Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rolapitant (Varuby®)

TESARO Bio Germany GmbH

Modul 4B

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

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.05.2017

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **10**
Abkürzungsverzeichnis **32**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **35**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 36
4.2 Methodik 64
4.2.1 Fragestellung 64
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 64
4.2.3 Informationsbeschaffung 67
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 67
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 67
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 68
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 69
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 70
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 72
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 72
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 72
4.2.5.3 Meta-Analysen 81
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 83
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 84
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 85
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 88
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 88
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 90
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 91
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 94
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 115
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 116
4.3.1.3.1 Mortalität – RCT 118
4.3.1.3.2 Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase – RCT 125
4.3.1.3.3 Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase – RCT 139

4.3.1.3.4 Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase – RCT ... 157
4.3.1.3.5 Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation – RCT ... 165
4.3.1.3.6 Keine Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase – RCT ... 185
4.3.1.3.7 Vollständiger Schutz in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase – RCT ... 203
4.3.1.3.8 Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen – RCT ... 213
4.3.1.3.9 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 223
4.3.1.3.10 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT ... 286
4.3.1.3.11 Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – RCT ... 324
4.3.1.3.12 Subgruppenanalysen – RCT ... 330
4.3.1.3.12.1 Subgruppenanalysen – Einzelstudien ... 332
4.3.1.3.12.2 Subgruppenanalysen – Meta-Analyse ... 423
4.3.1.3.13 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 499
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 519
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 519
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 519
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 520
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 520
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 520
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 523
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 523
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 523
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 524
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 524
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 524
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 526
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 526
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 526
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 527
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 527
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 527
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 528
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 528
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 528
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 528
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 529
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 552
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 552

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 552
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 552
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 553
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 553
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 554
4.7 Referenzliste ... 556
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 559
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 562
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 564
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 565
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 569
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 619

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des (Zusatz-)Nutzens 38
Tabelle 4-2: Positive und negative Effekte zur Bewertung des Zusatznutzens 62
Tabelle 4-4: Übersicht der Einschlusskriterien der berücksichtigten Studien 66
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT TS-P04832 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT TS-P04833 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116
Tabelle 4-16: Operationalisierung von „Mortalität“ 119
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität“ in RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120
Tabelle 4-18: Ergebnisse für „Mortalität“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121
Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ 126
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ in RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127
Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der akuten, verzögerten und gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134

Tabelle 4-23: Operationalisierung von „Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ 139

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ in RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140

Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141

Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Kein Erbrechen in Zyklus 2 – 6“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147

Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ 157

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ in RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159

Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ 165

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ in RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Erbrechen“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180

Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Keine Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ 185

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Keine Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ in RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Keine Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Keine Übelkeit in Zyklus 2 – 6“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193

Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Vollständiger Schutz in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ 203

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Vollständiger Schutz in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ in RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 204

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Vollständiger Schutz in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 206

Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ 213

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ in TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 214

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen (einzelne Domänen)“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 218

Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ 223

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 224

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 225

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 229

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 233

Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 286

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT TS-P04832 und TS-P04833 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 287

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 288

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 292

Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ 324

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ in TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 325

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 326

Tabelle 4-58: Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 333

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mortalität“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 343

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 347

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 353

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Einsatz von Notfallmedikation in der, der verzögerten und der gesamten Phase“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 360

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 367

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 375

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 379

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Keine Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 381

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Vollständiger Schutz in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 387

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 395

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 399

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 407

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 412

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 417

Tabelle 4-73: Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien TS-P04832 und TS-P04833 ... 424

Tabelle 4-74: Zusammenfassung der Ergebnisse ... 499

Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 520

Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 521

Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 521

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 522

Tabelle 4-79: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 522

Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 524

Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 525

Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 525

Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 527

Tabelle 4-84: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des (Zusatz-)Nutzens ... 531

Tabelle 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 552

Tabelle 4-86: Liste der eingeschlossenen Studien ... 555

Tabelle 4-87 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TS-P04832 ... 570

Tabelle 4-88: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TS-P04833 ... 582

Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TS-P04834 ... 594

Tabelle 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TS-P04832 ... 620

Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TS-P04833 ... 635

Tabelle 4-92 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TS-P04834 (AC-Population)..... 650

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der Medikamentengabe in den Studien TS-P04832 und TS-P04833..... 112

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der Medikamentengabe in der Studie TS-P04834 (AC-Population) 113

Abbildung 4-4: Meta-Analyse für „Mortalität Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 123

Abbildung 4-5: Meta-Analyse für „Mortalität Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR..... 123

Abbildung 4-6: Meta-Analyse für „Mortalität Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 124

Abbildung 4-7: Meta-Analyse für „Mortalität Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR..... 124

Abbildung 4-8: Meta-Analyse für „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 130

Abbildung 4-9: Meta-Analyse für „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 131

Abbildung 4-10: Meta-Analyse für „Rate des vollständigen Ansprechens in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 131

Abbildung 4-11: Meta-Analyse für „Rate des vollständigen Ansprechens in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 132

Abbildung 4-12: Meta-Analyse für „Rate des vollständigen Ansprechens in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 132

Abbildung 4-13: Meta-Analyse für „Rate des vollständigen Ansprechens in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 133

Abbildung 4-14: Meta-Analyse für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 136

Abbildung 4-15: Meta-Analyse für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 136

Abbildung 4-16: Meta-Analyse für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 137

Abbildung 4-17: Meta-Analyse für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 137

Abbildung 4-18: Meta-Analyse für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 138

Abbildung 4-19: Meta-Analyse für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 138

Abbildung 4-20: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 143

Abbildung 4-21: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 144

Abbildung 4-22: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 144

Abbildung 4-23: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 145

Abbildung 4-24: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 145

Abbildung 4-25: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 146

Abbildung 4-26: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in Zyklus 2“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 151

Abbildung 4-27: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in Zyklus 2“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 152

Abbildung 4-28: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in Zyklus 3“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 152

Abbildung 4-29: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in Zyklus 3“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 153

Abbildung 4-30: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in Zyklus 4“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 153

Abbildung 4-31: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in Zyklus 4“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 154

Abbildung 4-32: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in Zyklus 5“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 154

Abbildung 4-33: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in Zyklus 5“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 155

Abbildung 4-34: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in Zyklus 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 155

Abbildung 4-35: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in Zyklus 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 156

Abbildung 4-36: Meta-Analyse für „Keine bedeutende Übelkeit in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 161

Abbildung 4-37: Meta-Analyse für „Keine bedeutende Übelkeit in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 162

Abbildung 4-38: Meta-Analyse für „Keine bedeutende Übelkeit in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 162

Abbildung 4-39: Meta-Analyse für „Keine bedeutende Übelkeit in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 163

Abbildung 4-40: Meta-Analyse für „Keine bedeutende Übelkeit in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 163

Abbildung 4-41: Meta-Analyse für „Keine bedeutende Übelkeit in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 164

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ in Studie TS-P04832 170

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ in Studie TS-P04833 170

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ in Studie TS-P04834 (AC-Population) ... 171

Abbildung 4-45: Meta-Analyse für „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: HR ... 172

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen“ in Studie TS-P04832 ... 176

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen“ in Studie TS-P04833 ... 177

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen“ in Studie TS-P04834 (AC-Population) ... 178

Abbildung 4-49: Meta-Analyse für „Zeit bis zum ersten Erbrechen“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: HR ... 178

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ in Studie TS-P04832 ... 183

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ in Studie TS-P04833 ... 183

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ in Studie TS-P04833 ... 184

Abbildung 4-53: Meta-Analyse für „Zeit bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: HR ... 184

Abbildung 4-54: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR ... 189

Abbildung 4-55: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR ... 190

Abbildung 4-56: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR ... 190

Abbildung 4-57: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR ... 191

Abbildung 4-58: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR ... 191

Abbildung 4-59: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR ... 192

Abbildung 4-60: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in Zyklus 2“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 197

Abbildung 4-61: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in Zyklus 2“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 198

Abbildung 4-62: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in Zyklus 3“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 198

Abbildung 4-63: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in Zyklus 3“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 199

Abbildung 4-64: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in Zyklus 4“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 199

Abbildung 4-65: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in Zyklus 4“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 200

Abbildung 4-66: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in Zyklus 5“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 200

Abbildung 4-67: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in Zyklus 5“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 201

Abbildung 4-68: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in Zyklus 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 201

Abbildung 4-69: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in Zyklus 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 202

Abbildung 4-70: Meta-Analyse für „Vollständiger Schutz in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 209

Abbildung 4-71: Meta-Analyse für „Vollständiger Schutz in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 210

Abbildung 4-72: Meta-Analyse für „Vollständiger Schutz in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 210

Abbildung 4-73: Meta-Analyse für „Vollständiger Schutz in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 211

Abbildung 4-74: Meta-Analyse für „Vollständiger Schutz in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 211

Abbildung 4-75: Meta-Analyse für „Vollständiger Schutz in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 212

Abbildung 4-76: Meta-Analyse für „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 216

Abbildung 4-77: Meta-Analyse für „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 217

Abbildung 4-78: Meta-Analyse für Domäne „Übelkeit“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 221

Abbildung 4-79: Meta-Analyse für Domäne „Übelkeit“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 221

Abbildung 4-80: Meta-Analyse für Domäne „Erbrechen“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 222

Abbildung 4-81: Meta-Analyse für Domäne „Erbrechen“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 222

Abbildung 4-82: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 227

Abbildung 4-83: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 227

Abbildung 4-84: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 228

Abbildung 4-85: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 228

Abbildung 4-86: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 231

Abbildung 4-87: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 231

Abbildung 4-88: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 232

Abbildung 4-89: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 232

Abbildung 4-90: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 245

Abbildung 4-91: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 246

Abbildung 4-92: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Herzerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 246

Abbildung 4-93: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Herzerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 247

Abbildung 4-94: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 247

Abbildung 4-95: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 248

Abbildung 4-96: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Augenerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 248

Abbildung 4-97: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Augenerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 249

Abbildung 4-98: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 249

Abbildung 4-99: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 250

Abbildung 4-100: Meta-Analyse für „UEs in der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 250

Abbildung 4-101: Meta-Analyse für „UEs in der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 251

Abbildung 4-102: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Immunsystems in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 251

Abbildung 4-103: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Immunsystems in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 252

Abbildung 4-104: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 252

Abbildung 4-105: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 253

Abbildung 4-106: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 253

Abbildung 4-107: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 254

Abbildung 4-108: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Untersuchungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 254

Abbildung 4-109: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Untersuchungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 255

Abbildung 4-110: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 255

Abbildung 4-111: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 256

Abbildung 4-112: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 256

Abbildung 4-113: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 257

Abbildung 4-114: Meta-Analyse für „UEs in der SOC gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 257

Abbildung 4-115: Meta-Analyse für „UEs in der SOC gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 258

Abbildung 4-116: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Nervensystems in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 258

Abbildung 4-117: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Nervensystems in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 259

Abbildung 4-118: Meta-Analyse für „UEs in der SOC psychiatrische Erkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 259

Abbildung 4-119: Meta-Analyse für „UEs in der SOC psychiatrische Erkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 260

Abbildung 4-120: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 260

Abbildung 4-121: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 261

Abbildung 4-122: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 261

Abbildung 4-123: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 262

Abbildung 4-124: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 262

Abbildung 4-125: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 263

Abbildung 4-126: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 263

Abbildung 4-127: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 264

Abbildung 4-128: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Gefäßerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 264

Abbildung 4-129: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Gefäßerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 265

Abbildung 4-130: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 265

Abbildung 4-131: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 266

Abbildung 4-132: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Herzerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 266

Abbildung 4-133: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Herzerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 267

Abbildung 4-134: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 267

Abbildung 4-135: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 268

Abbildung 4-136: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Augenerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 268

Abbildung 4-137: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Augenerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 269

Abbildung 4-138: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 269

Abbildung 4-139: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 270

Abbildung 4-140: Meta-Analyse für „UEs in der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 270

Abbildung 4-141: Meta-Analyse für „UEs in der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 271

Abbildung 4-142: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Immunsystems in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 271

Abbildung 4-143: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Immunsystems in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 272

Abbildung 4-144: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 272

Abbildung 4-145: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 273

Abbildung 4-146: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 273

Abbildung 4-147: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 274

Abbildung 4-148: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Untersuchungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 274

Abbildung 4-149: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Untersuchungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 275

Abbildung 4-150: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 275

Abbildung 4-151: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 276

Abbildung 4-152: Meta-Analyse für „UEs in der SOC gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 276

Abbildung 4-153: Meta-Analyse für „UEs in der SOC gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 277

Abbildung 4-154: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 277

Abbildung 4-155: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 278

Abbildung 4-156: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Nervensystems in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 278

Abbildung 4-157: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Nervensystems in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 279

Abbildung 4-158: Meta-Analyse für „UEs in der SOC psychiatrische Erkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 279

Abbildung 4-159: Meta-Analyse für „UEs in der SOC psychiatrische Erkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR..... 280

