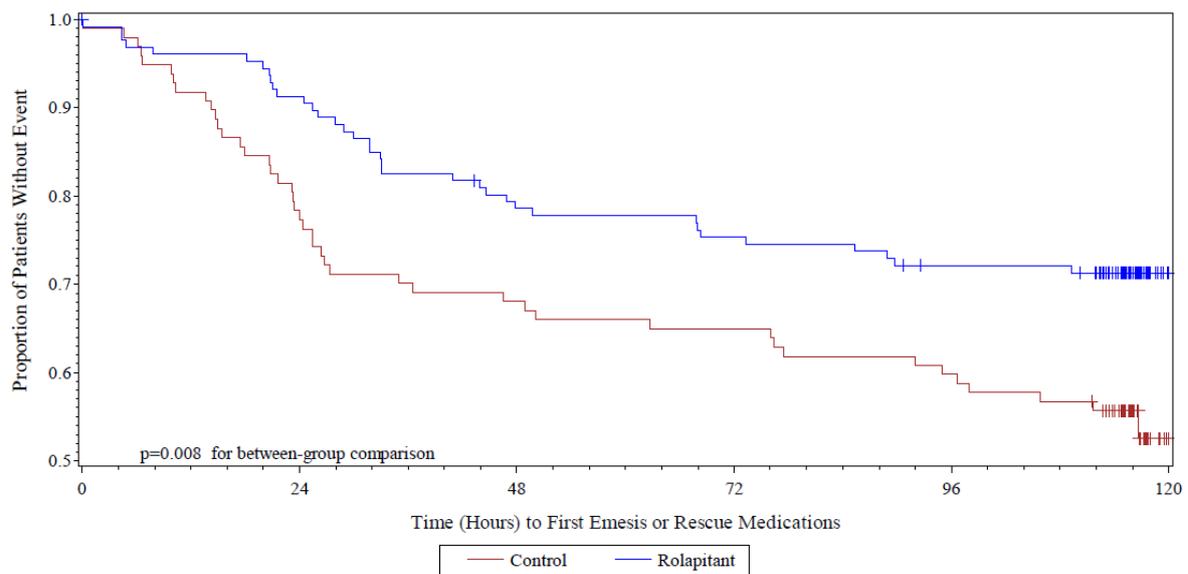


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ in der MEC-Population

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsgruppen (Abbildung 4-4) verlaufen klar separiert voneinander. Die Wahrscheinlichkeit, zu erbrechen oder Notfallmedikation erhalten, ist unter der Therapie mit Rolapitant geringer.

Der Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ ist ein kombinierter Endpunkt, der aus den Endpunkten „Zeit bis zum ersten Erbrechen“ und „Zeit bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ besteht. Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Endpunkte „Zeit bis zum ersten Erbrechen“ und „Zeit bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ dargestellt.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Erbrechen“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie TS-P04834	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	HR [95 %-KI]**
	n (%)	n (%)		
<b>Carboplatin-Population</b>				
N (mITT)	192	209		
Auftreten eines Ereignisses	45 (23,4)	85 (40,7)	< 0,001	0,509 [0,354; 0,731]
Zensiert***	147 (76,6)	124 (59,3)		
Median Zeit (Zyklen)	n. b.	6,00		
(25.; 75. Perzentil) (Zyklen)	(5,0; n. b.)	(1,0; n. b.)		
<b>MEC-Population</b>				
N (mITT)	130	98		
Auftreten eines Ereignisses	40 (30,8)	42 (42,9)	0,066	0,695 [0,451; 1,072]
Zensiert***	90 (69,2)	56 (57,1)		
Median Zeit (Zyklen)	n. b.	n. b.		
(25.; 75. Perzentil) (Zyklen)	(3,0; n. b.)	(1,0; n. b.)		
<p>* Unstratifizierter Log-Rank-Test                      ** Statistische Auswertung basierend auf unstratifizierter Cox-Regression                      *** Die Studienmedikation wurde für den Zyklus ausgelassen oder der Patient hat die Studie abgeschlossen oder nach Abschluss des jeweiligen Zyklus abgebrochen. Fehlende Rückmeldungen wurden als Erbrechen gewertet.                      RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall;                      N = Anzahl der Patienten in der Analyse; n. b. = nicht berechenbar; mITT = modified Intention-To-Treat; MEC = moderat emetogene Chemotherapie                      Quelle: [14]</p>				

### Carboplatin-Population

Die Anzahl der Patienten mit einem Ereignis innerhalb der ersten 120 Stunden lag bei 45 (23,4 %) in der Verum-Gruppe und bei 85 (40,7 %) in der Kontroll-Gruppe. Insgesamt wurden 147 (76,6 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 124 (59,3 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe zensiert. Das Hazard Ratio lag bei 0,509 (95 %-KI: 0,354 – 0,731;  $p < 0,001$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe (s. Abbildung 4-5).

### MEC-Population

Die Anzahl der Patienten mit einem Ereignis innerhalb der ersten 120 Stunden betrug 40 (30,8 %) in der Verum-Gruppe und 42 (42,9 %) in der Kontroll-Gruppe. Es wurden 90 (69,2 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 56 (57,1) Patienten in der Kontroll-Gruppe zensiert. Das Hazard Ratio lag bei 0,695 (95 %-KI: 0,451 – 1,072;  $p = 0,066$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (s. Abbildung 4-6).

Die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Populationen werden in den folgenden Abbildungen (Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6) dargestellt.

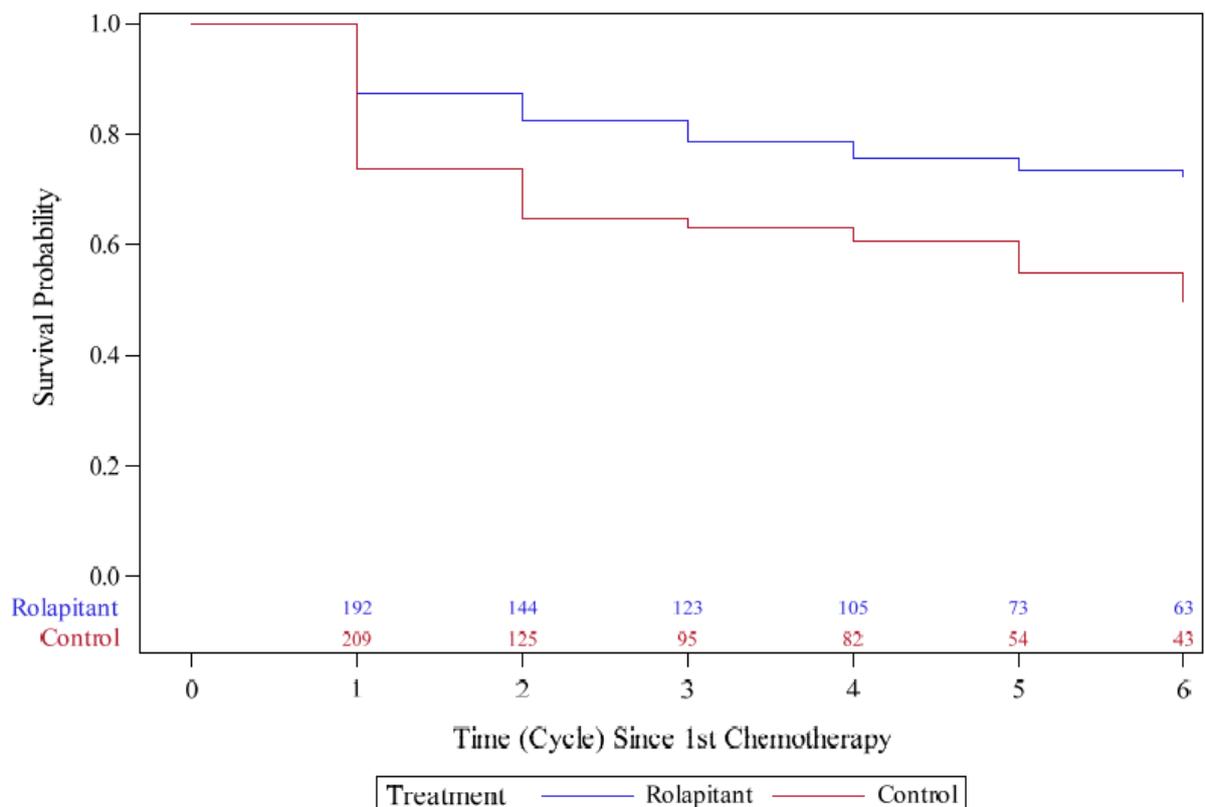


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen“ in der Carboplatin-Population

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsgruppen (Abbildung 4-5) separieren sich deutlich im Laufe der Zeit. Der Kurvenverlauf spiegelt eine höhere Wahrscheinlichkeit wider, kein Erbrechen unter der Therapie mit Rolapitant zu erleiden.

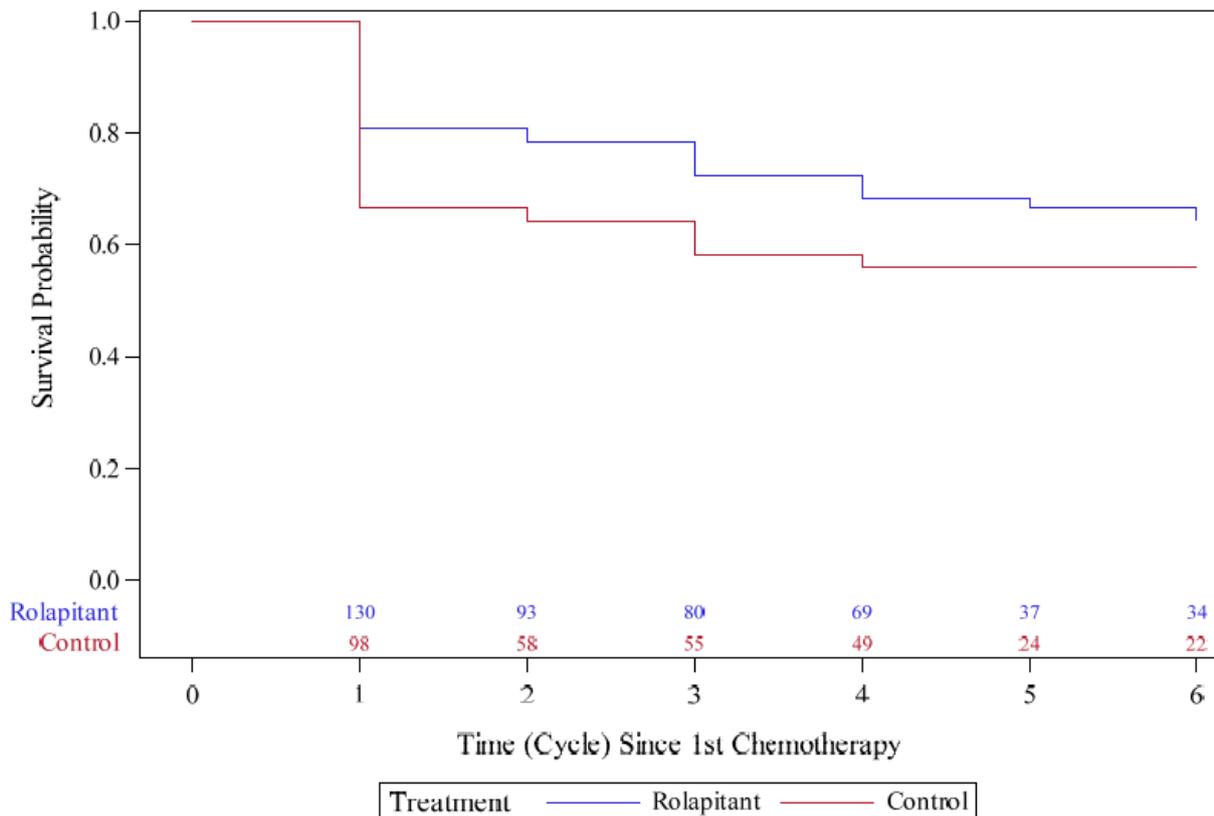


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen“ in der MEC-Population

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsgruppen (Abbildung 4-6) verlaufen separiert voneinander. Die Wahrscheinlichkeit zu erbrechen, ist unter der Therapie mit der Verum-Gruppe geringer.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	HR [95 %-KI]**
	n (%)	n (%)		
<b>Carboplatin-Population</b>				
N	192	209		
Auftreten eines Ereignisses innerhalb der ersten 120 Stunden	27 (14,1)	47 (22,5)	0,027	0,589 [0,367; 0,946]
Zensiert***	165 (85,9)	162 (77,5)		
Median Zeit (Zyklen)	n. b.	n. b.		
(25.; 75. Perzentil) (Zyklen)	(n. b.; n. b.)	(n. b.; n. b.)		
<b>MEC-Population</b>				
N	133	98		
Auftreten eines Ereignisses innerhalb der ersten 120 Stunden	27 (20,8)	31 (31,6)	0,083	0,636 [0,380; 1,066]
Zensiert***	103 (79,2)	67 (68,4)		
Median Zeit (Zyklen)	n. b.	n. b.		
(25.; 75. Perzentil) (Zyklen)	(n. b.; n. b.)	(83,0; n. b.)		
* Unstratifizierter Log-Rank-Test ** Statistische Auswertung basierend auf unstratifizierter Cox-Regression *** Kein Erbrechen, kein Einsatz von Notfallmedikation, fehlendes Patiententagebuch oder Studienabbruch innerhalb der ersten 120 Stunden RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; n. b. = nicht berechenbar; mITT = modified Intention-To-Treat; MEC = moderat emetogene Chemotherapie Quelle: [14]				

## Carboplatin-Population

Die Anzahl der Patienten mit einem Ereignis innerhalb der ersten 120 Stunden lag bei 27 (14,1 %) in der Verum-Gruppe und bei 47 (22,5 %) in der Kontroll-Gruppe. Insgesamt wurden 165 (85,9 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 162 (77,5 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe zensiert. Das Hazard Ratio lag bei 0,589 (95 %-KI: 0,367 – 0,946;  $p = 0,027$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe (s. Abbildung 4-7).

## MEC-Population

Die Anzahl der Patienten mit einem Ereignis innerhalb der ersten 120 Stunden betrug 27 (20,8 %) in der Verum-Gruppe und 31 (31,6 %) in der Kontroll-Gruppe. Es wurden 103 (79,2 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 67 (68,4 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe zensiert. Das Hazard Ratio lag bei 0,636 (95 %-KI: 0,380 – 1,066;  $p = 0,083$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (s. Abbildung 4-8).

Die Kaplan-Meier-Kurven der unterschiedlichen Populationen werden in den folgenden Abbildungen (Abbildung 4-7 und Abbildung 4-8) dargestellt.

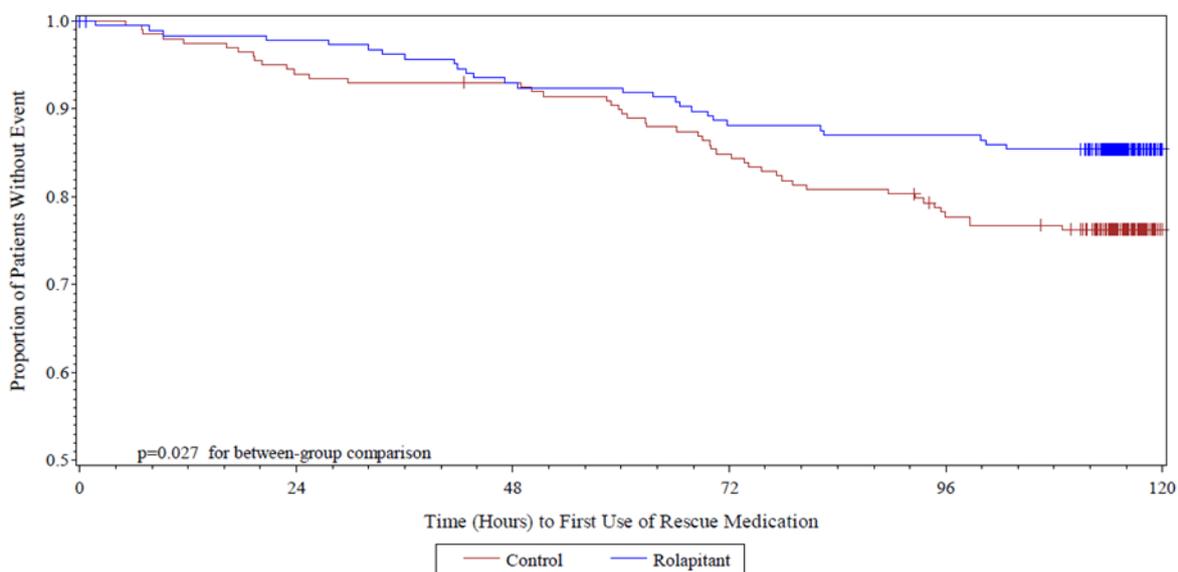


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ in der Carboplatin-Population

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsgruppen (Abbildung 4-7) verlaufen erst einmal zusammen, bis sie sich deutlich separieren. Der Kurvenverlauf spiegelt eine höhere Wahrscheinlichkeit wider, keinen Einsatz von Notfallmedikation unter der Therapie mit Rolapitant zu erfahren.

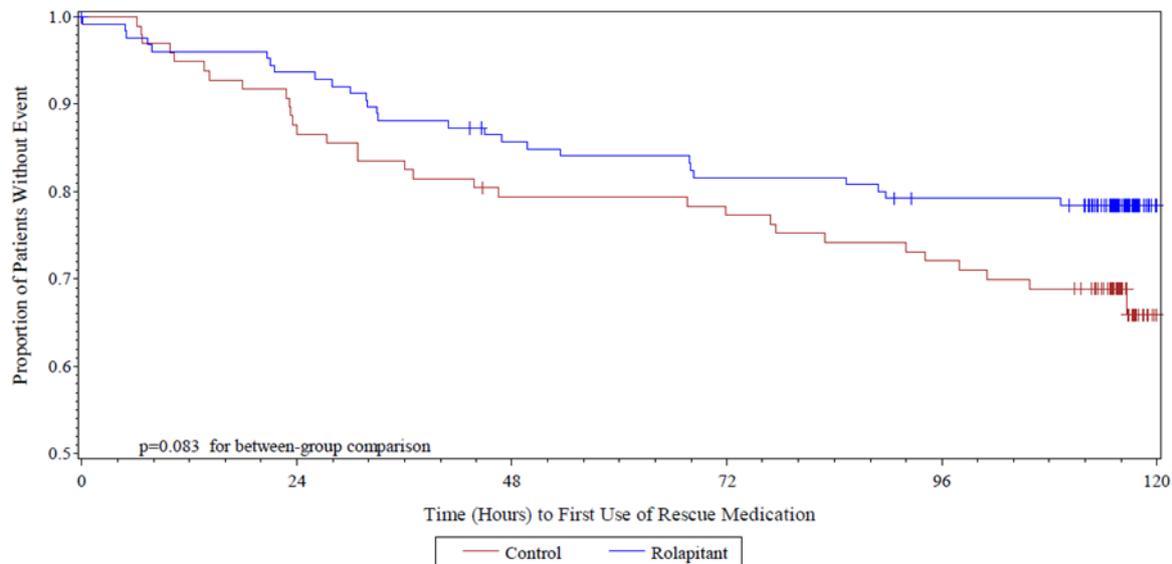


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ in der MEC-Population

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsgruppen (Abbildung 4-8) verlaufen nur zu Studienbeginn zusammen, bis sie sich separieren. Der Kurvenverlauf spiegelt eine höhere Wahrscheinlichkeit wider, keinen Einsatz von Notfallmedikation unter der Therapie mit Rolapitant zu erfahren.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine randomisierte Studie vorliegt.

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

#### 4.3.1.3.6 Keine Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Keine Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“

Studie	Operationalisierung
TS-P04834	Der Endpunkt „Keine Übelkeit“ wurde mit Hilfe einer VAS gemessen: Auf einer Skala von 0 bis 100 mm muss der Patient seiner innerhalb der letzten 24 Stunden empfundenen Übelkeit eine Zahl von 0 bis 10 zuordnen, wobei „0“ keiner Übelkeit entspricht und „10“ der schlimmstmöglichen Übelkeit. Keine Übelkeit wurde als Wert von < 5 mm definiert.  Alle Patienten wurden angewiesen, sämtliche emetische Episoden, den Einsatz von Notfallmedikation sowie die Schwere der Übelkeit von Tag 1 vor der Verabreichung der MEC bis Tag 6 (5 Tage oder etwa 120 Stunden nach der Initiation der MEC) im Patiententagebuch einzutragen.
VAS = visuelle Analogskala; MEC = moderat emetogene Chemotherapie	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Keine Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ in RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TS-P04834	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie TS-P04834 erfolgte doppelblind, d. h. die Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bezüglich der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Keine Übelkeit in

der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Keine Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
<b>Carboplatin-Population</b>						
N (mITT)	192	209				
Akute Phase, Zyklus 1	155 (80,7)	161 (77,0)	0,366	1,2 [0,8; 2,0]	1,0 [0,9; 1,2]	3,7 [-4,3; 11,7]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	123 (64,1)	112 (53,6)	0,034	1,5 [1,0; 2,3]	1,2 [1,0; 1,4]	10,5 [0,9; 20,1]
Gesamte Phase, Zyklus 1	120 (62,5)	107 (51,2)	0,023	1,6 [1,1; 2,4]	1,2 [1,0; 1,4]	11,3 [1,7; 20,9]
<b>MEC-Population</b>						
N (mITT)	130	98				
Akute Phase, Zyklus 1	89 (68,5)	65 (66,3)	0,734	1,1 [0,6; 1,9]	1,0 [0,9; 1,2]	2,1 [-10; 14,4]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	69 (53,1)	44 (44,9)	0,222	1,4 [0,8; 2,4]	1,2 [0,9; 1,6]	8,2 [-4,9; 21,2]
Gesamte Phase, Zyklus 1	63 (48,5)	43 (43,9)	0,493	1,2 [0,7; 2,0]	1,1 [0,8; 1,5]	4,6 [-8,5; 17,6]
* unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test						
RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; mITT = modified Intention-To-Treat; MEC = moderat emetogene Chemotherapie						
Quelle: [14]						

### **Carboplatin-Population**

In der akuten Phase des CINV trat bei 155 (80,7 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 161 (77,0 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keine Übelkeit auf. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,2;  $p = 0,366$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten ohne Übelkeit 123 (64,1 %) in der Verum-Gruppe und 112 (53,6 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,4;  $p = 0,034$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

In der gesamten Phase des CINV lag die Anzahl der Patienten ohne Übelkeit bei 120 (62,5 %) in der Verum-Gruppe und bei 107 (51,2 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,4;  $p = 0,023$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

### **MEC-Population**

In der akuten Phase des CINV trat bei 89 (68,5 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 65 (66,3 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keine Übelkeit auf. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,2;  $p = 0,734$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten ohne Übelkeit 69 (53,1 %) in der Verum-Gruppe und 44 (44,9 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 0,9 – 1,6;  $p = 0,222$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der gesamten Phase des CINV lag die Anzahl der Patienten ohne Übelkeit bei 63 (48,5 %) in der Verum-Gruppe und bei 43 (43,9 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 0,8 – 1,5;  $p = 0,493$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine randomisierte Studie vorliegt.

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

### **Keine Übelkeit in Zyklus 2 – 6**

Nach Beendigung des ersten Chemotherapiezyklusses hatten die Patienten die Möglichkeit, bis zu fünf weitere Chemotherapiezyklen im Rahmen der Studie unter Beibehaltung der ihnen bei Studienbeginn zugewiesenen Studienmedikation zu absolvieren. Voraussetzung für die weitere Studienteilnahme war der zufriedenstellende Abschluss des ersten Chemotherapiezyklus und der damit verbundenen Studienprozeduren sowie, dass nach Ermessen des Prüfarztes die Eignung für weitere Chemotherapiezyklen vorlag und diese kein ungerechtfertigtes Risiko für den Patienten darstellten.

Im Rahmen der folgenden Chemotherapiezyklen wurden im Vergleich zu Zyklus 1 nur die Sicherheitsendpunkte erfasst sowie eine Befragung der Patienten durchgeführt, ob sie während des jeweiligen Zyklus an Übelkeit und/oder Erbrechen gelitten haben. Diese Entscheidung wurde getroffen, um die Patientenbelastung zu minimieren, da die Erstellung von Patiententagebüchern über bis zu 6 Zyklen vielen Krebspatienten schwerfällt.

Da, wie zuvor beschrieben, eine weitere Teilnahme an der Studie optional und an bestimmte Bedingungen geknüpft war, gab es über die gesamte Studiendauer stets abnehmende Patientenzahlen nach dem ersten Zyklus. Aus diesem Grund werden im Verlauf der Studie die Patientenzahlen so klein, dass sich keine wissenschaftlich gesicherte Aussage mehr treffen lässt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Keine Übelkeit in Zyklus 2 – 6“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)				
<b>Carboplatin-Population</b>						
Zyklus 2	115/155 (74,2)	126/159 (79,2)	0,290	0,8 [0,4; 1,3]	0,9 [0,8; 1,1]	-5,1 [-14,4; 4,3]
Zyklus 3	111/137 (81,0)	111/137 (81,0)	1,000	1,0 [0,5; 1,8]	1,0 [0,9; 1,1]	0,0 [-9,3; 9,3]
Zyklus 4	96/121 (79,3)	99/119 (83,2)	0,445	0,8 [0,4; 1,5]	1,0 [0,8; 1,1]	-3,9 [-13,7; 6,0]
Zyklus 5	70/88 (79,5)	62/83 (74,7)	0,452	1,3 [0,6; 2,7]	1,1 [0,9; 1,3]	4,8 [-7,7; 17,4]
Zyklus 6	62/75 (82,7)	56/72 (77,8)	0,458	1,4 [0,6; 3,1]	1,1 [0,9; 1,2]	4,9 [-8,0; 17,8]
<b>MEC-Population</b>						
Zyklus 2	91/105 (86,7)	64/77 (83,1)	0,507	1,3 [0,6; 3,0]	1,0 [0,9; 1,2]	3,5 [-7,0; 14,1]
Zyklus 3	78/92 (84,8)	55/73 (75,3)	0,129	1,8 [0,8; 4,0]	1,1 [1,0; 1,3]	9,4 [-2,9; 21,8]
Zyklus 4	74/85 (87,1)	54/69 (78,3)	0,149	1,9 [0,8; 4,4]	1,1 [1,0; 1,3]	8,8 [-3,3; 20,9]
Zyklus 5	44/46 (95,7)	32/38 (84,2)	0,077	4,1 [0,8; 21,8]	1,1 [1,0; 1,3]	11,4 [-1,6; 24,4]
Zyklus 6	42/43 (97,7)	31/35 (88,6)	0,105	5,4 [0,6; 50,9]	1,1 [1,0; 1,3]	9,1 [-2,4; 20,6]
* Cochran-Mantel-Test						
RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT (mITT = modified Intention-To-Treat)); OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; MEC = moderat emetogene Chemotherapie						

## **Carboplatin-Population**

### *Zyklus 2*

Nach Zyklus 2 trat bei 115 (74,2 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 126 (79,2 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keine Übelkeit auf. Das relative Risiko lag bei 0,9 (95 %-KI: 0,8 – 1,1;  $p = 0,290$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

### *Zyklus 3*

Nach Zyklus 3 betrug die Anzahl der Patienten ohne Übelkeit 111 (81,0 %) in der Verum-Gruppe und 111 (81,0 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1;  $p = 1,000$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

### *Zyklus 4*

Nach Zyklus 4 lag die Anzahl der Patienten ohne Übelkeit bei 96 (79,3 %) in der Verum-Gruppe und bei 99 (83,2 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,8 – 1,1;  $p = 0,445$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

### *Zyklus 5*

Nach Zyklus 5 war keine Übelkeit bei 70 (79,5 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 62 (74,7 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,3,  $p = 0,452$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

### *Zyklus 6*

Nach Zyklus 6 hatten 62 (82,7 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 56 (77,8 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keine Übelkeit. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,2;  $p = 0,458$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

## **MEC-Population**

### *Zyklus 2*

Nach Zyklus 2 trat bei 91 (86,7 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 64 (83,1 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keine Übelkeit auf. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,2;  $p = 0,507$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

### *Zyklus 3*

Nach Zyklus 3 betrug die Anzahl der Patienten ohne Übelkeit 78 (84,8 %) in der Verum-Gruppe und 55 (75,3 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3;  $p = 0,129$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

### *Zyklus 4*

Nach Zyklus 4 lag die Anzahl der Patienten ohne Übelkeit bei 74 (87,1 %) in der Verum-Gruppe und bei 54 (78,3 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3;  $p = 0,149$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

### *Zyklus 5*

Nach Zyklus 5 war keine Übelkeit bei 44 (95,7 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 32 (84,2 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3;  $p = 0,077$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

### *Zyklus 6*

Nach Zyklus 6 hatten 42 (97,7 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 31 (88,6 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keine Übelkeit. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3;  $p = 0,105$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine randomisierte Studie vorliegt.

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

#### 4.3.1.3.7 Vollständiger Schutz in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Vollständiger Schutz in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“

Studie	Operationalisierung
TS-P04834	<p>„Vollständiger Schutz“ wurde definiert als kein Erbrechen, kein Einsatz von Notfallmedikation und Übelkeit max. VAS &lt; 25 mm innerhalb von 0 bis ≤ 24 Stunden, von &gt; 24 bis ≤ 120 Stunden sowie von 0 bis 120 Stunden nach Beginn einer MEC.</p> <p>Alle Patienten wurden angewiesen, sämtliche emetische Episoden, den Einsatz von Notfallmedikation sowie die Schwere der Übelkeit von Tag 1 vor der Verabreichung der MEC bis Tag 6 (5 Tage oder etwa 120 Stunden nach der Initiation der MEC) im Patiententagebuch einzutragen.</p> <p>Erbrechen wurde definiert als einmaliges oder mehrfaches Übergeben (Ausstoß von Mageninhalt durch den Mund) oder Würgereiz (Versuch, sich zu übergeben, aber ohne Ausstoß von Mageninhalt).</p> <p>Übelkeit wurde mit Hilfe einer VAS gemessen: Auf einer Skala von 0 bis 100 mm muss der Patient seiner innerhalb der letzten 24 Stunden empfundenen Übelkeit eine Zahl von 0 bis 10 zuordnen, wobei „0“ keiner Übelkeit entspricht und „10“ der schlimmstmöglichen Übelkeit. Keine bedeutende Übelkeit liegt vor, wenn sich der angegebene Wert auf der Skala zwischen ≥ 5 mm und &lt; 25 mm befindet.</p> <p>Im Rahmen der Studie waren folgende Medikamente als Notfallmedikation erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten: Ondansetron, Granisetron, Dolasetron, Tropisetron, Palonosetron (erst ab Tag 2)</li> <li>• Phenothiazine: Prochlorperazin, Fluphenazin, Perphenazin, Thiethylperazin, Chlorpromazin</li> <li>• Benzamide: Metoclopramid, Alizaprid</li> <li>• Kortikosteroide: Dexamethason</li> <li>• Benzodiazepine: Lorazepam, Alprazolam</li> <li>• Sedierende Antihistaminika: Dimenhydrinat, Diphenhydramin</li> </ul> <p>Im Laufe des ersten Zyklus notierten die Patienten an den Tagen 1–6 in ihren Patiententagebüchern den genauen Namen der Notfallmedikation sowie den genauen Zeitpunkt, wann sie diese eingenommen haben.</p> <p>Für alle nachfolgenden Zyklen wurde der Einsatz von Notfallmedikation innerhalb von 120 Stunden nach MEC in einem bestimmten Abschnitt des elektronischen Fallberichts erfasst. Die Erfassung erfolgte an Tag 6 des laufenden Zyklus.</p> <p>Notfallmedikation, die in jedem Zyklus nach Tag 6 (120 Stunden nach MEC) eingenommen wurde, wurde als begleitende Medikation erfasst.</p>
VAS = visuelle Analogskala; MEC = moderat emetogene Chemotherapie	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Vollständiger Schutz in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ in RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TS-P04834	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie TS-P04834 erfolgte doppelblind, d. h. die Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bezüglich der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Vollständiger Schutz in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Vollständiger Schutz in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
<b>Carboplatin-Population</b>						
N (mITT)	192	209				
Akute Phase, Zyklus 1	170 (88,5)	179 (85,6)	0,389	1,3 [0,7; 2,3]	1,0 [1,0; 1,1]	2,9 [-3,7; 9,4]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	146 (76,0)	127 (60,8)	0,001	2,0 [1,3; 3,2]	1,3 [1,1; 1,4]	15,3 [6,3; 24,2]
Gesamte Phase, Zyklus 1	142 (74,0)	124 (59,3)	0,002	1,9 [1,3; 3,0]	1,2 [1,1; 1,4]	14,6 [5,5; 23,7]
<b>MEC-Population</b>						
N (mITT)	130	98				
Akute Phase, Zyklus 1	109 (83,8)	73 (74,5)	0,082	1,8 [0,9; 3,4]	1,1 [1,0; 1,3]	9,4 [-1,3; 20,1]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	86 (66,2)	56 (57,1)	0,166	1,5 [0,9; 2,5]	1,2 [0,9; 1,4]	9,0 [-3,7; 21,7]
Gesamte Phase, Zyklus 1	85 (65,4)	49 (50,0)	0,020	1,9 [1,1; 3,2]	1,3 [1,0; 1,7]	15,4 [2,5; 28,2]
* unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test						
RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; mITT = modified Intention-To-Treat; MEC = moderat emetogene Chemotherapie						
Quelle: [14]						

### **Carboplatin-Population**

In der akuten Phase des CINV gab es bei 170 (88,5 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 179 (85,6 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe einen vollständigen Schutz. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 1,0 – 1,1;  $p = 0,389$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten mit vollständigem Schutz 146 (76,0 %) in der Verum-Gruppe und 127 (60,8 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,3 (95 %-KI: 1,1 – 1,4;  $p = 0,001$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

In der gesamten Phase des CINV lag die Anzahl der Patienten mit vollständigem Schutz bei 142 (74,0 %) in der Verum-Gruppe und bei 124 (59,3 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,1 – 1,4;  $p = 0,002$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

### **MEC-Population**

In der akuten Phase des CINV gab es bei 109 (83,8 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 73 (74,5 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe einen vollständigen Schutz. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3;  $p = 0,082$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten mit vollständigem Schutz 86 (66,2 %) in der Verum-Gruppe und 56 (57,1 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 0,9 – 1,4;  $p = 0,166$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der gesamten Phase des CINV lag die Anzahl der Patienten mit vollständigem Schutz bei 85 (65,4 %) in der Verum-Gruppe und bei 49 (50,0 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,3 (95 %-KI: 1,0 – 1,7;  $p = 0,020$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

Der Endpunkt „Vollständiger Schutz in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ ist ein kombinierter Endpunkt, der aus den Endpunkten „Kein Erbrechen“, „Kein Einsatz von Notfallmedikation“ und „Keine bedeutende Übelkeit“ besteht. Die Ergebnisse für den Endpunkt „Kein Erbrechen“ befinden sich unter Punkt 4.3.1.3.3, die Ergebnisse für den Endpunkt „Kein Einsatz von Notfallmedikation“ unter Punkt 4.3.1.3.2 und die Ergebnisse für den Endpunkt „Keine bedeutende Übelkeit“ unter Punkt 4.3.1.3.4.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als*

*Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine randomisierte Studie vorliegt.

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

#### **4.3.1.3.8 Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen – RCT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
TS-P04834	Der FLIE-Fragebogen ist ein validiertes Selbstbewertungsmessinstrument und besteht aus 9 Fragen bezüglich Übelkeit und 9 Fragen bezüglich Erbrechen. Die Antworten zu den Fragen werden auf einer VAS markiert, die von 0 bis 7 Punkte reicht. Je höher der angegebene Wert, desto weniger fühlt sich der Patient in den Aktivitäten des täglichen Lebens durch die Übelkeit bzw. das Erbrechen eingeschränkt. Der Score für die jeweilige Domäne – Übelkeit bzw. Erbrechen – wird berechnet, indem die einzelnen Punkte innerhalb jeder Domäne summiert werden. Die Summe der Scores beider Domänen bildet den Gesamtscore. Das Ziel des FLIE-Fragebogens wird erreicht, wenn im Mittel ein Score von > 6 Punkten auf der VAS bei den einzelnen Fragen (entsprechend > 108 Punkte beim Gesamtscore) erzielt wird. Es wurde die Version des FLIE verwendet, welche einen Zeitraum von 5 Tagen abdeckt. Der Fragebogen wurde an Tag 6 während des ersten Zyklus vervollständigt.
FLIE = Functional Living Index – Emesis; VAS = visuelle Analogskala	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ in RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TS-P04834	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie TS-P04834 erfolgte doppelblind, d. h. die Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bezüglich der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
<b>Carboplatin-Population</b>						
N (mITT)**	180	189				
Gesamte Phase, Zyklus 1	155 (86,1)	152 (80,4)	0,145	1,5 [0,9; 2,6]	1,1 [1,0; 1,2]	5,7 [-1,9; 13,3]
<b>MEC-Population</b>						
N (mITT)**	111	91				
Gesamte Phase, Zyklus 1	90 (81,1)	62 (68,1)	0,034	2,0 [1,0; 3,8]	1,2 [1,0; 1,4]	12,9 [0,9; 25,0]
* unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test						
** Es wurden Patienten mit validem Fragebogen an Tag 6 eingeschlossen						
FLIE = Functional Living Index – Emesis; RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; mITT = modified Intention-To-Treat; MEC = moderat emetogene Chemotherapie						
Quelle: [14]						

**Carboplatin-Population**

Bei 155 (86,1 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 152 (80,4 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe wurde kein Einfluss auf das tägliche Leben festgestellt. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2;  $p = 0,145$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

**MEC-Population**

Insgesamt hatten 90 (81,1 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 62 (68,1 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keinen Einfluss auf das tägliche Leben. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,4;  $p = 0,034$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen (einzelne Domänen)“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
<b>Carboplatin-Population</b>						
N	180	189				
Domäne „Übelkeit“	144 (80,0)	144 (76,2)	0,377	1,3 [0,8; 2,1]	1,1 [0,9; 1,2]	3,8 [-4,6; 12,2]
N	180	189				
Domäne „Erbrechen“	166 (92,2)	168 (88,9)	0,275	1,5 [0,7; 3,0]	1,0 [1,0; 1,1]	3,3 [-2,6; 9,3]
<b>MEC-Population</b>						
N	111	91				
Domäne „Übelkeit“	81 (73,0)	60 (65,9)	0,279	1,4 [0,8; 2,5]	1,1 [0,9; 1,3]	7,0 [-5,7; 19,8]
N	111	91				
Domäne „Erbrechen“	98 (88,3)	69 (75,8)	0,020	2,4 [1,1; 5,1]	1,2 [1,0; 1,3]	12,5 [1,8; 23,1]
Kein Einfluss auf das tägliche Leben wurde für die einzelnen Domänen definiert als Gesamtscore aus der jeweiligen Domäne > 54						
* Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Geschlecht						
FLIE = Functional Living Index – Emesis; RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; MEC = moderat emetogene Chemotherapie						
Quelle: [14]						

## Carboplatin-Population

### *Domäne „Übelkeit“*

Bei 144 (80,0 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 144 (76,2 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe wurde in der Domäne „Übelkeit“ kein Einfluss auf das tägliche Leben festgestellt. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,2;  $p = 0,377$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

### *Domäne „Erbrechen“*

In der Domäne „Erbrechen“ trat bei 166 (92,2 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 168 (88,9 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe kein Einfluss auf das tägliche Leben auf. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 1,0 – 1,1;  $p = 0,275$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

## MEC-Population

### *Domäne „Übelkeit“*

Insgesamt hatten 81 (73,0 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 60 (65,9 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keine Änderung der Lebensqualität. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,3;  $p = 0,279$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

### *Domäne „Erbrechen“*

In der Domäne „Erbrechen“ wiesen 98 (88,3 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 69 (75,8 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keinen Einfluss auf die Lebensqualität auf. Das relative Risiko betrug 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,3;  $p = 0,020$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine randomisierte Studie vorliegt.

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

#### 4.3.1.3.9 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
TS-P04834	<p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei einem Patienten, der die Studienmedikation erhält, wobei das Ereignis nicht notwendigerweise einen ursächlichen Zusammenhang zur Studienmedikation haben musste. Daher konnte ein UE jedes nachteilige und ungewollte Zeichen (inkl. abnormaler Laborergebnisse), jedes Symptom oder jede Erkrankung sein, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation stehen. Die Erfassung erfolgt unabhängig von der Einstufung des kausalen Zusammenhangs.</p> <p>Alle UEs wurden in den Krankenakten oder im elektronischen Case Report Form (eCRF) des Patienten erfasst. Das Anfangs- und Enddatum, der Schweregrad und der Zusammenhang mit der Studienmedikation wurden für jedes UE erhoben. Mit Zustimmung zur Teilnahme an der Studie bis 30 Tage nach dem letzten Behandlungsbesuch oder nach Studienabbruch mussten alle UEs gemeldet werden.</p> <p>Das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen wurde in der Studie als Wirksamkeitseindpunkt definiert und nicht im eCRF als UE erfasst, wenn das Ereignis zwischen Tag 1 und Tag 6 (80 bis 120 Stunden nach der Verabreichung von MEC) auftrat. Alle Episoden von Übelkeit und Erbrechen, die nach Tag 6 (<math>\geq 120</math> Stunden nach der Verabreichung von MEC) aufgetreten sind, wurden im eCRF als UE berichtet.</p>
UE = unerwünschtes Ereignis; eCRF = elektronisches Case Report Form; MEC = moderat emetogene Chemotherapie	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TS-P04834	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie TS-P04834 erfolgte doppelblind, d. h. die Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bezüglich der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie TS-P04834	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
<b>Carboplatin-Population</b>						
N (Safety)	194	210				
Zyklus 1	120 (61,9)	133 (63,3)	0,837	0,9 [0,6; 1,4]	1,0 [0,8; 1,1]	-1,5 [-10,9; 8,0]
Zyklus 1 – 6	151 (77,8)	168 (80,0)	0,626	0,9 [0,5; 1,4]	1,0 [0,9; 1,1]	-2,2 [-10,1; 5,8]
<b>MEC-Population</b>						
N (Safety)	130	100				
Zyklus 1	85 (65,4)	69 (69,0)	0,575	0,8 [0,5; 1,5]	0,9 [0,8; 1,1]	-3,6 [-15,8; 8,6]
Zyklus 1 – 6	107 (82,3)	87 (87,0)	0,365	0,7 [0,3; 1,5]	0,9 [0,8; 1,1]	-4,7 [-14,0; 4,6]
* Exakter Test nach Fischer RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; MEC = moderat emetogene Chemotherapie Quelle: [14]						

**Carboplatin-Population**

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis am Ende des ersten Zyklus lag bei 120 (61,9 %) in der Verum-Gruppe und bei 133 (63,3 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,0 (95 %-KI: 0,8 – 1,1;  $p = 0,837$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Unerwünschte Ereignisse über alle Zyklen (Zyklus 1 – 6) traten bei 151 (77,8 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 168 (80,0 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1;  $p = 0,626$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

**MEC-Population**

Die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen am Ende des ersten Zyklus betrug 85 (65,4 %) in der Verum-Gruppe und 69 (69,0 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 0,9 (95 %-KI: 0,8 – 1,1;  $p = 0,575$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Bis zum Ende der Studie (Zyklus 1 – 6) berichteten 107 (82,3 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 87 (87,0 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Das relative Risiko lag bei 0,9 (95 %-KI: 0,8 – 1,1;  $p = 0,365$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad  $\geq 3$ “ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie TS-P04834	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
<b>Carboplatin-Population</b>						
N (Safety)	194	210				
Zyklus 1	30 (15,5)	38 (18,1)	0,508	0,8 [0,5; 1,4]	0,9 [0,6; 1,3]	-2,6 [-9,9; 4,6]
Zyklus 1 – 6	61 (31,4)	72 (34,3)	0,597	0,9 [0,6; 1,3]	0,9 [0,7; 1,2]	-2,8 [-12,0; 6,3]
<b>MEC-Population</b>						
N (Safety)	130	100				
Zyklus 1	20 (15,4)	12 (12,0)	0,565	1,3 [0,6; 2,9]	1,3 [0,7; 2,5]	3,4 [-5,5; 12,3]
Zyklus 1 – 6	35 (26,9)	28 (28,0)	0,882	0,9 [0,5; 1,7]	1,0 [0,6; 1,5]	-1,1 [-12,7; 10,6]
* Exakter Test nach Fischer						
CTC = Common Toxicity Criteria (allgemeine Toxizitätskriterien); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; MEC = moderat emetogene Chemotherapie						
Quelle: [14]						

**Carboplatin-Population**

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis mit CTC-Grad  $\geq 3$  am Ende des ersten Zyklus lag bei 30 (15,5 %) in der Verum-Gruppe und bei 38 (18,1 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko betrug 0,9 (95 %-KI: 0,6 – 1,3;  $p = 0,508$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Unerwünschte Ereignisse mit CTC-Grad  $\geq 3$  über alle Zyklen (Zyklus 1 – 6) traten bei 61 (31,4 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 72 (34,3 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 0,9 (95 %-KI: 0,7 – 1,2;  $p = 0,597$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

**MEC-Population**

Die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen mit CTC-Grad  $\geq 3$  am Ende des ersten Zyklus betrug 20 (15,4 %) in der Verum-Gruppe und 12 (12,0 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,3 (95 %-KI: 0,7 – 2,5;  $p = 0,565$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Bis zum Ende der Studie (Zyklus 1 – 6) berichteten 35 (26,9 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 28 (28,0 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad  $\geq 3$ . Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,6 – 1,5;  $p = 0,882$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie TS-P04834	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
<b>Carboplatin-Population</b>						
N (Safety)	194	210				
Zyklus 1	120 (61,9)	133 (63,3)	0,837	0,9 [0,6; 1,4]	1,0 [0,8; 1,1]	-1,5 [-10,9; 8,0]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	27 (13,9)	20 (9,5)	0,214	1,5 [0,8; 2,8]	1,5 [0,8; 2,5]	4,4 [-1,9; 10,7]
Herzerkrankungen	10 (5,2)	8 (3,8)	0,631	1,4 [0,5; 3,6]	1,4 [0,5; 3,4]	1,3 [-2,7; 5,4]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (1,5)	3 (1,4)	1,000	1,1 [0,2; 5,4]	1,1 [0,2; 5,3]	0,1 [-2,2; 2,5]
Augenerkrankungen	3 (1,5)	2 (1,0)	0,674	1,6 [0,3; 9,9]	1,6 [0,3; 9,6]	0,6 [-1,6; 2,8]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	56 (28,9)	71 (33,8)	0,334	0,8 [0,5; 1,2]	0,9 [0,6; 1,1]	-4,9 [-14,0; 4,1]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	45 (23,2)	58 (27,6)	0,361	0,8 [0,5; 1,2]	0,8 [0,6; 1,2]	-4,4 [-12,9; 4,1]
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,5)	3 (1,4)	0,624	0,4 [0,0; 3,5]	0,4 [0,0; 3,4]	-0,9 [-2,8; 1,0]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	27 (13,9)	22 (10,5)	0,360	1,4 [0,8; 2,5]	1,3 [0,8; 2,3]	3,4 [-3,0; 9,8]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (1,0)	4 (1,9)	0,687	0,5 [0,1; 3,0]	0,5 [0,1; 2,9]	-0,9 [-3,2; 1,5]
Untersuchungen	16 (8,2)	20 (9,5)	0,728	0,9 [0,4; 1,7]	0,9 [0,5; 1,6]	-1,3 [-6,8; 4,3]
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstörungen	33 (17,0)	26 (12,4)	0,206	1,5 [0,8; 2,5]	1,4 [0,9; 2,2]	4,6 [-2,3; 11,5]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie TS-P04834	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	27 (13,9)	37 (17,6)	0,341	0,8 [0,4; 1,3]	0,8 [0,5; 1,2]	-3,7 [-10,8 3,4]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (1,0)	2 (1,0)	1,000	1,1 [0,2; 7,8]	1,1 [0,2; 7,6]	0,1 [-1,9; 2,0]
Erkrankungen des Nervensystems	35 (18,0)	35 (16,7)	0,793	1,1 [0,7; 1,8]	1,1 (0,7; 1,7)	1,4 [-6,0; 8,8]
Psychiatrische Erkrankungen	9 (4,6)	22 (10,5)	0,038	0,4 [0,2; 0,9]	0,4 [0,2; 0,9]	-5,8 [-10,9; -0,7]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (3,1)	13 (6,2)	0,163	0,5 [0,2; 1,3]	0,5 [0,2; 1,3]	-3,1 [-7,2; 1,0]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	4 (2,1)	1 (0,5)	0,199	4,4 [0,5; 39,7]	4,3 [0,5; 38,4]	1,6 [-0,6; 3,8]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (8,8)	35 (16,7)	0,025	0,5 [0,3; 0,9]	0,5 [0,3; 0,9]	-7,9 [-14,3; -1,5]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	26 (13,4)	28 (13,3)	1,000	1,0 [0,6; 1,8]	1,0 [0,6; 1,7]	0,1 [-6,6; 6,7]
Gefäßerkrankungen	14 (7,2)	15 (7,1)	1,000	1,0 [0,5; 2,2]	1,0 [0,5; 2,0]	0,1 [-5,0; 5,1]
Zyklus 1 – 6	151 (77,8)	168 (80,0)	0,626	0,9 [0,5; 1,4]	1,0 [0,9; 1,1]	-2,2 [-10,1; 5,8]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	61 (31,4)	53 (25,2)	0,185	1,4 [0,9; 2,1]	1,2 [0,9; 1,7]	6,2 [-2,6; 15,0]
Herzerkrankungen	16 (8,2)	19 (9,0)	0,860	0,9 [0,5; 1,8]	0,9 [0,5; 1,7]	-0,8 [-6,3; 4,7]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	5 (2,6)	3 (1,4)	0,489	1,8 [0,4; 7,7]	1,8 [0,4; 7,4]	1,1 [-1,6; 3,9]
Augenerkrankungen	12 (6,2)	15 (7,1)	0,842	0,9 [0,4; 1,9]	0,9 [0,4; 1,8]	-1,0 [-5,8; 3,9]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie TS-P04834	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	79 (40,7)	100 (47,6)	0,193	0,8 [0,5; 1,1]	0,9 [0,7; 1,1]	-6,9 [-16,6; 2,8]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	77 (39,7)	90 (42,9)	0,545	0,9 [0,6; 1,3]	0,9 [0,7; 1,2]	-3,2 [-12,8; 6,4]
Erkrankungen des Immunsystems	2 (1,0)	4 (1,9)	0,687	0,5 [0,1; 3,0]	0,5 [0,1; 2,9]	-0,9 [-3,2; 1,5]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	46 (23,7)	48 (22,9)	0,906	1,0 [0,7; 1,7]	1,0 [0,7; 1,5]	0,9 [-7,4; 9,1]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (3,1)	10 (4,8)	0,451	0,6 [0,2; 1,8]	0,6 [0,2; 1,8]	-1,7 [-5,4; 2,1]
Untersuchungen	27 (13,9)	32 (15,2)	0,778	0,9 [0,5; 1,6]	0,9 [0,6; 1,5]	-1,3 [-8,2; 5,6]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	52 (26,8)	47 (22,4)	0,354	1,3 [0,8; 2,0]	1,2 [0,9; 1,7]	4,4 [-4,0; 12,8]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	47 (24,2)	54 (25,7)	0,818	0,9 [0,6; 1,5]	0,9 [0,7; 1,3]	-1,5 [-9,9; 7,0]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (2,1)	7 (3,3)	0,547	0,6 [0,2; 2,1]	0,6 [0,2; 2,1]	-1,3 [-4,4; 1,9]
Erkrankungen des Nervensystems	56 (28,9)	66 (31,4)	0,589	0,9 [0,6; 1,4]	0,9 [0,7; 1,2]	-2,6 [-11,5; 6,4]
Psychiatrische Erkrankungen	16 (8,2)	33 (15,7)	0,023	0,5 [0,3; 0,9]	0,5 [0,3; 0,9]	-7,5 [-13,7; -1,2]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (4,6)	19 (9,0)	0,116	0,5 [0,2; 1,1]	0,5 [0,2; 1,1]	-4,4 [-9,3; 0,5]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie TS-P04834	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	6 (3,1)	5 (2,4)	0,764	1,3 [0,4; 4,4]	1,3 [0,4; 4,2]	0,7 [-2,5; 3,9]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	41 (21,1)	57 (27,1)	0,165	0,7 [0,5; 1,1]	0,8 [0,5; 1,1]	-6,0 [-14,3; 2,3]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	49 (25,3)	60 (28,6)	0,501	0,8 [0,5; 1,3]	0,9 [0,6; 1,2]	-3,3 [-12,0; 5,3]
Gefäßerkrankungen	21 (10,8)	35 (16,7)	0,113	0,6 [0,3; 1,1]	0,6 [0,4; 1,1]	-5,8 [-12,5; 0,8]
<b>MEC-Population</b>						
N (Safety)	130	100				
Zyklus 1	85 (65,4)	69 (69,0)	0,575	0,8 [0,5; 1,5]	0,9 [0,8; 1,1]	-3,6 [-15,8; 8,6]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (10,8)	13 (13,0)	0,681	0,8 [0,4; 1,8]	0,8 [0,4; 1,7]	-2,2 [-10,7; 6,2]
Herzerkrankungen	3 (2,3)	0	0,260	n. b.	n. b.	2,3 [-0,3; 4,9]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (2,3)	1 (1,0)	0,635	2,3 [0,2; 22,8]	2,3 [0,2; 21,9]	1,3 [-1,9; 4,5]
Augenerkrankungen	2 (1,5)	0	0,506	n. b.	n. b.	1,5 [-0,6; 3,7]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	49 (37,7)	41 (41,0)	0,683	0,9 [0,5; 1,5]	0,9 [0,7; 1,3]	-3,3 [-16,0; 9,4]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	34 (26,2)	30 (30,0)	0,555	0,8 [0,5; 1,5]	0,9 [0,6; 1,3]	-3,8 [-15,6; 7,9]
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,8)	0	1,000	n. b.	n. b.	0,8 [-0,7; 2,3]
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,8)	0	1,000	n. b.	n. b.	0,8 [-0,7; 2,3]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie TS-P04834	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (16,2)	8 (8,0)	0,073	2,2 [0,9; 5,2]	2,0 [0,9; 4,4]	8,2 [-0,1; 16,4]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (1,5)	3 (3,0)	0,655	0,5 [0,1; 3,1]	0,5 [0,1; 3,0]	-1,5 [-5,4; 2,5]
Untersuchungen	6 (4,6)	9 (9,0)	0,192	0,5 [0,2; 1,4]	0,5 [0,2; 1,4]	-4,4 [-11,1; 2,3]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23 (17,7)	12 (12,0)	0,270	1,6 [0,7; 3,3]	1,5 [0,8; 2,8]	5,7 [-3,5; 14,8]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	18 (13,8)	23 (23,0)	0,083	0,5 [0,3; 1,1]	0,6 [0,3; 1,1]	-9,2 [-19,3; 1,0]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,8)	1 (1,0)	1,000	0,8 [0,0; 12,4]	0,8 [0,0; 12,1]	-0,2 [-2,7; 2,2]
Erkrankungen des Nervensystems	24 (18,5)	19 (19,0)	1,000	1,0 [0,5; 1,9]	1,0 [0,6; 1,7]	-0,5 [-10,7; 9,6]
Psychiatrische Erkrankungen	5 (3,8)	5 (5,0)	0,750	0,8 [0,2; 2,7]	0,8 [0,2; 2,6]	-1,2 [-6,6; 4,2]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (1,5)	4 (4,0)	0,407	0,4 [0,1; 2,1]	0,4 [0,1; 2,1]	-2,5 [-6,8; 1,9]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2 (1,5)	5 (5,0)	0,244	0,3 [0,1; 1,6]	0,3 [0,1; 1,6]	-3,5 [-8,2; 1,3]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (12,3)	10 (10,0)	0,677	1,3 [0,5; 2,9]	1,2 [0,6; 2,6]	2,3 [-5,8; 10,5]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	26 (20,0)	17 (17,0)	0,612	1,2 [0,6; 2,4]	1,2 [0,7; 2,0]	3,0 [-7,1; 13,1]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie TS-P04834	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
Gefäßerkrankungen	7 (5,4)	5 (5,0)	1,000	1,1 [0,3; 3,5]	1,1 [0,4; 3,3]	0,4 [-5,4; 6,2]
Zyklus 1 – 6	107 (82,3)	87 (87,0)	0,365	0,7 [0,3; 1,5]	0,9 [0,8; 1,1]	-4,7 [-14,0; 4,6]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	26 (20,0)	32 (32,0)	0,046	0,5 [0,3; 1,0]	0,6 [0,4; 1,0]	-12,0 [-23,4; -0,6]
Herzerkrankungen	7 (5,4)	4 (4,0)	0,760	1,4 [0,4; 4,8]	1,3 [0,4; 4,5]	1,4 [-4,1; 6,8]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (2,3)	3 (3,0)	1,000	0,8 [0,2; 3,9]	0,8 [0,2; 3,7]	-0,7 [-4,9; 3,5]
Augenerkrankungen	7 (5,4)	5 (5,0)	1,000	1,1 [0,3; 3,5]	1,1 [0,4; 3,3]	0,4 [-5,4; 6,2]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	72 (55,4)	59 (59,0)	0,594	0,9 [0,5; 1,5]	0,9 [0,7; 1,2]	-3,6 [-16,5; 9,3]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	57 (43,8)	45 (45,0)	0,894	1,0 [0,6; 1,6]	1,0 [0,7; 1,3]	-1,2 [-14,1; 11,8]
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,8)	3 (3,0)	0,320	0,3 [0,0; 2,4]	0,3 [0,0; 2,4]	-2,2 [-5,9; 1,4]
Erkrankungen des Immunsystems	6 (4,6)	1 (1,0)	0,142	4,8 [0,6; 40,4]	4,6 [0,6; 37,7]	3,6 [-0,5; 7,7]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	32 (24,6)	23 (23,0)	0,876	1,1 [0,6; 2,0]	1,1 [0,7; 1,7]	1,6 [-9,5; 12,7]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (3,1)	5 (5,0)	0,507	0,6 [0,2; 2,3]	0,6 [0,2; 2,2]	-1,9 [-7,1; 3,3]
Untersuchungen	12 (9,2)	14 (14,0)	0,297	0,6 [0,3; 1,4]	0,7 [0,3; 1,4]	-4,8 [-13,2; 3,7]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	33 (25,4)	23 (23,0)	0,757	1,1 [0,6; 2,1]	1,1 [0,7; 1,8]	2,4 [-8,8; 13,5]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie TS-P04834	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	32 (24,6)	35 (35,0)	0,107	0,6 [0,3; 1,1]	0,7 [0,5; 1,1]	-10,4 [-22,3; 1,5]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (1,5)	3 (3,0)	0,655	0,5 [0,1; 3,1]	0,5 [0,1; 3,0]	-1,5 [-5,4; 2,5]
Erkrankungen des Nervensystems	45 (34,6)	32 (32,0)	0,778	1,1 [0,6; 2,0]	1,1 [0,7; 1,6]	2,6 [-9,7; 14,9]
Psychiatrische Erkrankungen	16 (12,3)	13 (13,0)	1,000	0,9 [0,4; 2,1]	0,9 [0,5; 1,9]	-0,7 [-9,4; 8,0]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (5,4)	11 (11,0)	0,140	0,5 [0,2; 1,2]	0,5 [0,2; 1,2]	-5,6 [-12,9; 1,6]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	5 (3,8)	9 (9,0)	0,162	0,4 [0,1; 1,2]	0,4 [0,1; 1,2]	-5,2 [-11,7; 1,4]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	30 (23,1)	19 (19,0)	0,517	1,3 [0,7; 2,4]	1,2 [0,7; 2,0]	4,1 [-6,5; 14,6]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	47 (36,2)	28 (28,0)	0,204	1,5 [0,8; 2,6]	1,3 [0,9; 1,9]	8,2 [-3,9; 20,2]
Chirurgische und medizinische Eingriffe	1 (0,8)	0	1,000	n. b.	n. b.	0,8 [-0,7; 2,3]
Gefäßerkrankungen	15 (11,5)	10 (10,0)	0,832	1,2 [0,5; 2,7]	1,2 [0,5; 2,5]	1,5 [-6,5; 9,6]

\* Exakter Test nach Fischer

RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall;  
RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; MEC = moderat emetogene Chemotherapie; n. b. = nicht  
berechenbar

Quelle: [14]

Im Folgenden werden nur die unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erläutert.

### **Carboplatin-Population**

#### *Psychiatrische Erkrankungen (Zyklus 1)*

Die Anzahl der Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen am Ende des ersten Zyklus betrug 9 (4,6 %) in der Verum-Gruppe und 22 (10,5 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 0,4 (95 %-KI: 0,2 – 0,9;  $p = 0,038$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

#### *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

Es wurde über 17 (8,8 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 35 (16,7 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe mit Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums berichtet. Das relative Risiko lag bei 0,5 (95 %-KI: 0,3 – 0,9;  $p = 0,025$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

#### *Psychiatrische Erkrankungen (Zyklus 1 – 6)*

Am Ende der Studie betrug die Anzahl der Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen 16 (8,2 %) in der Verum-Gruppe und 33 (15,7 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 0,5 (95 %-KI: 0,3 – 0,9;  $p = 0,023$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

### **MEC-Population**

In der MEC-Population gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den unerwünschten Ereignissen nach SOC.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine randomisierte Studie vorliegt.