Abbildung 4-160: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 280

Abbildung 4-161: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 281

Abbildung 4-162: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 281

Abbildung 4-163: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR..... 282

Abbildung 4-164: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 282

Abbildung 4-165: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR..... 283

Abbildung 4-166: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 283

Abbildung 4-167: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 284

Abbildung 4-168: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Gefäßerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 284

Abbildung 4-169: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Gefäßerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 285

Abbildung 4-170: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 290

Abbildung 4-171: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 290

Abbildung 4-172: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 291

Abbildung 4-173: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 291

Abbildung 4-174: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 299

Abbildung 4-175: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 300

Abbildung 4-176: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Herzerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 300

Abbildung 4-177: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Herzerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 301

Abbildung 4-178: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 301

Abbildung 4-179: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 302

Abbildung 4-180: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 302

Abbildung 4-181: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 303

Abbildung 4-182: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Immunsystems in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 303

Abbildung 4-183: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Immunsystems in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 304

Abbildung 4-184: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 304

Abbildung 4-185: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 305

Abbildung 4-186: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 305

Abbildung 4-187: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 306

Abbildung 4-188: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 306

Abbildung 4-189: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 307

Abbildung 4-190: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Nervensystems in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 307

Abbildung 4-191: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Nervensystems in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 308

Abbildung 4-192: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 308

Abbildung 4-193: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 309

Abbildung 4-194: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 309

Abbildung 4-195: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 310

Abbildung 4-196: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Gefäßerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 310

Abbildung 4-197: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Gefäßerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 311

Abbildung 4-198: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 311

Abbildung 4-199: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 312

Abbildung 4-200: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Herzerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 312

Abbildung 4-201: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Herzerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 313

Abbildung 4-202: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 313

Abbildung 4-203: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 314

Abbildung 4-204: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 314

Abbildung 4-205: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 315

Abbildung 4-206: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Immunsystems in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 315

Abbildung 4-207: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Immunsystems in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 316

Abbildung 4-208: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 316

Abbildung 4-209: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 317

Abbildung 4-210: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 317

Abbildung 4-211: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 318

Abbildung 4-212: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 318

Abbildung 4-213: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 319

Abbildung 4-214: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 319

Abbildung 4-215: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 320

Abbildung 4-216: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Nervensystems in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 320

Abbildung 4-217: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Nervensystems in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 321

Abbildung 4-218: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 321

Abbildung 4-219: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 322

Abbildung 4-220: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 322

Abbildung 4-221: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 323

Abbildung 4-222: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Gefäßerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 323

Abbildung 4-223: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Gefäßerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 324

Abbildung 4-224: Meta-Analyse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 328

Abbildung 4-225: Meta-Analyse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 328

Abbildung 4-226: Meta-Analyse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 329

Abbildung 4-227: Meta-Analyse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 329

Abbildung 4-229: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 428

Abbildung 4-230: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 429

Abbildung 4-231: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Rate des vollständigen Ansprechens in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 430

Abbildung 4-232: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Rate des vollständigen Ansprechens in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 431

Abbildung 4-233: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Rate des vollständigen Ansprechens in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 432

Abbildung 4-234: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Rate des vollständigen Ansprechens in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 433

Abbildung 4-235: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Rate des vollständigen Ansprechens in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 434

Abbildung 4-236: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Rate des vollständigen Ansprechens in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 435

Abbildung 4-237: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Rate des vollständigen Ansprechens in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 436

Abbildung 4-238: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Rate des vollständigen Ansprechens in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR..... 437

Abbildung 4-239: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Kein Erbrechen in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 438

Abbildung 4-240: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Kein Erbrechen in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR..... 439

Abbildung 4-241: Meta-Analyse der Subgruppe „Region“ für „Kein Erbrechen in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 440

Abbildung 4-242: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Kein Erbrechen in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 441

Abbildung 4-243: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 442

Abbildung 4-244: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 443

Abbildung 4-245: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR..... 444

Abbildung 4-246: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 445

Abbildung 4-247: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR..... 446

Abbildung 4-248: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 447

Abbildung 4-249: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 448

Abbildung 4-250: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 449

Abbildung 4-251: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 450

Abbildung 4-252: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Keine bedeutende Übelkeit in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 451

Abbildung 4-253: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: HR 453

Abbildung 4-254: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Zeit bis zum ersten Erbrechen“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: HR 454

Abbildung 4-255: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Keine Übelkeit in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 455

Abbildung 4-256: Meta-Analyse der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ für „Keine Übelkeit in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 456

Abbildung 4-257: Meta-Analyse der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ für „Keine Übelkeit in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 457

Abbildung 4-258: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Keine Übelkeit in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 458

Abbildung 4-259: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Keine Übelkeit in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 459

Abbildung 4-260: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Keine Übelkeit in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 460

Abbildung 4-261: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Keine Übelkeit in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 461

Abbildung 4-262: Meta-Analyse der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ für „Keine Übelkeit in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 462

Abbildung 4-263: Meta-Analyse der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ für „Keine Übelkeit in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 463

Abbildung 4-264: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Keine Übelkeit in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 464

Abbildung 4-265: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Keine Übelkeit in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 465

Abbildung 4-266: Meta-Analyse der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ für „Keine Übelkeit in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 466

Abbildung 4-267: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Vollständiger Schutz in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 467

Abbildung 4-268: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Vollständiger Schutz in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 468

Abbildung 4-269: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Vollständiger Schutz in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 469

Abbildung 4-270: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Vollständiger Schutz in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 470

Abbildung 4-271: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Vollständiger Schutz in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 471

Abbildung 4-272: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Vollständiger Schutz in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 472

Abbildung 4-273: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 473

Abbildung 4-274: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 474

Abbildung 4-275: Meta-Analyse der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ für „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 475

Abbildung 4-276: Meta-Analyse der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ für „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ aus RCT TS-P04832

und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 476

Abbildung 4-277: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für „Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 477

Abbildung 4-278: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für „Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 478

Abbildung 4-279: Meta-Analyse der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ für „Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 479

Abbildung 4-280: Meta-Analyse der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ für „Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 480

Abbildung 4-281: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1 – 6)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 481

Abbildung 4-282: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1 – 6)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 482

Abbildung 4-283: Meta-Analyse der Subgruppe „Region“ für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 483

Abbildung 4-284: Meta-Analyse der Subgruppe „Region“ für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 484

Abbildung 4-285: Meta-Analyse der Subgruppe „Rasse“ für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 485

Abbildung 4-286: Meta-Analyse der Subgruppe „Rasse“ für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 486

Abbildung 4-287: Meta-Analyse der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 487

Abbildung 4-288: Meta-Analyse der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 488

Abbildung 4-289: Meta-Analyse der Subgruppe „Region“ für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1 – 6)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 489

Abbildung 4-290: Meta-Analyse der Subgruppe „Region“ für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1 – 6)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 490

Abbildung 4-291: Meta-Analyse der Subgruppe „Rasse“ für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1 – 6)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 491

Abbildung 4-292: Meta-Analyse der Subgruppe „Rasse“ für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1 – 6)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 492

Abbildung 4-293: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 493

Abbildung 4-294: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 494

Abbildung 4-295: Meta-Analyse der Subgruppe „Region“ für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1 – 6)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 495

Abbildung 4-296: Meta-Analyse der Subgruppe „Region“ für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1 – 6)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR..... 496

Abbildung 4-297: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1 – 6)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR 497

Abbildung 4-298: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1 – 6)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR 498

Abbildung 4-299: Flow-Chart der Studie TS-P04832 581

Abbildung 4-300: Flow-Chart der Studie TS-P04833 593

Abbildung 4-301: Flow-Chart der Studie TS-P04834 618

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT_3-RA	5-HT_3-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

Abkürzung	**Bedeutung**
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
SCH 720881	Schering 720881 (Metabolit von Rolapitant)
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)

Abkürzung	**Bedeutung**
VAS	visuelle Analogskala
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 4B belegt und beschreibt den medizinischen Zusatznutzen von Rolapitant bei Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie (Highly Emetogenic Chemotherapy, HEC). Daraus resultiert die folgende Fragestellung:

Ist für Rolapitant in Kombinationstherapie bei Patienten mit HEC 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 den Phase-III-Studien TS-P04832, TS-P04833 und 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 vorliegenden Modul 4B dargestellt. Im separaten 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 Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) sind multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudien zu Rolapitant. Untersucht wurden Patienten mit HEC. Die Studien ließen sich auch im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche in Studienregistern identifizieren. Als Datenquelle für die Ableitung des Zusatznutzens wurden Datenanalysen der Studien TS-P04832 und TS-P04833 sowie die *post hoc* Datenanalyse der Studie TS-P04834 (AC-Population)

herangezogen. Für die Studien TS-P04832 und TS-P04833 wurde außerdem eine Meta-Analyse durchgeführt.

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 genügten 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 entsprechen die randomisierten Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 eingeschlossenen RCTs wurden 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.

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**
Mortalität				
TS-P04832	Mortalität	Zyklus 1	3 (1,1) vs. 7 (2,7) p = 0,339 OR 0,4 [0,1; 1,6] RR 0,4 [0,1; 1,6] ARR -1,5 [-3,9; 0,8]	Siehe Meta-Analyse
		Zyklus 1 – 6	8 (3,0) vs. 13 (4,9) p = 0,374 OR 0,6 [0,2; 1,5] RR 0,6 [0,3; 1,5] ARR -1,9 [-5,2; 1,4]	Siehe Meta-Analyse
TS-P04833	Mortalität	Zyklus 1	6 (2,2) vs. 4 (1,5) p = 0,544 OR 1,5 [0,4; 5,5] RR 1,5 [0,4; 5,3] ARR 0,7 [-1,5; 3,0]	Siehe Meta-Analyse
		Zyklus 1 – 6	12 (4,4) vs. 8 (2,9) p = 0,373 OR 1,5 [0,6; 3,8] RR 1,5 [0,6; 3,6] ARR 1,5 [-1,7; 4,6]	Siehe Meta-Analyse

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**
Meta-Analyse	Mortalität	Zyklus 1	p = 0,7577 OR 0,8204 [0,2333; 2,8848] p = 0,7584 RR 0,8238 [0,2397; 2,8320]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	p = 0,9287 OR 0,9591 [0,3842; 2,3943] p = 0,9289 RR 0,9607 [0,3984; 2,3169]	Kein Zusatznutzen
TS-P04834 (AC-Population)	Mortalität	Zyklus 1	0 vs. 0 p n. b. OR n. b. RR n. b. ARR n. b.	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	3 (0,9) vs. 0 p = 0,115 OR n. b. RR n. b. ARR 0,9 [-0,1; 1,8]	Kein Zusatznutzen
Morbidität				
TS-P04832	Rate des vollständigen Ansprechens	Akute Phase	221 (83,7) vs. 262 (73,7) p = 0,005 OR 1,8 [1,2; 2,8] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 10,0 [3,1; 17,0]	Siehe Meta-Analyse

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**
		Verzögerte Phase	192 (72,7) vs. 153 (58,4) p < 0,001 OR 1,9 [1,3; 2,7] RR 1,2 [1,1; 1,4] ARR 14,3 [6,3; 22,4]	
		Gesamte Phase	185 (70,1) vs. 148 (56,5) p = 0,001 OR 1,8 [1,3; 2,6] RR 1,2 [1,1; 1,4] ARR 13,6 [5,4; 21,7]	
TS-P04833	Rate des vollständigen Ansprechens	Akute Phase	226 (83,4) vs. 217 (79,5) p = 0,233 OR 1,3 [0,8; 2,0] RR 1,1 [1,0; 1,1] ARR 3,9 [-2,6; 10,4]	Siehe Meta-Analyse
		Verzögerte Phase	190 (70,1) vs. 169 (61,9) p = 0,043 OR 1,4 [1,0; 2,1] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 8,2 [0,3; 16,1]	
		Gesamte Phase	183 (67,5) vs. 165 (60,4) p = 0,084 OR 1,4 [1,0; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,3]	

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 7,1 [-1,0; 15,1]	
Meta-Analyse	Rate des vollständigen Ansprechens	Akute Phase	p = 0,0124 OR 1,5469 [1,0988; 2,1777] p = 0,0328 RR 1,0891 [1,0070; 1,1778]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte Phase	p = 0,0003 OR 1,6510 [1,2615; 2,1608] p = 0,0003 RR 1,1857 [1,0804; 1,3013]	
		Gesamte Phase	p = 0,0015 OR 1,5629 [1,1861; 2,0594] p = 0,0020 RR 1,1751 [1,0606; 1,3020]	
TS-P04834 (AC-Population)	Rate des vollständigen Ansprechens	Akute Phase	264 (76,7) vs. 276 (76,9) p = 0,966 OR 1,0 [0,7; 1,4] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR -0,1 [-6,4; 6,1]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte Phase	230 (66,9) vs. 214 (59,6) p = 0,047 OR 1,4 [1,0; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 7,3 [1,0; 14,4]	
		Gesamte Phase	216 (62,8) vs. 197 (54,9)	

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**
			p = 0,033 OR 1,4 [1,0; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 7,9 [0,7; 15,2]	
TS-P04832	Kein Erbrechen	Akute Phase	228 (86,4) vs. 199 (76,0) p = 0,002 OR 2,0 [1,3; 3,2] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 10,4 [3,8; 17,0]	Siehe Meta-Analyse
		Verzögerte Phase	206 (78,0) vs. 162 (61,8) p < 0,001 OR 2,2 [1,5; 3,2] RR 1,3 [1,1; 1,4] ARR 16,2 [8,5; 23,9]	
		Gesamte Phase	199 (75,4) vs. 155 (59,2) p < 0,001 OR 2,1 [1,5; 3,1] RR 1,3 [1,1; 1,4] ARR 16,2 [8,3; 24,1]	
TS-P04833	Kein Erbrechen	Akute Phase	232 (85,6) vs. 223 (81,7) p = 0,208 OR 1,3 [0,8; 2,1] RR 1,0 [1,0; 1,1] ARR 3,9 [-2,3; 10,1]	Siehe Meta-Analyse

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**
		Verzögerte Phase	198 (73,1) vs. 178 (65,2) p = 0,046 OR 1,4 [1,0; 2,1] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 7,9 [0,1; 15,6]	
		Gesamte Phase	192 (70,8) vs. 175 (64,1) p = 0,091 OR 1,4 [1,0; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 6,7 [-1,1; 14,6]	
Meta-Analyse	Kein Erbrechen	Akute Phase	p = 0,0155 OR 1,6381 [1,0986; 2,4424] p = 0,0363 RR 1,0892 [1,0054; 1,1800]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte Phase	p = 0,0057 OR 1,7743 [1,1814; 2,6648] p = 0,0036 RR 1,1886 [1,0580; 1,3354]	
		Gesamte Phase	p = 0,0169 OR 1,6913 [1,0989; 2,6033] p = 0,0168 RR 1,1854 [1,0312; 1,3627]	

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**
TS-P04834 (AC-Population)	Kein Erbrechen	Akute Phase	286 (83,1) vs. 287 (79,9) p = 0,276 OR 1,2 [0,8; 1,8] RR 1,0 [1,0; 1,1] ARR 3,2 [-2,5; 8,9]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte Phase	262 (76,2) vs. 240 (66,9) p = 0,006 OR 1,6 [1,1; 2,2] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 9,3 [2,7; 15,9]	
		Gesamte Phase	251 (73,0) vs. 216 (60,2) p < 0,001 OR 1,8 [1,3; 2,5] RR 1,2 [1,1; 1,3] ARR 12,8 [5,9; 19,7]	
TS-P04832	Keine bedeutende Übelkeit	Akute Phase	228 (86,4) vs. 208 (79,4) p = 0,035 OR 1,7 [1,0; 2,6] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 7,0 [0,6; 13,4]	Siehe Meta-Analyse
		Verzögerte Phase	194 (73,5) vs. 170 (64,9) p = 0,034 OR 1,5 [1,0; 2,2] RR 1,1 [1,0; 1,3]	

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 8,6 [0,7; 16,5]	
		Gesamte Phase	189 (71,6) vs. 165 (63,0) p = 0,037 OR 1,5 [1,0; 2,1] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 8,6 [0,6; 16,6]	
TS-P04833	Keine bedeutende Übelkeit	Akute Phase	244 (90,0) vs. 234 (85,7) p = 0,119 OR 1,5 [0,9; 2,6] RR 1,1 [1,0; 1,1] ARR 4,3 [-1,1; 9,8]	Siehe Meta-Analyse
		Verzögerte Phase	202 (74,5) vs. 188 (68,9) p = 0,137 OR 1,3 [0,9; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 5,7 [-1,9; 13,2]	
		Gesamte Phase	197 (72,7) vs. 185 (67,8) p = 0,203 OR 1,3 [0,9; 1,8] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 4,9 [-2,7; 12,6]	

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**
Meta-Analyse	Keine bedeutende Übelkeit	Akute Phase	p = 0,0093 OR 1,5822 [1,1195; 2,2362] p = 0,0116 RR 1,0649 [1,0141; 1,1182]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte Phase	p = 0,0109 OR 1,4094 [1,0821; 1,8357] p = 0,0118 RR 1,1051 [1,0224; 1,1946]	
		Gesamte Phase	p = 0,0175 OR 1,3702 [1,0566; 1,7770] p = 0,0193 RR 1,1014 [1,0158; 1,1943]	
TS-P04834 (AC-Population)	Keine bedeutende Übelkeit	Akute Phase	261 (75,9) vs. 286 (79,7) p = 0,227 OR 0,8 [0,6; 1,1] RR 1,0 [0,9; 1,0] ARR -3,8 [-9,9; 2,4]	Kein Zusatznutzen
		Verzögerte Phase	229 (66,6) vs. 237 (66,0) p = 0,877 OR 1,0 [0,7; 1,4] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR 0,6 [-6,4; 7,5]	
		Gesamte Phase	219 (63,7) vs. 224 (62,4) p = 0,728	

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**
			OR 1,1 [0,8; 1,4] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR 1,3 [-5,9; 8,4]	
TS-P04832	Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	Gesamte Phase	71 (26,9) vs. 100 (38,2) p = 0,003 HR 0,631 [0,466; 0,856]	Siehe Meta-Analyse
TS-P04833	Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	Gesamte Phase	73 (26,9) vs. 100 (36,6) p = 0,017 HR 0,695 [0,514; 0,940]	Siehe Meta-Analyse
Meta-Analyse	Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	Gesamte Phase	p = 0,0002 HR 0,6624 [0,5346; 0,8208]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
TS-P04834 (AC-Population)	Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	Gesamte Phase	119 (34,6) vs. 157 (43,7) p = 0,032 HR 0,771 [0,608; 0,979]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
TS-P04832	Keine Übelkeit	Akute Phase	180 (68,2) vs. 159 (60,7) p = 0,076 OR 1,4 [1,0; 2,0] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 7,5 [-0,7; 15,7]	Siehe Meta-Analyse
		Verzögerte Phase	140 (53,0) vs. 109 (41,6) p = 0,009 OR 1,6 [1,1; 2,2] RR 1,3 [1,1; 1,5]	

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 11,4 [2,9; 19,9]	
		Gesamte Phase	131 (49,6) vs. 103 (39,3) p = 0,018 OR 1,5 [1,1; 2,2] RR 1,3 [1,0; 1,5] ARR 10,3 [1,9; 18,8]	
TS-P04833	Keine Übelkeit	Akute Phase	197 (72,7) vs. 185 (67,8) p = 0,200 OR 1,3 [0,9; 1,8] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 4,9 [-2,7; 12,6]	Siehe Meta-Analyse
		Verzögerte Phase	158 (58,3) vs. 128 (46,9) p = 0,007 OR 1,6 [1,1; 2,2] RR 1,2 [1,1; 1,5] ARR 11,4 [3,1; 19,8]	
		Gesamte Phase	149 (55,0) vs. 120 (44,0) p = 0,009 OR 1,6 [1,1; 2,2] RR 1,3 [1,1; 1,5] ARR 11,0 [2,7; 19,4]	

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**
Meta-Analyse	Keine Übelkeit	Akute Phase	p = 0,0307 OR 1,3275 [1,0267; 1,7165] p = 0,0342 RR 1,0940 [1,0067; 1,1889]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte Phase	p = 0,0002 OR 1,5844 [1,2443; 2,0174] p = 0,0002 RR 1,2570 [1,1137; 1,4188]	
		Gesamte Phase	p = 0,0005 OR 1,5391 [1,2085; 1,9602] p = 0,0005 RR 1,2558 [1,1044; 1,4280]	
TS-P04834 (AC-Population)	Keine Übelkeit	Akute Phase	189 (54,9) vs. 213 (59,3) p = 0,240 OR 0,8 [0,6; 1,1] RR 0,9 [0,8; 1,1] ARR -4,4 [-12; 2,9]	Kein Zusatznutzen
		Verzögerte Phase	131 (38,1) vs. 143 (39,8) p = 0,634 OR 0,9 [0,7; 1,3] RR 1,0 [0,8; 1,2] ARR -1,8 [-9,0; 5,5]	
		Gesamte Phase	120 (34,9) vs. 130 (36,2) p = 0,713	

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**
			OR 0,9 [0,7; 1,3] RR 1,0 [0,8; 1,2] ARR -1,3 [-8,4; 5,7]	
TS-P04832	Vollständiger Schutz	Akute Phase	212 (80,3) vs. 181 (69,1) p = 0,003 OR 1,8 [1,2; 2,8] RR 1,2 [1,1; 1,3] ARR 11,2 [3,8; 18,6]	Siehe Meta-Analyse
		Verzögerte Phase	173 (65,5) vs. 137 (52,3) p = 0,002 OR 1,7 [1,2; 2,5] RR 1,3 [1,1; 1,4] ARR 13,2 [4,9; 21,6]	
		Gesamte Phase	169 (64,0) vs. 132 (50,4) p = 0,002 OR 1,8 [1,2; 2,5] RR 1,3 [1,1; 1,5] ARR 13,6 [5,3; 22,0]	
TS-P04833	Vollständiger Schutz	Akute Phase	221 (81,5) vs. 212 (77,7) p = 0,250 OR 1,3 [0,8; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,1] ARR 3,9 [-2,9; 10,7]	Siehe Meta-Analyse
		Verzögerte Phase	177 (65,3) vs. 158 (57,9)	

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**
			p = 0,073 OR 1,4 [1,0; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 7,4 [-0,7; 15,6]	
		Gesamte Phase	170 (62,7) vs. 155 (56,8) p = 0,154 OR 1,3 [0,9; 1,8] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 6,0 [-2,3; 14,2]	
Meta-Analyse	Vollständiger Schutz	Akute Phase	p = 0,0181 OR 1,5313 [1,0754; 2,1807] p = 0,0596 RR 1,1008 [0,9961; 1,2165]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte Phase	p = 0,0006 OR 1,5397 [1,2031; 1,9705] p = 0,0012 RR 1,1844 [1,0691; 1,3133]	
		Gesamte Phase	p = 0,0100 OR 1,4959 [1,1010; 2,0325] p = 0,0173 RR 1,1810 [1,0299; 1,3543]	

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**
TS-P04834 (AC-Population)	Vollständiger Schutz	Akute Phase	235 (68,3) vs. 256 (71,3) p = 0,387 OR 0,9 [0,6; 1,2] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR -3,0 [-9,8; 3,8]	Kein Zusatznutzen
		Verzögerte Phase	196 (57,0) vs. 196 (54,6) p = 0,526 OR 1,1 [0,8; 1,5] RR 1,0 [0,9; 1,2] ARR 2,4 [-5,0; 9,7]	
		Gesamte Phase	186 (54,1) vs. 181 (50,4) p = 0,333 OR 1,2 [0,9; 1,6] RR 1,1 [0,9; 1,2] ARR 3,7 [-3,7; 11,0]	
Lebensqualität				
TS-P04832	Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen	Gesamte Phase	177 (72,8) vs. 156 (67,8) p = 0,231 OR 1,3 [0,9; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 5,0 [-3,2; 13,2]	Siehe Meta-Analyse
TS-P04833	Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen	Gesamte Phase	194 (78,2) vs. 183 (73,5) p = 0,206 OR 1,3 [0,9; 2,0]	Siehe Meta-Analyse

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 [1,0; 1,2] ARR 4,7 [-2,8; 12,2]	
Meta-Analyse	Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen	Gesamte Phase	p = 0,0867 OR 1,2834 [0,9646; 1,7074] p = 0,0877 RR 1,0683 [0,9903; 1,1526]	Kein Zusatznutzen
TS-P04834 (AC-Population)	Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen	Gesamte Phase	198 (63,1) vs. 195 (59,6) p = 0,374 OR 1,2 [0,8; 1,6] RR 1,1 [0,9; 1,2] ARR 3,4 [-4,1; 11,0]	Kein Zusatznutzen
Sicherheit				
TS-P04832	Unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	151 (57,4) vs. 167 (63,5) p = 0,181 OR 0,8 [0,5; 1,1] RR 0,9 [0,8; 1,0] ARR -6,1 [-14,4; 2,3]	Siehe Meta-Analyse
		Zyklus 1 – 6	195 (74,1) vs. 207 (78,7) p = 0,258 OR 0,8 [0,5; 1,2] RR 0,9 [0,9; 1,0] ARR -4,6 [-11,8; 2,7]	Siehe Meta-Analyse