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

**4.3.1.3.10 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
TS-P04834	<p>Ein SUE ist ein unerwünschtes Ereignis, das dosisunabhängig:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zum Tod führte</li> <li>• lebensbedrohlich war</li> <li>• in dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung/Untauglichkeit resultierte</li> <li>• einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderte</li> <li>• eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler beim Nachkommen der Studienpatienten zur Folge hatte</li> <li>• vom Prüfarzt als wichtig oder schwerwiegend erachtet wurde</li> </ul> <p>Darüber hinaus können wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tod führten, nicht lebensbedrohlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt erforderten, zu den SUEs gezählt werden. Dies war dann der Fall, wenn nach angemessener klinischer Beurteilung festgestellt wurde, dass diese den Patienten gefährden könnten und möglicherweise medizinische oder chirurgische Eingriffe erforderten, um ein SUE zu verhindern.</p> <p>Mit Zustimmung zur Teilnahme an der Studie bis 30 Tage nach dem letzten Behandlungsbesuch oder nach Studienabbruch mussten alle SUEs gemeldet werden. Im Fall eines Ausschlusses nach dem Screening wurden die SUEs mit der Zustimmung zur Teilnahme bis zum Ausschluss nach dem Screening erfasst.</p>
SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TS-P04834	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie TS-P04834 erfolgte doppelblind, d. h. die Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bezüglich der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie TS-P04834	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
<b>Carboplatin-Population</b>						
N (Safety)	194	210				
Zyklus 1	16 (8,2)	25 (11,9)	0,251	0,7 [0,3; 1,3]	0,7 [0,4; 1,3]	-3,7 [-9,5; 2,2]
Zyklus 1 – 6	27 (13,9)	50 (23,8)	0,016	0,5 [0,3; 0,9]	0,6 [0,4; 0,9]	-9,9 [-17,4; -2,3]
<b>MEC-Population</b>						
N (Safety)	130	100				
Zyklus 1	12 (9,2)	6 (6,0)	0,461	1,6 [0,6; 4,4]	1,5 [0,6; 4,0]	3,2 [-3,6; 10,0]
Zyklus 1 – 6	22 (16,9)	15 (15,0)	0,721	1,2 [0,6; 2,4]	1,1 [0,6; 2,1]	1,9 [-7,6; 11,4]
* Exakter Test nach Fischer						
RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; MEC = moderat emetogene Chemotherapie						
Quelle: [14]						

**Carboplatin-Population**

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 16 (8,2 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 25 (11,9 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe bis zum Ende des ersten Zyklus auf. Das relative Risiko lag bei 0,7 (95 %-KI: 0,4 – 1,3;  $p = 0,251$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Am Ende der Studie (Zyklus 1 – 6) betrug die Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis 27 (13,9 %) in der Verum-Gruppe und 50 (23,8 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 0,6 (95 %-KI: 0,4 – 0,9;  $p = 0,016$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

**MEC-Population**

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis am Ende des ersten Zyklus lag bei 12 (9,2 %) in der Verum-Gruppe und bei 6 (6,0 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,5 (95 %-KI: 0,6 – 4,0;  $p = 0,461$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse über alle Zyklen (Zyklus 1 – 6) traten bei 22 (16,9 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 15 (15,0 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 0,6 – 2,1;  $p = 0,721$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie TS-P04834	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
<b>Carboplatin-Population</b>						
N (Safety)	194	210				
Zyklus 1	16 (8,2)	25 (11,9)	0,251	0,7 [0,3; 1,3]	0,7 [0,4; 1,3]	-3,7 [-9,5; 2,2]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (1,5)	6 (2,9)	0,506	0,5 [0,1; 2,2]	0,5 [0,1; 2,1]	-1,3 [-4,2; 1,5]
Herzerkrankungen	4 (2,1)	2 (1,0)	0,433	2,2 [0,4; 12,1]	2,2 [0,4; 11,7]	1,1 [-1,3; 3,5]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (1,0)	3 (1,4)	1,000	0,7 [0,1; 4,3]	0,7 [0,1; 4,3]	-0,4 [-2,5; 1,7]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,5)	1 (0,5)	1,000	1,1 [0,1; 17,4]	1,1 [0,1; 17,2]	0,0 [-1,3; 1,4]
Erkrankungen des Immunsystems	0	1 (0,5)	1,000	n. b.	n. b.	-0,5 [-1,4; 0,5]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1,5)	6 (2,9)	0,506	0,5 [0,1; 2,2]	0,5 [0,1; 2,1]	-1,3 [-4,2; 1,5]
Untersuchungen	1 (0,5)	4 (1,9)	0,374	0,3 [0,0; 2,4]	0,3 [0,0; 2,4]	-1,4 [-3,5; 0,7]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,5)	1 (0,5)	1,000	1,1 [0,1; 17,4]	1,1 [0,1; 17,2]	0,0 [-1,3; 1,4]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,5)	1 (0,5)	1,000	1,1 [0,1; 17,4]	1,1 [0,1; 17,2]	0,0 [-1,3; 1,4]
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,5)	0	0,480	n. b.	n. b.	0,4 [-0,5; 1,5]
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,5)	0	0,480	n. b.	n. b.	0,5 [-0,5; 1,5]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie TS-P04834	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,5)	1 (0,5)	1,000	1,1 [0,1; 17,4]	1,1 [0,1; 17,2]	0,0 [-1,3; 1,4]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (2,6)	2 (1,0)	0,268	2,8 [0,5; 14,3]	2,7 [0,5; 13,8]	1,6 [-1,0; 4,2]
Gefäßerkrankungen	4 (2,1)	0	0,052	n. b.	n. b.	2,1 [0,1; 4,1]
Zyklus 1 – 6	27 (13,9)	50 (23,8)	0,016	0,5 [0,3; 0,9]	0,6 [0,4; 0,9]	-9,9 [-17,4; -2,3]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (2,6)	13 (6,2)	0,094	0,4 [0,1; 1,1]	0,4 [0,2; 1,1]	-3,6 [-7,6; 0,3]
Herzerkrankungen	5 (2,6)	4 (1,9)	0,743	1,4 [0,4; 5,1]	1,4 [0,4; 5,0]	0,7 [-2,2; 3,6]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (2,1)	6 (2,9)	0,753	0,7 [0,2; 2,6]	0,7 [0,2; 2,5]	-0,8 [-3,8; 2,2]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (1,0)	2 (1,0)	1,000	1,1 [0,2; 7,8]	1,1 [0,2; 7,6]	0,1 [-1,9; 2,0]
Erkrankungen des Immunsystems	0	1 (0,5)	1,000	n. b.	n. b.	-0,5 [-1,4; 0,5]
Untersuchungen	1 (0,5)	4 (1,9)	0,374	0,3 [0,0; 2,4]	0,3 [0,0; 2,4]	-1,4 [-3,5; 0,7]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (1,0)	2 (1,0)	1,000	1,1 [0,2; 7,8]	1,1 [0,2; 7,6]	0,1 [-1,9; 2,0]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,5)	2 (1,0)	1,000	0,5 [0,0; 6,0]	0,5 [0,0; 5,9]	-0,4 [-2,1; 1,2]
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,0)	0	0,230	n. b.	n. b.	1,0 [-0,4; 2,5]
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,5)	0	0,480	n. b.	n. b.	0,5 [-0,5; 1,5]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie TS-P04834	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,5)	2 (1,0)	1,000	0,5 [0,0; 6,0]	0,5 [0,0; 5,9]	-0,4 [-2,1; 1,2]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (3,1)	6 (2,9)	1,000	1,1 [0,3; 3,4]	1,1 [0,4; 3,3]	0,2 [-3,1; 3,6]
Gefäßerkrankungen	5 (2,6)	3 (1,4)	0,489	1,8 [0,4; 7,7]	1,8 [0,4; 7,4]	1,1 [-1,6; 3,9]
<b>MEC-Population</b>						
N (Safety)	130	100				
Zyklus 1	12 (9,2)	6 (6,0)	0,461	1,6 [0,6; 4,4]	1,5 [0,6; 4,0]	3,2 [-3,6; 10,0]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (1,5)	5 (5,0)	0,244	0,3 [0,1; 1,6]	0,3 [0,1; 1,6]	-3,5 [-8,2; 1,3]
Herzerkrankungen	1 (0,8)	0	1,000	n. b.	n. b.	0,8 [-0,7; 2,3]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (1,5)	1 (1,0)	1,000	1,5 [0,1; 17,3]	1,5 [0,1; 16,7]	0,5 [-2,3; 3,4]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	1 (1,0)	0,435	n. b.	n. b.	-1,0 [-3,0; 1,0]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (2,3)	0	0,260	n. b.	n. b.	2,3 [-0,3; 4,9]
Untersuchungen	0	1 (1,0)	0,435	n. b.	n. b.	-1,0 [-3,0; 1,0]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,8)	0	1,000	n. b.	n. b.	0,8 [-0,7; 2,3]
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,5)	0	0,506	n. b.	n. b.	1,5 [-0,6; 3,7]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie TS-P04834	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	2 (1,5)	0	0,506	n. b.	n. b.	1,5 [-0,6; 3,7]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,8)	0	1,000	n. b.	n. b.	0,8 [-0,7; 2,3]
Zyklus 1 – 6	22 (16,9)	15 (15,0)	0,721	1,2 [0,6; 2,4]	1,1 [0,6; 2,1]	1,9 [-7,6; 11,4]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (4,6)	6 (6,0)	0,767	0,8 [0,2; 2,4]	0,8 [0,3; 2,3]	-1,4 [-7,3; 4,5]
Herzkrankungen	2 (1,5)	2 (2,0)	1,000	0,8 [0,1; 5,5]	0,8 [0,1; 5,4]	-0,5 [-3,9; 3,0]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (2,3)	3 (3,0)	1,000	0,8 [0,2; 3,9]	0,8 [0,2; 3,7]	-0,7 [-4,9; 3,5]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (1,5)	1 (1,0)	1,000	1,5 [0,1; 17,3]	1,5 [0,1; 16,7]	0,5 [-2,3; 3,4]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (3,1)	1 (1,0)	0,391	3,1 [0,3; 28,6]	3,1 [0,3; 27,1]	2,1 [-1,5; 5,6]
Untersuchungen	1 (0,8)	1 (1,0)	1,000	0,8 [0,0; 12,4]	0,8 [0,0; 12,1]	-0,2 [-2,7; 2,2]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (1,5)	1 (1,0)	1,000	1,5 [0,1; 17,3]	1,5 [0,1; 16,7]	0,5 [-2,3; 3,4]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	1 (1,0)	0,435	n. b.	n. b.	-1,0 [-3,0; 1,0]
Erkrankungen des Nervensystems	3 (2,3)	0	0,260	n. b.	n. b.	2,3 [-0,3; 4,9]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,8)	1 (1,0)	1,000	0,8 [0,0; 12,4]	0,8 [0,0; 12,1]	-0,2 [-2,7; 2,2]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie TS-P04834	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (3,1)	2 (2,0)	0,700	1,6 [0,3; 8,7]	1,5 [0,3; 8,2]	1,1 [-3,0; 5,1]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,8)	0	1,000	n. b.	n. b.	0,8 [-0,7; 2,3]
<p>* Exakter Test nach Fischer</p> <p>RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall;  RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; n. b. = nicht berechenbar; MEC = moderat emetogene  Chemotherapie</p> <p>Quelle: [14]</p>						

In der Studie TS-P04834 gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine randomisierte Studie vorliegt.

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

#### **4.3.1.3.11 Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – RCT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
TS-P04834	Bei „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ handelt es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines UE erfolgten.
UE = unerwünschtes Ereignis	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ in RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TS-P04834	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie TS-P04834 erfolgte doppelblind, d. h. die Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bezüglich der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ aus RCT TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie TS-P04834	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
<b>Carboplatin-Population</b>						
N (Safety)	194	210				
Zyklus 1	7 (3,6)	11 (5,2)	0,477	0,7 [0,3; 1,8]	0,7 [0,3; 1,7]	-1,6 [-5,6; 2,4]
Zyklus 1 – 6	11 (5,7)	21 (10,0)	0,140	0,5 [0,3; 1,2]	0,6 [0,3; 1,1]	-4,3 [-9,5; 0,9]
<b>MEC-Population</b>						
N (Safety)	130	100				
Zyklus 1	5 (3,8)	1 (1,0)	0,237	4,0 [0,5; 32,4]	3,8 [0,5; 32,4]	2,8 [-1,0; 6,7]
Zyklus 1 – 6	12 (9,2)	4 (4,0)	0,190	2,4 [0,8; 7,8]	2,3 [0,8; 6,9]	5,2 [-1,1; 11,5]
* Exakter Test nach Fischer						
RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; MEC = moderat emetogene Chemotherapie						
Quelle: [14]						

### **Carboplatin-Population**

Die Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen am Ende des ersten Zyklus lag bei 7 (3,6 %) in der Verum-Gruppe und bei 11 (5,2 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko betrug 0,7 (95 %-KI: 0,3 – 1,7;  $p = 0,477$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen über alle Zyklen (Zyklus 1 – 6) traten bei 11 (5,7 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 21 (10,0 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 0,6 (95 %-KI: 0,3 – 1,1;  $p = 0,140$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

### **MEC-Population**

Die Anzahl der Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen am Ende des ersten Zyklus betrug 5 (3,8 %) in der Verum-Gruppe und 1 (1,0 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 3,8 (95 %-KI: 0,5 – 32,4;  $p = 0,237$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Bis zum Ende der Studie (Zyklus 1 – 6) wurde bei 12 (9,2 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 4 (4,0 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe ein Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen gemeldet. Das relative Risiko lag bei 2,3 (95 %-KI: 0,8 – 6,9;  $p = 0,190$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine randomisierte Studie vorliegt.

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

#### 4.3.1.3.12 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Subgruppenanalysen wurden plangemäß für den primären Endpunkt sowie für die wichtigsten sekundären Endpunkte durchgeführt. Die Analysen wurden für die folgenden Subgruppen vorgenommen:

- Alter ( $< 45$ ,  $\geq 45 - < 65$ ,  $\geq 65 - < 75$  und  $\geq 75$  Jahre) (*a priori*)
- Region (Nordamerika einschließlich Puerto Rico (NA), Zentral- und Südamerika (Central and South America, CSA), Europa (EU) und Asien und Südafrika (ASA)) (*a priori*)
- Rasse (kaukasisch, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch/pazifische Insulaner und andere) (*a priori*)
- Geschlecht (weiblich/männlich) (*a priori*)
- Begleitende emetogene Chemotherapie (ja/nein) (*post hoc*)

Die Wahl der Trennpunkte für klinische Subgruppenmerkmale erfolgte im Einklang mit veröffentlichten, vergleichbaren, vorangegangenen Phase-III-Studien zu CINV.

Auf eine Subgruppenanalyse mit Zentrums- und Ländereffekten wurde verzichtet, da die respektiven Teilpopulationen zu klein wären, um wissenschaftlich relevante Aussagen treffen zu können.

## Therapie mit AC

A priori war ursprünglich die Subgruppe „*Therapie mit AC ja/nein*“ für die Studie vorgesehen. Die Studie TS-P04834 wurde so konzipiert, dass ca. 50 % der Patienten Anthracycline in Kombination mit Cyclophosphamid (AC) erhalten. Der Sponsor führte periodisch blinde Bewertungen der AC-Verteilung bei den Patienten durch, die im Verlauf der Studie eingeschlossen wurden, um eine Bewertung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen in einer breiten MEC-Population zu zeigen. Zum Zeitpunkt der Studienplanung galt AC als Goldstandard der MEC und stellte eine hoch potente MEC-Therapie dar.

Die aktuellen Leitlinien von MASCC/ESMO und die deutsche S3-Leitlinie aus dem Jahr 2016 stufen die AC-Therapie inzwischen jedoch als hoch emetogen ein [2; 3]. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Die AC-Population wird entsprechend als hoch emetogen eingestuft und im separaten Modul 4B dargestellt. Somit entfällt die Subgruppe „*Therapie mit AC (ja/nein)*“.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen wurden gemäß der Anforderung des IQWiG ausgewertet [4]. Ein Interaktionstest mit einem p-Wert  $< 0,5$  wurde als Beleg für eine Interaktion zwischen den Subgruppen gewertet. Wenn der Interaktionstest einen p-Wert  $> 0,5 - < 0,2$  aufwies, lag ein Hinweis für eine Interaktion zwischen den Subgruppen vor. Es werden nur die Subgruppenergebnisse der Analysen mit einem Hinweis oder Beleg dargestellt.

Es wurden keine weiteren Subgruppenanalysen *a priori* geplant.

## Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Es ist zu betonen, dass das Fehlen einer statistischen Signifikanz nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist.

Schlussfolgerungen aus beobachteten Hinweisen/Belegen unterliegen den bekannten Einschränkungen für Subgruppenanalysen. Die Ergebnisse sind aufgrund drei wesentlicher Aspekte mit Vorsicht zu interpretieren [4]:

- *„Kein Beweischarakter: Subgruppenanalysen werden selten a priori geplant und sind selten Bestandteil des Studienprotokolls (ggf. auch von Amendments). Wenn Subgruppenanalysen bezüglich mehr oder weniger arbiträrer subgruppenbildender Merkmale post hoc stattfinden, können ihre Ergebnisse nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet werden.*
- *Multiplles Testen: Bei der Analyse zahlreicher Subgruppen besteht eine manchmal recht hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt.*

- *Geringe Power: Oft erreichen Subgruppen nicht die Stichprobengröße, die für das (inferenzstatistische) Aufdecken moderater Unterschiede nötig ist, sodass auch beim Vorliegen tatsächlicher Effekte mit nicht signifikanten Ergebnissen zu rechnen ist. Anders ist die Situation, wenn schon bei der Fallzahlkalkulation eine für die Subgruppenanalyse angemessene Power berücksichtigt und ein entsprechend erhöhter Stichprobenumfang geplant wurde.“*

Tabelle 4-56: Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie TS-P04834

Subgruppenmerkmal Endpunkt	Alter	Region	Rasse	Geschlecht	Begleitende emetogene Chemotherapie
	Effektmodifikation p-Wert*				
<b>Carboplatin-Population</b>					
Mortalität (Zyklus 1)	0,592	0,630	0,535	0,614	0,811
Mortalität (Zyklus 1 – 6)	0,372	0,269	0,441	0,553	0,244
Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase	0,121	0,436	0,802	0,435	0,523
Rate des vollständigen Ansprechens in der verzögerten Phase	0,836	0,887	0,885	0,953	0,347
Rate des vollständigen Ansprechens in der gesamten Phase	0,785	0,788	0,956	0,875	0,267
Kein Einsatz von Notfallmedikation in der akuten Phase	0,144	0,935	0,573	0,559	0,318
Kein Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase	0,874	0,284	0,823	0,674	0,157
Kein Einsatz von Notfallmedikation in der gesamten Phase	0,834	0,530	0,968	0,824	0,127
Kein Erbrechen in der akuten Phase	0,268	0,361	0,698	0,248	0,508
Kein Erbrechen in der verzögerten Phase	0,441	0,774	0,431	0,940	0,679
Kein Erbrechen in der gesamten Phase	0,475	0,630	0,749	0,661	0,684
Keine bedeutende Übelkeit in der akuten Phase	0,063	0,128	0,364	0,644	0,395

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppenmerkmal Endpunkt	Alter	Region	Rasse	Geschlecht	Begleitende emetogene Chemotherapie
	Effektmodifikation p-Wert*				
Keine bedeutende Übelkeit in der verzögerten Phase	0,196	0,186	0,898	0,523	0,284
Keine bedeutende Übelkeit in der gesamten Phase	0,048	0,136	0,728	0,522	0,266
Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	0,697**	0,649**	0,851**	0,782**	0,182**
Zeit bis zum ersten Erbrechen	0,500**	0,738**	0,950**	0,870**	0,736**
Keine Übelkeit in der akuten Phase	0,066	0,115	0,453	0,131	0,513
Keine Übelkeit in der verzögerten Phase	0,599	0,255	0,688	0,782	0,914
Keine Übelkeit in der gesamten Phase	0,506	0,458	0,634	0,475	0,782
Vollständiger Schutz in der akuten Phase	0,062	0,295	0,758	0,529	0,336
Vollständiger Schutz in der verzögerten Phase	0,771	0,535	0,947	0,641	0,285
Vollständiger Schutz in der gesamten Phase	0,620	0,587	0,968	0,822	0,246
Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen	0,766	0,014	0,271	0,287	0,107
Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1)	< 0,001	0,702	0,433	0,598	0,746
Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1 – 6)	0,146	0,932	0,643	0,981	0,213

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppenmerkmal Endpunkt	Alter	Region	Rasse	Geschlecht	Begleitende emetogene Chemotherapie
	Effektmodifikation p-Wert*				
Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad $\geq 3$ (Zyklus 1)	0,082	0,106	0,997	0,236	0,387
Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad $\geq 3$ (Zyklus 1 – 6)	0,646	0,185	0,503	0,919	0,603
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1)	0,442	0,232	0,261	0,243	0,143
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1 – 6)	0,092	0,844	0,591	0,650	0,153
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1)	0,238	0,085	0,103	0,032	0,563
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1 – 6)	0,549	0,143	0,039	0,012	0,452
<b>MEC-Population</b>					
Mortalität (Zyklus 1)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Mortalität (Zyklus 1 – 6)	0,261	0,504	0,119	0,347	0,325
Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase	0,016	0,697	0,516	0,540	0,267
Rate des vollständigen Ansprechens in der verzögerten Phase	0,213	0,599	0,089	0,664	0,547
Rate des vollständigen Ansprechens in der gesamten Phase	0,266	0,776	0,132	0,603	0,935
Kein Einsatz von Notfallmedikation in der akuten Phase	0,073	0,732	0,728	0,673	0,259

Subgruppenmerkmal Endpunkt	Alter	Region	Rasse	Geschlecht	Begleitende emetogene Chemotherapie
	Effektmodifikation p-Wert*				
Kein Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase	0,264	0,345	0,151	0,757	0,981
Kein Einsatz von Notfallmedikation in der gesamten Phase	0,327	0,530	0,149	0,792	0,846
Kein Erbrechen in der akuten Phase	0,870	0,818	0,146	0,854	0,596
Kein Erbrechen in der verzögerten Phase	0,680	0,893	0,475	0,277	0,739
Kein Erbrechen in der gesamten Phase	0,770	0,905	0,183	0,302	0,618
Keine bedeutende Übelkeit in der akuten Phase	0,098	0,567	0,505	0,782	0,351
Keine bedeutende Übelkeit in der verzögerten Phase	0,096	0,251	0,291	0,509	0,332
Keine bedeutende Übelkeit in der gesamten Phase	0,115	0,257	0,375	0,882	0,851
Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	0,415**	0,411**	0,790**	0,383**	0,797**
Zeit bis zum ersten Erbrechen	0,213**	0,750**	0,560**	0,514**	0,510**
Keine Übelkeit in der akuten Phase	0,748	0,253	0,607	0,346	0,613
Keine Übelkeit in der verzögerten Phase	0,401	0,122	0,652	0,097	0,515
Keine Übelkeit in der gesamten Phase	0,192	0,140	0,739	0,076	0,350

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppenmerkmal Endpunkt	Alter	Region	Rasse	Geschlecht	Begleitende emetogene Chemotherapie
	Effektmodifikation p-Wert*				
Vollständiger Schutz in der akuten Phase	0,022	0,513	0,361	0,706	0,207
Vollständiger Schutz in der verzögerten Phase	0,228	0,581	0,090	0,809	0,764
Vollständiger Schutz in der gesamten Phase	0,281	0,643	0,135	0,547	0,467
Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen	0,080	0,438	0,533	0,589	0,645
Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1)	0,317	0,261	0,781	0,328	0,519
Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1 – 6)	0,734	0,153	0,087	0,829	0,730
Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1)	0,330	0,549	0,080	0,123	0,518
Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1 – 6)	0,462	0,513	0,198	0,496	0,708
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1)	0,436	0,663	0,312	0,843	0,474
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1 – 6)	0,563	0,415	0,602	0,837	0,712
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1)	0,596	0,336	n. b.	0,396	0,200
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1 – 6)	0,542	0,050	0,678	0,422	0,763
Zusätzlich zu den hier dargestellten Endpunkten befinden sich die Subgruppenanalysen für UE auf Ebene der SOC in Modul 5 [14]					
* Breslow-Day-Test					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppenmerkmal	Alter	Region	Rasse	Geschlecht	Begleitende emetogene Chemotherapie
<b>Endpunkt</b>	<b>Effektmodifikation p-Wert*</b>				
** Cox-Regression					
Hinweis auf Effektmodifikation bei $p < 0,2$					
Beleg für Effektmodifikation bei $p < 0,05$					
FLIE = Functional Living Index – Emesis; MEC = moderat emetogene Chemotherapie; n. b. = nicht berechenbar					
Quelle: [14]					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mortalität“ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt-modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
<b>MEC-Population</b>							
<b>Rasse</b>							
Zyklus 1 – 6	2/130 (1,5)	1/100 (1,0)	0,119				
Kaukasisch	2/103 (1,9)	0/75 (0)					
Schwarz/afro-amerikanisch	0/5 (0)	0/5 (0)					
Asiatisch/pazifische Insulaner	0/16 (0)	1/18 (5,6)					
Andere	0/6 (0)	0/2 (0)					
* Breslow-Day-Test ** Exakter Test nach Fischer Hinweis auf Effektmodifikation bei $p < 0,2$ Beleg für Effektmodifikation bei $p < 0,05$ n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; MEC = moderat emetogene Chemotherapie; n. b. = nicht berechenbar Quelle: [14]							

## **Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Mortalität“**

### **MEC-Population**

#### **Rasse**

Für alle Patienten über alle Zyklen (Zyklus 1 – 6) zeigte sich für das Subgruppenmerkmal „Rasse“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt- modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
<b>Carboplatin-Population</b>							
<b>Alter</b>							
<i>Akute Phase</i>	176/192 (91,7)	184/209 (88,0)					
< 45 Jahre	10/15 (66,7)	13/15 (86,7)	0,121	0,203	0,3 [0,0; 1,9]	0,8 [0,5; 1,2]	-20,0 [-49,4; 9,4]
≥ 45 – < 65 Jahre	105/109 (96,3)	85/96 (88,5)		0,033	3,4 [1,0; 11,1]	1,1 [1,0; 1,2]	7,8 [0,5; 15,1]
≥ 65 – < 75 Jahre	43/49 (87,8)	58/66 (87,9)		0,984	1,0 [0,3; 3,1]	1,0 [0,9; 1,1]	-0,1 [-12,2; 12,0]
≥ 75 Jahre	18/19 (94,7)	28/32 (87,5)		0,405	2,6 [0,3; 24,9]	1,1 [0,9; 1,3]	7,2 [-8,0; 22,5]
<b>MEC-Population</b>							
<b>Alter</b>							
<i>Akute Phase</i>	116/130 (89,2)	75/98 (76,5)					
< 45 Jahre	12/13 (92,3)	8/14 (57,1)	0,016	0,041	9,0 [0,9; 89,6]	1,6 [1,0; 2,6]	35,2 [5,5; 64,9]
≥ 45 – < 65 Jahre	63/71 (88,7)	34/42 (81,0)		0,254	1,9 [0,6; 5,4]	1,1 [0,9; 1,3]	7,8 [-6,2; 21,7]
≥ 65 – < 75 Jahre	32/33 (97,0)	25/34 (73,5)		0,008	11,5 [1,4; 97,1]	1,3 [1,1; 1,6]	23,4 [7,5; 39,4]
≥ 75 Jahre	9/13 (69,2)	8/8 (100)		0,089	n. b.	0,7 [0,5; 1,0]	-30,8 [-55,9; -5,7]
<b>Rasse</b>							
<i>Verzögerte Phase</i>	87/130 (66,9)	59/98 (60,2)					
Kaukasisch	72/103 (69,9)	47/73 (64,4)	0,089	0,442	1,3 [0,7; 2,4]	1,1 [0,9; 1,3]	5,5 [-8,6; 19,6]
Schwarz/afro-amerikanisch	5/5 (100)	1/5 (20,0)		0,014	n. b.	5,0 [0,9; 28,9]	80,0 [44,9; 100,0]
Asiatisch/pazifische Insulaner	8/16 (50,0)	10/18 (55,6)		0,750	0,8 [0,2; 3,1]	0,9 [0,5; 1,7]	-5,6 [-39,1; 28,0]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt- modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
Andere	2/6 (33,3)	1/2 (50,0)		0,693	0,5 [0,0; 12,9]	0,7 [0,1; 4,0]	-16,7 [-95,6; 62,2]
<i>Gesamte Phase</i>	87/130 (66,9)	53/98 (54,1)					
Kaukasisch	72/103 (69,9)	43/73 (58,9)	0,132	0,132	1,6 [0,9; 3,0]	1,2 [0,9; 1,5]	11,0 [-3,3; 25,3]
Schwarz/afro-amerikanisch	5/5 (100)	1/5 (20,0)		0,014	n. b.	5,0 [0,9; 28,9]	80,0 [44,9; 100,0]
Asiatisch/pazifische Insulaner	8/16 (50,0)	8/18 (44,4)		0,750	1,3 [0,3; 4,8]	1,1 [0,6; 2,3]	5,6 [-28,0; 39,1]
Andere	2/6 (33,3)	1/2 (50,0)		0,693	0,5 [0,0; 12,9]	0,7 [0,1; 4,0]	-16,7 [-95,6; 62,2]
<p>* Breslow-Day-Test  ** Cochran-Mantel-Haenszel-Test  Hinweis auf Effektmodifikation bei <math>p &lt; 0,2</math>  Beleg für Effektmodifikation bei <math>p &lt; 0,05</math>  n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; MEC = moderat emetogene Chemotherapie; n. b. = nicht berechenbar  Quelle: [14]</p>							

## Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“

### Carboplatin-Population

#### Alter

##### *Akute Phase*

Für die Patienten in den Altersgruppen  $< 45$ ,  $\geq 65 - < 75$  und  $\geq 75$  Jahre zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 0,8 (95 %-KI: 0,5 – 1,2;  $p = 0,203$ ), 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1;  $p = 0,984$ ) bzw. 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,3;  $p = 0,405$ ). Für die Patienten in der Altersgruppe  $\geq 45 - < 65$  Jahre war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko betrug 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2;  $p = 0,033$ ).

### MEC-Population

#### Alter

##### *Akute Phase*

Die Patienten in den Altersgruppen  $< 45$  und  $\geq 65 - < 75$  Jahre wiesen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 1,6 (95 %-KI: 1,0 – 2,6;  $p = 0,041$ ) bzw. 1,3 (95 %-KI: 1,1 – 1,6;  $p = 0,008$ ). Die Patienten in den Altersgruppen  $\geq 45 - < 65$  und  $\geq 75$  Jahre zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,3;  $p = 0,254$ ) bzw. 0,7 (95 %-KI: 0,5 – 1,0;  $p = 0,089$ ).

#### Rasse

##### *Verzögerte Phase*

Für die Patienten mit den Subgruppenmerkmalen *kaukasisch*, *asiatisch/pazifische Insulaner* und *andere* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,3;  $p = 0,442$ ), 0,9 (95 %-KI: 0,5 – 1,7;  $p = 0,750$ ) bzw. 0,7 (95 %-KI: 0,1 – 4,0;  $p = 0,693$ ). Für die Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko betrug 5,0 (95 %-KI: 0,9 – 28,9;  $p = 0,014$ ).

*Gesamte Phase*

Die Patienten in den Kategorien *kaukasisch*, *asiatisch/pazifische Insulaner* und *andere* zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 0,9 – 1,5;  $p = 0,132$ ), 1,1 (95 %-KI: 0,6 – 2,3;  $p = 0,750$ ) bzw. 0,7 (95 %-KI: 0,1 – 4,0;  $p = 0,693$ ). Bei den Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 5,0 (95 %-KI: 0,9 – 28,9;  $p = 0,014$ ).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt- modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
<b>TS-P04834</b>							
<b>Carboplatin-Population</b>							
<b>Alter</b>							
<i>Akute Phase</i>	181/192 (94,3)	187/209 (89,5)					
< 45 Jahre	12/15 (80,0)	13/15 (86,7)	0,144	0,630	0,6 [0,1; 4,3]	0,9 [0,7; 1,3]	-6,7 [-33,2; 19,9]
≥ 45 – < 65 Jahre	107/109 (98,2)	86/96 (89,6)		0,009	6,2 [1,3; 29,1]	1,1 [1,0; 1,2]	8,6 [2,0; 15,2]
≥ 65 – < 75 Jahre	44/49 (89,8)	60/66 (90,9)		0,842	0,9 [0,3; 3,1]	1,0 [0,9; 1,1]	-1,1 [-12,1; 9,8]
≥ 75 Jahre	18/19 (94,7)	28/32 (87,5)		0,405	2,6 [0,3; 24,9]	1,1 [0,9; 1,3]	7,2 [-8,0; 22,5]
<b>Begleitende emetogene Chemotherapie</b>							
<i>Verzögerte Phase</i>	161/192 (83,9)	152/209 (72,7)					
Ja	21/26 (80,6)	19/37 (51,4)	0,157	0,018	4,0 [1,2; 12,8]	1,6 [1,1; 2,3]	29,4 [7,3; 51,5]
Nein	140/166 (84,3)	133/172 (77,3)		0,103	1,6 [0,9; 2,7]	1,1 [1,0; 1,2]	7,0 [-1,3; 15,4]
<i>Gesamte Phase</i>	15/192 (82,3)	150/209 (71,8)					
Ja	21/26 (80,8)	19/37 (51,4)	0,127	0,018	4,0 [1,2; 12,8]	1,6 [1,1; 2,3]	29,4 [7,3; 51,5]
Nein	137/166 (82,5)	131/173 (76,2)		0,149	1,5 [0,9; 2,5]	1,1 [1,0; 1,2]	6,4 [-2,2; 15,0]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt- modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
<b>MEC-Population</b>							
<b>Alter</b>							
<i>Akute Phase</i>	119/130 (91,5)	84/98 (85,7)					
< 45 Jahre	12/13 (92,3)	11/14 (78,6)	0,073	0,325	3,3 [0,3; 36,3]	1,2 [0,9; 1,6]	13,7 [-12,2; 39,7]
≥ 45 – < 65 Jahre	64/71 (90,1)	36/42 (85,7)		0,478	1,5 [0,5; 4,9]	1,1 [0,9; 1,2]	4,4 [-8,2; 17,1]
≥ 65 – < 75 Jahre	33/33 (100)	29/34 (67,6)		0,023	n. b.	1,2 [1,0; 1,3]	14,7 [2,8; 26,6]
≥ 75 Jahre	10/13 (76,9)	8/8 (100)		0,152	n. b.	0,8 [0,6; 1,0]	-23,1 [-46,0; -0,2]
<b>Rasse</b>							
<i>Verzögerte Phase</i>	96/130 (73,8)	69/98 (70,4)					
Kaukasisch	77/103 (74,8)	52/73 (71,2)	0,151	0,604	1,2 [0,6; 2,3]	1,0 [0,9; 1,3]	3,5 [-9,8; 16,9]
Schwarz/afro-amerikanisch	5/5 (100)	3/5 (60,0)		0,134	n. b.	1,7 [0,8; 3,4]	40,0 [-2,9; 82,9]
Asiatisch	12/16 (75,0)	12/18 (66,7)		0,600	1,5 [0,3; 6,7]	1,1 [0,7; 1,7]	8,3 [-22,1; 38,7]
Andere	2/6 (33,3)	2/2 (100)		0,127	n. b.	0,3 [0,1; 1,0]	-66,7 [-100,0; -28,9]
<i>Gesamte Phase</i>	95/130 (73,1)	65/98 (66,3)					
Kaukasisch	77/103 (74,8)	49/73 (67,1)	0,149	0,270	1,5 [0,7; 2,8]	1,1 [0,9; 1,4]	7,6 [-6,0; 21,3]
Schwarz/afro-amerikanisch	5/5 (100)	3/5 (60,0)		0,134	n. b.	1,7 [0,8; 3,4]	40,0 [-2,9; 82,9]
Asiatisch	11/16 (68,8)	11/18 (61,1)		0,647	1,4 [0,3; 5,8]	1,1 [0,7; 1,8]	7,6 [-24,3; 39,6]
Andere	2/6 (33,3)	2/2 (100)		0,127	n. b.	0,3 [0,1; 1,0]	-66,7 [-100,0; -28,9]
* Breslow-Day-Test							
** Cochran-Mantel-Haenszel-Test							

---

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 

---

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt- modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
Hinweis auf Effektmodifikation bei $p < 0,2$							
Beleg für Effektmodifikation bei $p < 0,05$							
AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; NA = Nordamerika; CSA = Central and South America (Zentral- und Südamerika); EU = Europa; ASA = Asien und Südafrika; n. b. = nicht berechenbar							
Quelle: [14]							

## Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“

### Carboplatin-Population

#### Alter

##### *Akute Phase*

Für die Patienten in den Altersgruppen  $< 45$ ,  $\geq 65 - < 75$  und  $\geq 75$  Jahre zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 0,9 (95 %-KI: 0,7 – 1,3;  $p = 0,630$ ), 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1;  $p = 0,842$ ) bzw. 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,3;  $p = 0,405$ ). Für die Patienten in der Altersgruppe  $\geq 45 - < 65$  Jahre war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko betrug 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2;  $p = 0,009$ ).

#### Begleitende emetogene Chemotherapie

##### *Verzögerte Phase*

In der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ trat für Patienten mit *begleitender emetogener Chemotherapie* ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko lag für Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* lag bei 1,6 (95 %-KI: 1,1 – 2,3;  $p = 0,018$ ). Für Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* lag kein signifikanter Unterschied vor und das relative Risiko betrug 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2;  $p = 0,103$ ).

##### *Gesamte Phase*

In der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ trat für Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko lag für Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* lag bei 1,6 (95 %-KI: 1,1 – 2,3;  $p = 0,018$ ). Für Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* lag kein signifikanter Unterschied vor und das relative Risiko betrug 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2;  $p = 0,149$ ).

**MEC-Population****Alter***Akute Phase*

Für die Patienten in den Altersgruppen  $< 45$ ,  $\geq 45 - < 65$  und  $\geq 75$  Jahre zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 0,9 – 1;  $p = 0,325$ ), 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,2;  $p = 0,478$ ) bzw. 0,8 (95 %-KI: 0,6 – 1,0;  $p = 0,152$ ). Für die Patienten in der Altersgruppe  $\geq 65 - < 75$  Jahre war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko betrug 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,3;  $p = 0,023$ ).

**Rasse***Verzögerte Phase*

In der Subgruppe „Rasse“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen. Patienten in den Kategorien *kaukasisch*, *schwarz/afro-amerikanisch*, *asiatisch/pazifische Insulaner* und *andere* zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,3;  $p = 0,604$ ), 1,7 (95 %-KI: 0,8 – 3,4;  $p = 0,134$ ), 1,1 (95 %-KI: 0,7 – 1,7;  $p = 0,600$ ) bzw. 0,3 (95 %-KI: 0,1 – 1,0;  $p = 0,127$ ).

*Gesamte Phase*

In der Subgruppe „Rasse“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen. Patienten in den Kategorien *kaukasisch*, *schwarz/afro-amerikanisch*, *asiatisch/pazifische Insulaner* und *andere* zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,4;  $p = 0,270$ ), 1,7 (95 %-KI: 0,8 – 3,4;  $p = 0,134$ ), 1,1 (95 %-KI: 0,7 – 1,8;  $p = 0,647$ ) bzw. 0,3 (95 %-KI: 0,1 – 1,0;  $p = 0,127$ ).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt- modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
<b>MEC-Population</b>							
<b>Rasse</b>							
<i>Akute Phase</i>	105/130 (80,8)	69/98 (70,4)					
Kaukasisch	87/103 (84,5)	56/73 (76,7)	0,146	0,195	1,7 [0,8; 3,5]	1,1 [0,9; 1,3]	7,8 [-4,2; 19,7]
Schwarz/afro-amerikanisch	5/5 (100)	1/5 (20,0)		0,014	n. b.	5,0 [0,9; 28,9]	80,0 [44,9; 100,0]
Asiatisch/pazifische Insulaner	10/16 (62,5)	11/18 (61,1)		0,935	1,1 [0,3; 4,2]	1,0 [0,6; 1,7]	1,4 [-31,3; 34,1]
Andere	3/6 (50,0)	1/2 (50,0)		1,000	1,0 [0,0; 24,5]	1,0 [0,2; 5,0]	0,0 [-80,0; 80,0]
<i>Gesamte Phase</i>	105/130 (80,8)	65/98 (66,3)					
Kaukasisch	87/103 (84,5)	53/73 (72,6)	0,183	0,055	2,1 [1,0; 4,3]	1,2 [1,0; 1,4]	11,9 [-0,5; 24,3]
Schwarz/afro-amerikanisch	5/5 (100)	1/5 (20,0)		0,014	n. b.	5,0 [0,9; 28,9]	80,0 [44,9; 100,0]
Asiatisch/pazifische Insulaner	10/16 (62,5)	10/18 (55,6)		0,686	1,3 [0,3; 5,3]	1,1 [0,6; 2,0]	6,9 [-26,1; 40,0]
Andere	3/6 (50,0)	1/2 (50,0)		1,000	1,0 [0,0; 24,5]	1,0 [0,2; 5,0]	0,0 [-80,0; 80,0]
* Breslow-Day-Test							
** Cochran-Mantel-Haenszel-Test							
Hinweis auf Effektmodifikation bei $p < 0,2$							
Beleg für Effektmodifikation bei $p < 0,05$							
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; MEC = moderat emetogene Chemotherapie; n. b. = nicht berechenbar							
Quelle: [14]							

## Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“

### MEC-Population

#### Rasse

##### *Akute Phase*

Für Patienten mit den Subgruppenmerkmalen *kaukasisch*, *asiatisch/pazifische Insulaner* und *andere* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,3;  $p = 0,195$ ), 1,0 (95 %-KI: 0,6 – 1,7;  $p = 0,935$ ) bzw. 1,0 (95 %-KI: 0,2 – 5,0;  $p = 1,000$ ). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko betrug 5,0 (95 %-KI: 0,9 – 28,9;  $p = 0,014$ ).

##### *Gesamte Phase*

Patienten in den Kategorien *kaukasisch*, *asiatisch/pazifische Insulaner* und *andere* zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,4;  $p = 0,055$ ), 1,1 (95 %-KI: 0,6 – 2,0;  $p = 0,686$ ) bzw. 1,0 (95 %-KI: 0,2 – 5,0;  $p = 1,000$ ). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 5,0 (95 %-KI: 0,9 – 28,9;  $p = 0,014$ ).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt- modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
<b>Carboplatin-Population</b>							
<b>Alter</b>							
<i>Akute Phase</i>	174/192 (90,6)	191/209 (91,4)					
< 45 Jahre	8/15 (53,3)	14/15 (93,3)	0,063	0,015	0,1 [0,0; 0,8]	0,6 [0,3; 0,9]	-40,0 [-68,2; -11,8]
≥ 45 – < 65 Jahre	104/109 (95,4)	88/96 (91,7)		0,273	1,9 [0,6; 6,0]	1,0 [1,0; 1,1]	3,7 [-3,0; 10,5]
≥ 65 – < 75 Jahre	45/49 (91,8)	61/66 (92,4)		0,908	0,9 [0,2; 3,6]	1,0 [0,9; 1,1]	-0,6 [-10,6; 9,4]
≥ 75 Jahre	17/19 (89,5)	28/32 (87,5)		0,834	1,2 [0,2; 7,4]	1,0 [0,8; 1,3]	2,0 [-16,0; 19,9]
<i>Verzögerte Phase</i>	158/192 (82,3)	155/209 (74,2)					
< 45 Jahre	8/15 (53,3)	11/15 (73,3)	0,196	0,264	0,4 [0,1; 1,9]	0,7 [0,4; 1,3]	-20,0 [-53,7; 13,7]
≥ 45 – < 65 Jahre	92/109 (84,4)	76/96 (79,2)		0,332	1,4 [0,7; 2,9]	1,1 [0,9; 1,2]	5,2 [-5,4; 15,8]
≥ 65 – < 75 Jahre	42/49 (85,7)	45/66 (68,2)		0,031	2,8 [1,1; 7,3]	1,3 [1,0; 1,5]	17,5 [2,6; 32,4]
≥ 75 Jahre	16/19 (84,2)	23/32 (71,9)		0,320	2,1 [0,5; 8,9]	1,2 [0,9; 1,6]	12,3 [-10,3; 35,0]
<i>Gesamte Phase</i>	155/192 (80,7)	152/209 (72,7)					
< 45 Jahre	6/15 (40,0)	11/15 (73,3)	0,048	0,070	0,2 [0,1; 1,1]	0,5 [0,3; 1,1]	-33,3 [-66,7; 0,1]
≥ 45 – < 65 Jahre	92/109 (84,4)	74/96 (77,1)		0,184	1,6 [0,8; 3,2]	1,1 [1,0; 1,3]	7,3 [-3,5; 18,1]
≥ 65 – < 75 Jahre	42/49 (85,7)	44/66 (66,7)		0,021	3,0 [1,2; 7,8]	1,3 [1,0; 1,6]	19,0 [4,0; 34,1]
≥ 75 Jahre	15/19 (78,9)	23/32 (71,9)		0,579	1,5 [0,4; 5,6]	1,1 [0,8; 1,5]	7,1 [-17,0; 31,1]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt- modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
<b>Region</b>							
<i>Akute Phase</i>	174/192 (90,6)	191/209 (91,4)					
NA	66/73 (90,4)	83/98 (84,7)	0,128	0,271	1,7 [0,7; 4,4]	1,1 [1,0;1,2]	5,7 [-4,1; 15,5]
CSA	3/4 (75,0)	3/3 (100)		0,386	n. b.	0,8 [0,4; 1,3]	-25,0 [-67,4; 17,4]
EU	87/96 (90,6)	87/90 (96,7)		0,095	0,3 [0,1; 1,3]	0,9 [0,9; 1,0]	-6,0 [-13,0; 0,9]
ASA	18/19 (94,7)	18/18 (100)		0,330	n. b.	0,9 [0,9; 1,1]	-5,3 [-15,3; 4,8]
<i>Verzögerte Phase</i>	158/192 (82,3)	155/209 (74,2)					
NA	55/73 (75,3)	58/98 (59,2)	0,186	0,028	2,1 [1,1; 4,1]	1,3 [1,0; 1,6]	16,2 [2,3; 30,0]
CSA	3/4 (75,0)	3/3 (100)		0,386	n. b.	0,8 [0,4; 1,3]	-25,0 [-67,4; 17,4]
EU	82/96 (85,4)	79/90 (87,8)		0,638	0,8 [0,3; 1,9]	1,0 [0,9; 1,1]	-2,4 [-12,1; 7,4]
ASA	18/19 (94,7)	15/18 (83,3)		0,271	3,6 [0,3; 38,3]	1,1 [0,9; 1,4]	11,4 [-8,5; 31,3]
<i>Gesamte Phase</i>	155/192 (80,7)	152/209 (72,7)					
NA	53/73 (72,6)	56/98 (57,1)	0,136	0,038	1,3 [1,0; 1,6]	2,0 [1,0; 3,8]	15,5 [1,3; 29,6]
CSA	2/4 (50,0)	3/3 (100)		0,180	0,5 [0,2; 1,3]	n. b.	-50,0 [-99,0; -1,0]
EU	82/96 (85,4)	78/90 (86,7)		0,806	1,0 [0,9; 1,1]	0,9 [0,4; 2,1]	-1,3 [-11,2; 8,7]
ASA	18/19 (94,7)	15/18 (83,3)		0,271	1,1 [0,9; 1,4]	3,6 [0,3; 38,3]	11,4 [-8,5; 31,3]
<b>MEC-Population</b>							
<b>Alter</b>							
<i>Akute Phase</i>	112/130 (86,2)	87/98 (88,8)					
< 45 Jahre	12/13 (92,3)	11/14 (78,6)	0,098	0,325	3,3 [0,3; 36,3]	1,2 [0,9; 1,6]	13,7 [-12,2; 39,7]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt- modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
≥ 45 – < 65 Jahre	58/71 (81,7)	39/42 (92,9)		0,101	0,3 [0,1; 1,3]	0,9 [0,8; 1,0]	-11,2 [-23,1; 0,7]
≥ 65 – < 75 Jahre	31/33 (93,9)	29/34 (85,3)		0,251	2,7 [0,5; 14,9]	1,1 [0,9; 1,3]	8,6 [-5,8; 23,1]
≥ 75 Jahre	11/13 (84,6)	8/8 (100)		0,255	n. b.	0,8 [0,7; 1,1]	-15,4 [-35,0; 4,2]
<i>Verzögerte Phase</i>	97/130 (74,6)	70/98 (71,4)					
< 45 Jahre	9/13 (69,2)	7/14 (50,0)	0,096	0,319	2,3 [0,5; 10,9]	1,4 [0,7; 2,6]	19,2 [-17,0; 55,5]
≥ 45 – < 65 Jahre	52/71 (73,2)	35/42 (83,3)		0,220	0,5 [0,2; 1,4]	0,9 [0,7; 1,1]	-10,1 [-25,4; 5,2]
≥ 65 – < 75 Jahre	28/33 (84,8)	22/34 (64,7)		0,060	3,1 [0,9; 10,0]	1,3 [1,0; 1,7]	20,1 [0,0; 40,3]
≥ 75 Jahre	8/13 (61,5)	6/8 (75,0)		0,535	0,5 [0,1; 3,8]	0,8 [0,5; 1,5]	-13,5 [-53,5; 26,5]
<i>Gesamte Phase</i>	96/130 (73,8)	67/98 (68,4)					
< 45 Jahre	9/13 (69,2)	7/14 (50,0)	0,115	0,319	2,3 [0,5; 10,9]	1,4 [0,7; 2,6]	19,2 [-17,0; 55,5]
≥ 45 – < 65 Jahre	51/71 (71,8)	33/42 (78,6)		0,430	0,7 [0,3; 1,7]	0,9 [0,7; 1,1]	-6,7 [-23,0; 9,5]
≥ 65 – < 75 Jahre	28/33 (84,8)	21/34 (61,8)		0,034	3,5 [1,1; 11,2]	1,4 [1,0; 1,9]	23,1 [2,7; 43,5]
≥ 75 Jahre	8/13 (61,5)	6/8 (75,0)		0,535	0,5 [0,1; 3,8]	0,8 [0,5; 1,5]	-13,5 [-53,5; 26,5]

\* Breslow-Day-Test

\*\* Cochran-Mantel-Haenszel-Test

Hinweis auf Effektmodifikation bei  $p < 0,2$

Beleg für Effektmodifikation bei  $p < 0,05$

n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; NA = Nordamerika; CSA = Central and South America (Zentral- und Südamerika); n. b. = nicht berechenbar; EU = Europa; ASA = Asien und Südafrika; MEC = moderat emetogene Chemotherapie

Quelle: [14]

## Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“

### Carboplatin-Population

#### Alter

##### *Akute Phase*

Patienten mit den Subgruppenmerkmalen  $\geq 45 - < 65$ ,  $\geq 65 - < 75$  und  $\geq 75$  Jahre zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,0 (95 %-KI: 1,0 – 1,1;  $p = 0,273$ ), 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1;  $p = 0,908$ ) bzw. 1,0 (95 %-KI: 0,8 – 1,3;  $p = 0,834$ ). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal  $< 45$  Jahre war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kontroll-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko lag bei 0,6 (95 %-KI: 0,3 – 0,9;  $p = 0,015$ ).

##### *Verzögerte Phase*

Für die Patienten  $< 45$ ,  $\geq 45 - < 65$  und  $\geq 75$  Jahre zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 0,7 (95 %-KI: 0,4 – 1,3;  $p = 0,264$ ), 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,2;  $p = 0,332$ ) bzw. 1,2 (95 %-KI: 0,9 – 1,6;  $p = 0,320$ ). Für die Patienten  $\geq 65 - < 75$  Jahre war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko betrug 1,3 (95 %-KI: 1,0 – 1,5;  $p = 0,031$ ).

##### *Gesamte Phase*

Patienten in den Kategorien  $< 45$ ,  $\geq 45 - < 65$  und  $\geq 75$  Jahre zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 0,5 (95 %-KI: 0,3 – 1,1;  $p = 0,070$ ), 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3;  $p = 0,184$ ) bzw. 1,1 (95 %-KI: 0,8 – 1,5;  $p = 0,579$ ). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal  $\geq 65 - < 75$  Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,3 (95 %-KI: 1,0 – 1,6;  $p = 0,021$ ).

### Region

##### *Akute Phase*

Während der verzögerten Phase des CINV zeigte sich in der Subgruppe „Region“ für alle Subgruppenmerkmale kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal NA bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2;  $p = 0,271$ ), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal CSA bei 0,8 (95 %-KI: 0,4 – 1,3;  $p = 0,386$ ), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal EU bei 0,9 (95 %-KI: 0,9 – 1,0;  $p = 0,095$ ) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal ASA bei 0,9 (95 %-KI: 0,9 – 1,1;  $p = 0,330$ ).

### *Verzögerte Phase*

Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA*, *EU* und *ASA* zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 0,8 (95 %-KI: 0,4 – 1,3;  $p = 0,386$ ), 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1;  $p = 0,638$ ) bzw. 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,4;  $p = 0,271$ ). Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,3 (95 %-KI: 1,0 – 1,6;  $p = 0,028$ ).

### *Gesamte Phase*

Bei Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA*, *EU* und *ASA* trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko war für das Subgruppenmerkmal *CSA* nicht berechenbar, der  $p$ -Wert betrug 0,180. Für die Subgruppenmerkmale *EU* und *ASA* betrug das relative Risiko 0,9 (95 %-KI: 0,4 – 2,1;  $p = 0,806$ ) bzw. 3,6 (95 %-KI: 0,3 – 38,3;  $p = 0,271$ ). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 2,0 (95 %-KI: 1,0 – 3,8;  $p = 0,038$ ).

## **MEC-Population**

### **Alter**

#### *Akute Phase*

Während der akuten Phase des CINV zeigte sich in der Subgruppe „Alter“ für alle Subgruppenmerkmale kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *< 45 Jahre* bei 1,2 (95 %-KI: 0,9 – 1,6;  $p = 0,325$ ), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *≥ 45 – < 65 Jahre* bei 0,9 (95 %-KI: 0,8 – 1,0;  $p = 0,101$ ), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *≥ 65 – < 75 Jahre* bei 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,3;  $p = 0,251$ ) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *≥ 75 Jahre* bei 0,8 (95 %-KI: 0,7 – 1,1;  $p = 0,255$ ).

#### *Verzögerte Phase*

Während der verzögerten Phase des CINV zeigte sich in der Subgruppe „Alter“ für alle Subgruppenmerkmale kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *< 45 Jahre* bei 1,4 (95 %-KI: 0,7 – 2,6;  $p = 0,319$ ), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *≥ 45 – < 65 Jahre* bei 0,9 (95 %-KI: 0,7 – 1,1;  $p = 0,220$ ), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *≥ 65 – < 75 Jahre* bei 1,3 (95 %-KI: 1,0 – 1,7;  $p = 0,060$ ) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *≥ 75 Jahre* bei 0,8 (95 %-KI: 0,5 – 1,5;  $p = 0,535$ ).

*Gesamte Phase*

Für Patienten in den Altersgruppen  $< 45$ ,  $\geq 45 - < 65$  und  $\geq 75$  Jahre zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 1,4 (95 %-KI: 0,7 – 2,6;  $p = 0,319$ ), 0,9 (95 %-KI: 0,7 – 1,1;  $p = 0,430$ ) bzw. 0,8 (95 %-KI: 0,5 – 1,5;  $p = 0,535$ ). Für Patienten in der Altersgruppe  $\geq 65 - < 75$  Jahre war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko betrug 1,4 (95 %-KI: 1,0 – 1,9;  $p = 0,034$ ).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Subgruppe/ Subgruppen- merkmal		Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effektmodifikation p-Wert*	p-Wert**	HR [95 %-KI]*
		n/N (%)	n/N (%)			
<b>Carboplatin-Population</b>						
<b>Begleitende emetogene Chemotherapie</b>						
Ja	Auftreten eines Ereignisses innerhalb der ersten 120 Stunden	3/26 (11,5)	16/37 (43,2)	0,182	0,010	0,228 [0,066; 0,785]
	Zensiert <sup>#</sup>	23/26 (88,5)	21/37 (56,8)			
	Median Zeit (Stunden)	n. b.	n. b.			
	(25.; 75. Perzentil) (Stunden)	(n. b.; n. b.)	(62,8; n. b.)			
Nein	Auftreten eines Ereignisses innerhalb der ersten 120 Stunden	27/166 (16,3)	46/172 (26,7)		0,020	0,572 [0,356; 0,921]
	Zensiert <sup>#</sup>	139/166 (83,7)	126/172 (73,3)			
	Median Zeit (Stunden)	n. b.	n. b.			
	(25.; 75. Perzentil) (Stunden)	(n. b.; n. b.)	(94,8; n. b.)			
* Statistische Auswertung basierend auf Cox-Regression ** Log-Rank-Test # Kein Erbrechen, kein Einsatz von Notfallmedikation, fehlendes Patiententagebuch oder Studienabbruch innerhalb der ersten 120 Stunden Hinweis auf Effektmodifikation bei $p < 0,2$ Beleg für Effektmodifikation bei $p < 0,05$ n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar Quelle: [14]						

**Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“****Carboplatin-Population****Begleitende emetogene Chemotherapie**

Für alle Patienten trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das Hazard Ratio betrug für Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* 0,228 (95 %-KI: 0,066 – 0,785;  $p = 0,010$ ) und für Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* 0,572 (95 %-KI: 0,356 – 0,921;  $p = 0,020$ ).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Keine Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt- modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
<b>Carboplatin-Population</b>							
<b>Alter</b>							
<i>Akute Phase</i>	155/192 (80,7)	161/209 (77,0)					
< 45 Jahre	5/15 (33,3)	10/15 (66,7)	0,066	0,073	0,3 [0,1; 1,1]	0,5 [0,2; 1,1]	-33,3 [-67,1; 0,4]
≥ 45 – < 65 Jahre	90/109 (82,6)	74/96 (77,1)		0,328	1,4 [0,7; 2,8]	1,1 [0,9; 1,2]	5,5 [-5,5; 16,5]
≥ 65 – < 75 Jahre	43/49 (87,8)	56/66 (84,8)		0,657	1,3 [0,4; 3,8]	1,0 [0,9; 1,2]	2,9 [-9,7; 15,5]
≥ 75 Jahre	17/19 (89,5)	21/32 (65,6)		0,061	4,5 [0,9; 22,9]	1,4 [1,0; 1,8]	23,8 [2,4; 45,3]
<b>Region</b>							
<i>Akute Phase</i>	155/192 (80,7)	161/209 (77,0)					
NA	62/73 (84,9)	69/98 (70,4)	0,115	0,027	2,4 [1,1; 5,1]	1,2 [1,0; 1,4]	14,5 [2,3; 26,7]
CSA	1/4 (25,0)	2/3 (66,7)		0,307	0,2 [0,0; 4,5]	0,4 [0,1; 2,4]	-41,7 [-100,0; 26,5]
EU	74/96 (77,1)	73/90 (81,1)		0,501	0,8 [0,4; 1,6]	1,0 [0,8; 1,1]	-4,0 [-15,7; 7,6]
ASA	18/19 (94,7)	17/18 (94,4)		0,969	1,1 [0,1; 18,3]	1,0 [0,9; 1,2]	0,3 [-14,3; 14,9]
<b>Geschlecht</b>							
<i>Akute Phase</i>	155/192 (80,7)	161/209 (77,0)					
Weiblich	79/104 (76,0)	90/116 (77,6)	0,131	0,776	0,9 [0,5; 1,7]	1,0 [0,8; 1,1]	-1,6 [-12,8; 9,6]
Männlich	76/88 (86,4)	71/93 (76,3)		0,085	2,0 [0,9; 4,3]	1,1 [1,0; 1,3]	10,0 [-1,2; 21,2]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt- modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
<b>MEC-Population</b>							
<b>Alter</b>							
<i>Gesamte Phase</i>	63/130 (48,5)	43/98 (43,9)					
< 45 Jahre	3/13 (23,1)	5/14 (35,7)	0,192	0,481	0,5 [0,1; 2,9]	0,6 [0,2; 2,2]	-12,6 [-46,6; 21,3]
≥ 45 – < 65 Jahre	32/71 (45,1)	21/42 (50,0)		0,613	0,8 [0,4; 1,8]	0,9 [0,6; 1,3]	-4,9 [-24,0; 14,1]
≥ 65 – < 75 Jahre	21/33 (63,6)	13/34 (38,2)		0,039	2,8 [1,0; 7,6]	1,7 [1,0; 2,7]	25,4 [2,2; 48,6]
≥ 75 Jahre	7/13 (53,8)	4/8 (50,0)		0,867	1,2 [0,2; 6,8]	1,1 [0,5; 2,5]	3,8 [-40,1; 47,8]
<b>Region</b>							
<i>Verzögerte Phase</i>	69/130 (53,1)	44/98 (44,9)					
NA	29/66 (43,9)	20/41 (48,8)	0,122	0,627	0,8 [0,4; 1,8]	0,9 [0,6; 1,4]	-4,8 [-24,3; 14,6]
CSA	1/4 (25,0)	0/1 (0)		0,617	n. b.	n. b.	25,0 [-17,4; 67,4]
EU	32/45 (71,1)	16/38 (42,1)		0,008	3,4 [1,4; 8,4]	1,7 [1,1; 2,6]	29,0 [8,5; 49,5]
ASA	7/15 (46,7)	8/18 (44,4)		0,900	1,1 [0,3; 4,3]	1,1 [0,5; 2,2]	2,2 [-31,9; 36,3]
<i>Gesamte Phase</i>	63/130 (48,5)	43/98 (43,9)					
NA	28/66 (42,4)	20/41 (48,8)	0,140	0,522	0,8 [0,4; 1,7]	0,9 [0,6; 1,3]	-6,4 [-25,8; 13,0]
CSA	0/4 (0)	0/1 (0)		n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
EU	28/45 (62,2)	15/38 (39,5)		0,040	2,5 [1,0; 6,1]	1,6 [1,0; 2,5]	22,7 [1,7; 43,8]
ASA	7/15 (46,7)	8/18 (44,4)		0,900	1,1 [0,3; 4,3]	1,1 [0,5; 2,2]	2,2 [-31,9; 36,3]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt- modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
<b>Geschlecht</b>							
<i>Verzögerte Phase</i>	69/130 (53,1)	44/98 (44,9)					
Weiblich	46/95 (48,4)	32/68 (47,1)	0,097	0,864	1,1 [0,6; 2,0]	1,0 [0,7; 1,4]	1,4 [-14,2; 16,9]
Männlich	23/35 (65,7)	12/30 (40,0)		0,040	2,9 [1,0; 7,9]	1,6 [1,0; 2,7]	25,7 [2,2; 49,3]
<i>Gesamte Phase</i>	63/130 (48,5)	43/98 (43,9)					
Weiblich	42/95 (44,2)	32/68 (47,1)	0,076	0,720	0,9 [0,58; 1,7]	0,9 [0,7; 1,3]	-2,8 [-18,4; 12,7]
Männlich	21/35 (60,0)	11/30 (36,7)		0,063	2,6 [0,9; 7,1]	1,6 [1,0; 2,8]	23,3 [-0,3; 47,0]
* Breslow-Day-Test							
** Cochran-Mantel-Haenszel-Test							
Hinweis auf Effektmodifikation bei $p < 0,2$							
Beleg für Effektmodifikation bei $p < 0,05$							
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; NA = Nordamerika; CSA = Central and South America (Zentral- und Südamerika); EU = Europa; ASA = Asien und Südafrika; MEC = moderat emetogene Chemotherapie; n. b. = nicht berechenbar							
Quelle: [14]							

## Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Keine Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“

### Carboplatin-Population

#### Alter

##### *Akute Phase*

Während der akuten Phase zeigte sich in der Subgruppe „Alter“ bei allen Subgruppenmerkmalen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *< 45 Jahre* bei 0,5 (95 %-KI: 0,2 – 1,1;  $p = 0,073$ ), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *≥ 45 – < 65 Jahre* bei 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,2;  $p = 0,328$ ), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *≥ 65 – < 75 Jahre* bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,2;  $p = 0,657$ ) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *≥ 75 Jahre* bei 1,4 (95 %-KI: 1,0 – 1,8;  $p = 0,061$ ).

#### Region

##### *Akute Phase*

Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA*, *EU* und *ASA* zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 0,4 (95 %-KI: 0,1 – 2,4;  $p = 0,307$ ), 1,0 (95 %-KI: 0,8 – 1,1;  $p = 0,501$ ) bzw. 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,2;  $p = 0,969$ ). Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,4;  $p = 0,027$ ).