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**
TS-P04833	Unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	178 (65,4) vs. 165 (60,2) p = 0,216 OR 1,3 [0,9; 1,8] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 5,2 [-2,9; 13,3]	Siehe Meta-Analyse
		Zyklus 1 – 6	233 (85,7) vs. 220 (80,3) p = 0,111 OR 1,5 [0,9; 2,3] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 5,4 [-0,9; 11,7]	Siehe Meta-Analyse
Meta-Analyse	Unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	p = 0,9500 OR 0,9851 [0,6162; 1,5749] p = 0,9393 RR 0,9930 [0,8292; 1,1892]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	p = 0,8597 OR 1,0579 [0,5669; 1,9739] p = 0,9265 RR 1,0058 [0,8891; 1,1379]	Kein Zusatznutzen
TS-P04834 (AC-Population)	Unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	226 (65,3) vs. 245 (67,3) p = 0,579 OR 0,9 [0,7; 1,2] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR -2,0 [-8,9; 5,0]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	289 (83,5) vs. 296 (81,3)	Kein 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**
			p = 0,490 OR 1,2 [0,8; 1,7] RR 1,0 [1,0; 1,1] ARR 2,2 [-3,4; 7,8]	
TS-P04832	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	14 (5,3) vs. 29 (11,0) p = 0,025 OR 0,5 [0,2; 0,9] RR 0,5 [0,3; 0,9] ARR -5,7 [-10,4; -1,0]	Siehe Meta-Analyse
		Zyklus 1 – 6	37 (14,1) vs. 54 (20,5) p = 0,065 OR 0,6 [0,4; 1,0] RR 0,7 [0,5; 1,0] ARR -6,5 [-12,9; -0,0]	Siehe Meta-Analyse
TS-P04833	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	34 (12,5) vs. 39 (14,2) p = 0,615 OR 0,9 [0,5; 1,4] RR 0,9 [0,6; 1,3] ARR -1,7 [-7,4; 4,0]	Siehe Meta-Analyse
		Zyklus 1 – 6	80 (29,4) vs. 65 (23,7) p = 0,146 OR 1,3 [0,9; 2,0] RR 1,2 [0,9; 1,6] ARR 5,7 [-1,7; 13,1]	Siehe Meta-Analyse

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**
Meta-Analyse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	p = 0,1756 OR 0,6501 [0,3487; 1,2123] p = 0,1923 RR 0,6791 [0,3796; 1,2151]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	p = 0,8503 OR 0,9318 [0,4475; 1,9402] p = 0,8215 RR 0,9352 [0,5227; 1,6733]	Kein Zusatznutzen
TS-P04834 (AC-Population)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	16 (4,6) vs. 17 (4,7) p = 1,000 OR 1,0 [0,5; 2,0] RR 1,0 [0,5; 1,9] ARR -0,0 [-3,1; 3,1]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	40 (11,6) vs. 38 (10,4) p = 0,719 OR 1,1 [0,7; 1,8] RR 1,1 [0,7; 1,7] ARR 1,1 [-3,5; 5,7]	Kein Zusatznutzen
TS-P04832	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Zyklus 1	8 (3,0) vs. 16 (6,1) p = 0,142 OR 0,5 [0,2; 1,2] RR 0,5 [0,2; 1,1] ARR -3,0 [-6,6; 0,5]	Siehe Meta-Analyse
		Zyklus 1 – 6	26 (9,9) vs. 31 (11,8)	Siehe Meta-Analyse

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**
			p = 0,575 OR 0,8 [0,5; 1,4] RR 0,8 [0,5; 1,4] ARR -1,9 [-7,2; 3,4]	
TS-P04833	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Zyklus 1	12 (4,4) vs. 13 (4,7) p = 1,000 OR 0,9 [0,4; 2,1] RR 0,9 [0,4; 2,0] ARR -0,3 [-3,8; 3,2]	Siehe Meta-Analyse
		Zyklus 1 – 6	35 (12,9) vs. 34 (12,4) p = 0,898 OR 1,0 [0,6; 1,7] RR 1,0 [0,7; 1,6] ARR 0,5 [-5,1; 6,0]	Siehe Meta-Analyse
Meta-Analyse	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Zyklus 1	p = 0,2414 OR 0,6843 [0,3627; 1,2908] p = 0,2433 RR 0,6968 [0,3798; 1,2784]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	p = 0,7234 OR 0,9349 [0,6442; 1,3569] p = 0,7286 RR 0,9435 [0,6793; 1,3105]	Kein 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**
TS-P04834 (AC-Population)	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Zyklus 1	2 (0,6) vs. 4 (1,1) p = 0,687 OR 0,5 [0,1; 2,9] RR 0,5 [0,1; 2,9] ARR -0,5 [-1,9; 0,8]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	11 (3,2) vs. 12 (3,3) p = 1,000 OR 1,0 [0,4; 2,2] RR 1,0 [0,4; 2,2] ARR -0,1 [-2,7; 2,5]	Kein Zusatznutzen
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid n. b. = nicht berechenbar; HR = Hazard Ratio; FLIE = Functional Living Index – Emesis				

Zusammenfassung der Ergebnisse für die Dimension „Mortalität“

Weder in der Studie TS-P04834 (AC-Population) noch in der Meta-Analyse gab es über alle Zyklen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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 ≤ 24 Stunden, von > 24 bis ≤ 120 Stunden sowie von 0 bis 120 Stunden nach Beginn einer HEC.

Meta-Analyse

Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe in der akuten Phase eine um 9 % (RR = 1,0891; 95 %-KI: 1,0070 – 1,1778; p = 0,0328), in der verzögerten Phase eine um 19 % (RR = 1,8571; 95 %-KI: 1,0804 – 1,3013; p = 0,0003) und in der gesamten Phase eine um 18 % (RR = 1,1751; 95 %-KI: 1,0606 – 1,3020; p = 0,0020) höhere Wahrscheinlichkeit, das vollständige Ansprechen zu erreichen.

TS-P04834 (AC-Population)

In der akuten Phase der Studie TS-P04834 (AC-Population) war kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen (RR = 1,0; 95 %-KI: 0,9 – 1,1; p = 0,966). In der verzögerten (RR = 1,1; 95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,047) und der gesamten Phase (RR = 1,1; 95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,033) trat ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Verum-Gruppe auf.

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).

Meta-Analyse

Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe in der akuten Phase eine um 9 % (RR = 1,0892; 95 %-KI: 1,0054 – 1,1800; p = 0,0363), in der verzögerten Phase eine um 19 % (RR = 1,1886; 95 %-KI: 1,0580 – 1,3354; p = 0,0036) und in der gesamten Phase eine um 19 % (RR = 1,1854; 95 %-KI: 1,0312 – 1,3627; p = 0,0168) niedrigere Wahrscheinlichkeit zu erbrechen.

TS-P04834 (AC-Population)

In der akuten Phase war kein statistisch signifikanter Unterschied zu verzeichnen (RR = 1,0; 95 %-KI: 1,0 – 1,1; p = 0,276). In der verzögerten (RR = 1,1; 95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,006) und der gesamten Phase (RR = 1,2; 95 %-KI: 1,1 – 1,3; p < 0,001) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe.

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 ≥ 5 mm und < 25 mm befindet.

Meta-Analyse

Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe in der akuten Phase eine um 6 % (RR = 1,0649; 95 %-KI: 1,0141 – 1,1182; p = 0,0116), in der verzögerten Phase eine um 11 % (RR = 1,1051; 95 %-KI: 1,0224 – 1,1946; p = 0,0118) und in der gesamten Phase eine um 10 % (RR = 1,1014; 95 %-KI: 1,0158 – 1,1943; p = 0,0193) höhere Wahrscheinlichkeit, keine bedeutende Übelkeit zu erfahren.

TS-P04834 (AC-Population)

In keiner der Phasen gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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.

Meta-Analyse

Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 34 % höhere Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 120 Stunden nach Chemotherapiebeginn weder zu erbrechen noch die Verabreichung von Notfallmedikation zu benötigen (HR = 0,6624; 95 %-KI: 0,5346 – 0,8208; p = 0,0002).

TS-P04834 (AC-Population)

Innerhalb von 120 Stunden nach Chemotherapiebeginn gab es statistisch signifikant mehr Patienten in der Verum-Gruppe, die weder Erbrechen noch die Verabreichung von Notfallmedikation erfuhren (HR = 0,771; 95 %-KI: 0,608 – 0,979; p = 0,032).

Keine Übelkeit

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

Meta-Analyse

Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe in der akuten Phase eine um 9 % (RR = 1,0940; 95 %-KI: 1,0067 – 1,1889; p = 0,0342), in der verzögerten Phase eine um 26 % (RR = 1,2570; 95 %-KI: 1,1137 – 1,4188; p = 0,0002) und in der gesamten Phase eine um 26 % (RR = 1,2558; 95 %-KI: 1,1044 – 1,4280; p = 0,0005) niedrigere Wahrscheinlichkeit, Übelkeit zu erfahren.

TS-P04834 (AC-Population)

In keiner der Phasen war ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen.

Vollständiger Schutz

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

Meta-Analyse

Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe in der akuten Phase eine um 10 % (RR = 1,1008; 95 %-KI: 0,9961 – 1,2165; p = 0,0596), in der verzögerten Phase eine um 18 % (RR = 1,1844; 95 %-KI: 1,0691 – 1,3133; p = 0,0012) und in der gesamten Phase eine um 18 % (RR = 1,1810; 95 %-KI: 1,0299 – 1,3543; p = 0,0173) höhere Wahrscheinlichkeit, einen vollständigen Schutz zu erfahren.

TS-P04834 (AC-Population)

In keiner der Phasen waren statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu verzeichnen.

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.

Meta-Analyse

Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 7 % niedrigere Wahrscheinlichkeit, einen Einfluss auf das tägliche Leben zu erfahren (RR = 1,0683; 95 %-KI: 0,9903 – 1,1526; p = 0,0877).

TS-P04834 (AC-Population)

Auf Studienebene gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassung der Ergebnisse für die Dimension „Sicherheit“

Unerwünschte Ereignisse

Weder in den Studien noch in der Meta-Analyse gab es über alle Zyklen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Meta-Analyse sowie in der Studie TS-P04834 (AC-Population) waren keine statistisch signifikanten Unterschiede festzustellen.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschte Ereignissen

Weder in den Studien noch in der Meta-Analyse gab es über alle Zyklen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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**
Meta-Analyse	
Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Rate des vollständigen Ansprechens)	

Positive Effekte	**Negative Effekte**
Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Kein Erbrechen)	
Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Keine bedeutende Übelkeit)	
Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation)	
Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Keine Übelkeit)	
Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Vollständiger Schutz)	
Studie TS-P04834 (AC-Population)	
Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Rate des vollständigen Ansprechens)	
Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Kein Erbrechen)	
Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation)	
AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid	

Zusammenfassend lässt sich ein Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Rolapitant für erwachsene Patienten mit verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie auf Cisplatin-Basis (Meta-Analyse) ableiten. Zudem lässt sich ein Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Rolapitant für erwachsene Patienten mit verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie in Form einer AC-Chemotherapie (AC-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 HEC 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 4B wird die Patientenpopulation für das Anwendungsgebiet B von Rolapitant erörtert. Diese lautet gemäß Zulassung: erwachsene Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische Chemotherapie (HEC) 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 ≤ 24 Stunden nach Beginn der HEC), der verzögerten (> 24 bis 120 Stunden nach Beginn der HEC) und der gesamten (0 bis ≤ 120 Stunden nach Beginn der HEC) 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

	Einschlusskriterien	**Details**
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten (> 18 Jahre), die eine HEC für jegliche Form von Neoplasien erhalten sollen
E2	Intervention	Rolapitant in Kombination mit einem 5-HT_3-Rezeptorantagonisten und Dexamethason
E3	Vergleichstherapie	Dreifach-Kombinationstherapie: • NK-1-Rezeptorantagonist in Kombination mit einem 5-HT_3-Rezeptorantagonisten und Dexamethason NK-1-Rezeptorantagonist: • Aprepitant, Fosaprepitant 5-HT_3-Rezeptorantagonist:

	Einschlusskriterien	Details
		• Granisetron, Ondansetron, Palonosetron, Tropisetron
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Publizierte oder nicht publizierte RCTs
E5	Studientyp	Nur Vollpublikationen oder Studienberichte, keine Posterpräsentationen oder Konferenzabstrakte in deutscher oder englischer Sprache
E6	Studiendauer	Erwachsene Patienten (> 18 Jahre), die eine MEC für jegliche Form von Krebs erhalten sollen
E = Einschlusskriterien; HEC = Highly Emetogenic Chemotherapy (hoch 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 (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, 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 0 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, 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 0 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 Rechercheschritte. 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):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– 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)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] 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 wurden die Studien TS-P04832, TS-P04833 sowie die AC-Population der Studie TS-P04834 identifiziert und als relevant für die Bewertung eingeschlossen. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien 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

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] 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.
[3] 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 Studien TS-P04832, TS-P04833 sowie TS-P04834 (AC-Population)

Einschlusskriterien

1. Alter ab 18 Jahre, jeglichen Geschlechts und jeglicher Rasse

2. In die Studien TS-P04832 und TS-P04833 wurden Patienten eingeschlossen, die bisher noch nie mit Cisplatin behandelt wurden und den ersten Zyklus einer Cisplatin-basierten Chemotherapie (≥ 60 mg/m^2) erhalten sollten. In die Studie TS-P04834 wurden Patienten eingeschlossen, die naiv gegenüber MEC oder HEC waren und den ersten Zyklus einer MEC erhalten sollten, die einen oder mehrere der folgenden Wirkstoffe enthält: Cyclophosphamid i. v. (< 1 500 mg/m^2), Doxorubicin, Epirubicin, Carboplatin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Daunorubicin, Cytarabin i. v. (> 1 g/m^2). Die Dauer jedes Chemotherapiezyklus in Studie TS-P04834 durfte nicht weniger als zwei Wochen betragen.

3. Karnofsky-Index ≥ 60

4. Vorhergesagte Lebenserwartung ≥ 4 Monate

5. Adäquate Funktion von Knochenmark, Nieren und Leber, folgendermaßen nachgewiesen:

    a) Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1 500/mm^3

    b) Thrombozytenzahl ≥ 100 000/mm^3

    c) Aspartat-Aminotransferase (AST) ≤ 2,5 x oberer Normwert (Upper Limit of Normal, ULN). Bei Patienten mit bekannten Lebermetastasen: ≤ 5 x ULN

d) Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤ 2,5 x ULN. Bei Patienten mit bekannten Lebermetastasen: ≤ 5 x ULN

e) Bilirubin ≤ 1,5 x ULN, außer für Patienten mit Morbus Meulengracht

f) Kreatinin ≤ 1,5 x 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 Intrauterinpessar, 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 (Studie TS-P04834), Cisplatin (Studien TS-P04832 und TS-P04833), Granisetron oder Dexamethason einschließlich, aber nicht begrenzt auf, Vorgeschichte von Hypersensitivität auf die Arzneimittel oder ihre Hilfsstoffe, schwerer Niereninsuffizienz, schwerer Knochenmarksuppression 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. Für die Studien TS-P04832 und TS-P04833: Vorangegangene Behandlung mit Cisplatin oder geplante Behandlung mit Cisplatin für nur einen Zyklus

5. Behandlung mit einer der folgenden Medikationen innerhalb der letzten 48 Stunden vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation:

   a) 5-HT_3-Rezeptorantagonisten (5-HT_3-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).

6. Patienten sollen geplant andere chemotherapeutische Wirkstoffe mit Emetogenitätslevel 3 oder höher (Hesketh-Skala) in der Studie TS-P04834 (AC-Population) oder mit Emetogenitätslevel 4 oder höher in den Studien TS-P04832 und TS-P04833 von Tag 2 bis Tag 6, mit Ausnahme von Tag 1 einnehmen. Es gab keine Einschränkung für Tag 1.

7. Patienten sollen geplant Strahlentherapie an Abdomen oder Becken von Tag 5 bis Tag 6 erhalten.

8. 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.

9. Symptomatische primäre oder metastasierende Erkrankung des Zentralnervensystems.

10. Anhaltendes Erbrechen, Würgereiz oder klinisch bedeutende Übelkeit jeglicher Ätiologie oder Vorgeschichte von antizipatorischer Übelkeit und Erbrechen.

11. Erbrechen und/oder trockenes Würgen/Würgereiz innerhalb von 24 Stunden vor dem Start von HEC an Tag 1 in Zyklus 1.

12. Einnahme von anderen Prüfmedikationen innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung.

13. 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 dazugehörender 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 Modul 4B dargestellt.

Für die Wirksamkeitsanalysen wurde eine modified Intention-to-treat (mITT)-Population verwendet. Die mITT-Population wurde definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Folgende Kriterien wurden verwenden, 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-Population der Studie TS-P04832 umfasste 264 Patienten in der Verum-Gruppe und 262 Patienten in der Kontroll-Gruppe. Die mITT- Population der Studie TS-P04833 bestand aus 271 Patienten in der Verum-Gruppe und 273 Patienten in der Kontroll-Gruppe. Die mITT-Population der Studie TS-P04834 (AC-Population) schloss 344 Patienten in der Verum-Gruppe und 359 Patienten in der Kontroll-Gruppe ein.

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-Population der Studie TS-P04832 bestand aus 263 Patienten in der Verum-Gruppe und 263 Patienten in der Kontroll-Gruppe. Die Safety-Population der Studie TS-P04833 enthielt aus 272 Patienten in der Verum-Gruppe und 274 Patienten in der Kontroll-Gruppe. Die Safety-Population der Studie TS-P04834 (AC-Population) umfasste 346 Patienten in der Verum-Gruppe und 364 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 ≤ 24 Stunden nach Beginn der HEC), der verzögerten (> 24 bis 120 Stunden nach Beginn der HEC) und der gesamten (0 bis ≤ 120 Stunden nach Beginn der HEC) 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 HEC bis Tag 6 (5 Tage oder etwa 120 Stunden nach der Initiation der HEC) 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 ≥ 5 mm bis < 25 mm. Bedeutende Übelkeit entspricht demnach Werten von ≥ 25 mm.

Vollständiges Ansprechen

Ein „vollständiges Ansprechen“ liegt vor, wenn bei einem Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums (0 bis ≤ 24 Stunden, > 24 bis ≤ 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 HEC 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 HEC) 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 Studien 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 HEC) auftrat. Alle Episoden von Übelkeit und Erbrechen, die nach Tag 6 (≥ 120 Stunden nach der Verabreichung von HEC) 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[4] 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

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

kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] 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 0) 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.

Die der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studien TS-P04832 und TS-P04833 sind aufgrund eines identischen Studiendesigns sowie identischer Einschlusskriterien vergleichbar und damit für die Durchführung einer Meta-Analyse geeignet.

Die Meta-Analyse basiert auf aggregierten Daten der Studien TS-P04832 und TS-P04833. Die Berechnungen wurden mit der Software R (Version 3.3.1) [8] sowie mit Hilfe des R-Paketes *meta* [9] durchgeführt.

Für die Analyse werden Modelle mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird verwendet. Zur Beschreibung der Sensitivität der Ergebnisse in Bezug auf diese Festlegung werden zusätzlich die Ergebnisse für Modelle mit fixen Effekten in den Forest-Plots angegeben.

Für binäre Variablen/Endpunkte wird der Befehl *metabin* (Mantel-Haenszel Methode) verwendet. Die Meta-Analysen werden sowohl für das Odds Ratio als auch für das relative Risiko durchgeführt.

Für kontinuierliche Variablen (time to first event) wird der Befehl *metagen* (Inverse Varianz Methode) verwendet. Die Meta-Analysen basieren dabei auf dem Hazard Ratio.

Die Darstellung der Analysen erfolgt in Form von Forest-Plots. Die Beurteilung der Heterogenität orientiert sich an der in den Allgemeinen Methoden 4.2 des IQWiG angegebenen Grenze von 0,2 für den p-Wert des Heterogenitätstests [4]. Zusätzlich werden

[5] *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.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

zur Quantifizierung der Heterogenität das I^2-Maß sowie das τ^2-Maß (d. h. die geschätzte Varianz zwischen den Effekten der Studien) herangezogen.

Für die Erstellung der Meta-Analyse wurden die ITT-Population der Studien TS-P04832 und TS-P04833 verwendet.

Die Studie TS-P04834 (AC-Population) weicht hinsichtlich der Einschlusskriterien entscheidend von den beiden anderen Studien ab: insbesondere im Hinblick auf die Naivität gegenüber Chemotherapie (Studien TS-P04832 und TS-P04833: Therapienaivität gegenüber Cisplatin; Studie TS-P04834: Therapienaivität gegenüber HEC und MEC) sowie der zu erhaltenden Chemotherapie (Studien TS-P04832 und TS-P04833: Cisplatin $\geq$ 60 mg/m^2; Studie TS-P04834 (AC-Population): eine Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid i. v. (< 1 500 mg/m^2)). Diese Abweichungen führten zum Entschluss die Studie TS-P04834 (AC-Population) nicht in die Meta-Analyse einzubeziehen.

Für die Subgruppenanalysen werden Interaktionstests auf Meta-Analyse-Ebene durchgeführt, wobei die Ergebnisse in Anlehnung an die IQWiG-Methoden als Hinweis ($p < 0,2$) bzw. Beleg ($p < 0,05$) für unterschiedliche Effekte in den Subgruppen bewertet werden [4].

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.

Sensitivitätsanalysen auf Einzelstudienebene

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.

Sensitivitätsanalysen im Rahmen von Meta-Analysen

In der vorliegenden Nutzbewertung werden Sensitivitätsanalysen auch basierend auf der metaanalytischen Methodik durchgeführt. Die Robustheit wird hierbei mittels eines Modells mit festen Effekten anstelle eines Modells mit zufälligen Effekten geprüft.

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 (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*)
- Chemotherapie-naiv (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 respektive Teilpopulationen zu klein wären um wissenschaftlich relevante Aussagen treffen zu können.

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 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[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von

[7] *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.*

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“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], 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[11].

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 zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende 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.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

---

[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *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.*

- *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 Chemotherapie-zyklen 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 Chemotherapie-zyklen 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 Chemotherapie-zyklen 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 Chemotherapie-zyklen 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	Begleitmedikation in nicht zulassungskonformer Dosierung

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 0.

[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[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
TS-P04832	clinicaltrials.gov NCT01499849 [10] EUCTR 2010-022742-25 [11] ICTRP NCT01499849 [12]	ja	ja	abgeschlossen
TS-P04833	clinicaltrials.gov NCT01500213 [13] EUCTR 2010-022743-37 [14] ICTRP NCT01500213 [15]	ja	ja	abgeschlossen
TS-P04834	clinicaltrials.gov NCT01500226 [16] EUCTR 2010-022746-24 [17] ICTRP NCT01500226 [18]	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[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
TS-P04832	ja	ja	nein	ja [19]	**ja** [10-12]	ja [20]
TS-P04833	ja	ja	nein	ja [21]	**ja** [13-15]	ja [20]
TS-P04834	ja	ja	nein	ja [22]	**ja** [16-18]	ja [23]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) 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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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-P04832	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, aktiv-kontrolliert, Phase III	• Erwachsene ≥ 18 Jahre • Patient wurde bisher noch nie mit Cisplatin behandelt und soll den ersten Zyklus einer Cisplatin-basierten Chemotherapie (≥ 60 mg/m^2) erhalten • Karnofsky-Index ≥ 60 • Lebenserwartung ≥ 4 Monate	Rolapitant + Granisetron + Dexamethason (n = 266) Placebo + Granisetron + Dexamethason (n = 266)	Screening: 30 Tage Die Dauer der einzelnen Chemotherapie-zyklen betrug 21 bis 22 Tage. Nachbeobachtung: 30 Tage	76 Studienzentren in Europa, Asien/Südafrika, Nordamerika, Zentral- und Südamerika 06.03.2012 – 03.04.2014	**Primärer Endpunkt** • Rate des vollständigen Ansprechens in der verzögerten Phase **Wichtige sekundäre Endpunkte** • Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase • Rate des vollständigen Ansprechens in der gesamten Phase **Sekundäre Endpunkte** • Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase • Keine bedeutende Übelkeit in der gesamten Phase • Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz

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**
						von Notfallmedikation **Tertiäre Endpunkte** • 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
TS-P04833	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, aktiv-kontrolliert, Phase III	• Erwachsene ≥ 18 Jahre • Patient wurde bisher noch nie mit Cisplatin behandelt und soll den ersten Zyklus einer Cisplatin-	Rolapitant + Granisetron + Dexamethason (n = 278) Placebo + Granisetron + Dexamethason	Screening: 30 Tage Die Dauer der einzelnen Chemotherapie-zyklen betrug 21 bis 22 Tage für die Rolapitant-Gruppe und 21 bis 23 Tage	79 Studienzentren in Europa, Asien/Südafrika, Nordamerika, Zentral- und Südamerika 20.02.2012 –	**Primärer Endpunkt** • Rate des vollständigen Ansprechens in der verzögerten Phase **Wichtige sekundäre Endpunkte**

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**
		basierten Chemotherapie (≥ 60 mg/m²) erhalten • Karnofsky-Index ≥ 60 • Lebenserwartung ≥ 4 Monate	(n = 277)	für die Kontroll-Gruppe. Nachbeobachtung: 30 Tage	24.01.2014	• Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase • Rate des vollständigen Ansprechens in der gesamten Phase **Sekundäre Endpunkte** • Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase • Keine bedeutende Übelkeit in der gesamten Phase • Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation **Tertiäre Endpunkte** • Keine bedeutende Übelkeit in der akuten und der verzögerten Phase • Keine Übelkeit in der akuten, der