#### Geschlecht

##### *Akute Phase*

Während der akuten Phase des CINV zeigte sich in der Subgruppe „Geschlecht“ bei allen Subgruppenmerkmalen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag für *weibliche* Patienten bei 1,0 (95 %-KI: 0,8 – 1,1;  $p = 0,776$ ) und für *männliche* Patienten bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3;  $p = 0,085$ ).

### MEC-Population

#### Alter

##### *Gesamte Phase*

Für Patienten in den Altersgruppen *< 45*, *≥ 45 – < 65* und *≥ 75 Jahre* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 0,6 (95 %-KI: 0,2 – 2,2;  $p = 0,481$ ), 0,9 (95 %-KI: 0,6 – 1,3;  $p = 0,613$ ) bzw. 1,1

(95 %-KI: 0,5 – 2,5;  $p = 0,867$ ). Für die Patienten in der Altersgruppe  $\geq 65 - < 75$  Jahre war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko betrug 1,7 (95 %-KI: 1,0 – 2,7;  $p = 0,039$ ).

## Region

### *Verzögerte Phase*

Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA*, *CSA* und *ASA* zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 0,9 (95 %-KI: 0,6 – 1,4;  $p = 0,627$ ) für die Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* bzw. 1,1 (95 %-KI: 0,5 – 2,2;  $p = 0,900$ ) für die Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *ASA*. Für die Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* war das relative Risiko nicht berechenbar. Der  $p$ -Wert für diese Gruppe betrug 0,617. Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *EU* zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,7 (95 %-KI: 1,1 – 2,6;  $p = 0,008$ ).

### *Gesamte Phase*

Für die Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* und *ASA* trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko lag bei 0,9 (95 %-KI: 0,6 – 1,3;  $p = 0,522$ ) bzw. 1,1 (95 %-KI: 0,5 – 2,2;  $p = 0,900$ ). Bei Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* trat keine Übelkeit auf. Daher wurden weder relatives Risiko noch Signifikanzniveau berechnet. Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *EU* zeigten einen signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,6 (95 %-KI: 1,0 – 2,5;  $p = 0,040$ ).

## Geschlecht

### *Verzögerte Phase*

*Weibliche* Patienten zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,7 – 1,4;  $p = 0,864$ ). *Männliche* Patienten zeigten einen signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,6 (95 %-KI: 1,0 – 2,7;  $p = 0,040$ ).

### *Gesamte Phase*

Während der gesamten Phase des CINV zeigte sich in der Subgruppe Geschlecht für alle Subgruppenmerkmale kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag für *weibliche* Patienten bei 0,9 (95 %-KI: 0,7 – 1,3;  $p = 0,720$ ) und für *männliche* Patienten bei 1,6 (95 %-KI: 1,0 – 2,8;  $p = 0,063$ ).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Vollständiger Schutz in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt- modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
<b>Carboplatin-Population</b>							
<b>Alter</b>							
<i>Akute Phase</i>	170/192 (88,5)	179/209 (85,6)					
< 45 Jahre	8/15 (53,3)	13/15 (86,7)	0,062	0,050	0,2 [0,0; 1,1]	0,6 [0,4; 1,0]	-33,3 [-63,9; -2,8]
≥ 45 – < 65 Jahre	102/109 (93,6)	82/96 (85,4)		0,055	2,5 [1,0; 6,5]	1,1 [1,0; 1,2]	8,2 [-0,3; 16,6]
≥ 65 – < 75 Jahre	43/49 (87,8)	57/66 (86,4)		0,827	1,1 [0,4; 3,4]	1,0 [0,9; 1,2]	1,4 [-44,0; 13,8]
≥ 75 Jahre	17/19 (89,5)	27/32 (84,4)		0,612	1,6 [0,3; 9,0]	1,1 [0,9; 1,3]	5,1 [-13,6; 23,8]
<b>MEC-Population</b>							
<b>Alter</b>							
<i>Akute Phase</i>	109/130 (83,8)	73/98 (74,5)					
< 45 Jahre	12/13 (92,3)	8/14 (57,1)	0,022	0,041	9,0 [0,9; 89,6]	1,6 [1,0; 2,6]	35,2 [5,5; 64,9]
≥ 45 – < 65 Jahre	57/71 (80,3)	32/42 (76,2)		0,609	1,3 [0,5; 3,2]	1,1 [0,9; 1,3]	4,1 [-11,8; 20,0]
≥ 65 – < 75 Jahre	31/33 (93,9)	25/34 (73,5)		0,025	5,6 [1,1; 28,2]	1,3 [1,0; 1,6]	20,4 [3,5; 37,3]
≥ 75 Jahre	9/13 (69,2)	8/8 (100)		0,089	n. b.	0,7 [0,5; 1,0]	-30,8 [-55,9; -5,7]
<b>Rasse</b>							
<i>Verzögerte Phase</i>	86/130 (66,2)	56/98 (57,1)					
Kaukasisch	71/103 (68,9)	44/73 (60,3)	0,090	0,236	1,5 [0,8; 2,7]	1,1 [0,9; 1,4]	8,7 [-5,7; 23,0]
Schwarz/afro-amerikanisch	5/5 (100)	1/5 (20,0)		0,014	n. b.	5,0 [0,9; 28,9]	80,0 [44,9; 100,0]
Asiatisch/pazifische Insulaner	8/16 (50,0)	10/18 (55,6)		0,750	0,8 [0,2; 3,1]	0,9 [0,5; 1,7]	-5,6 [-39,1; 28,0]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt- modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
Andere	2/6 (33,3)	1/2 (50,0)		0,693	0,5 [0,0; 12,9]	0,7 [0,1; 4,0]	-16,7 [-95,6; 62,2]
<i>Gesamte Phase</i>	85/130 (65,4)	49/98 (50,0)					
Kaukasisch	70/103 (68,0)	39/73 (53,4)	0,135	0,051	1,8 [1,0; 3,4]	1,3 [1,0; 1,6]	14,5 [0,0; 29,1]
Schwarz/afro-amerikanisch	5/5 (100)	1/5 (20,0)		0,014	n. b.	5,0 [0,9; 28,9]	80,0 [44,9; 100,0]
Asiatisch/pazifische Insulaner	8/16 (50,0)	8/18 (44,4)		0,750	1,3 [0,3; 4,8]	1,1 [0,6; 2,3]	5,6 [-28,0; 39,1]
Andere	2/6 (33,3)	1/2 (50,0)		0,693	0,5 [0,0; 12,9]	0,7 [0,1; 4,0]	-16,7 [-95,6; 62,2]
<p>* Breslow-Day-Test                      ** Cochran-Mantel-Haenszel-Test                      Hinweis auf Effektmodifikation bei <math>p &lt; 0,2</math>                      Beleg für Effektmodifikation bei <math>p &lt; 0,05</math>                      n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; MEC = moderat emetogene Chemotherapie; n. b. = nicht berechenbar                      Quelle: [14]</p>							

## Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Vollständiger Schutz in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“

### Carboplatin-Population

#### Alter

##### *Akute Phase*

Während der akuten Phase des CINV zeigte sich in der Subgruppe „Alter“ für alle Subgruppenmerkmale kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *< 45 Jahre* bei 0,6 (95 %-KI: 0,4 – 1,0;  $p = 0,050$ ), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *≥ 45 – < 65 Jahre* bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2;  $p = 0,055$ ), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *≥ 65 – < 75 Jahre* bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,2;  $p = 0,827$ ) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *≥ 75 Jahre* bei 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,3;  $p = 0,612$ ).

### MEC-Population

#### Alter

##### *Akute Phase*

Für Patienten in den Altersgruppen *≥ 45 – < 65* und *≥ 75 Jahre* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,3;  $p = 0,609$ ) bzw. 0,7 (95 %-KI: 0,5 – 1,0;  $p = 0,089$ ). Für Patienten in den Altersgruppen *< 45* und *≥ 65 – < 75 Jahre* war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko betrug 1,6 (95 %-KI: 1,0 – 2,6;  $p = 0,041$ ) bzw. 1,3 (95 %-KI: 1,0 – 1,6;  $p = 0,025$ ).

#### Rasse

##### *Verzögerte Phase*

Für die Patienten mit den Subgruppenmerkmalen *kaukasisch*, *asiatisch/pazifische Insulaner* und *andere* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,4;  $p = 0,236$ ), 0,9 (95 %-KI: 0,5 – 1,7;  $p = 0,750$ ) bzw. 0,7 (95 %-KI: 0,1 – 4,0;  $p = 0,693$ ). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kontroll-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko betrug 5,0 (95 %-KI: 0,9 – 28,9;  $p = 0,014$ ).

*Gesamte Phase*

Patienten in den Kategorien *kaukasisch*, *asiatisch/pazifische Insulaner* und *andere* zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,3 (95 %-KI: 1,0 – 1,6;  $p = 0,051$ ), 1,1 (95 %-KI: 0,6 – 2,3;  $p = 0,750$ ) bzw. 0,7 (95 %-KI: 0,1 – 4,0;  $p = 0,693$ ). Bei den Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 5,0 (95 %-KI: 0,9 – 28,9;  $p = 0,014$ ).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE“ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt- modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
<b>Carboplatin-Population</b>							
<b>Region</b>							
<i>Gesamte Phase</i>	155/180 (86,1)	152/189 (80,4)					
NA	56/64 (87,5)	56/83 (67,5)	0,014	0,005	3,4 [1,4; 8,1]	1,3 [1,1; 1,5]	20,0 [7,1; 33,0]
CSA	2/4 (50,0)	3/3 (100)		0,180	n. b.	0,5 [0,2; 1,3]	-50,0 [-99,0; -1,0]
EU	80/93 (86,0)	79/86 (91,9)		0,217	0,5 [0,2; 1,4]	0,9 [0,8; 1,0]	-5,8 [-15,0; 3,3]
ASA	17/19 (89,5)	14/17 (82,4)		0,543	1,8 [0,3; 12,5]	1,1 [0,8; 1,4]	7,1 [-15,7; 29,9]
<b>Begleitende emetogene Chemotherapie</b>							
<i>Gesamte Phase</i>	155/180 (86,1)	152/189 (80,4)					
Ja	23/25 (92,0)	24/34 (70,6)	0,107	0,045	4,8 [0,9; 24,3]	1,3 [1,0; 1,7]	21,4 [2,8; 40,1]
Nein	132/155 (85,2)	128/155 (82,6)		0,537	1,2 [0,7; 2,2]	1,0 [0,9; 1,1]	2,6 [-5,6; 10,8]
<b>MEC-Population</b>							
<b>Alter</b>							
<i>Gesamte Phase</i>	90/111 (81,1)	62/91 (68,1)					
< 45 Jahre	11/12 (91,7)	6/12 (50,0)	0,080	0,028	11,0 [1,1; 114,1]	1,8 [1,0; 3,3]	41,7 [9,3; 74,0]
≥ 45 – < 65 Jahre	43/59 (72,9)	31/42 (73,8)		0,918	1,0 [0,4; 2,3]	1,0 [0,8; 1,3]	-0,9 [-18,4; 16,6]
≥ 65 – < 75 Jahre	29/32 (90,6)	19/29 (65,5)		0,018	5,1 [1,2; 20,9]	1,4 [1,0; 1,8]	25,1 [5,1; 45,1]
≥ 75 Jahre	7/8 (87,5)	6/8 (75,0)		0,535	2,3 [0,2; 32,6]	1,2 [0,7; 1,9]	12,5 [-25,3; 50,3]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt- modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
<p>* Breslow-Day-Test</p> <p>** Cochran-Mantel-Haenszel-Test</p> <p>Hinweis auf Effektmodifikation bei <math>p &lt; 0,2</math></p> <p>Beleg für Effektmodifikation bei <math>p &lt; 0,05</math></p> <p>FLIE = Functional Living Index – Emesis; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall;                      RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; NA = Nordamerika; CSA = Central and South America (Zentral- und Südamerika); n. b. = nicht berechenbar;                      EU = Europa; ASA = Asien und Südafrika; MEC = moderat emetogene Chemotherapie</p> <p>Quelle: [14]</p>							

## Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“

### Carboplatin-Population

#### Region

In der Subgruppe „Region“ zeigten sich für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA*, *EU* und *ASA* keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 0,5 (95 %-KI: 0,2 – 1,3;  $p = 0,180$ ), 0,9 (95 %-KI: 0,8 – 1,0;  $p = 0,217$ ) bzw. 1,1 (95 %-KI: 0,8 – 1,4;  $p = 0,543$ ). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,3 (95 %-KI: 1,1 – 1,5;  $p = 0,005$ ).

#### Begleitende emetogene Chemotherapie

Für Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 1,3 (95 %-KI: 1,0 – 1,7;  $p = 0,045$ ). Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1;  $p = 0,537$ ).

### MEC-Population

#### Alter

Für Patienten in den Altersgruppen  $\geq 45 - < 65$  und  $\geq 75$  Jahre zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,8 – 1,3;  $p = 0,918$ ) bzw. 1,2 (95 %-KI: 0,7 – 1,9;  $p = 0,535$ ). Für die Patienten  $< 45$  und  $\geq 65 - < 75$  Jahre war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko betrug 1,8 (95 %-KI: 1,0 – 3,3;  $p = 0,028$ ) bzw. 1,4 (95 %-KI: 1,0 – 1,8;  $p = 0,018$ ).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt- modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
<b>Carboplatin-Population</b>							
<b>Alter</b>							
<i>Zyklus 1</i>	120/194 (61,9)	133/210 (63,3)					
< 45 Jahre	9/15 (60,0)	6/15 (40,0)	< 0,001	0,466	2,3 [0,5; 9,7]	1,5 [0,7; 3,2]	20,0 [-15,1; 55,1]
≥ 45 – < 65 Jahre	58/110 (52,7)	63/97 (64,9)		0,090	0,6 [0,3; 1,1]	0,8 [0,6; 1,0]	-12,2 [-25,5; 1,1]
≥ 65 – < 75 Jahre	40/49 (81,6)	36/66 (54,5)		0,003	3,7 [1,6; 8,8]	1,5 [1,2; 1,9]	27,1 [10,9; 43,3]
≥ 75 Jahre	13/20 (65,0)	28/32 (87,5)		0,081	0,3 [0,1; 1,1]	0,7 [0,5; 1,1]	-22,5 [-46,3; 1,3]
<i>Zyklus 1 – 6</i>	151/194 (77,8)	168/210 (80,0)					
< 45 Jahre	12/15 (80,0)	11/15 (73,3)	0,146	1,000	1,5 [0,3; 8,0]	1,1 [0,7; 1,6]	6,7 [-23,5; 36,8]
≥ 45 – < 65 Jahre	78/110 (70,9)	75/97 (77,3)		0,342	0,7 [0,4; 1,3]	0,9 [0,8; 1,1]	-6,4 [-18,3; 5,5]
≥ 65 – < 75 Jahre	45/49 (91,8)	53/66 (80,3)		0,113	2,8 [0,8; 9,1]	1,1 [1,0; 1,3]	11,5 [-0,7; 23,8]
≥ 75 Jahre	16/20 (80,0)	29/32 (90,6)		0,408	0,4 [0,1; 2,1]	0,9 [0,7; 1,1]	-10,6 [-30,9; 9,6]
<b>MEC-Population</b>							
<b>Region</b>							
<i>Zyklus 1 – 6</i>	107/130 (82,3)	87/100 (87,0)					
NA	62/66 (93,9)	40/41 (97,6)	0,153	0,647	0,4 [0,0; 3,6]	1,0 [0,9; 1,0]	-3,6 [-11,1; 3,8]
CSA	2/4 (50,0)	1/1 (100,0)		1,000	n. b.	0,5 [0,2; 1,3]	-50,0 [-99,0; -1,0]
EU	28/45 (62,2)	31/40 (77,5)		0,160	0,5 [0,2; 1,2]	0,8 [0,6; 1,1]	-15,3 [-34,5; 3,9]
ASA	15/15 (100,0)	15/18 (83,3)		0,233	n. b.	1,2 [1,0; 1,5]	16,7 [-0,5; 33,9]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt- modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
<b>Rasse</b>							
Zyklus 1 – 6	107/130 (82,3)	87/100 (87,0)	0,087				
Kaukasisch	82/103 (79,6)	66/75 (88,0)		0,160	0,5 [0,2; 1,2]	0,9 [0,8; 1,0]	-8,4 [-19,1; 2,3]
Schwarz/afro-amerikanisch	5/5 (100,0)	4/5 (80,0)		1,000	n. b.	1,3 [0,8; 1,9]	20,0 [-15,1; 55,1]
Asiatisch/pazifische Insulaner	16/16 (100,0)	15/18 (83,3)		0,230	n. b.	1,2 [1,0; 1,5]	16,7 [-0,5; 33,9]
Andere	4,6 (66,7)	2/2 (100,0)		1,000	n. b.	0,7 [0,4; 1,2]	-33,3 [-71,1; 4,4]
* Breslow-Day-Test ** Exakter Test nach Fischer Hinweis auf Effektmodifikation bei $p < 0,2$ Beleg für Effektmodifikation bei $p < 0,05$ n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; MEC = moderat emetogene Chemotherapie; NA = Nordamerika; CSA = Central and South America (Zentral- und Südamerika); n. b. = nicht berechenbar; EU = Europa; ASA = Asien und Südafrika Quelle: [14]							

## Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

### Carboplatin-Population

#### Alter

##### Zyklus 1

Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal  $< 45$ ,  $\geq 45 - < 65$  und  $\geq 75$  Jahre trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko betrug 1,5 (95 %-KI: 0,7 – 3,2;  $p = 0,446$ ), 0,8 (95 %-KI: 0,6 – 1,0;  $p = 0,090$ ) bzw. 0,7 (95 %-KI: 0,5 – 1,1;  $p = 0,081$ ). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal  $\geq 65 - < 75$  Jahre lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kontroll-Gruppe vor. Das relative Risiko betrug 1,5 (95 %-KI: 1,2 – 1,9;  $p = 0,003$ ).

##### Zyklus 1 – 6

In der Subgruppe „Alter“ trat für keines der Subgruppenmerkmale ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko lag für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal  $< 45$  Jahre bei 1,1 (95 %-KI: 0,7 – 1,6;  $p = 1,000$ ), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal  $\geq 45 - < 65$  Jahre bei 0,9 (95 %-KI: 0,8 – 1,1;  $p = 0,342$ ), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal  $\geq 65 - < 75$  Jahre bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3;  $p = 0,113$ ) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal  $\geq 75$  Jahre bei 0,9 (95 %-KI: 0,7 – 1,1;  $p = 0,408$ ).

### MEC-Population

#### Region

##### Zyklus 1 – 6

In der Subgruppe „Region“ trat kein statistisch signifikanter Unterschied für eines der Subgruppenmerkmale zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko lag für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,0;  $p = 0,647$ ), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* bei 0,5 (95 %-KI: 0,2 – 1,3;  $p = 1,000$ ), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *EU* bei 0,8 (95 %-KI: 0,6 – 1,1;  $p = 0,160$ ) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *ASA* bei 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,5;  $p = 0,233$ ).

#### Rasse

##### Zyklus 1 – 6

In der Subgruppe „Rasse“ trat kein statistisch signifikanter Unterschied für eines der Subgruppenmerkmale zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko lag für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *kaukasisch* bei 0,9 (95 %-KI: 0,8 – 1,0;  $p = 0,160$ ), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* bei 1,3 (95 %-KI: 0,8 – 1,9;  $p = 1,000$ ), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *asiatisch/pazifische*

*Insulaner* bei 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,5;  $p = 0,230$ ) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *andere* bei 0,7 (95 %-KI: 0,4 – 1,2;  $p = 1,000$ ).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad  $\geq 3$ “ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt- modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
<b>Carboplatin-Population</b>							
<b>Alter</b>							
<i>Zyklus 1</i>	30/194 (15,5)	38/210 (18,1)					
< 45 Jahre	4/15 (26,7)	1/15 (6,7)	0,082	0,330	5,1 [0,5; 52,3]	4,0 [0,5; 31,7]	20,0 [-5,7; 45,7]
$\geq 45 - < 65$ Jahre	8/110 (7,3)	16,97 (16,5)		0,050	0,4 [0,2; 1,0]	0,4 [0,2; 1,0]	-9,2 [-18,1; -0,4]
$\geq 65 - < 75$ Jahre	14/49 (28,6)	16/66 (24,2)		0,670	1,3 [0,5; 2,9]	1,2 [0,6; 2,2]	4,3 [-12,0; 20,7]
$\geq 75$ Jahre	4/20 (20,0)	5/32 (15,6)		0,719	1,4 [0,3; 5,8]	1,3 [0,4; 4,2]	4,4 [-17,2; 26,0]
<b>Region</b>							
<i>Zyklus 1</i>	30/194 (15,5)	38/210 (18,1)					
NA	24/73 (32,9)	25/98 (25,5)	0,106	0,309	1,4 [0,7; 2,8]	1,3 [0,8; 2,1]	7,4 [-6,4; 21,2]
CSA	0/4 (0)	0/3		n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
EU	4/98 (4,1)	9/91 (9,9)		0,153	0,4 [0,1; 1,3]	0,4 [0,1; 1,3]	-5,8 [-13,1; 1,5]
ASA	2/19 (10,5)	4/18 (22,2)		0,405	0,4 [0,1; 2,6]	0,4 [0,1; 2,6]	-11,7 [-35,3; 12,0]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt- modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
<b>MEC-Population</b>							
<b>Rasse</b>							
<i>Zyklus 1</i>	20/130 (15,4)	12/100 (12,0)					
Kaukasisch	17/103 (16,5)	5/75 (6,7)	0,080	0,064	2,8 [1,0; 7,9]	2,5 [1,0; 6,4]	9,8 [0,7; 19,0]
Schwarz/afro-amerikanisch	0/5 (0)	1,5 (20,0)		1,000	n. b.	n. b.	-20,0 [-55,1; 15,1]
Asiatisch/pazifische Insulaner	2/16 (12,5)	5/18 (27,8)		0,405	0,4 [0,1; 2,3]	0,5 [0,1; 2,0]	-15,3 [-41,6; 11,0]
Andere	1/6 (16,7)	1/2 (50,0)		0,464	0,2 [0,0; 6,7]	0,3 [0,0; 3,2]	-33,3 [-100; 42,1]
<b>Rasse</b>							
<i>Zyklus 1 – 6</i>	35/130 (26,9)	28/100 (28,0)					
Kaukasisch	29/103 (28,2)	16/75 (21,3)	0,198	0,383	1,4 [0,7; 2,9]	1,3 [0,8; 2,2]	6,8 [-5,9; 19,5]
Schwarz/afro-amerikanisch	1/5 (20,0)	2/5 (40,0)		1,000	0,4 [0,0; 6,3]	0,5 [0,1; 3,9]	-20,0 [-75,4; 35,4]
Asiatisch/pazifische Insulaner	4/16 (25,0)	9/18 (50,0)		0,172	0,3 [0,1; 1,4]	0,5 [0,2; 1,3]	-25,0 [-56,4; 6,4]
Andere	1/6 (16,7)	1/2 (50,0)		0,464	0,2 [0,0; 6,7]	0,3 [0,0; 3,2]	-33,3 [-100; 42,1]
<b>Geschlecht</b>							
<i>Zyklus 1</i>	20/130 (15,4)	12/100 (12,0)					
Weiblich	17/95 (17,9)	7/69 (10,1)	0,123	0,186	1,9 [0,8; 4,9]	1,8 [0,8; 4,0]	7,7 [-2,7; 18,2]
Männlich	3/35 (8,6)	5/31 (16,1)		0,459	0,5 [0,1; 2,2]	0,5 [0,1; 2,0]	-7,6 [-23,5; 8,4]
* Breslow-Day-Test							
** Exakter Test nach Fischer							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt- modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
Hinweis auf Effektmodifikation bei $p < 0,2$							
Beleg für Effektmodifikation bei $p < 0,05$							
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; MEC = moderat emetogene Chemotherapie; NA = Nordamerika; CSA = Central and South America (Zentral- und Südamerika); n. b. = nicht berechenbar; EU = Europa; ASA = Asien und Südafrika Quelle: [14]							

## Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad $\geq 3$ “

### Carboplatin-Population

#### Alter

##### Zyklus 1

In der Subgruppe „Alter“ trat für keines der Subgruppenmerkmale ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko lag für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *< 45 Jahre* bei 4,0 (95 %-KI: 0,5 – 31,7;  $p = 0,330$ ), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal  *$\geq 45 - < 65$  Jahre* bei 0,4 (95 %-KI: 0,2 – 1,0;  $p = 0,050$ ), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal  *$\geq 65 - < 75$  Jahre* bei 1,2 (95 %-KI: 0,6 – 2,2;  $p = 0,670$ ) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal  *$\geq 75$  Jahre* bei 1,3 (95 %-KI: 0,4 – 4,2;  $p = 0,719$ ).

#### Region

##### Zyklus 1

In der Subgruppe „Region“ trat kein statistisch signifikanter Unterschied für eines der Subgruppenmerkmale zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko lag für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* bei 1,3 (95 %-KI: 0,8 – 2,1;  $p = 0,309$ ), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *EU* bei 0,4 (95 %-KI: 0,1 – 1,3;  $p = 0,153$ ) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *ASA* bei 0,4 (95 %-KI: 0,1 – 2,6;  $p = 0,405$ ). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* war kein relatives Risiko berechenbar.

### MEC-Population

#### Rasse

##### Zyklus 1

In der Subgruppe „Rasse“ trat kein statistisch signifikanter Unterschied für eines der Subgruppenmerkmale zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko lag für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *kaukasisch* bei 2,5 (95 %-KI: 1,0 – 6,4;  $p = 0,064$ ), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *asiatisch/pazifische Insulaner* bei 0,5 (95 %-KI: 0,1 – 2,0;  $p = 0,405$ ) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *andere* bei 0,3 (95 %-KI: 0,0 – 3,2;  $p = 0,464$ ). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* war kein relatives Risiko berechenbar.

##### Zyklus 1 – 6

In der Subgruppe „Rasse“ trat kein statistisch signifikanter Unterschied für eines der Subgruppenmerkmale zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko lag für

Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *kaukasisch* bei 1,3 (95 %-KI: 0,8 – 2,2;  $p = 0,383$ ), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* bei 0,5 (95 %-KI: 0,1 – 3,9;  $p = 1,000$ ) für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *asiatisch/pazifische Inselaner* bei 0,5 (95 %-KI: 0,2 – 1,3;  $p = 0,172$ ) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *andere* bei 0,3 (95 %-KI: 0,0 – 3,2;  $p = 0,464$ ).

## **Geschlecht**

### *Zyklus 1*

In der Subgruppe „Geschlecht“ trat kein statistisch signifikanter Unterschied für eines der Subgruppenmerkmale zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das Relative Risiko bei *weiblichen* Patienten lag bei 1,8 (95 %-KI: 0,8 – 4,0;  $p = 0,186$ ) und bei *männlichen* Patienten betrug es 0,5 (95 %-KI: 0,1 – 2,2;  $p = 0,459$ ).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt- modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
<b>Carboplatin-Population</b>							
<b>Alter</b>							
Zyklus 1 – 6	27/194 (13,9)	50/210 (23,8)					
< 45 Jahre	0/15 (0)	0/15 (0)	0,092	n. b.	n. b.	n. b.	0,0 [n. b.; n. b.]
≥ 45 – < 65 Jahre	9/110 (8,2)	23/97 (23,7)		0,003	0,3 [0,1; 0,7]	0,3 [0,2; 0,7]	-15,5 [-25,4; -5,6]
≥ 65 – < 75 Jahre	13/49 (26,5)	20/66 (30,3)		0,683	0,8 [0,4; 1,9]	0,9 [0,5; 1,6]	-3,8 [-20,4; 12,8]
≥ 75 Jahre	5/20 (25,0)	7/32 (21,9)		1,000	1,2 [0,3; 4,4]	1,1 [0,4; 3,1]	3,1 [-20,7; 26,9]
<b>Begleitende emetogene Chemotherapie</b>							
Zyklus 1	16/194 (8,2)	25/210 (11,9)					
Ja	3/26 (11,5)	2/37 (5,4)	0,143	0,641	2,3 [0,4; 14,7]	2,1 [0,4; 11,9]	6,1 [-8,1; 20,4]
Nein	13/168 (7,7)	23/173 (13,3)		0,113	0,5 [0,3; 1,1]	0,6 [0,3; 1,1]	-5,6 [-12,0; 0,9]
Zyklus 1 – 6	27/194 (13,9)	50/210 (23,8)					
Ja	5/26 (19,2)	6/37 (16,2)	0,153	0,750	1,2 [0,3; 4,6]	1,2 [0,4; 3,5]	3,0 [-16,2; 22,3]
Nein	22/168 (13,1)	44/173 (25,4)		0,004	0,4 [0,3; 0,8]	0,5 [0,3; 0,8]	-12,3 [-20,6; -4,1]
* Breslow-Day-Test							
** Exakter Test nach Fischer							
Hinweis auf Effektmodifikation bei p < 0,2							
Beleg für Effektmodifikation bei p < 0,05							
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; n. b. = nicht berechenbar							
Quelle: [14]							

**Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“****Carboplatin-Population****Alter***Zyklus 1 – 6*

Bei Patienten in der Altersgruppe *< 45 Jahre* traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Bei Patienten in den Altersgruppen  $\geq 65 - < 75$  und  $\geq 75$  Jahre lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Das relative Risiko betrug 0,9 (95 %-KI: 0,5 – 1,6;  $p = 0,683$ ) bzw. 1,1 (95 %-KI: 0,4 – 3,1;  $p = 1,000$ ). Für Patienten in der Altersgruppe  $\geq 45 - < 65$  Jahre trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 0,3 (95 %-KI: 0,2 – 0,7;  $p = 0,003$ ).

**Begleitende emetogene Chemotherapie***Zyklus 1*

In der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ trat für keines der Subgruppenmerkmale ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko lag für Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* bei 2,1 (95 %-KI: 0,4 – 11,9;  $p = 0,641$ ) bzw. für Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* bei 0,6 (95 %-KI: 0,3 – 1,1;  $p = 0,113$ ).