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**
						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
TS-P04834 (AC-Population)	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, aktiv-kontrolliert, Phase III	• Erwachsene ≥ 18 Jahre • 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	Rolapitant + Granisetron + Dexamethason (n = 684) Placebo + Granisetron + Dexamethason (n = 685)	Screening: 30 Tage Die Dauer der einzelnen Chemotherapie-zyklen betrug 21 Tage. Nachbeobachtung: 30 Tage	170 Studienzentren in Europa, Asien/Südafrika, Nordamerika, Zentral- und Südamerika 02.03.2012 – 22.01.2014	**Primärer Endpunkt** • Rate des vollständigen Ansprechens in der verzögerten Phase **Wichtige sekundäre Endpunkte** • Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase • Rate des vollständigen Ansprechens in der gesamten Phase **Sekundäre**

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**
		i. v. (< 1 500 mg/m^2), Doxorubicin, Epirubicin, Carboplatin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Daunorubicin, Cytarabin i. v. (> 1 g/m^2) • Karnofsky-Index ≥ 60 • Lebenserwartung ≥ 4 Monate				**Endpunkte** • Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase • Keine bedeutende Übelkeit in der gesamten Phase • Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation **Tertiäre Endpunkte** • 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

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**
						• Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen
RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl an eingeschlossenen Patienten; FLIE = Functional Living Index – Emesis; MEC = moderat emetogene Chemotherapie; HEC = hoch emetogene Chemotherapie						

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

Studie	**Rolapitant** **+** **Granisetron** **+** **Dexamethason**	**Placebo** **+** **Granisetron** **+** **Dexamethason**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
TS-P04832	**Tag 1** Rolapitanthydrochlorid 200 mg (entsprechend Rolapitant 180 mg) p. o. + Granisetron 10 µg/kg i. v. + Dexamethason 20 mg p. o. **Tag 2 – 4** Dexamethason 16 mg p. o.	**Tag 1** Placebo p. o. + Granisetron 10 µg/kg i. v. + Dexamethason 20 mg p. o. **Tag 2 – 4** Dexamethason 16 mg p. o.	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. Die Verabreichung von Dexamethason wurde an Tag 2, 3 und 4 wiederholt.
TS-P04833	**Tag 1** Rolapitanthydrochlorid 200 mg (entsprechend Rolapitant 180 mg) p. o. + Granisetron 10 µg/kg i. v. + Dexamethason 20 mg p. o. **Tag 2 – 4** Dexamethason 16 mg p. o.	**Tag 1** Placebo p. o. + Granisetron 10 µg/kg i. v. + Dexamethason 20 mg p. o. **Tag 2 – 4** Dexamethason 16 mg p. o.	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. Die Verabreichung von Dexamethason wurde an Tag 2, 3 und 4 wiederholt.
TS-P04834 (AC-Population)	**Tag 1** Rolapitanthydrochlorid 200 mg (entsprechend Rolapitant 180 mg) p. o. + Granisetron 2 mg. + Dexamethason 20 mg p. o. **Tag 2 und 3** Granisetron 2 mg	**Tag 1** Placebo p. o. + Granisetron 2 mg + Dexamethason 20 mg p. o. **Tag 2 und 3** Granisetron 2 mg	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. Die Verabreichung von Granisetron wurde an Tag 2 und 3 wiederholt.
AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid			

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT TS-P04832 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**TS-P04832**	
Gruppe	**Aktiv-Kontrolle + Rolapitant (N = 264)**	**Aktiv-Kontrolle + Placebo (N = 262)**
Demographie		
Alter Jahre		
N	264	262
MW (SD)	57,0 (10,08)	57,7 (11,15)
Median	58,0	58,0
Min; Max	27; 86	20; 90
Alter, n (%)		
N	264	262
< 45	33 (12,5)	27 (10,3)
≥ 45 bis > 65	166 (62,9)	166 (63,4)
≥ 65 bis > 75	60 (22,7)	56 (21,4)
≥ 75	5 (1,9)	13 (5,0)
Geschlecht, n (%)		
N	264	262
Frauen	110 (41,7)	112 (42,7)
Männer	154 (58,3)	150 (57,3)
Ethnizität, n (%)		
N	264	262
Hispanisch oder Latino	33 (12,5)	34 (13,0)
Nicht hispanisch oder Latino	231 (87,5)	228 (87,0)
Rasse, n (%)		
N	264	262
Kaukasisch	178 (67,4)	179 (68,3)
Schwarzafrikaner oder Afro-Amerikaner	2 (0,8)	3 (1,1)
Indigene Völker (USA)	2 (0,8)	0
Eingeborene Hawaiianer oder pazifische Insulaner	0	0
Asiatisch	61 (23,1)	56 (21,4)
Andere	21 (8,0)	24 (9,2)

Studie	**TS-P04832**	
Gruppe	**Aktiv-Kontrolle + Rolapitant (N = 264)**	**Aktiv-Kontrolle + Placebo (N = 262)**
Gewicht (kg)		
N	264	262
MW (SD)	68,88 (15,502)	69,85 (18,776)
Median	66,70	67,00
Gewicht (kg), n (%)		
N	264	262
< 60 kg	80 (30,3)	80 (30,5)
≥ 60 bis < 90 kg	160 (60,6)	148 (56,5)
≥ 90 kg	24 (9,1)	34 (13,0)
Körperoberfläche (m^2)		
N	264	262
MW (SD)	1,77 (0,224)	1,78 (0,259)
Median	1,75	1,76
Alkoholkonsum (Getränke/Woche), n (%)		
N	262	261
0	225 (85,9)	197 (75,5)
> 0 bis ≤ 5	26 (9,9)	35 (13,4)
> 5 bis ≤ 10	5 (1,9)	15 (5,7)
> 10	6 (2,3)	14 (5,4)
Region, n (%)		
N	264	262
Nordamerika	42 (15,9)	45 (17,2)
Zentral- und Südamerika	28 (10,6)	28 (10,7)
Europa	133 (50,4)	134 (51,1)
Osteuropa	82 (31,1)	85 (32,4)
Zentraleuropa	5 (1,9)	8 (3,1)
Westeuropa	46 (17,4)	41 (15,6)
Asien/Südafrika	61 (23,1)	55 (21,0)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Vorgeschichte einer Krebserkrankung, n (%)		
N	264	262
Anus	0	1 (0,4)
Brust	7 (2,7)	9 (3,4)
Zervix	7 (2,7)	6 (2,3)
Kolon/Rektum	1 (0,4)	0
Ösophagus	6 (2,3)	8 (3,1)

Studie	**TS-P04832**	
Gruppe	**Aktiv-Kontrolle + Rolapitant (N = 264)**	**Aktiv-Kontrolle + Placebo (N = 262)**
Kopf und Hals	52 (19,7)	55 (21,0)
Niere	4 (1,5)	4 (1,5)
Leber	3 (1,1)	5 (1,9)
Lunge	106 (40,2)	98 (37,4)
Ovarium	23 (8,7)	25 (9,5)
Pankreas	2 (0,8)	0
Prostata	0	0
Haut (malignes Melanom)	1 (0,4)	3 (1,1)
Magen	11 (4,2)	9 (3,4)
Gebärmutter	9 (3,4)	11 (4,2)
Andere	32 (12,1)	28 (10,7)
Begleitende emetogene Chemotherapie, n (%)		
N	264	262
Ja	46 (17,4)	48 (18,3)
Nein	218 (82,6)	214 (81,7)

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: [19]

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT TS-P04833 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**TS-P04833**	
Gruppe	**Aktiv-Kontrolle + Rolapitant (N = 271)**	**Aktiv-Kontrolle + Placebo (N = 273)**
Demographie		
Alter Jahre		
N	271	273
MW (SD)	58,5 (10,05)	58,5 (9,25)
Median	59,0	59,0
Min; Max	21; 80	18; 83
Alter, n (%)		
N	271	273
< 45	23 (8,5)	18 (6,6)
≥ 45 bis > 65	175 (64,6)	182 (66,7)
≥ 65 bis > 75	62 (22,9)	66 (24,2)
≥ 75	11 (4,1)	7 (2,6)
Geschlecht, n (%)		
N	271	273
Frauen	88 (32,5)	87 (31,9)
Männer	183 (67,5)	186 (68,1)
Ethnizität, n (%)		
N	271	273
Hispanisch oder Latino	36 (13,3)	38 (13,9)
Nicht hispanisch oder Latino	235 (86,7)	235 (86,1)
Rasse, n (%)		
N	271	273
Kaukasisch	226 (83,4)	212 (77,7)
Schwarzafrikaner oder Afro-Amerikaner	2 (0,7)	3 (1,1)
Indigene Völker (USA)	2 (0,7)	8 (2,9)
Eingeborene Hawaiianer oder pazifische Insulaner	0	0
Asiatisch	34 (12,5)	41 (15,0)
Andere	7 (2,6)	9 (3,3)
Gewicht (kg)		
N	271	273
MW (SD)	70,38 (15,898)	70,83 (14,650)
Median	69,00	70,00

Studie	**TS-P04833**	
Gruppe	**Aktiv-Kontrolle + Rolapitant (N = 271)**	**Aktiv-Kontrolle + Placebo (N = 273)**
Gewicht (kg), n (%)		
N	271	273
< 60 kg	63 (23,2)	64 (23,4)
≥ 60 bis < 90 kg	176 (64,9)	173 (63,4)
≥ 90 kg	32 (11,8)	36 (13,2)
Körperoberfläche (m^2)		
N	271	273
MW (SD)	1,80 (0,227)	1,81 (0,211)
Median	1,80	1,79
Alkoholkonsum (Getränke/Woche), n (%)		
N	268	272
0	209 (78,0)	217 (79,8)
> 0 bis ≤ 5	33 (12,3)	34 (12,5)
> 5 bis ≤ 10	7 (2,6)	8 (2,9)
> 10	19 (7,1)	13 (4,8)
Region, n (%)		
N	271	273
Nordamerika	17 (6,3)	19 (7,0)
Zentral- und Südamerika	37 (13,7)	43 (15,8)
Europa	173 (63,8)	165 (60,4)
Osteuropa	37 (13,7)	44 (16,1)
Zentraleuropa	69 (25,5)	74 (27,1)
Westeuropa	67 (24,7)	47 (17,2)
Asien/Südafrika	44 (16,2)	46 (16,8)

Studie	**TS-P04833**	
Gruppe	**Aktiv-Kontrolle + Rolapitant (N = 271)**	**Aktiv-Kontrolle + Placebo (N = 273)**
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Vorgeschichte einer Krebserkrankung, n (%)		
N	271	273
Anus	1 (0,4)	1 (0,4)
Brust	5 (1,8)	17 (6,2)
Zervix	8 (3,0)	1 (0,4)
Kolon/Rektum	1 (0,4)	0
Ösophagus	11 (4,1)	6 (2,2)
Kopf und Hals	45 (16,6)	45 (16,5)
Niere	0	0
Leber	0	0
Lunge	129 (47,6)	134 (49,1)
Ovarium	10 (3,7)	6 (2,2)
Pankreas	1 (0,4)	0
Prostata	0	1 (0,4)
Haut (malignes Melanom)	1 (0,4)	2 (0,7)
Magen	23 (8,5)	25 (9,2)
Gebärmutter	2 (0,7)	4 (1,5)
Andere	34 (12,5)	31 (11,4)
Begleitende emetogene Chemotherapie, n (%)		
N	271	273
Ja	41 (15,1)	53 (19,4)
Nein	230 (84,9)	220 (80,6)

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: [21]

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**TS-P04834 (AC-Population)**	
Gruppe	**Aktiv-Kontrolle + Rolapitant (N = 344)**	**Aktiv-Kontrolle + Placebo (N = 359)**
Demographie		
Alter Jahre		
N	344	359
MW (SD)	53,3 (11,09)	52,9 (10,50)
Median	54	53
Min; Max	23; 86	22; 79
Alter, n (%)		
N	344	359
< 45	79 (23,0)	76 (21,2)
≥ 45 bis > 65	208 (60,5)	227 (63,2)
≥ 65 bis > 75	49 (14,2)	52 (14,5)
≥ 75	8 (2,3)	4 (1,1)
Geschlecht, n (%)		
N	344	359
Frauen	332 (96,5)	352 (98,1)
Männer	12 (3,5)	7 (1,9)
Ethnizität, n (%)		
N	340	358
Hispanisch oder Latino	43 (12,6)	51 (14,2)
Nicht hispanisch oder Latino	297 (87,4)	307 (85,8)
Rasse, n (%)		
N	344	359
Kaukasisch	241 (70,1)	258 (71,9)
Schwarzafrikaner oder Afro-Amerikaner	13 (3,8)	19 (5,3)
Indigene Völker (USA)	5 (1,5)	5 (1,4)
Eingeborene Hawaiianer oder pazifische Insulaner	0	1 (0,3)
Asiatisch	61 (17,7)	49 (13,6)
Andere	24 (7,0)	27 (7,5)
Gewicht (kg)		
N	344	359
MW (SD)	71,2 (15,71)	73,3 (17,22)
Median	69	70

Studie	**TS-P04834 (AC-Population)**	
Gruppe	**Aktiv-Kontrolle + Rolapitant (N = 344)**	**Aktiv-Kontrolle + Placebo (N = 359)**
Gewicht (kg), n (%)		
N	344	359
< 60 kg	79 (23,0)	83 (23,1)
≥ 60 bis < 90 kg	226 (65,7)	219 (61,0)
≥ 90 kg	39 (11,3)	57 (15,9)
Körperoberfläche (m^2)		
N	344	359
MW (SD)	1,78 (0,210)	1,80 (0,229)
Median	1,8	1,8
Alkoholkonsum (Getränke/Woche), n (%)		
N	344	359
0	294 (85,5)	303 (84,4)
> 0 bis ≤ 5	40 (11,6)	47 (13,1)
> 5 bis ≤ 10	6 (1,7)	4 (1,1)
> 10	4 (1,2)	5 (1,4)
Region, n (%)		
N	344	359
Nordamerika	77 (22,4)	90 (25,1)
Zentral- und Südamerika	23 (6,7)	28 (7,8)
Europa	171 (49,7)	171 (47,6)
Osteuropa	80 (46,8)	89 (52,0)
Zentraleuropa	40 (23,4)	33 (19,3)
Westeuropa	51 (29,8)	49 (28,7)
Asien/Südafrika	73 (21,2)	70 (19,5)

Studie	**TS-P04834 (AC-Population)**	
Gruppe	**Aktiv-Kontrolle + Rolapitant (N = 344)**	**Aktiv-Kontrolle + Placebo (N = 359)**
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Vorgeschichte einer Krebserkrankung, n (%)		
N	344	359
Anus	0	0
Brust	333 (96,8)	347 (96,7)
Zervix	0	0
Kolon/Rektum	0	0
Ösophagus	0	0
Kopf und Hals	2 (0,6)	0
Niere	0	0
Leber	0	0
Lunge	3 (0,9)	5 (1,4)
Ovarium	0	0
Pankreas	0	0
Prostata	0	0
Haut (malignes Melanom)	0	0
Magen	0	0
Gebärmutter	0	0
Andere	6 (1,7)	7 (1,9)
Begleitende emetogene Chemotherapie, n (%)		
N	344	359
Ja	344 (100,0)	359 (100,0)
Nein	0	0

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: [22]

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 Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) sind multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudien von Rolapitant bei Patienten mit HEC.

Die AC-Population der Studie TS-P04834 wird gemäß den aktuellen Leitlinien als hoch emetogen eingestuft.

In die Studien wurden männliche und weibliche Patienten ab 18 Jahre eingeschlossen. Eine weitere Voraussetzung für die Teilnahme an den Studien war ein Karnofsky-Index ≥ 60 sowie eine vorhergesagte Lebenserwartung ≥4 Monate.

In den Studien TS-P04832 und TS-P04833 sollten die Patienten bisher noch nie mit Cisplatin behandelt worden sein und den ersten Zyklus einer Cisplatin-basierten Chemotherapie (≥ 60 mg/m^2) erhalten. In die Studie TS-P04834 (AC-Population) wurden hingegen Patienten eingeschlossen, die eine Chemotherapienaivität gegenüber MEC und HEC aufweisen sowie den ersten Zyklus einer MEC erhalten sollten, die einen oder mehrere der folgenden Wirkstoffe enthält: Cyclophosphamid i. v. (< 1 500 mg/m^2), Doxorubicin, Epirubicin, Carboplatin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Daunorubicin, Cytarabin i. v. (> 1 g/m^2). Die Dauer jedes Chemotherapiezyklus durfte in der Studie TS-P04834 (AC-Population) 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 den Studien: 5-HT_3-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 (Studie TS-P04834 (AC-Population)), Cisplatin (Studien TS-P04832 und TS-P04833), 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) in der Studie TS-P04834 (AC-Population) oder mit Emetogenitätslevel 4 oder höher in den Studien TS-P04832 und TS-P04833 von Tag 2 bis Tag 6, mit Ausnahme von Tag 1, einnahmen, wurden sie ausgeschlossen.

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

In der Studie TS-P04832 wurden insgesamt 526 Patienten, in der Studie TS-P04833 insgesamt 544 Patienten und in der Studie TS-P04834 insgesamt 1 369 Patienten randomisiert. Die AC-Population der Studie TS-P04834 bestand aus 703 Patienten.

In allen Studien wurden Rolapitant und Placebo an Tag 1 ein bis zwei Stunden vor der Chemotherapie verabreicht. Granisetron und Dexamethason wurden an Tag 1 30 Minuten vor der Chemotherapie verabreicht. In den Studien TS-P04832 und TS-P04833 wurde die Verabreichung von Dexamethason an Tag 2, 3 und 4 wiederholt (Abbildung 4-2). In der Studie TS-P04834 (AC-Population) wurde Granisetron an Tag 2 und 3 verabreicht (Abbildung 4-3).

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der Medikamentengabe in den Studien TS-P04832 und TS-P04833

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der Medikamentengabe in der Studie TS-P04834 (AC-Population)

TS-P04832

Das mittlere Alter zu Studienbeginn betrug 57,0 Jahre (SD: 10,08) in der Verum-Gruppe und 57,7 Jahre (SD: 11,15) in der Kontroll-Gruppe. Es gab mehr männliche Patienten (58,3 % in der Verum-Gruppe vs. 57,3 % in der Kontroll-Gruppe) als weibliche (41,7 % in der Verum-Gruppe vs. 42,7 % in der Kontroll-Gruppe). Die meisten Patienten waren kaukasischer Herkunft (67,4 % in der Verum-Gruppe vs. 68,3 % in der Kontroll-Gruppe). Asiatische Patienten waren mit 23,1 % in der Verum-Gruppe und 21,4 % in der Kontroll-Gruppe vertreten. Das Durchschnittsgewicht lag bei 68,88 kg (SD: 15,502) in der Verum-Gruppe und 69,85 kg (SD: 18,776) in der Kontroll-Gruppe. Die durchschnittliche Körperoberfläche betrug 1,77 m^2 (SD: 0,224) in der Verum-Gruppe und 1,78 m^2 (SD: 0,259) in der Kontroll-Gruppe. Zu Studienbeginn gaben die meisten Patienten an, dass sie keinen Alkohol konsumierten (85,9 % in der Verum-Gruppe vs. 75,5 % in der Kontroll-Gruppe). Der Primärtumor befand sich bei den meisten Patienten in der Lunge (40,2 % in der Verum-Gruppe und 37,4 % in der Kontroll-Gruppe). Die meisten Patienten bekamen keine begleitende emetogene Chemotherapie (82,6 % in der Verum-Gruppe und 81,7 % in der Kontroll-Gruppe).

TS-P04833

Zu Studienbeginn waren die Patienten in der Verum-Gruppe und in der Kontroll-Gruppe im Mittel 58,5 Jahre alt (Verum-Gruppe SD: 10,05; Kontroll-Gruppe SD: 9,25). Genau wie in der Studie TS-P04832 gab es mehr männliche Patienten (67,5 % in der Verum-Gruppe bzw. 68,1 % in der Kontroll-Gruppe) als weibliche (32,5 % in der Verum-Gruppe bzw. 31,9 % in der Kontroll-Gruppe). Die am häufigsten vertretene Rasse war die kaukasische (83,4 % in der Verum-Gruppe bzw. 77,7 % in der Kontroll-Gruppe). Das Durchschnittsgewicht lag bei 70,38 kg (SD: 15,898) in der Verum-Gruppe und 70,83 kg (SD: 14,650) in der Kontroll-Gruppe. Die durchschnittliche Körperoberfläche lag bei 1,80 m^2 (SD: 0,227) in der Verum-Gruppe und 1,81 m^2 (SD: 0,211) in der Kontroll-Gruppe. Die meisten Patienten konsumierten zu Studienbeginn keinen Alkohol (78,0 % in der Verum-Gruppe bzw. 79,8 % in der Kontroll-

Gruppe). Wie in der Studie TS-P04832 befand sich der Primärtumor bei den meisten Patienten in der Lunge (47,6 % in der Verum-Gruppe und 49,1 % in der Kontroll-Gruppe). Ebenso bekamen die meisten Patienten begleitende emetogene Chemotherapie (84,9 % in der Verum-Gruppe und 80,6 % in der Kontroll-Gruppe).

TS-P04834 (AC-Population)

Das durchschnittliche Alter zu Studienbeginn lag bei 53,3 Jahren (SD: 11,09) in der Verum-Gruppe und 52,9 Jahren (SD: 10,50) in der Kontroll-Gruppe. Im Vergleich zu den anderen zwei Studien gab es in der Studie TS-P04834 (AC-Population) mehr weibliche Patienten (96,5 % in der Verum-Gruppe vs. 98,1 % in der Kontroll-Gruppe) als männliche (3,5 % in der Verum-Gruppe vs. 1,9% in der Kontroll-Gruppe). Die kaukasische Rasse war am häufigsten vertreten (70,1 % in der Verum-Gruppe vs. 71,9 % in der Kontroll-Gruppe). Das durchschnittliche Gewicht betrug 71,2 kg (SD: 15,71) in der Verum-Gruppe und 73,3 kg (SD: 17,22) in der Kontroll-Gruppe. Die durchschnittliche Körperoberfläche lag bei 1,78 m^2 (SD: 0,210) in der Verum-Gruppe und 1,80 m^2 (SD: 0,229) in der Kontroll-Gruppe. Wie in den anderen Studien gaben die meisten Patienten an, dass sie keinen Alkohol konsumierten (85,5 % in der Verum-Gruppe vs. 84,4 % in der Kontroll-Gruppe). Ein Tumor der Brust war der häufigste Primärtumor (96,8 % in der Verum-Gruppe und 96,7 % in der Kontroll-Gruppe). Zu Studienbeginn bekamen alle Patienten eine begleitende emetogene Chemotherapie (100,0 % in der Verum-Gruppe und 100,0 % 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 Chemotherpaie). 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 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TS-P04832	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
TS-P04833	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
TS-P04834 (AC-Population)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien TS-P0483, TS-P04833 und TS-04834 (AC-Population) sind multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudien von Rolapitant bei Patienten mit HEC. 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 Studien sind 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 Rolapitanthydrochlorid (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 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**	**Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase**	**Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase**	**Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase**	**Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfall-medikation**
TS-P04832	ja	ja	ja	ja	ja
Studie	**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**	**Unerwünschte Ereignisse**	**Schwer-wiegende unerwünschte Ereignisse**
TS-P04832	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	**Therapie-abbrüche aufgrund von uner-wünschten Ereignissen**				
TS-P04832	ja				
Studie	**Mortalität**	**Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase**	**Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase**	**Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase**	**Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfall-medikation**
TS-P04833	ja	ja	ja	ja	ja
Studie	**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**	**Unerwünschte Ereignisse**	**Schwer-wiegende unerwünschte Ereignisse**
TS-P04833	ja	ja	ja	ja	ja
Studie	**Therapie-abbrüche aufgrund von uner-wünschten Ereignissen**				
TS-P04833	ja				
Studie	**Mortalität**	**Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase**	**Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase**	**Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase**	**Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfall-medikation**
TS-P04834 (AC-Population)	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	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	Unerwünschte Ereignisse	Schwer-wiegende unerwünschte Ereignisse
TS-P04834 (AC-Population)	ja	ja	ja	ja	ja
Studie	**Therapie-abbrüche aufgrund von uner-wünschten Ereignissen**				
TS-P04834 (AC-Population)	ja				
RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); FLIE = Functional Living Index – Emesis; AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid					

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 4-15: Operationalisierung von „Mortalität“

Studie	**Operationalisierung**
TS-P04832	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. Diese 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.
TS-P04833	Wie Studie TS-P04832
TS-P04834 (AC-Population)	Wie Studie TS-P04832
CRO = Contract Research Organization (Auftragsforschungsinstitut); (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid	

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 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität“ in RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
TS-P04832	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TS-P04833	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TS-P04834 (AC-Population)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) erfolgten 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.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für „Mortalität“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**				
TS-P04832						
N (Safety)	263	263				
Zyklus 1	3 (1,1)	7 (2,7)	0,339	0,4 [0,1; 1,6]	0,4 [0,1; 1,6]	-1,5 [-3,9; 0,8]
Zyklus 1 – 6	8 (3,0)	13 (4,9)	0,374	0,6 [0,2; 1,5]	0,6 [0,3; 1,5]	-1,9 [-5,2; 1,4]
TS-P04833						
N (Safety)	272	274				
Zyklus 1	6 (2,2)	4 (1,5)	0,544	1,5 [0,4; 5,5]	1,5 [0,4; 5,3]	0,7 [-1,5; 3,0]
Zyklus 1 – 6	12 (4,4)	8 (2,9)	0,373	1,5 [0,6; 3,8]	1,5 [0,6; 3,6]	1,5 [-1,7; 4,6]
TS-P04834 (AC-Population)						
N (Safety)	346	364				
Zyklus 1	0	0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Zyklus 1 – 6	3 (0,9)	0	0,115	n. b.	n. b.	0,9 [-0,1; 1,8]