*Zyklus 1 – 6*

Für Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,2 (95 %-KI: 0,4 – 3,5;  $p = 0,750$ ). Bei Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 0,5 (95 %-KI: 0,3 – 0,8;  $p = 0,004$ ).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ der Studie TS-P04834 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt- modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
<b>Carboplatin-Population</b>							
<b>Region</b>							
<i>Zyklus 1</i>	7/194 (3,6)	11/210 (5,2)					
NA	5/73 (6,8)	5/98 (5,1)	0,085	0,746	1,4 [0,4; 4,9]	1,3 [0,4; 4,5]	1,7 [-5,5; 9,0]
CSA	0/4 (0)	0/3 (0)		n. b.	n. b.	n. b.	0,0 [n. b; n. b]
EU	1/98 (1,0)	6/91 (6,6)		0,057	0,1 [0,0; 1,2]	0,2 [0,0; 1,3]	-5,6 [-11,0; -0,1]
ASA	1/19 (5,3)	0/18 (0)		1,000	n. b.	n. b.	5,3 [-4,8; 15,3]
<i>Zyklus 1 – 6</i>	11/194 (5,7)	21/210 (10,0)					
NA	6/73 (8,2)	10/98 (10,2)	0,143	0,793	0,8 [0,3; 2,3]	0,8 [0,3; 2,1]	-2,0 [-10,7; 6,7]
CSA	1/4 (25,0)	0/3 (0)		1,000	n. b.	n. b.	25,0 [-17,4; 67,4]
EU	3/98 (3,1)	11/91 (12,1)		0,025	0,2 [0,1; 0,9]	0,3 [0,1; 0,9]	-9,0 [-16,5; -1,5]
ASA	1/19 (5,3)	0/18 (0)		1,000	n. b.	n. b.	5,3 [-4,8; 15,3]
<b>Rasse</b>							
<i>Zyklus 1</i>	7/194 (3,6)	11/210 (5,2)					
Kaukasisch	3/166 (1,8)	10/182 (5,5)	0,103	0,091	0,3 [0,1; 1,2]	0,3 [0,1; 1,2]	-3,7 [-7,6; 0,2]
Schwarz/afro-amerikanisch	1/6 (16,7)	0/5 (0)		1,000	n. b.	n. b.	16,7 [-13,2; 46,5]
Asiatisch/pazifische Insulaner	2/15 (13,3)	0/17 (0)		0,212	n. b.	n. b.	13,3 [-3,9; 30,5]
Andere	1/7 (14,3)	1/6 (16,7)		1,000	0,8 [0,0; 17,0]	0,9 [0,1; 11,0]	-2,4 [-41,9; 37,1]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt- modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
Zyklus 1 – 6	11/194 (5,7)	21/210 (10,0)					
Kaukasisch	6/166 (3,6)	20/182 (11,0)	0,039	0,013	0,3 [0,1; 0,8]	0,3 [0,1; 0,8]	-7,4 [-12,7; -2,0]
Schwarz/afro-amerikanisch	1/6 (16,7)	0/5 (0)		1,000	n. b.	n. b.	16,7 [-13,2; 46,5]
Asiatisch/pazifische Insulaner	2/15 (13,3)	0/17 (0)		0,212	n. b.	n. b.	13,3 [-3,9; 30,5]
Andere	2/7 (28,6)	1/6 (16,7)		1,000	2,0 [0,1; 29,8]	1,7 [0,2; 14,5]	11,9 [-32,9; 56,7]
<b>Geschlecht</b>							
Zyklus 1	7/194 (3,6)	11/210 (5,2)					
Weiblich	6/106 (5,7)	4/117 (3,4)	0,032	0,524	1,7 [0,5; 6,2]	1,7 [0,5; 5,7]	2,2 [-3,3; 7,7]
Männlich	1/88 (1,1)	7/93 (7,5)		0,065	0,1 [0,0; 1,2]	0,2 [0,0; 1,2]	-6,4 [-12,2; -0,6]
Zyklus 1 – 6	11/194 (5,7)	21/210 (10,0)					
Weiblich	10/106 (9,4)	10/117 (8,5)	0,012	0,820	1,1 [0,4; 2,8]	1,1 [0,5; 2,5]	0,9 [-6,6; 8,4]
Männlich	1/88 (1,1)	11/93 (11,8)		0,005	0,1 [0,0; 0,7]	0,1 [0,0; 0,7]	-10,7 (-17,6; -3,8)
<b>MEC-Population</b>							
<b>Region</b>							
Zyklus 1 – 6	12/130 (9,2)	4/100 (4,0)					
NA	8/66 (12,1)	0/41 (0)	0,050	0,022	n. b.	n. b.	12,1 [4,2; 20,0]
CSA	0/4 (0)	0/1 (0)		n. b.	n. b.	n. b.	0,0 [n. b.; n. b.]
EU	3/45 (6,7)	4/40 (10,0)		0,702	0,6 [0,1; 3,1]	0,7 [0,2; 2,8]	-3,3 [-15,1; 8,5]
ASA	1/15 (6,7)	0/8 (0)		0,455	n. b.	n. b.	6,7 [-6,0; 19,3]

---

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 

---

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	Effekt- modifikation p-Wert*	p-Wert**	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)					
* Breslow-Day-Test ** Exakter Test nach Fischer Hinweis auf Effektmodifikation bei $p < 0,2$ Beleg für Effektmodifikation bei $p < 0,05$ n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; NA = Nordamerika; CSA = Central and South America (Zentral- und Südamerika); n. b. = nicht berechenbar; EU = Europa; ASA = Asien und Südafrika; MEC = moderat emetogene Chemotherapie Quelle: [14]							

## Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“

### Carboplatin-Population

#### Region

##### *Zyklus 1*

In der Subgruppe „Region“ trat für die Subgruppenmerkmale kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko lag für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* bei 1,3 (95 %-KI: 0,4 – 4,5;  $p = 0,746$ ) bzw. für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *EU* bei 0,2 (95 %-KI: 0,0 – 1,3;  $p = 0,057$ ). Es gab keine Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* und nur einen Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *ASA* mit einem Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

##### *Zyklus 1 – 6*

Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA*, *CSA* und *ASA* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* bei 0,8 (95 %-KI: 0,3 – 2,1;  $p = 0,793$ ). Es gab jeweils einen Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* und *ASA* mit einem Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Für Patienten in der Region *EU* trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 0,3 (95 %-KI: 0,1 – 0,9;  $p = 0,025$ ).

#### Rasse

##### *Zyklus 1*

In der Subgruppe „Rasse“ trat für die Subgruppenmerkmale kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko lag für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *kaukasisch* bei 0,3 (95 %-KI: 0,1 – 1,2;  $p = 0,091$ ) bzw. für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *andere* bei 0,9 (95 %-KI: 0,1 – 11,0;  $p = 1,000$ ). Es gab jeweils einen Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* und zwei Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *asiatisch/pazifische Insulaner* mit einem Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

##### *Zyklus 1 – 6*

Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *kaukasisch* trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 0,3 (95 %-KI: 0,1 – 0,8;  $p = 0,013$ ). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch*, *asiatisch/pazifische Insulaner* und *andere* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *andere* bei 1,7 (95 %-KI: 0,2 – 14,5;  $p = 1,000$ ). Es gab jeweils einen

Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* und zwei Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *asiatisch/pazifische Insulaner* mit einem Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

## **Geschlecht**

### *Zyklus 1*

Sowohl für *weibliche* als auch für *männliche* Patienten trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko betrug für *weibliche* Patienten 1,7 (95 %-KI: 0,5 – 5,7;  $p = 0,524$ ) und für *männliche* Patienten 0,2 (95 %-KI: 0,0 – 1,2;  $p = 0,065$ ).

### *Zyklus 1 – 6*

Für *weibliche* Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,1 (95 %-KI: 0,5 – 2,5;  $p = 0,820$ ). Für *männliche* Patienten trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 0,1 (95 %-KI: 0,0 – 0,7;  $p = 0,005$ ).

## **MEC-Population**

### **Region**

### *Zyklus 1 – 6*

Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kontroll-Gruppe auf ( $p = 0,022$ ). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA*, *EU* und *ASA* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *EU* bei 0,7 (95 %-KI: 0,2 – 2,8;  $p = 0,702$ ). Es gab keine Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* und nur einen Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *ASA* mit einem Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

**4.3.1.3.13 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 0 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Rolapitant erfolgte auf Basis der randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie TS-P04834. Untersucht wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Rolapitant bei der Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen im Rahmen moderat emetogener Chemotherapie zur Krebsbehandlung bei Erwachsenen.

Es wurden Daten zu den vier Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erfasst. In der folgenden Tabelle 4-70 werden die Ergebnisse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte von Rolapitant abgebildet.

Tabelle 4-70: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie TS-P04834

<b>Dimension Population</b>	<b>Endpunkt</b>		<b>Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]</b>
<b>Mortalität</b>			
Carboplatin- Population	Mortalität	Zyklus 1	6 (3,1) vs. 3 (1,4) p = 0,322 OR 2,2 [0,5; 8,9] RR 2,2 [0,5; 8,5] ARR 1,7 [-1,3; 4,6]
		Zyklus 1 – 6	8 (4,1) vs. 6 (2,9) p = 0,590 OR 1,5 [0,5; 4,3] RR 1,4 [0,5; 4,1] ARR 1,3 [-2,3; 4,9]
MEC-Population	Mortalität	Zyklus 1	2 (1,5) vs. 0 p = 0,506 OR n. b. RR n. b. ARR 1,5 [-0,6; 3,7]
		Zyklus 1 – 6	2 (1,5) vs. 1 (1,0) p = 1,000

<b>Dimension Population</b>	<b>Endpunkt</b>		<b>Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]</b>
			OR 1,5 [0,1; 17,3] RR 1,5 [0,1; 16,7] ARR 0,5 [-2,3; 3,4]
<b>Morbidität</b>			
Carboplatin- Population	Rate des vollständigen Ansprechens	Akute Phase	176 (91,7) vs. 184 (88,0) p = 0,231 OR 1,5 [0,8; 2,9] RR 1,0 [1,0; 1,1] ARR 3,6 [-2,3; 9,5]
		Verzögerte Phase	158 (82,3) vs. 137 (65,6) p < 0,001 OR 2,4 [1,5; 3,9] RR 1,3 [1,1; 1,4] ARR 16,7 [8,3; 25,1]
		Gesamte Phase	154 (80,2) vs. 135 (64,6) p < 0,001 OR 2,2 [1,4; 3,5] RR 1,2 [1,1; 1,4] ARR 15,6 [7,0; 24,2]
MEC-Population	Rate des vollständigen Ansprechens	Akute Phase	116 (89,2) vs. 75 (76,5) p = 0,010 OR 2,5 [1,2; 5,2] RR 1,2 [1,0; 1,3] ARR 12,7 [2,8; 22,6]
		Verzögerte Phase	87 (66,9) vs. 59 (60,2) p = 0,296 OR 1,3 [0,8; 2,3] RR 1,1 [0,9; 1,4] ARR 6,7 [-5,9; 19,3]
		Gesamte Phase	87 (66,9) vs. 53 (54,1) p = 0,049 OR 1,7 [1,0; 2,9] RR 1,2 [1,0; 1,5] ARR 12,8 [0,1; 25,6]

<b>Dimension Population</b>	<b>Endpunkt</b>		<b>Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]</b>
Carboplatin- Population	Kein Erbrechen	Akute Phase	179 (93,2) vs. 193 (92,3) p = 0,733 OR 1,1 [0,5; 2,4] RR 1,0 [1,0; 1,1] ARR 0,9 [-4,2; 5,9]
		Verzögerte Phase	169 (88,0) vs. 156 (74,6) p < 0,001 OR 2,5 [1,5; 4,3] RR 1,2 [1,1; 1,3] ARR 13,4 [5,9; 20,9]
		Gesamte Phase	168 (87,5) vs. 154 (73,7) p < 0,001 OR 2,5 [1,5; 4,2] RR 1,2 [1,1; 1,3] ARR 13,8 [6,2; 21,4]
MEC-Population	Kein Erbrechen	Akute Phase	120 (92,3) vs. 83 (84,7) p = 0,069 OR 2,2 [0,9; 5,1] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 7,6 [-0,9; 16,1]
		Verzögerte Phase	105 (80,8) vs. 69 (70,4) p = 0,069 OR 1,8 [1,0; 3,3] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 10,4 [-0,9; 21,7]
		Gesamte Phase	105 (80,8) vs. 65 (66,3) p = 0,013 OR 2,1 [1,2; 3,9] RR 1,2 [1,0; 1,4] ARR 14,4 [2,9; 26,0]
Carboplatin- Population	Keine bedeutende Übelkeit	Akute Phase	174 (90,6) vs. 191 (91,4) p = 0,790 OR 0,9 [0,5; 1,8] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR -0,8 [-6,4; 4,8]
		Verzögerte Phase	158 (82,3) vs. 155 (74,2) p = 0,050

<b>Dimension Population</b>	<b>Endpunkt</b>		<b>Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]</b>
			OR 1,6 [1,0; 2,6] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 8,1 [0,1; 16,2]
		Gesamte Phase	155 (80,7) vs. 152 (72,7) p = 0,059 OR 1,6 [1,0; 2,5] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 8,0 [-0,2; 16,2]
MEC-Population	Keine bedeutende Übelkeit	Akute Phase	112 (86,2) vs. 87 (88,8) p = 0,557 OR 0,8 [0,4; 1,8] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR -2,6 [-11; 6,0]
		Verzögerte Phase	97 (74,6) vs. 70 (71,4) p = 0,591 OR 1,2 [0,7; 2,1] RR 1,0 [0,9; 1,2] ARR 3,2 [-8,5; 14,8]
		Gesamte Phase	96 (73,8) vs. 67 (68,4) p = 0,365 OR 1,3 [0,7; 2,3] RR 1,1 [0,9; 1,3] ARR 5,5 [-6,4; 17,4]
Carboplatin- Population	Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	Gesamte Phase	30 (15,6) vs. 62 (29,7) p < 0,001 HR 0,488 [0,316; 0,755]
MEC-Population	Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	Gesamte Phase	36 (27,7) vs. 44 (44,9) p = 0,008 HR 0,554 [0,357; 0,861]
Carboplatin- Population	Keine Übelkeit	Akute Phase	155 (80,7) vs. 161 (77,0) p = 0,366 OR 1,2 [0,8; 2,0] RR 1,0 [0,9; 1,2] ARR 3,7 [-4,3; 11,7]
		Verzögerte Phase	123 (64,1) vs. 112 (53,6) p = 0,034 OR 1,5 [1,0; 2,3]

<b>Dimension Population</b>	<b>Endpunkt</b>		<b>Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]</b>
			RR 1,2 [1,0; 1,4] ARR 10,5 [0,9; 20,1]
		Gesamte Phase	120 (62,5) vs. 107 (51,2) p = 0,023 OR 1,6 [1,1; 2,4] RR 1,2 [1,0; 1,4] ARR 11,3 [1,7; 20,9]
MEC-Population	Keine Übelkeit	Akute Phase	89 (68,5) vs. 65 (66,3) p = 0,734 OR 1,1 [0,6; 1,9] RR 1,0 [0,9; 1,2] ARR 2,1 [-10; 14,4]
		Verzögerte Phase	69 (53,1) vs. 44 (44,9) p = 0,222 OR 1,4 [0,8; 2,4] RR 1,2 [0,9; 1,6] ARR 8,2 [-4,9; 21,2]
		Gesamte Phase	63 (48,5) vs. 43 (43,9) p = 0,493 OR 1,2 [0,7; 2,0] RR 1,1 [0,8; 1,5] ARR 4,6 [-8,5; 17,6]
Carboplatin- Population	Vollständiger Schutz	Akute Phase	170 (88,5) vs. 179 (85,6) p = 0,389 OR 1,3 [0,7; 2,3] RR 1,0 [1,0; 1,1] ARR 2,9 [-3,7; 9,4]
		Verzögerte Phase	146 (76,0) vs. 127 (60,8) p = 0,001 OR 2,0 [1,3; 3,2] RR 1,3 [1,1; 1,4] ARR 15,3 [6,3; 24,2]
		Gesamte Phase	142 (74,0) vs. 124 (59,3) p = 0,002 OR 1,9 [1,3; 3,0] RR 1,2 [1,1; 1,4] ARR 14,6 [5,5; 23,7]

<b>Dimension Population</b>	<b>Endpunkt</b>		<b>Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]</b>
MEC-Population	Vollständiger Schutz	Akute Phase	109 (83,8) vs. 73 (74,5) p = 0,082 OR 1,8 [0,9; 3,4] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 9,4 [-1,3; 20,1]
		Verzögerte Phase	86 (66,2) vs. 56 (57,1) p = 0,166 OR 1,5 [0,9; 2,5] RR 1,2 [0,9; 1,4] ARR 9,0 [-3,7; 21,7]
		Gesamte Phase	85 (65,4) vs. 49 (50,0) p = 0,020 OR 1,9 [1,1; 3,2] RR 1,3 [1,0; 1,7] ARR 15,4 [2,5; 28,2]
<b>Lebensqualität</b>			
Carboplatin-Population	Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen	Gesamte Phase	155 (86,1) vs. 152 (80,4) p = 0,145 OR 1,5 [0,9; 2,6] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 5,7 [-1,9; 13,3]
MEC-Population	Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen	Gesamte Phase	90 (81,1) vs. 62 (68,1) p = 0,034 OR 2,0 [1,0; 3,8] RR 1,2 [1,0; 1,4] ARR 12,9 [0,9; 25,0]
<b>Sicherheit</b>			
Carboplatin-Population	Unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	120 (61,9) vs. 133 (63,3) p = 0,837 OR 0,9 [0,6; 1,4] RR 1,0 [0,8; 1,1] ARR -1,5 [-10,9; 8,0]
		Zyklus 1 – 6	151 (77,8) vs. 168 (80,0) p = 0,626 OR 0,9 [0,5; 1,4] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR -2,2 [-10,1; 5,8]

<b>Dimension Population</b>	<b>Endpunkt</b>		<b>Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]</b>
MEC-Population	Unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	85 (65,4) vs. 69 (69,0) p = 0,575 OR 0,8 [0,5; 1,5] RR 0,9 [0,8; 1,1] ARR -3,6 [-15,8; 8,6]
		Zyklus 1 – 6	107 (82,3) vs. 87 (87,0) p = 0,365 OR 0,7 [0,3; 1,5] RR 0,9 [0,8; 1,1] ARR -4,7 [-14,0; 4,6]
Carboplatin- Population	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	16 (8,2) vs. 25 (11,9) p = 0,251 OR 0,7 [0,3; 1,3] RR 0,7 [0,4; 1,3] ARR -3,7 [-9,5; 2,2]
		Zyklus 1 – 6	27 (13,9) vs. 50 (23,8) p = 0,016 OR 0,5 [0,3; 0,9] RR 0,6 [0,4; 0,9] ARR -9,9 [-17,4; -2,3]
MEC-Population	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	12 (9,2) vs. 6 (6,0) p = 0,461 OR 1,6 [0,6; 4,4] RR 1,5 [0,6; 4,0] ARR 3,2 [-3,6; 10,0]
		Zyklus 1 – 6	22 (16,9) vs. 15 (15,0) p = 0,721 OR 1,2 [0,6; 2,4] RR 1,1 [0,6; 2,1] ARR 1,9 [-7,6; 11,4]
Carboplatin- Population	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Zyklus 1	7 (3,6) vs. 11 (5,2) p = 0,477 OR 0,7 [0,3; 1,8] RR 0,7 [0,3; 1,7] ARR -1,6 [-5,6; 2,4]
		Zyklus 1 – 6	11 (5,7) vs. 21 (10,0) p = 0,140

Dimension Population	Endpunkt		Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]
			OR 0,5 [0,3; 1,2] RR 0,6 [0,3; 1,1] ARR -4,3 [-9,5; 0,9]
MEC-Population	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Zyklus 1	5 (3,8) vs. 1 (1,0) p = 0,237 OR 4,0 [0,5; 32,4] RR 3,8 [0,5; 32,4] ARR 2,8 [-1,0; 6,7]
		Zyklus 1 – 6	12 (9,2) vs. 4 (4,0) p = 0,190 OR 2,4 [0,8; 7,8] RR 2,3 [0,8; 6,9] ARR 5,2 [-1,1; 11,5]
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; MEC = moderat emetogene Chemotherapie; n. b. = nicht berechenbar; HR = Hazard Ratio; FLIE = Functional Living Index – Emesis			

### Zusammenfassung der Ergebnisse für die Dimension „Mortalität“

Sowohl in der Carboplatin-Population als auch in der MEC-Population traten über alle Zyklen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf. Auf Subgruppenebene zeigten sich in der Carboplatin-Population weder Hinweise noch Belege für eine Effektmodifikation. In der MEC-Population gab es einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für die Subgruppe „Rasse“ in Zyklus 1 – 6. Es traten für die Subgruppenmerkmale keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf.

### Zusammenfassung der Ergebnisse für die Dimension „Morbidität“

#### Rate des vollständigen Ansprechens

##### *Carboplatin-Population*

Für Patienten in der akuten Phase zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auf Subgruppenebene wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe für Patienten in der Altersgruppe  $\geq 45 - < 65$  Jahre (RR = 1,1; 95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,033) festgestellt.

Für Patienten in der verzögerten und der gesamten Phase traten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 1,3 (95 %-KI 1,1 – 1,4;  $p < 0,001$ ) bzw. 1,2 (95 %-KI 1,1 – 1,4;  $p < 0,001$ ). Auf Subgruppenebene zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *MEC-Population*

In der MEC-Population der Studie TS-P04834 zeigten sich für die Patienten in der akuten und der gesamten Phase statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,3;  $p = 0,010$ ) bzw. 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,5;  $p = 0,049$ ). Auf Subgruppenebene zeigten in der akuten Phase Patienten in den Altersgruppen  $< 45$  und  $\geq 65 - < 75$  Jahre statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,6 (95 %-KI: 1,0 – 2,6;  $p = 0,041$ ) bzw. 1,3 (95 %-KI: 1,1 – 1,6;  $p = 0,008$ ). In der gesamten Phase schnitten die Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe (RR = 5,0; 95 %-KI: 0,9 – 28,9;  $p = 0,014$ ) ab.

In der verzögerten Phase war ein positiver Effekt von Rolapitant zu beobachten, statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht. Auf Subgruppenebene waren die Raten des vollständigen Ansprechens statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* (RR = 5,0; 95 %-KI: 0,9 – 28,9;  $p = 0,014$ ).

#### **Kein Erbrechen**

##### *Carboplatin-Population*

In der akuten Phase trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Für die Patienten in der verzögerten und der gesamten Phase zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI 1,1 – 1,3;  $p < 0,001$ ) bzw. 1,2 (95 %-KI 1,1 – 1,3;  $p < 0,001$ ). Auf Subgruppenebene zeigte sich weder ein Hinweis noch ein Beleg für eine Effektmodifikation.

##### *MEC-Population*

In der akuten und der verzögerten Phase wurde eine numerische Überlegenheit der Verum-Gruppe aber ohne statistische Signifikanz beobachtet. Auf Subgruppenebene zeigten Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* in der akuten Phase einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe (RR = 5,0; 95 %-KI: 0,9 – 28,9;  $p = 0,014$ ).

Statistisch signifikant war der Unterschied zwischen den Patienten in der gesamten Phase. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,4;  $p = 0,013$ ). Auf Subgruppenebene zeigten Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe (RR = 5,0; 95 %-KI: 0,9 – 28,9;  $p = 0,014$ ).

### **Keine bedeutende Übelkeit**

Sowohl in der Carboplatin-Population als auch in der MEC-Population trat über alle Phasen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf.

Auf Subgruppenebene schnitten in der Carboplatin-Population die Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *< 45 Jahre* (RR = 0,6; 95 %-KI: 0,3 – 0,9; p = 0,015) während der akuten Phase sowie während der verzögerten und der gesamten Phase mit dem Subgruppenmerkmal *≥ 65 – < 75 Jahre* (RR = 1,3; 95 %-KI: 1,0 – 1,5; p = 0,031 bzw. RR = 1,3; 95 %-KI: 1,0 – 1,6; p = 0,021) statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe ab. Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* traten sowohl in der verzögerten als auch in der gesamten Phase statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe auf (RR = 1,3; 95 %-KI: 1,0 – 1,6; p = 0,028 bzw. RR = 2,0; 95 %-KI: 1,0 – 3,8; p = 0,038).

Auf Subgruppenebene zeigte sich in der MEC-Population in der gesamten Phase ein statistisch signifikanter Unterschied für die Patienten in der Altersgruppe *≥ 65 – < 75 Jahre* zugunsten der Verum-Gruppe (RR = 1,4; 95 %-KI: 1,0 – 1,9; p = 0,034).

### **Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation**

In beiden Populationen trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das Hazard Ratio betrug für die Carboplatin-Population 0,488 (95 %-KI: 0,316 – 0,755; p < 0,001) bzw. für die MEC-Population 0,554 (95 %-KI: 0,357 – 0,861; p = 0,008).

Auf Subgruppenebene trat in der Carboplatin-Population für alle Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das Hazard Ratio betrug für Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* 0,228 (95 %-KI: 0,066 – 0,785; p = 0,010) und für Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* 0,572 (95 %-KI: 0,356 – 0,921; p = 0,020).

### **Keine Übelkeit**

#### *Carboplatin-Population*

In der akuten Phase zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auf Subgruppenebene wurde ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Verum-Gruppe für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* (RR = 1,2; 95 %-KI: 1,0 – 1,4; p = 0,027) beobachtet.

In der verzögerten und der gesamten Phase wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe verzeichnet. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,4; p = 0,034) bzw. 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,4; p = 0,023). Auf Subgruppenebene zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### *MEC-Population*

In allen drei Phasen (akut, verzögert und gesamt) trat kein statistisch signifikanter Unterschied auf. Auf Subgruppenebene war für Patienten in der Altersgruppe  $\geq 65 - < 75$  Jahre während der gesamten Phase ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe festzustellen (RR = 1,7; 95 %-KI: 1,0 – 2,7; p = 0,039). Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *EU* zeigten sowohl in der verzögerten Phase als auch in der gesamten Phase einen statistisch signifikanten Unterschied (RR = 1,7; 95 %-KI: 1,1 – 2,6; p = 0,008 bzw. RR = 1,6; 95 %-KI: 1,0 – 2,5; p = 0,040) zugunsten der Verum-Gruppe. In der Subgruppe „Geschlecht“ zeigte sich in der verzögerten Phase für männliche Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe (RR = 1,6; 95 %-KI: 1,0 – 2,7; p = 0,040).

### **Vollständiger Schutz**

#### *Carboplatin-Population*

In der akuten Phase wurde kein statistisch signifikanter Unterschied verzeichnet. In der verzögerten und der gesamten Phase zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,3 (95 %-KI: 1,1 – 1,4; p = 0,001) bzw. 1,2 (95 %-KI: 1,1 – 1,4; p = 0,002). Auf Subgruppenebene zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *MEC-Population*

In der akuten und der verzögerten Phase wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet. Für Patienten in den Altersgruppen  $< 45$  und  $\geq 65 - < 75$  Jahre war während der akuten Phase des CINV ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe festzustellen (RR = 1,1; 95 %-KI: 0,9 – 1,3; p = 0,609 bzw. RR = 0,7; 95 %-KI: 0,5 – 1,0; p = 0,089). In der verzögerten Phase wurde bei den Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* ein statistisch signifikanter Unterschied (RR = 5,0; 95 %-KI: 0,9 – 28,9; p = 0,014) zugunsten der Verum-Gruppe beobachtet.

In der gesamten Phase wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe verzeichnet. Das relative Risiko lag bei 1,3 (95 %-KI: 1,0 – 1,7; p = 0,020). Auf Subgruppenebene wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe bei Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* (RR = 5,0; 95 %-KI: 0,9 – 28,9; p = 0,014) festgestellt.

## **Zusammenfassung der Ergebnisse für die Dimension „Lebensqualität“**

### **Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen**

#### *Carboplatin-Population*

In der Carboplatin-Population war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Auf Subgruppenebene zeigten Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,3 (95 %-KI: 1,1 – 1,5;  $p = 0,005$ ). Patienten mit begleitender emetogener Chemotherapie wiesen einen statistisch signifikanten Unterschied (RR = 1,3; 95 %-KI: 1,0 – 1,7;  $p = 0,045$ ) zugunsten der Verum-Gruppe auf.

#### *MEC-Population*

In der MEC-Population trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,4;  $p = 0,034$ ). Auf Subgruppenebene war für Patienten in den Altersgruppen  $< 45$  und  $\geq 65 - < 75$  Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR = 1,8; 95 %-KI: 1,0 – 3,3;  $p = 0,028$  bzw. RR = 1,4; 95 %-KI: 1,0 – 1,8;  $p = 0,018$ ) zugunsten der Verum-Gruppe festzustellen.

## **Zusammenfassung der Ergebnisse für die Dimension „Sicherheit“**

### **Unerwünschte Ereignisse**

In beiden Populationen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen verzeichnet.

Auf Subgruppenebene trat in der Carboplatin-Population ein statistisch signifikanter Unterschied (RR = 1,5; 95 %-KI: 1,2 – 1,9;  $p = 0,003$ ) für Patienten in der Altersgruppe  $\geq 65 - < 75$  Jahre zugunsten der Kontroll-Gruppe auf.

Auf Subgruppenebene zeigten sich für die MEC-Population keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

#### *Carboplatin-Population*

Nach dem ersten Zyklus trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Über alle Zyklen wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe beobachtet. Das relative Risiko betrug 0,6 (95 %-KI: 0,4 – 0,9;  $p = 0,016$ ). Auf Subgruppenebene trat für Patienten in Zyklus 1 – 6 in der Altersgruppe  $\geq 45 - < 65$  Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 0,3 (95 %-KI: 0,2 – 0,7;  $p = 0,003$ ). Für Patienten ohne begleitende

emetogene Chemotherapie war in Zyklus 1 – 6 ein statistisch signifikanter Effekt (RR = 0,5; 95 %-KI: 0,3 – 0,8; p = 0,004) zugunsten der Verum-Gruppe zu verzeichnen.

#### *MEC-Population*

Sowohl nach Zyklus 1 als auch über alle Zyklen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Auf Subgruppenebene trat kein Hinweis oder Beleg für eine Effektmodifikation auf.

#### **Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen**

Es wurden in beiden Populationen und über alle Zyklen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

Auf Subgruppenebene gab es in der Carboplatin-Population über alle Zyklen für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *EU* (RR = 0,3; 95 %-KI: 0,1 – 0,9; p = 0,025), *kaukasisch* (RR = 0,3; 95 %-KI: 0,1 – 0,8; p = 0,013) und *männlich* (RR = 0,1; 95 %-KI: 0,0 – 0,7; p = 0,005) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe.

Auf Subgruppenebene gab es in der MEC-Population einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Kontroll-Gruppe für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* (p = 0,022).

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-72: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-75: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.12.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.12.*

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

*Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-79: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.12.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

##### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Die Studie TS-P04834 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit MEC.

Die betrachteten Endpunkte in dieser Nutzenbewertung sind valide und patientenrelevant. Sie sind sowohl in klinischen Studien etabliert als auch im Einklang mit der „Guideline on non-clinical and clinical development of medical products for the prevention of nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy“ [7].

Die Umsetzung der Verblindung und des ITT-Prinzips war adäquat. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit ist die Aussagekraft der Studie TS-P04834 als hoch einzustufen.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die hier relevante Studie TS-P04834 der Evidenzstufe Ib [5].

##### 4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*

- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

In der Auswertung zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Verum-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe. Zusammenfassend lässt sich ein Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Rolapitant für erwachsene Patienten mit verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer moderat emetogenen antineoplastischen Chemotherapie in Form einer Therapie mit Carboplatin  $AUC \geq 4$  (Carboplatin-Population) ableiten. Zudem lässt sich ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Rolapitant für erwachsene Patienten mit verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer moderat emetogenen antineoplastischen Chemotherapie in Form einer anderen MEC als einer Chemotherapie mit Carboplatin  $AUC \geq 4$  (MEC-Population) ableiten.

In Tabelle 4-80 wird die Einschätzung zum (Zusatz-)Nutzen von Rolapitant dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-80: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des (Zusatz-)Nutzens

Dimension Population	Endpunkt		Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
<b>Mortalität</b>				
Carboplatin- Population	Mortalität	Zyklus 1	6 (3,1) vs. 3 (1,4) p = 0,322 OR 2,2 [0,5; 8,9] RR 2,2 [0,5; 8,5] ARR 1,7 [-1,3; 4,6]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	8 (4,1) vs. 6 (2,9) p = 0,590 OR 1,5 [0,5; 4,3] RR 1,4 [0,5; 4,1] ARR 1,3 [-2,3; 4,9]	Kein Zusatznutzen
MEC-Population	Mortalität	Zyklus 1	2 (1,5) vs. 0 p = 0,506 OR n. b. RR n. b. ARR 1,5 [-0,6; 3,7]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	2 (1,5) vs. 1 (1,0) p = 1,000 OR 1,5 [0,1; 17,3] RR 1,5 [0,1; 16,7] ARR 0,5 [-2,3; 3,4]	Kein Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dimension Population	Endpunkt		Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
<b>Morbidität</b>				
Carboplatin- Population	Rate des vollständigen Ansprechens	Akute Phase	176 (91,7) vs. 184 (88,0) p = 0,231 OR 1,5 [0,8; 2,9] RR 1,0 [1,0; 1,1] ARR 3,6 [-2,3; 9,5]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte Phase	158 (82,3) vs. 137 (65,6) p < 0,001 OR 2,4 [1,5; 3,9] RR 1,3 [1,1; 1,4] ARR 16,7 [8,3; 25,1]	
		Gesamte Phase	154 (80,2) vs. 135 (64,6) p < 0,001 OR 2,2 [1,4; 3,5] RR 1,2 [1,1; 1,4] ARR 15,6 [7,0; 24,2]	
MEC-Population	Rate des vollständigen Ansprechens	Akute Phase	116 (89,2) vs. 75 (76,5) p = 0,010 OR 2,5 [1,2; 5,2] RR 1,2 [1,0; 1,3] ARR 12,7 [2,8; 22,6]	Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
		Verzögerte Phase	87 (66,9) vs. 59 (60,2) p = 0,296 OR 1,3 [0,8; 2,3]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dimension Population	Endpunkt		Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
			RR 1,1 [0,9; 1,4] ARR 6,7 [-5,9; 19,3]	
Carboplatin- Population	Kein Erbrechen	Gesamte Phase	87 (66,9) vs. 53 (54,1) p = 0,049 OR 1,7 [1,0; 2,9] RR 1,2 [1,0; 1,5] ARR 12,8 [0,1; 25,6]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Akute Phase	179 (93,2) vs. 193 (92,3) p = 0,733 OR 1,1 [0,5; 2,4] RR 1,0 [1,0; 1,1] ARR 0,9 [-4,2; 5,9]	
		Verzögerte Phase	169 (88,0) vs. 156 (74,6) p < 0,001 OR 2,5 [1,5; 4,3] RR 1,2 [1,1; 1,3] ARR 13,4 [5,9; 20,9]	
		Gesamte Phase	168 (87,5) vs. 154 (73,7) p < 0,001 OR 2,5 [1,5; 4,2] RR 1,2 [1,1; 1,3] ARR 13,8 [6,2; 21,4]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dimension Population	Endpunkt		Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
MEC-Population	Kein Erbrechen	Akute Phase	120 (92,3) vs. 83 (84,7) p = 0,069 OR 2,2 [0,9; 5,1] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 7,6 [-0,9; 16,1]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
		Verzögerte Phase	105 (80,8) vs. 69 (70,4) p = 0,069 OR 1,8 [1,0; 3,3] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 10,4 [-0,9; 21,7]	
		Gesamte Phase	105 (80,8) vs. 65 (66,3) p = 0,013 OR 2,1 [1,2; 3,9] RR 1,2 [1,0; 1,4] ARR 14,4 [2,9; 26,0]	
Carboplatin-Population	Keine bedeutende Übelkeit	Akute Phase	174 (90,6) vs. 191 (91,4) p = 0,790 OR 0,9 [0,5; 1,8] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR -0,8 [-6,4; 4,8]	Kein Zusatznutzen
		Verzögerte Phase	158 (82,3) vs. 155 (74,2) p = 0,050 OR 1,6 [1,0; 2,6] RR 1,1 [1,0; 1,2]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dimension Population	Endpunkt		Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
			ARR 8,1 [0,1; 16,2]	
		Gesamte Phase	155 (80,7) vs. 152 (72,7) p = 0,059 OR 1,6 [1,0; 2,5] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 8,0 [-0,2; 16,2]	
MEC-Population	Keine bedeutende Übelkeit	Akute Phase	112 (86,2) vs. 87 (88,8) p = 0,557 OR 0,8 [0,4; 1,8] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR -2,6 [-11; 6,0]	Kein Zusatznutzen
		Verzögerte Phase	97 (74,6) vs. 70 (71,4) p = 0,591 OR 1,2 [0,7; 2,1] RR 1,0 [0,9; 1,2] ARR 3,2 [-8,5; 14,8]	
		Gesamte Phase	96 (73,8) vs. 67 (68,4) p = 0,365 OR 1,3 [0,7; 2,3] RR 1,1 [0,9; 1,3] ARR 5,5 [-6,4; 17,4]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Dimension Population</b>	<b>Endpunkt</b>		<b>Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%)</b> <b>p-Wert</b> <b>Effektschätzer [95 %-KI]</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens</b>
Carboplatin- Population	Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	Gesamte Phase	30 (15,6) vs. 62 (29,7) p < 0,001 HR 0,488 [0,316; 0,755]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
MEC-Population	Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	Gesamte Phase	36 (27,7) vs. 44 (44,9) p = 0,008 HR 0,554 [0,357; 0,861]	Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Carboplatin- Population	Keine Übelkeit	Akute Phase	155 (80,7) vs. 161 (77,0) p = 0,366 OR 1,2 [0,8; 2,0] RR 1,0 [0,9; 1,2] ARR 3,7 [-4,3; 11,7]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
		Verzögerte Phase	123 (64,1) vs. 112 (53,6) p = 0,034 OR 1,5 [1,0; 2,3] RR 1,2 [1,0; 1,4] ARR 10,5 [0,9; 20,1]	
		Gesamte Phase	120 (62,5) vs. 107 (51,2) p = 0,023 OR 1,6 [1,1; 2,4] RR 1,2 [1,0; 1,4] ARR 11,3 [1,7; 20,9]	

Dimension Population	Endpunkt		Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
MEC-Population	Keine Übelkeit	Akute Phase	89 (68,5) vs. 65 (66,3) p = 0,734 OR 1,1 [0,6; 1,9] RR 1,0 [0,9; 1,2] ARR 2,1 [-10; 14,4]	Kein Zusatznutzen
		Verzögerte Phase	69 (53,1) vs. 40 (44,9) p = 0,222 OR 1,4 [0,8; 2,4] RR 1,2 [0,9; 1,6] ARR 8,2 [-4,9; 21,2]	
		Gesamte Phase	63 (48,5) vs. 43 (43,9) p = 0,493 OR 1,2 [0,7; 2,0] RR 1,1 [0,8; 1,5] ARR 4,6 [-8,5; 17,6]	
Carboplatin-Population	Vollständiger Schutz	Akute Phase	170 (88,5) vs. 179 (85,6) p = 0,389 OR 1,3 [0,7; 2,3] RR 1,0 [1,0; 1,1] ARR 2,9 [-3,7; 9,4]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
		Verzögerte Phase	146 (76,0) vs. 127 (60,8) p = 0,001 OR 2,0 [1,3; 3,2] RR 1,3 [1,1; 1,4]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dimension Population	Endpunkt		Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
			ARR 15,3 [6,3; 24,2]	
MEC-Population	Vollständiger Schutz	Gesamte Phase	142 (74,0) vs. 124 (59,3) p = 0,002 OR 1,9 [1,3; 3,0] RR 1,2 [1,1; 1,4] ARR 14,6 [5,5; 23,7]	Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
		Akute Phase	109 (83,8) vs. 73 (74,5) p = 0,082 OR 1,8 [0,9; 3,4] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 9,4 [-1,3; 20,1]	
		Verzögerte Phase	86 (66,2) vs. 56 (57,1) p = 0,166 OR 1,5 [0,9; 2,5] RR 1,2 [0,9; 1,4] ARR 9,0 [-3,7; 21,7]	
		Gesamte Phase	85 (65,4) vs. 49 (50,0) p = 0,020 OR 1,9 [1,1; 3,2] RR 1,3 [1,0; 1,7] ARR 15,4 [2,5; 28,2]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Dimension Population</b>	<b>Endpunkt</b>		<b>Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%)</b> <b>p-Wert</b> <b>Effektschätzer [95 %-KI]</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens</b>
<b>Lebensqualität</b>				
Carboplatin-Population	Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen	Gesamte Phase	155 (86,1) vs. 152 (80,4) p = 0,145 OR 1,5 [0,9; 2,6] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 5,7 [-1,9; 13,3]	Kein Zusatznutzen
MEC-Population	Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen	Gesamte Phase	90 (81,1) vs. 62 (68,1) p = 0,034 OR 2,0 [1,0; 3,8] RR 1,2 [1,0; 1,4] ARR 12,9 [0,9; 25,0]	Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<b>Sicherheit</b>				
Carboplatin-Population	Unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	120 (61,9) vs. 133 (63,3) p = 0,837 OR 0,9 [0,6; 1,4] RR 1,0 [0,8; 1,1] ARR -1,5 [-10,9; 8,0]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	151 (77,8) vs. 168 (80,0) p = 0,626 OR 0,9 [0,5; 1,4] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR -2,2 [-10,1; 5,8]	Kein Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dimension Population	Endpunkt		Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
MEC-Population	Unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	85 (65,4) vs. 69 (69,0) p = 0,575 OR 0,8 [0,5; 1,5] RR 0,9 [0,8; 1,1] ARR -3,6 [-15,8; 8,6]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	107 (82,3) vs. 87 (87,0) p = 0,365 OR 0,7 [0,3; 1,5] RR 0,9 [0,8; 1,1] ARR -4,7 [-14,0; 4,6]	Kein Zusatznutzen
Carboplatin-Population	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	16 (8,2) vs. 25 (11,9) p = 0,251 OR 0,7 [0,3; 1,3] RR 0,7 [0,4; 1,3] ARR -3,7 [-9,5; 2,2]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	27 (13,9) vs. 50 (23,8) p = 0,016 OR 0,5 [0,3; 0,9] RR 0,6 [0,4; 0,9] ARR -9,9 [-17,4; -2,3]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dimension Population	Endpunkt		Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
MEC-Population	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	12 (9,2) vs. 6 (6,0) p = 0,461 OR 1,6 [0,6; 4,4] RR 1,5 [0,6; 4,0] ARR 3,2 [-3,6; 10,0]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	22 (16,9) vs. 15 (15,0) p = 0,721 OR 1,2 [0,6; 2,4] RR 1,1 [0,6; 2,1] ARR 1,9 [-7,6; 11,4]	Kein Zusatznutzen
Carboplatin- Population	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Zyklus 1	7 (3,6) vs. 11 (5,2) p = 0,477 OR 0,7 [0,3; 1,8] RR 0,7 [0,3; 1,7] ARR -1,6 [-5,6; 2,4]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	11 (5,7) vs. 21 (10,0) p = 0,140 OR 0,5 [0,3; 1,2] RR 0,6 [0,3; 1,1] ARR -4,3 [-9,5; 0,9]	Kein Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dimension Population	Endpunkt		Ereignisanteil Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
MEC-Population	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Zyklus 1	5 (3,8) vs. 1 (1,0) p = 0,237 OR 4,0 [0,5; 32,4] RR 3,8 [0,5; 32,4] ARR 2,8 [-1,0; 6,7]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	12 (9,2) vs. 4 (4,0) p = 0,190 OR 2,4 [0,8; 7,8] RR 2,3 [0,8; 6,9] ARR 5,2 [-1,1; 11,5]	Kein Zusatznutzen
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; MEC = moderat emetogene Chemotherapie; n. b. = nicht berechenbar; HR = Hazard Ratio; FLIE = Functional Living Index – Emesis				

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten, die eine moderat emetogene antineoplastische Chemotherapie (MEC) mit Carboplatin $AUC \geq 4$ (Carboplatin-Population) erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erwachsene Patienten, die eine andere moderat emetogene antineoplastische Chemotherapie (MEC) als Carboplatin $AUC \geq 4$ (MEC-Population) erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	Geringer Zusatznutzen

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

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

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Tabelle 4-82: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Publikation [Quelle]	Registriereintrag [Quelle]	Studienprotokoll [Quelle]	Studienbericht [Quelle]
TS-P04834	Schwartzberg et al. Safety and efficacy of Rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy of anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomized, active-controlled, double-blind, phase 3 trial Lancet Oncol 2015; 16: 1071-78 [12; 13]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EU Clinical Trials Register 2010-022746-24 [9]</li> <li>• Clinicaltrials.gov NCT01500226 [8]</li> </ul>	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Rolapitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Subjects Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC) [11]	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Rolapitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Subjects Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC) [11]

#### 4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2017. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Rolapitant.
2. Roila, F., Molassiotis, A., Herrstedt, J., Aapro, M., Gralla, R. J., Bruera, E., Clark-Snow, R. A., Dupuis, L. L., Einhorn, L. H., Feyer, P., Hesketh, P. J., Jordan, K., Olver, I., Rapoport, B. L., Roscoe, J., Ruhlmann, C. H., Walsh, D., Warr, D., van der Wetering, M. & on behalf of the participants of the, M. E. C. C. C. 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. *Ann Oncol*, 27, v119-v33.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) & Deutschen Krebshilfe (DKH) 2016. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. Allgemeine Methoden.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Verfahrensordnung.
6. Martin, A. R., Pearson, J. D., Cai, B., Elmer, M., Horgan, K. & Lindley, C. 2003. Assessing the impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients' daily lives: a modified version of the Functional Living Index-Emesis (FLIE) with 5-day recall. *Support Care Cancer*, 11, 522-7.
7. European Medicines Agency (EMA) 2006. Guideline on non-clinical and clinical development of medicinal products for the prevention of nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy.
8. Tesaro Inc 2016. *Ph 3 Safety/Efficacy Study of Rolapitant for Prevention of CINV in Subjects Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy* [Online]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500226>.
9. Tesaro Inc 2012. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Rolapitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Subjects Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC)* [Online]. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-022746-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022746-24).
10. Tesaro Inc 2011. *A Safety and Efficacy Study of Rolapitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Subjects Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy* [Online]. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01500226>.
11. Tesaro Inc 2014a. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Rolapitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Subjects Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC)*.

12. Schwartzberg, L. S., Modiano, M. R., Rapoport, B. L., Chasen, M. R., Gridelli, C., Urban, L., Poma, A., Arora, S., Navari, R. M. & Schnadig, I. D. 2015. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 16, 1071-8.
13. Hesketh, P. J., Schnadig, I. D., Schwartzberg, L. S., Modiano, M. R., Jordan, K., Arora, S., Powers, D. & Aapro, M. 2016. Efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist rolapitant in preventing nausea and vomiting in patients receiving carboplatin-based chemotherapy. *Cancer*.
14. Tesaro Inc 2017. G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.04.2017	
Zeitsegment	1946-2017/April Woche 1	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	(rolapitant or varubi or varuby or sch619734 or sch 619734 or 552292-08-7 or 858102-79-1 or 914462-92-3 or 943029-75-2).ti,ab,m.	26

Datenbankname	MEDLINE In-Process Citations, MEDLINE Daily Update, & MEDLINE Epub Ahead of Print	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.04.2017	
Zeitsegment	18. Apr 17	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	(rolapitant or varubi or varuby or sch619734 or sch 619734 or 552292-08-7 or 858102-79-1 or 914462-92-3 or 943029-75-2).ti,ab,m.	22

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library (Wiley)	
Datum der Suche	19.04.2017	
Zeitsegment	Ausgabe 3 von 12, März 2017	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	(rolapitant or varubi or varuby)	30

All results	30
Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)	0
Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)	0
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	29
Cochrane Methodology Register (CMR)	0
Health Technology Assessment Database (HTA)	1
NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)	0
Cochrane Groups	0

Datenbankname	EMBASE (EM47)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.04.2017	
Zeitsegment	1974-2017/Woche 16	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	rolapitant/	139
#2	(rolapitant or varubi or varuby or sch619734 or sch 619734 or 552292-08-7 or 858102-79-1 or 914462-92-3 or 943029-75-2).ti,ab,rm.	140
#3	1 OR 2	142

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	http://www.clinicaltrials.gov
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
Datum der Suche	19.04.2017
Suchstrategie	Interventions: Rolapitant OR Varuby OR Varubi
Treffer	11

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
Datum der Suche	19.04.2017
Suchstrategie	Rolapitant OR Varuby OR Varubi
Treffer	4

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
Datum der Suche	19.04.2017
Suchstrategie	Rolapitant OR Varuby OR Varubi
Treffer	36 records for 12 trials

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
Datum der Suche	19.04.2017
Suchstrategie	Rolapitant (Active substance) ODER Rolapitant (Title) ODER Varuby (Title) ODER Varubi (Title)
Treffer	1

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
1	Rapoport, B. L., Chasen, M. R., Gridelli, C., Urban, L., Modiano, M. R., Schnadig, I. D., Poma, A., Arora, S., Kansra, V., Schwartzberg, L. S. & Navari, R. M. 2015. 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. <i>Lancet Oncol</i> , 16, 1079-89.	E1

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Studie	Verletztes Einschluss-kriterium
<b>clinicaltrials.gov</b>		
1	NCT02991456. Duke University, Tesaro Inc. Rolapitant as an Antiemetic in Malignant Glioma Patients Receiving Radiotherapy and Temozolomide	E3
2	NCT02732015. M.D. Anderson Cancer Center. Effects of Rolapitant on Nausea/Vomiting in Patients With Sarcoma Receiving Multi-Day Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC) With Doxorubicin and Ifosfamide Regimen (AI)	E3
3	NCT02434861. Tesaro Inc. An Open Label, Single Dose, Three Part Study to Assess the Effects of Rolapitant (2 mg/mL IV Solution) on the Pharmacokinetics of Digoxin; Sulfasalazine; and the Cooperstown Cocktail (Midazolam, Omeprazole, Warfarin, Caffeine, and Dextromethorphan) in Healthy Subjects	E1
4	NCT02382666. Tesaro Inc. A Phase 1, 2-Part, Single Ascending Dose Assessment of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Rolapitant Intravenous in Healthy Volunteers	E1
5	NCT02285647. Tesaro Inc. An Open-Label, Randomized, Pivotal, Bioequivalence Study of Oral and Intravenous Rolapitant.	E3
6	NCT00539721. Merck Sharp & Dohme Corp. A Randomized Controlled Study of Rolapitant for the Prevention of Nausea and Vomiting Following Surgery (Study P04937AM1)(COMPLETED).	E3
7	NCT00506545. Merck Sharp & Dohme Corp. Study of the Efficacy and Safety of SCH 619734 in Subjects With Chronic Cough From an Unknown Cause (Study P04888).	E1
8	NCT00394966. Schering P. A Multicenter, Randomized, Controlled Trial of SCH 619734 for the Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (Study P04351AM2)(COMPLETED)	E3

Nummer	Studie	Verletztes Einschluss-kriterium
9	NCT01499849. Tesaro Inc. Ph3 Safety/Efficacy Study of Rolapitant for the Prevention of CINV in Subjects Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy	E1
10	NCT01500213. Tesaro Inc. Ph3 Safety/Efficacy Study of Rolapitant for the Prevention of CINV in Subjects Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy	E1
11	NCT01500226. Tesaro Inc. Ph 3 Safety/Efficacy Study of Rolapitant for Prevention of CINV in Subjects Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy	eingeschlossen
<b>EUCTR</b>		
1	2005-004712-73. Schering-Plough Research Institute a division of Schering Corporation. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Dose Finding Study to Determine the Safety and Efficacy of SCH 619734 for the Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Subjects Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC)	E3
2	2010-022743-37. Tesaro Inc. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Rolapitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Subjects Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC)	E1
3	2010-022742-25. Tesaro Inc. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Rolapitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Subjects Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC)	E1
4	2010-022746-24. Tesaro Inc. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Rolapitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Subjects Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC)	eingeschlossen
<b>ICTRP</b>		
1	NCT02732015. M.D. Anderson Cancer Center. Effects of Rolapitant on Nausea/Vomiting in Patients With Sarcoma Receiving Multi-Day Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC) With Doxorubicin and Ifosfamide Regimen (AI)	E3
2	NCT02991456. Duke University, Tesaro Inc. Rolapitant as an Antiemetic in Malignant Glioma Patients Receiving Radiotherapy and Temozolomide	E3

Nummer	Studie	Verletztes Einschluss-kriterium
3	NCT02434861. Tesaro Inc. An Open Label, Single Dose, Three Part Study to Assess the Effects of Rolapitant (2 mg/mL IV Solution) on the Pharmacokinetics of Digoxin; Sulfasalazine; and the Cooperstown Cocktail (Midazolam, Omeprazole, Warfarin, Caffeine, and Dextromethorphan in Healthy Subjects	E1
4	NCT02382666. Tesaro Inc. A Phase 1, 2-Part, Single Ascending Dose Assessment of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Rolapitant Intravenous in Healthy Volunteers	E1
5	NCT02285647. Tesaro Inc. An Open-Label, Randomized, Pivotal, Bioequivalence Study of Oral and Intravenous Rolapitant.	E3
6	NCT00539721. Merck Sharp & Dohme Corp. A Randomized Controlled Study of Rolapitant for the Prevention of Nausea and Vomiting Following Surgery (Study P04937AM1)(COMPLETED).	E3
7	EUCTR2005-004712-73-CZ. Schering-Plough Research Institute a division of Schering Corporation. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Dose Finding Study to Determine the Safety and Efficacy of SCH 619734 for the Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Subjects Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC)	E3
8	NCT01499849. Tesaro Inc. Ph3 Safety/Efficacy Study of Rolapitant for the Prevention of CINV in Subjects Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy	E1
9	NCT01500213. Tesaro Inc. Ph3 Safety/Efficacy Study of Rolapitant for the Prevention of CINV in Subjects Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy	E1
10	NCT01500226. Tesaro Inc. Ph 3 Safety/Efficacy Study of Rolapitant for Prevention of CINV in Subjects Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy	eingeschlossen
11	PER-055-12. Tesaro Inc. 2012. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study Of The Safety And Efficacy Of Rolapitant For The Prevention Of Chemotherapy- Induced Nausea And Vomiting (CINV) In Subjects Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC)	Duplikater Eintrag der ausgeschlossenen Studie NCT01499849
12	PER-056-12. Tesaro Inc. 2012. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study Of The Safety And Efficacy Of Rolapitant For The Prevention Of Chemotherapy- Induced Nausea And Vomiting (CINV) In Subjects Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC)	Duplikater Eintrag der eingeschlossenen Studie NCT01500226
<b>PharmNet.Bund</b>		

Nummer	Studie	Verletztes Einschluss-kriterium
1	2009-017692-18. Valderm ApS. A phase IIa, single-center, randomized, observer-blind, placebo- and reference-controlled proof of concept study with intraindividual comparison of treatments to investigate the safety and antipsoriatic efficacy of topical valrubicin formulations in a psoriasis plaque test.	E2

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-83 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-83 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TS-P04834

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäres Ziel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant in Kombination mit Granisetron und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Granisetron und Dexamethason auf das CINV in der verzögerten Phase (&gt; 24 bis 120 Stunden) bei Patienten mit MEC. Das primäre Ziel basiert auf dem vollständigen Ansprechen (definiert als kein Erbrechen und kein Einsatz von Notfallmedikation gegen Übelkeit und/oder Erbrechen; auch bezeichnet als „complete response“, CR) in der verzögerten Phase des CINV.</li> </ul> <p><b>Wichtigste sekundäre Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Inzidenz der CR in der akuten (0 – ≤ 24 Stunden) Phase und der Gesamtphase (0 – ≤ 120 Stunden) des CINV.</li> <li>Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von Rolapitant bei Patienten mit MEC.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Inzidenz von „Kein Erbrechen (kein Übergeben, kein Würgereiz, kein trockenes Würgen)“ in der akuten, der verzögerten sowie der gesamten Phase des CINV.</li> <li>Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Inzidenz von „Keine bedeutende Übelkeit“ in der gesamten Phase des CINV.</li> <li>Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation.</li> </ul> <p><b>Tertiäre Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Inzidenz von „Keine bedeutende Übelkeit“ in der akuten und verzögerten Phase des CINV.</li> <li>Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Inzidenz von „Keine Übelkeit“ und „Vollständiger Schutz (kein Erbrechen, keine Notfallmedikation und keine Übelkeit)“ in der akuten, der verzögerten sowie der gesamten Phase des CINV.</li> <li>Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FLIE-Fragebogen.</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie TS-P04834 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit MEC.</p> <p>Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf Rolapitant in Kombination mit Granisetron und Dexamethason oder</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Placebo in Kombination mit Granisetron und Dexamethason randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Spezifische Änderung für Korea KR Version 1.0 (16.07.2012)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufnahme der PP-Population. Die PP-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation und MEC erhalten haben und keine Protokollabweichungen hatten, die einen signifikanten Einfluss auf die Interpretation der Wirksamkeitsergebnisse haben (z. B. Abweichung in der Dosis der Studienmedikation, Abweichung der Begleitmedikation, keine vollständigen Tagebücher ohne Evidenz für Fehler). Die Änderung legte auch fest, dass die detaillierte Spezifikation der PP-Population vor der Datenbanksperre und Entblindung bereitgestellt wurde. Für die Analyse wurden die Patienten anhand der tatsächlichen Behandlung in Zyklus 1 analysiert.</li> </ul> <p><b>Spezifische Änderung für Südafrika SA Version 1.0 (03.10.2012)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überarbeitung des Zeitpunktes der Verabreichung von Granisetron und Dexamethason vor der Verabreichung der Chemotherapie an Tag 1 bei Patienten, die bestimmte Taxane als Teil der MEC erhalten haben.</li> <li>• Aufnahme der Fußnote, die spezifiziert, dass der Sponsor bei Nachfrage eines Studienzentrums Dexamethason zur Prävention von Überempfindlichkeitsreaktionen bereitstellen musste, wenn die Patienten Taxane als Teil der MEC erhalten haben.</li> </ul> <p><b>Spezifische Änderung für Thailand TH Version 1.0 (12.12.2012)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überarbeitung des Zeitpunktes der Verabreichung von Granisetron und Dexamethason vor der Verabreichung der Chemotherapie an Tag 1 bei Patienten, die bestimmte Taxane als Teil der MEC erhalten haben.</li> <li>• Aufnahme der Fußnote, die spezifiziert, dass der Sponsor bei Nachfrage eines Studienzentrums Dexamethason zur Prävention von Überempfindlichkeitsreaktionen bereitstellen musste, wenn die Patienten Taxane als Teil der MEC erhalten haben.</li> </ul> <p><b>Studienzentrum-spezifische Änderung (Monter Cancer Center) Version 1.0 (18.04.2013)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überarbeitung des Einschlusskriteriums in Bezug auf die Geburtskontrolle. Frauen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Schwangerschaftstest (Serum oder Urin) beim Screening und an Tag 1 vor der Gabe der Studienmedikation vorweisen. Zusätzlich musste eine medizinisch anerkannte Methode zur Geburtskontrolle vor Studienbesuch 1 verwendet werden und diese Anwendung musste während der Studie und mindestens 30 Tage nach der Studie fortgesetzt werden. Es wurde hinzugefügt, dass weibliche Patienten heterosexueller Geschlechtsverkehrsabstinenz während der gesamten Periode zustimmen konnten.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Es wurde erwartet, dass mindestens 50 % der Patienten Anthracycline in Kombination mit Cyclophosphamid (AC) erhalten. Um die Erfüllung der Verpflichtungen sicherzustellen und die Fähigkeit von Rolapitant, CINV in einer breiten MEC-Population vorzubeugen, führte der Sponsor periodische blinde Bewertungen der AC-Verteilung bei den Patienten durch, die im Verlauf der Studie eingeschlossen wurden. Das Verhältnis von AC- und Nicht-AC-Patienten betrug im April 2013 ca. 44 %. Der Sponsor beschränkte den Einschluss auf AC-Patienten in allen Regionen mit Ausnahme von Nord-, Zentral- und Südamerika. Im Mai 2013 betrug das Verhältnis von AC- und Nicht-AC-Patienten ca. 45 %. Der Sponsor beschränkte den Einschluss in allen Regionen ausschließlich auf AC-Patienten, bis die erforderliche Patientenzahl erreicht wurde. Die Anforderung, dass mindestens 50 % der Patienten AC erhalten müssen, wurde im August 2013 erreicht und die Einschränkung, nur AC-Patienten einzuschließen, wurde aufgehoben.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alter ab 18 Jahre, jeglichen Geschlechts und jeglicher Rasse</li> <li>2. Patient ist naiv gegenüber MEC oder HEC und soll den ersten Zyklus einer MEC erhalten, die einen oder mehrere der folgenden Wirkstoffe enthält: Cyclophosphamid i. v. (<math>&lt; 1\,500\text{ mg/m}^2</math>), Doxorubicin, Epirubicin, Carboplatin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Daunorubicin, Cytarabin i. v. (<math>&gt; 1\text{ g/m}^2</math>). Die Dauer jedes Chemotherapiezyklus durfte nicht weniger als zwei Wochen betragen.</li> <li>3. Karnofsky-Index <math>\geq 60</math></li> <li>4. Vorhergesagte Lebenserwartung <math>\geq 4</math> Monate</li> <li>5. Adäquate Funktion von Knochenmark, Nieren und Leber, folgendermaßen nachgewiesen: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 1\,500/\text{mm}^3</math></li> <li>b) Thrombozytenzahl <math>\geq 100\,000/\text{mm}^3</math></li> <li>c) AST <math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math>. Bei Patienten mit bekannten Lebermetastasen: <math>\leq 5 \times \text{ULN}</math></li> <li>d) ALT <math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math>. Bei Patienten mit bekannten Lebermetastasen: <math>\leq 5 \times \text{ULN}</math></li> <li>e) Bilirubin <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math>, außer für Patienten mit Morbus Meulengracht</li> <li>f) Kreatinin <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math></li> </ol> <p>In dem Fall, dass einer oder mehrere Tests die Grenzwerte überstiegen, jedoch so nah an den Referenzwerten (wie im Protokoll beschrieben) lagen, wurde eine Testwiederholung erlaubt. Wenn die Ergebnisse des wiederholten Tests den Studienanforderungen entsprachen, wurden die Patienten in die Studie aufgenommen.</p> </li> <li>6. Frauen im gebärfähigen Alter mussten eine medizinisch</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>anerkannte Methode zur Geburtskontrolle vor Studienbesuch 1 verwenden und deren Anwendung während der Studie und mindestens 30 Tage nach der Studie fortsetzen. Medizinisch anerkannte Kontrazeptionsmethoden schlossen Kondome (Frauen oder Männer) mit oder ohne spermizidem Wirkstoff, hormonale Kontrazeption, Diaphragmen oder Portiokappen mit Spermiziden, medizinisch verschriebenes Intrauterinpeessar, chirurgische Sterilisation (z. B. Vasektomie, Hysterektomie oder Ligatur der Eileiter) ein. Weibliche Patienten, die postmenopausal (d. h. Amenorrhoe für 12 Monate) waren oder die chirurgisch sterilisiert wurden, waren nicht verpflichtet, eine Kontrazeptionsmethode anzuwenden.</p> <p>7. Fähigkeit, alle studienrelevanten Dokumente zu lesen und zu verstehen</p> <p>8. Unterschriebene Einwilligungserklärung</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>1. Jede aktuelle Behandlung, jede Anamnese oder jeder unkontrollierte Zustand anders als Malignität (z. B. Alkoholismus oder Anzeichen von Alkoholmissbrauch, Erkrankung mit Krampfanfällen, medizinische oder psychiatrische Erkrankung), der nach Ansicht des Prüfarztes zu einer Beeinflussung der Studienergebnisse führen oder ein unerwünschtes Risiko bei der Verabreichung der Studienmedikation darstellen kann.</p> <p>2. Kontraindikation gegenüber des verschriebenen MEC-Wirkstoffs, Granisetron oder Dexamethason einschließlich, aber nicht begrenzt auf, Vorgeschichte von Hypersensitivität auf die Arzneimittel oder ihre Hilfsstoffe, schwerer Niereninsuffizienz, schwerer Knochenmarksuppression oder systemischer Infektionen.</p> <p>3. Frauen im gebärfähigen Alter mit positivem Schwangerschaftstest (Serum oder Urin) innerhalb von 3 Tagen vor der Verabreichung der Studienmedikation oder stillende Frauen.</p> <p>4. Behandlung mit einer der folgenden Medikationen innerhalb der letzten 48 Stunden vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten (z. B. Ondansetron, Granisetron, Dolasetron, Tropisetron). Die Verabreichung von Palonosetron war innerhalb von 7 Tagen vor der Verabreichung der Studienmedikation nicht erlaubt.</li> <li>b. Phenothiazine (z. B. Prochlorperazin, Fluphenazin, Perphenazin, Thiethylperazin, Chlorpromazin).</li> <li>c. Benzamide (z. B. Metoclopramid, Alizaprid).</li> <li>d. Domperidon</li> <li>e. Cannabinoide</li> <li>f. NK-1-Antagonisten (Aprepitant)</li> <li>g. Benzodiazepine (z. B. Lorazepam, Alprazolam).</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation									
		<p>5. Patienten sollen geplant andere chemotherapeutische Wirkstoffe mit Emetogenitätslevel 3 oder höher (Hesketh-Skala) von Tag 2 bis Tag 6, mit Ausnahme von Tag 1 einnehmen. Es gab keine Einschränkung für Tag 1.</p> <p>6. Patienten sollen geplant Strahlentherapie an Abdomen oder Becken von Tag 5 bis Tag 6 erhalten.</p> <p>7. Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder sedierenden Antihistaminika (z. B. Dimenhydramin, Diphenhydramin) innerhalb von 72 Stunden von Tag 1 der Studie mit Ausnahme von Prämedikation für die Chemotherapie (z. B. bei Taxanen). Patienten, die inhalative Steroide für respiratorische Erkrankungen oder topische Steroide für Hauterkrankungen erhielten, konnten in die Studie eingeschlossen werden.</p> <p>8. Symptomatische primäre oder metastasierende Erkrankung des Zentralnervensystems.</p> <p>9. Anhaltendes Erbrechen, Würgereiz oder klinisch bedeutende Übelkeit jeglicher Ätiologie oder Vorgeschichte von antizipatorischer Übelkeit und Erbrechen.</p> <p>10. Erbrechen und/oder trockenes Würgen/Würgereiz innerhalb von 24 Stunden vor dem Start von MEC an Tag 1 in Zyklus 1.</p> <p>11. Einnahme von anderen Prüfmedikationen innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung.</p> <p>12. Derzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie.</p> <p><b>Einschlusskriterien für die folgenden Zyklen (bis zu 5 zusätzliche Zyklen, maximal 6 Zyklen)</b></p> <p>Die Patienten mussten die folgenden Kriterien vor dem Einschluss in die zusätzlichen Zyklen der Studie erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Teilnahme an der Studie während des zusätzlichen Chemotherapiezyklus musste vom Prüfarzt genehmigt werden und stellte kein ungerechtfertigtes Risiko für die Patienten dar.</li> <li>2. Zufriedenstellender Abschluss des vorherigen Chemotherapiezyklus und anderer dazugehöriger Studienprozeduren.</li> </ol>									
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Im Protokoll waren insgesamt 236 Studienzentren für die Studie vorgesehen. Das Screening fand in 175 Studienzentren statt und in 170 Studienzentren wurde mindestens ein Patient randomisiert.</p> <table border="1" data-bbox="735 1682 1399 1975"> <thead> <tr> <th data-bbox="735 1682 959 1794">Region</th> <th data-bbox="959 1682 1179 1794">Anzahl der Studienzentren</th> <th data-bbox="1179 1682 1399 1794">Anzahl der randomisierten Patienten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="735 1794 959 1872">Nordamerika (NA)*</td> <td data-bbox="959 1794 1179 1872">57</td> <td data-bbox="1179 1794 1399 1872">437</td> </tr> <tr> <td data-bbox="735 1872 959 1975">Zentral- und Südamerika (CSA)</td> <td data-bbox="959 1872 1179 1975">9</td> <td data-bbox="1179 1872 1399 1975">63</td> </tr> </tbody> </table>	Region	Anzahl der Studienzentren	Anzahl der randomisierten Patienten	Nordamerika (NA)*	57	437	Zentral- und Südamerika (CSA)	9	63
Region	Anzahl der Studienzentren	Anzahl der randomisierten Patienten									
Nordamerika (NA)*	57	437									
Zentral- und Südamerika (CSA)	9	63									

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation		
		Europa (EU)	70	634
		Asien/Südafrika (ASA)	34	215
		* In dieser Studie: Nordamerika = USA		
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Das Screening dauerte 30 Tage. Die Dauer der einzelnen Chemotherapiezyklen betrug 21 Tage. Die Patienten konnten bis zu 6 Chemotherapiezyklen erhalten. Die Nachbeobachtung dauerte 30 Tage.</p> <p>In der Studie wurde Rolapitanhydrochlorid 200 mg (entsprechend Rolapitant 180 mg) an Tag 1 ein bis zwei Stunden vor der Chemotherapie verabreicht. Um die Aufrechterhaltung der Verblindung zu gewährleisten, wurde in der Kontrollgruppe Placebo appliziert. Rolapitant wird in Kombination mit anderen antiemetischen Wirkstoffen angewendet. In der Studie wurden die Patienten in den beiden Gruppen mit Granisetron und Dexamethason behandelt. Diese wurden an Tag 1 30 Minuten vor der Chemotherapie verabreicht. Die Verabreichung von Granisetron wurde an Tag 2 und 3 wiederholt.</p> <p>Eine Chemotherapie mit Taxanen ist mit einem erhöhten Potenzial für Hypersensitivitätsreaktionen verbunden. Um unerwünschte Reaktionen zu vermeiden, wurde Dexamethason entsprechend der Empfehlung der Fachinformation verabreicht.</p> <p><b>Dosisanpassung für Dexamethason bei Verabreichung von Paclitaxel</b></p> <p>Tag -1: Dexamethason 20 mg PO, 12 Stunden vor der Verabreichung von Paclitaxel</p> <p>Tag 1: Dexamethason 20 mg PO, 6 Stunden vor der Verabreichung von Paclitaxel</p> <p><b>Dosisanpassung für Dexamethason bei Verabreichung von Docetaxel</b></p> <p>Tag -1: Dexamethason 8 mg PO zweimal täglich</p> <p>Tag 1: Dexamethason 8 mg PO, 30 Minuten vor der Verabreichung der Chemotherapie und 8 mg am Abend</p> <p>Tag 2: Dexamethason 8 mg PO zweimal täglich</p> <p>Während des ersten Zyklus wurden die Patienten jeden Morgen an Tag 2 – 5 zur gleichen Zeit angerufen, um den Status des Patienten zu beurteilen und sicherzustellen, dass die Patienten jedes Erbrechen, jeden Einsatz von Notfallmedikation und jede Übelkeit im Patiententagebuch notiert haben. Der Telefonkontakt zielte auf die Vervollständigung des Patiententagebuchs ab. Diese Informationen wurden nicht vom Studienpersonal aufgenommen, sondern von den Patienten selbst im Patiententagebuch eingetragen.</p>		

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rate des vollständigen Ansprechens (definiert als kein Erbrechen und kein Einsatz von Notfallmedikation) in der verzögerten Phase des CINV von &gt; 24 bis 120 Stunden nach Beginn einer MEC</li> </ul> <p><b>Wichtige sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase des CINV (0 bis ≤ 24 Stunden nach Beginn der MEC)</li> <li>Rate des vollständigen Ansprechens während der gesamten Phase des CINV (0 bis ≤ 120 Stunden nach Beginn der MEC)</li> </ul> <p><b>Andere sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kein Erbrechen (kein Übergeben, kein Würgereiz, kein trockenes Würgen) in der akuten, der verzögerten sowie der gesamten Phase des CINV</li> <li>Keine bedeutende Übelkeit (max. VAS &lt; 25 mm) in der gesamten Phase des CINV</li> <li>Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation</li> </ul> <p><b>Tertiäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine bedeutende Übelkeit in der akuten und der verzögerten Phase des CINV</li> <li>Keine Übelkeit (max. VAS &lt; 5 mm) und vollständiger Schutz (kein Erbrechen, keine Notfallmedikation und Übelkeit max. VAS &lt; 25 mm) in der akuten, verzögerten sowie der gesamten Phase des CINV</li> <li>Kein Einfluss auf das tägliche Leben (Gesamtscore &gt; 108) mittels FLIE-Fragebogen</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Änderungen unter Punkt 3b
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es sollten etwa 1 350 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert werden, um eine Anzahl von 650 Patienten pro Gruppe zu gewährleisten. Mit dieser Patientenzahl pro Gruppe war die Studie in der Lage, eine absolute Differenz von 9 % der CR-Raten in der verzögerten Phase zwischen den Behandlungsgruppen bei einem Signifikanzniveau von <math>\alpha = 0,05</math> (2-seitig) mit 90%iger statistischer Power und mit der Annahme einer CR-Rate von 49 % in der Kontrollgruppe zu liefern. Die Annahmen der Fallzahlen basierten auf den Ergebnissen von zwei Phase-III-Studien mit Aprepitant, die mit ähnlichen Patientenpopulationen durchgeführt wurden.</p> <p>Unter Einsatz der gleichen Fallzahlen hat die Studie 91%ige statistische Power, um eine absolute Differenz von 8 % beim wichtigsten sekundären Endpunkt „Rate der CR in der akuten Phase des CINV“ mit der Annahme einer CR-Rate von 70 % in der Kontroll-Gruppe zu zeigen. Die Studie hat 90%ige statistische Power, um eine absolute Differenz von 8 % beim wichtigsten sekundären Endpunkt der CR in der gesamten</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Phase mit der Annahme einer CR-Rate von 42 % in der Kontroll-Gruppe zu zeigen.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Zwischenanalysen</b> Es wurden keine Zwischenanalysen vorgenommen.</p> <p><b>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</b> Patienten, die die Therapie vorzeitig abbrachen, wurden nicht ersetzt.</p> <p>Die Teilnahme an der Studie konnte vom Patienten selbst und/oder vom Prüfarzt aufgrund eines der folgenden Kriterien beendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegende oder lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Missachtung der Dosierung, der Bewertungen oder der sonstigen Studienanforderungen</li> <li>• Wunsch des Patienten (die Patienten hatten das Recht, die Behandlung zu jedem Zeitpunkt oder aufgrund jeglicher Begründung abzubrechen)</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Fortschreiten der Erkrankung</li> </ul> <p>Der Prüfarzt und Co-Prüfarzt hatten das Recht und die Verpflichtung, die Behandlung des Patienten zu unterbrechen, wenn sie der Meinung waren, dass ein Abbruch notwendig war, um den Patienten zu schützen oder es nicht beherrschbare Faktoren gab, die die Studienprozeduren oder die Interpretation der Studienergebnisse signifikant beeinträchtigen konnten.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Behandlungszuweisungen wurden zentral durch ein Interaktives Web-Response-System (IWRS) zum Zyklus 1 generiert.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Geschlecht stratifiziert. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Das CRO verfügte über eine unabhängige Gruppe, die nicht an der Studiendurchführung beteiligt und für die Erstellung der Randomisierung sowie die Kennzeichnung der Studienmedikation verantwortlich war. Für die anschließenden Zyklen wurden die Studiendaten der Patienten zum Studienbeginn vom IWRS angefordert, um die Studienmedikationsnummer zuzuweisen, die mit der zugewiesenen Randomisierung von Zyklus 1 übereinstimmt.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Wenn der Patient den Voraussetzungen für die Studienteilnahme entsprach, wurde ihm eine Zuweisungsnummer zugewiesen und er wurde in eine der beiden Gruppen randomisiert. Die Behandlungszuweisungen wurden zentral durch ein IWRS generiert.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) verblindet b) verblindet c) verblindet</p> <p>Die Studie ist doppelblind verlaufen. Die Placebo- und die Rolapitant-Kapseln sahen identisch aus. Die Verblindung der Studienmedikation wurde über alle Zyklen (1 – 6) aufrechterhalten. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (Prüfarzt und Gutachter) wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Der Sponsor und das CRO waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Ausnahme bildete die Gruppe, die für die Vorbereitung der Medikamente zuständig war.</p> <p>Eine Entblindung wurde gemäß Protokoll nur im Notfall oder aufgrund eines unerwünschten Ereignisses vorgenommen, wenn es notwendig war, die Studienbehandlung zu kennen, um eine geeignete Therapie einzuleiten.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Rolapitant oder Placebo wurden in Flaschen mit 4 Kapseln à 50 mg Rolapitanhydrochlorid (entsprechend 45 mg Rolapitant) bzw. der entsprechenden Menge Placebo zur Verfügung gestellt. Diese Menge entsprach der Dosierung für einen Zyklus. Die Flaschen wurden identisch beschriftet. Die Kapseln sahen identisch aus.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Mit Ausnahme des FLIE-Fragebogens wurden alle Wirksamkeitsvariablen aus dem Tagebuch abgeleitet. Alle Wirksamkeitsanalysen wurden nur für Zyklus 1 geplant. Die CINV-Phase wurde unter Verwendung von tatsächlichen Zeiten (Zeit des Ereignisses – Zeit 0) bestimmt. Die Zeit 0 wurde als die Zeit definiert, zu der die erste Chemotherapie Hesketh-Stufe <math>\geq 3</math> eingeleitet wurde.</p> <p>Fehlende Daten in den Tagebüchern wurden als Therapieversagen bei den entsprechenden Wirksamkeitsvariablen eingestuft.</p> <p>Sowohl für die Bestimmung der statistischen Signifikanz als auch für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen wurden nicht adjustierte und adjustierte p-Werte verwendet.</p> <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <p>Der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen ist mit Hilfe eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests durchgeführt worden. Wenn die Ansprechrate der Verum-Gruppe in der verzögerten Phase des CINV signifikant höher (<math>\alpha = 0,05</math>) als die Ansprechrate der Kontroll-Gruppe war, wurde das primäre Studienziel als erfüllt angesehen.</p> <p><b>Wichtige sekundäre Endpunkte</b></p> <p>Für die wichtigen sekundären Endpunkte wurde der gleiche statistische Test wie für den primären Endpunkt angewendet.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <p>Für die sekundären Endpunkte „Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten sowie der gesamten Phase“ und „Keine bedeutende Übelkeit in der gesamten Phase“ wurde</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der gleiche statistische Test wie für den primären Endpunkt angewendet.</p> <p>Für den sekundären Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen wurde unter der Verwendung des Log-Rank-Test (stratifiziert nach Geschlecht) durchgeführt.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden plangemäß für den primären Endpunkt sowie für die wichtigsten sekundären Endpunkte durchgeführt. Die Analysen wurden für die folgenden Subgruppen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (männlich/weiblich)</li> <li>• Region (NA einschließlich Puerto Rico, CSA, EU und ASA)</li> <li>• Alter (&lt; 65, ≥ 65, &lt; 75 und ≥ 75 Jahre)</li> <li>• Rasse (kaukasisch, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch/pazifische Insulaner und andere)</li> <li>• Therapie mit Anthracyclinen und Cyclophosphamid (AC-Therapie) (ja/nein)</li> </ul> <p>Es wurde ein exploratives logistisches Regressionsmodell für den primären Endpunkt sowie für die wichtigsten sekundären Endpunkte verwendet, das für die folgenden Kovariaten adjustierte wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht</li> <li>• Region</li> <li>• Alter</li> <li>• AC-Therapie</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) 1 369 Patienten Verum-Gruppe: 684 Patienten Kontroll-Gruppe: 685 Patienten</p> <p>b) <b>Zyklus 1:</b> 1 344 Patienten Verum-Gruppe: 670 Patienten Kontroll-Gruppe: 674 Patienten <b>Zyklus 2:</b> 1 103 Patienten Verum-Gruppe: 555 Patienten Kontroll-Gruppe: 548 Patienten <b>Zyklus 3:</b> 995 Patienten Verum-Gruppe: 492 Patienten Kontroll-Gruppe: 503 Patienten <b>Zyklus 4:</b> 903 Patienten Verum-Gruppe: 446 Patienten</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kontroll-Gruppe: 457 Patienten  <b>Zyklus 5:</b> 445 Patienten  Verum-Gruppe: 223 Patienten  Kontroll-Gruppe: 222 Patienten  <b>Zyklus 6:</b> 401 Patienten  Verum-Gruppe: 199 Patienten  Kontroll-Gruppe: 202 Patienten</p> <p>c) 1 344 Patienten  Verum-Gruppe: 670 Patienten  Kontroll-Gruppe: 674 Patienten  s. Abbildung 4-9</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Studienabbrüche der Verum-Gruppe vor der Behandlung (N = 14):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einwilligung zurückgezogen N = 6</li> <li>• Protokollkriterien nicht erfüllt N = 7</li> <li>• Andere Gründe N = 1</li> </ul> <p><b>Studienabbrüche der Kontroll-Gruppe vor der Behandlung (N = 11):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einwilligung zurückgezogen N = 7</li> <li>• Protokollkriterien nicht erfüllt N = 4</li> </ul> <p><b>Studienabbrüche der Verum-Gruppe vor Abschluss von Zyklus 6 (N = 499):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE N = 31</li> <li>• Chemotherapie beendet oder Änderung in der Therapie N = 235</li> <li>• Einwilligung zurückgezogen N = 93</li> <li>• Tod N = 12</li> <li>• Fortschreiten der Erkrankung N = 16</li> <li>• Missachtung der Studienanforderungen N = 53</li> <li>• Ausschluss durch Prüfarzt N = 17</li> <li>• Unbefriedigender therapeutischer Effekt N = 14</li> <li>• Im Follow-up verloren N = 9</li> <li>• Andere Gründe N = 19</li> </ul> <p><b>Studienabbrüche der Kontroll-Gruppe vor Abschluss von Zyklus 6 (N = 494):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE N = 38</li> <li>• Chemotherapie beendet oder Änderung in der Therapie N = 237</li> <li>• Einwilligung zurückgezogen N = 96</li> <li>• Tod N = 4</li> <li>• Fortschreiten der Erkrankung N = 14</li> <li>• Missachtung der Studienanforderungen N = 39</li> <li>• Ausschluss durch Prüfarzt N = 15</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unbefriedigender therapeutischer Effekt N = 30</li> <li>• Im Follow-up verloren N = 5</li> <li>• Andere Gründe N = 16</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Die Studie startete am 02.03.2012 und wurde am 22.01.2014 vom letzten Patienten beendet.</p> <p>Das Screening dauerte 30 Tage. Die Dauer der einzelnen Chemotherapiezyklen betrug 21 Tage. Die Patienten konnten bis zu 6 Chemotherapiezyklen erhalten. Die Nachbeobachtung dauerte 30 Tage.</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde entsprechend des Protokolls beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

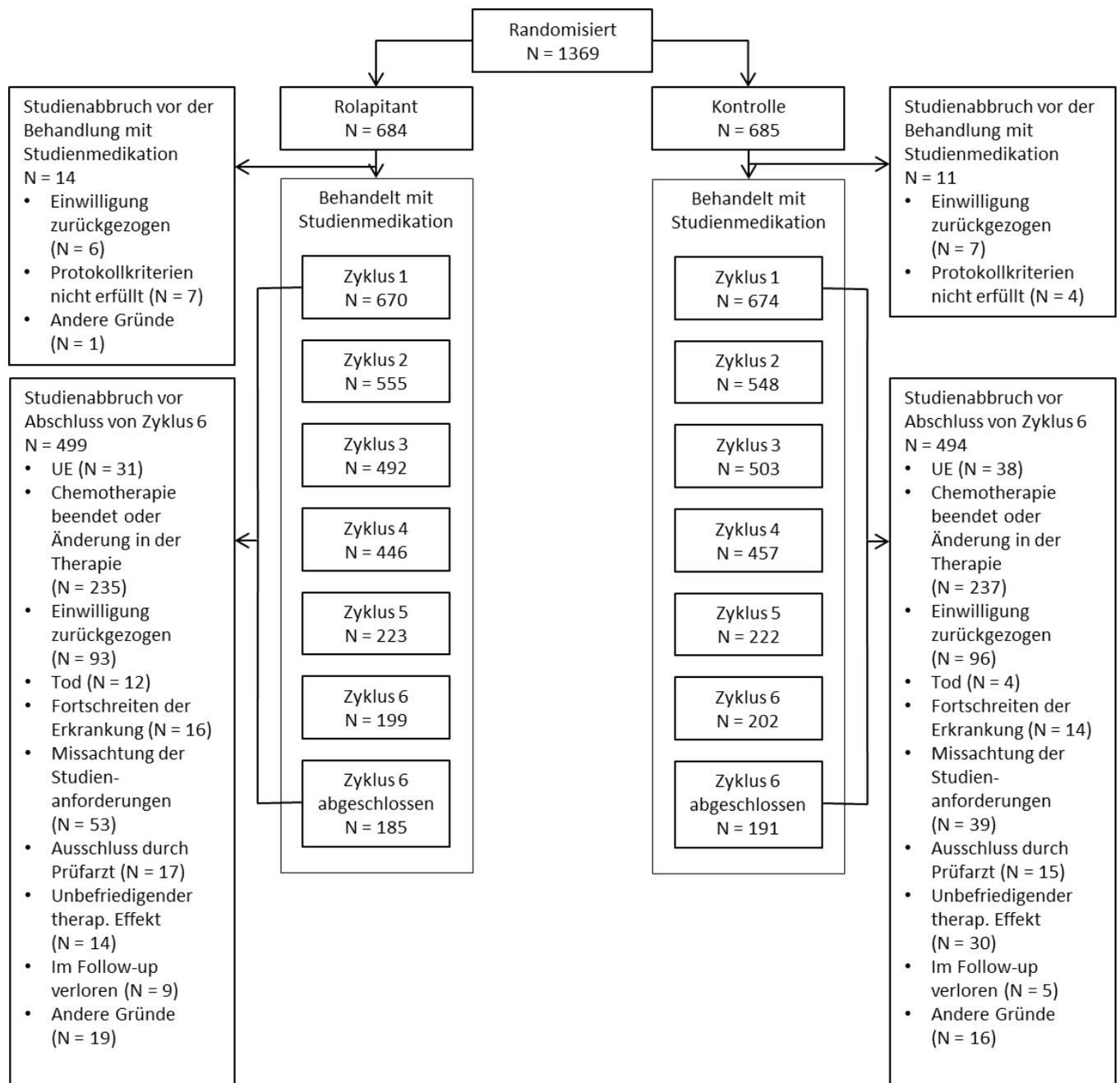


Abbildung 4-9: Flow-Chart der Studie TS-P04834

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TS-P04834

**Studie: TS-P04834****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
TESARO, Inc.; Study protocol; A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Rolapitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Subjects Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC), 2011	A
TESARO, Inc.; Study report; A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Rolapitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Subjects Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC); 2014	B
Schwartzberg 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. <i>Lancet Oncol.</i> 2015 Sep;16(9):1071-8. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00034-0.	C
Clinicaltrials.gov; Ph 3 Safety/Efficacy Study of Rolapitant for Prevention of CINV in Subjects Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy; Aufgerufen am: 20.01.2017	D
EU Clinical Trials Register; A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Rolapitant for the Prevention of Chemotherapy- Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Subject Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC); Aufgerufen am: 20.01.2017	E

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Die Studie TS-P04834 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit MEC und AC-Therapie.  
A; B; C; D; E

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Behandlungszuweisungen wurden zentral durch ein IWRS zum Zyklus 1 generiert. Die Randomisierung wurde nach Geschlecht stratifiziert. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert.  
A; B; C

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Behandlungszuweisungen wurden zentral durch ein IWRS zum Zyklus 1 generiert. Das CRO verfügte über eine unabhängige Gruppe, die nicht an der Studiendurchführung beteiligt und für die Erstellung der Randomisierung sowie die Kennzeichnung der Studienmedikation verantwortlich war. Die Flaschen wurden identisch beschriftet. Die Kapseln sahen identisch aus.  
A; B; C

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie ist doppelblind verlaufen. Die Placebo- und die Rolapitant-Kapseln sahen identisch aus. Die Verblindung der Studienmedikation wurde über allen Zyklen (1 – 6) aufrechterhalten. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (Prüfarzt und Gutachter) wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Der Sponsor und das CRO waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Ausnahme bildete die Gruppe, die für die Vorbereitung der Medikamente zuständig war.  
A; B; C; D; E

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie ist doppelblind verlaufen. Die Placebo- und die Rolapitant-Kapseln sahen identisch aus. Die Verblindung der Studienmedikation wurde über allen Zyklen (1 – 6) aufrechterhalten. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (Prüfarzt und Gutachter) wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Der Sponsor und das CRO waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Ausnahme bildete die Gruppe, die für die Vorbereitung der Medikamente zuständig war.  
A, B, C, D, E

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich aller Quellen ergab keine Hinweise auf ereignisgesteuerte Berichterstattung.  
B; C; D

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.  
A, B, C, D, E

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie TS-04834 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit MEC und AC-Therapie. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf Rolapitant in Kombination mit Granisetron und Dexamethason oder Placebo in Kombination mit Granisetron und Dexamethason randomisiert. Die Behandlungszuweisungen wurden zentral IWRS zum Zyklus 1 generiert. Die Randomisierung wurde nach Geschlecht stratifiziert. Das CRO verfügte eine unabhängige Gruppe, die nicht an der Studiendurchführung beteiligt und für die Erstellung der Randomisierung sowie die Kennzeichnung der Studienmedikation verantwortlich war. Die Studie ist doppelblind verlaufen. Die Placebo- und die Rolapitant-Kapseln sahen identisch aus. Die Verblindung der Studienmedikation wurde über alle Zyklen (1 – 6) aufrechterhalten. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (Prüfarzt und Gutachter) wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Der Sponsor und das CRO waren über die Gruppenteilung verblindet. Ausnahme bildete die Gruppe, die für die Vorbereitung der Medikamente zuständig war. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind

---

A, B, C, D, E

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (Prüfarzt und Gutachter) wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Der Sponsor und das CRO waren über die Gruppenteilung verblindet. Ausnahme bildete die Gruppe, die für die Vorbereitung der Medikamente zuständig war.

---

A; B; C; D; E

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) aufgetreten und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.

---

B; C; D

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.  
B; C; D

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.  
A; B; C; D; E

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie TS-04834 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit MEC und AC-Therapie. Die Placebo- und die Rolapitant-Kapseln sahen identisch aus. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (Prüfarzt und Gutachter) wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Der Sponsor und das CRO waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Ausnahme bildete die Gruppe, die für die Vorbereitung der Medikamente zuständig war. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

---

B; C

---

**Endpunkt: Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (Prüfarzt und Gutachter) wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Der Sponsor und das CRO waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Ausnahme bildete die Gruppe, die für die Vorbereitung der Medikamente zuständig war.

---

A; B; C; D; E

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) aufgetreten und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.  
B; C; D

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.  
B; C; D

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.  
A; B; C; D; E

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie TS-04834 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit MEC und AC-Therapie. Die Placebo- und die Rolapitant-Kapseln sahen identisch aus. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (Prüfarzt und Gutachter) wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Der Sponsor und das CRO waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Ausnahme bildete die Gruppe, die für die Vorbereitung der Medikamente zuständig war. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

B; C

---

### Endpunkt: Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (Prüfarzt und Gutachter) wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Der Sponsor und das CRO waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Ausnahme bildete die Gruppe, die für die Vorbereitung der Medikamente zuständig war.

A; B; C; D; E

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) aufgetreten und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.  
B; C; D

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.  
B; C; D

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.  
A; B; C; D; E

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie TS-04834 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit MEC und AC-Therapie. Die Placebo- und die Rolapitant-Kapseln sahen identisch aus. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (Prüfärzt und Gutachter) wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Der Sponsor und das CRO waren über die Gruppeneinteilung verblindet. Ausnahme bildete die Gruppe, die für die Vorbereitung der Medikamente zuständig war. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.  
B; C

---

**Endpunkt: Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (Prüfarzt und Gutachter) wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Der Sponsor und das CRO waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Ausnahme bildete die Gruppe, die für die Vorbereitung der Medikamente zuständig war.  
A; B; C; D; E

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) aufgetreten und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.  
B; C; D

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.  
B; C; D

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.  
A; B; C; D; E

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie TS-04834 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit MEC und AC-Therapie. Die Placebo- und die Rolapitant-Kapseln sahen identisch aus. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (Prüfarzt und Gutachter) wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Der Sponsor und das CRO waren über die

Gruppenzuteilung verblindet. Ausnahme bildete die Gruppe, die für die Vorbereitung der Medikamente zuständig war. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

B; C

---

**Endpunkt: Keine Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (Prüfarzt und Gutachter) wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Der Sponsor und das CRO waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Ausnahme bildete die Gruppe, die für die Vorbereitung der Medikamente zuständig war.

A; B; C; D; E

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) aufgetreten und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.

B; C; D

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

B; C; D

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.  
A; B; C; D; E

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie TS-04834 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit MEC und AC-Therapie. Die Placebo- und die Rolapitant-Kapseln sahen identisch aus. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (Prüfarzt und Gutachter) wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Der Sponsor und das CRO waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Ausnahme bildete die Gruppe, die für die Vorbereitung der Medikamente zuständig war. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

B; C

---

**Endpunkt: Vollständiger Schutz in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (Prüfarzt und Gutachter) wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Der Sponsor und das CRO waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Ausnahme bildete die Gruppe, die für die Vorbereitung der Medikamente zuständig war.

---

A; B; C; D; E

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) aufgetreten und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.

B; C; D

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.  
B; C; D

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.  
A; B; C; D; E

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie TS-04834 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit MEC und AC-Therapie. Die Placebo- und die Rolapitant-Kapseln sahen identisch aus. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (Prüfarzt und Gutachter) wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Der Sponsor und das CRO waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Ausnahme bildete die Gruppe, die für die Vorbereitung der Medikamente zuständig war. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

---

B; C

---

**Endpunkt: Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (Prüfarzt und Gutachter) wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Der Sponsor und das CRO waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Ausnahme bildete die Gruppe, die für die Vorbereitung der Medikamente zuständig war.

---

A; B; C; D; E

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) aufgetreten und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.  
B; C; D

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.  
B; C; D

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.  
A; B; C; D; E

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie TS-04834 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit MEC und AC-Therapie. Die Placebo- und die Rolapitant-Kapseln sahen identisch aus. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (Prüfarzt und Gutachter) wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Der Sponsor und das CRO waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Ausnahme bildete die Gruppe, die für die Vorbereitung der Medikamente zuständig war. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

B; C

---

### Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (Prüfarzt und Gutachter) wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Der Sponsor und das CRO waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Ausnahme bildete die Gruppe, die für die Vorbereitung der Medikamente zuständig war.

A; B; C; D; E

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) aufgetreten und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.  
B; C; D

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.  
B; C; D

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.  
A; B; C; D; E

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie TS-04834 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit MEC und AC-Therapie. Die Placebo- und die Rolapitant-Kapseln sahen identisch aus. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (Prüfärzt und Gutachter) wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Der Sponsor und das CRO waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Ausnahme bildete die Gruppe, die für die Vorbereitung der Medikamente zuständig war. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.  
B; C

---

**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (Prüfarzt und Gutachter) wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Der Sponsor und das CRO waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Ausnahme bildete die Gruppe, die für die Vorbereitung der Medikamente zuständig war.  
A; B; C; D; E

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) aufgetreten und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.  
B; C; D

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.  
B; C; D

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.  
A; B; C; D; E

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie TS-04834 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit MEC und AC-Therapie. Die Placebo- und die Rolapitant-Kapseln sahen identisch aus. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (Prüfarzt und Gutachter) wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Der Sponsor und das CRO waren über die

Gruppenzuteilung verblindet. Ausnahme bildete die Gruppe, die für die Vorbereitung der Medikamente zuständig war. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

B; C

---

### Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (Prüfarzt und Gutachter) wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Der Sponsor und das CRO waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Ausnahme bildete die Gruppe, die für die Vorbereitung der Medikamente zuständig war.  
A; B; C; D; E

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) aufgetreten und es gibt keine Hinweise, die dies bezweifeln lassen.  
B; C; D

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.  
B; C; D

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.  
A; B; C; D; E

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie TS-04834 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit MEC und AC-Therapie. Die Placebo- und die Rolapitant-Kapseln sahen identisch aus. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (Prüfarzt und Gutachter) wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Der Sponsor und das CRO waren über die Gruppenzuteilung verblindet. Ausnahme bildete die Gruppe, die für die Vorbereitung der Medikamente zuständig war. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

B; C

---