* Exakter Test nach Fischer

RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; 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

Quelle: [24]

TS-P04832

Die Anzahl der verstorbenen Patienten am Ende des ersten Zyklus in der Studie TS-P04832 lag bei 3 (1,1 %) in der Verum-Gruppe und bei 7 (2,7 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko betrug 0,4 (95 %-KI: 0,1 – 1,6; p = 0,339). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Todesfälle über alle Zyklen (Zyklus 1 – 6) traten bei 8 (3,0 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 13 (4,9 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 0,6 (95 %-KI: 0,3 – 1,5; p = 0,374). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

TS-P04833

In der Studie TS-P04833 traten Todesfälle bei 6 (2,2 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 4 (1,5 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe bis zum Ende des ersten Zyklus auf. Das relative Risiko lag bei 1,5 (95 %-KI: 0,4 – 5,3; p = 0,544). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Am Ende der Studie (Zyklus 1 – 6) betrug die Anzahl der verstorbenen Patienten 12 (4,4 %) in der Verum-Gruppe und 8 (2,9 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,5 (95 %-KI: 0,6 – 3,6; p = 0,373). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

TS-P04834 (AC-Population)

In der Studie TS-P04834 (AC-Population) sind während des ersten Zyklus keine Patienten verstorben. Bis zum Ende der Studie (Zyklus 1 – 6) wurden 3 (0,9 %) Todesfälle in der Verum-Gruppe berichtet. In der Kontroll-Gruppe verstarb kein Patient. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p = 0,115).

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.

Abbildung 4-4: Meta-Analyse für „Mortalität Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-4). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 50$ %). In der Verum-Gruppe gab es 0,82-mal weniger Patienten, die verstorben sind, als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,8204; 95 %-KI: 0,2333 – 2,8848; p = 0,7577).

Abbildung 4-5: Meta-Analyse für „Mortalität Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-5). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 50$ %). Das Risiko zu versterben, war in der Verum-Gruppe um 18 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,8238; 95 %-KI: 0,2397 – 2,8320; p = 0,7584).

Abbildung 4-6: Meta-Analyse für „Mortalität Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-6). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 60$ %). In der Verum-Gruppe gab es 0,96-mal weniger Patienten, die verstorben sind, als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,9591; 95 %-KI: 0,3842 – 2,3943; p = 0,9287).

Abbildung 4-7: Meta-Analyse für „Mortalität Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-7). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 60$ %). Das Risiko zu versterben, war in der Verum-Gruppe um 4 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,9607; 95 %-KI: 0,3984 – 2,3169; p = 0,9289).

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 4-18: Operationalisierung von „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“

Studie	Operationalisierung
TS-P04832	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 ≤ 24 Stunden, von > 24 bis ≤ 120 Stunden sowie von 0 bis 120 Stunden nach Beginn einer HEC. Alle Patienten wurden angewiesen, sämtliche emetische Episoden, den Einsatz von Notfallmedikation sowie die Schwere der Übelkeit von Tag 1 vor der Verabreichung der HEC bis Tag 6 (5 Tage oder etwa 120 Stunden nach der Initiation der HEC) im Patiententagebuch einzutragen. Die Patienten wurden während des ersten Zyklus jeden Morgen an den Tagen 2 – 5 telefonisch kontaktiert. Eine Ausnahme war gemäß den Anforderungen des Studienzentrums über die Studienbesuche der Tag 4 für die Patienten, die an der Beurteilung der Pharmakokinetik beteiligt waren. Der telefonische Kontakt erfolgte immer zur gleichen Zeit und hatte als Ziel, den Patientenstatus zu beurteilen sowie sicherzustellen, dass der Patient sämtliche emetische Episoden, den Einsatz von Notfallmedikation sowie die Schwere der Übelkeit im Patiententagebuch eintrug. Die während des Telefonates gestellten Fragen wurden nicht vom Studienpersonal aufgenommen, sondern hatten das Ziel, den Patienten beim Ausfüllen des Patiententagebuchs zu helfen. 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. Im Rahmen der Studie waren folgende Medikamente als Notfallmedikation erlaubt: • 5-HT_3-Rezeptorantagonisten: Ondansetron, Granisetron, Dolasetron, Tropisetron, Palonosetron (erst ab Tag 2) • Phenothiazine: Prochlorperazin, Fluphenazin, Perphenazin, Thiethylperazin, Chlorpromazin • Benzamide: Metoclopramid, Alizaprid • Kortikosteroide: Dexamethason • Benzodiazepine: Lorazepam, Alprazolam • Sedierende Antihistaminika: Dimenhydrinat, Diphenhydramin 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. Für alle nachfolgenden Zyklen wurde der Einsatz von Notfallmedikation innerhalb von 120 Stunden nach HEC 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 HEC) eingenommen wurde, wurde als begleitende Medikation erfasst.
TS-P04833	Wie Studie TS-P04832
TS-P04834 (AC-Population)	Wie Studie TS-P04832 Der Unterschied zu Studie TS-P04832 bestand darin, dass alle Patienten telefonisch kontaktiert wurden, da eine Untersuchung der Pharmakokinetik in dieser Studie nicht stattfand.
HEC = hoch emetogene Chemotherapie; AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid	

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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ in RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
TS-P04832	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TS-P04833	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TS-P04834 (AC-Population)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) erfolgten 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.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**				
TS-P04832						
N (mITT)	264	262				
Akute Phase, Zyklus 1	221 (83,7)	262 (73,7)	0,005*	1,8 [1,2; 2,8]	1,1 [1,0; 1,2]	10,0 [3,1; 17,0]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	192 (72,7)	153 (58,4)	< 0,001*	1,9 [1,3; 2,7]	1,2 [1,1; 1,4]	14,3 [6,3; 22,4]
Gesamte Phase, Zyklus 1	185 (70,1)	148 (56,5)	0,001*	1,8 [1,3; 2,6]	1,2 [1,1; 1,4]	13,6 [5,4; 21,7]
TS-P04833						
N (mITT)	271	273				
Akute Phase, Zyklus 1	226 (83,4)	217 (79,5)	0,233*	1,3 [0,8; 2,0]	1,0 [1,0; 1,1]	3,9 [-2,6; 10,4]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	190 (70,1)	169 (61,9)	0,043*	1,4 [1,0; 2,1]	1,1 [1,0; 1,3]	8,2 [0,3; 16,1]
Gesamte Phase, Zyklus 1	183 (67,5)	165 (60,4)	0,084*	1,4 [1,0; 1,9]	1,1 [1,0; 1,3]	7,1 [-1,0; 15,1]
TS-P04834 (AC-Population)						
N (mITT)	344	359				
Akute Phase, Zyklus 1	264 (76,7)	276 (76,9)	0,966**	1,0 [0,7; 1,4]	1,0 [0,9; 1,1]	-0,1 [-6,4; 6,1]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	230 (66,9)	214 (59,6)	0,047**	1,4 [1,0; 1,9]	1,1 [1,0; 1,3]	7,3 [0,1; 14,4]
Gesamte Phase, Zyklus 1	216 (62,8)	197 (54,9)	0,033**	1,4 [1,0; 1,9]	1,1 [1,0; 1,3]	7,9 [0,7; 15,2]

* Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Geschlecht

** unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test

RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; 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

Quelle: [24]

TS-P04832

In der akuten Phase des CINV trat bei 221 (83,7 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 262 (73,7 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe kein Erbrechen bzw. kein Einsatz von Notfallmedikation auf. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,005). 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 192 (72,7 %) in der Verum-Gruppe und 153 (58,4 %) 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.

In der gesamten Phase des CINV lag die Anzahl der Patienten ohne Erbrechen bzw. ohne Einsatz von Notfallmedikation bei 185 (70,1 %) in der Verum-Gruppe und bei 148 (56,5 %) 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.

TS-P04833

In der akuten Phase des CINV trat bei 226 (83,4 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 217 (79,5 %) 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 = 0,233). 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 190 (70,1 %) in der Verum-Gruppe und 169 (61,9 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,043). 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 183 (67,5 %) in der Verum-Gruppe und bei 165 (60,4 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,084). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

TS-P04834 (AC-Population)

In der akuten Phase des CINV trat bei 264 (76,7 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 276 (76,9 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe kein Erbrechen bzw. kein Einsatz von Notfallmedikation auf. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1; p = 0,966). 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 230 (66,9 %) in der Verum-Gruppe und 214 (59,6 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,047). 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 216 (62,8 %) in der Verum-Gruppe und bei 197 (54,9 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,033). 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.

Abbildung 4-8: Meta-Analyse für „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-8). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 30$ %). In der Verum-Gruppe gab es 1,55-mal mehr Patienten, die das vollständige Ansprechen erreicht haben, als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,5469; 95 %-KI: 1,0988 – 2,1777; p = 0,0124).

Abbildung 4-9: Meta-Analyse für „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-9). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 50$ %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 9 % höhere Wahrscheinlichkeit, das vollständige Ansprechen in der akuten Phase zu erreichen (RR = 1,0891; 95 %-KI: 1,0070 – 1,1778; p = 0,0328).

Abbildung 4-10: Meta-Analyse für „Rate des vollständigen Ansprechens in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-10). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 30$ %). In der Verum-Gruppe gab es 1,65-mal mehr Patienten, die das vollständige Ansprechen erreicht haben, als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,6510; 95 %-KI: 1,2615 – 2,1608; p = 0,0003).

Abbildung 4-11: Meta-Analyse für „Rate des vollständigen Ansprechens in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-11). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 30$ %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 19 % höhere Wahrscheinlichkeit, das vollständige Ansprechen in der verzögerten Phase zu erreichen (RR = 1,1857; 95 %-KI: 1,0804 – 1,3013; p = 0,0003).

Abbildung 4-12: Meta-Analyse für „Rate des vollständigen Ansprechens in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-12). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 30$ %). In der Verum-Gruppe gab es 1,56-mal mehr Patienten, die das vollständige Ansprechen erreicht haben, als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,5629; 95 %-KI: 1,1861 – 2,0594; p = 0,0015).

Abbildung 4-13: Meta-Analyse für „Rate des vollständigen Ansprechens in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-13). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 30$ %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 18 % höhere Wahrscheinlichkeit, das vollständige Ansprechen in der gesamten Phase zu erreichen (RR = 1,1751; 95 %-KI: 1,0606 – 1,3020; p = 0,0020).

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

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.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der akuten, verzögerten und gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**				
TS-P04832						
N (mITT)	264	262				
Akute Phase, Zyklus 1	247 (93,6)	226 (86,3)	0,006*	2,3 [1,3; 4,2]	1,1 [1,0; 1,1]	7,3 [2,2; 12,4]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	221 (83,7)	195 (74,4)	0,009*	1,8 [1,1; 2,7]	1,1 [1,0; 1,2]	9,3 [2,4; 16,2]
Gesamte Phase, Zyklus 1	218 (82,6)	191 (72,9)	0,008*	1,8 [1,2; 2,7]	1,1 [1,0; 1,2]	9,7 [2,6; 16,7]
TS-P04833						
N (mITT)	271	273				
Akute Phase, Zyklus 1	252 (93,0)	238 (87,2)	0,023*	2,0 [1,1; 3,5]	1,1 [1,0; 1,1]	5,8 [0,8; 10,8]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	222 (81,9)	209 (76,6)	0,121*	1,4 [0,9; 2,1]	1,1 [1,0; 1,2]	5,4 [-1,4; 12,2]
Gesamte Phase, Zyklus 1	220 (81,2)	204 (74,7)	0,068*	1,5 [1,0; 2,2]	1,1 [1,0; 1,2]	6,5 [-0,5; 13,4]
TS-P04834 (AC-Population)						
N (mITT)	344	359				
Akute Phase, Zyklus 1	300 (87,2)	318 (88,6)	0,578**	0,9 [0,6; 1,4]	1,0 [0,9; 1,0]	-1,4 [-6,2; 3,5]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	273 (79,4)	261 (72,7)	0,039**	1,4 [1,0; 2,0]	1,1 [1,0; 1,2]	6,7 [0,4; 12,9]
Gesamte Phase, Zyklus 1	265 (77,0)	256 (71,3)	0,083**	1,3 [1,0; 1,9]	1,1 [1,0; 1,2]	5,7 [-0,7; 12,2]

* Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Geschlecht

** unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test

RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; 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

Quelle: [24]

TS-P04832

In der akuten Phase des CINV gab es bei 247 (93,6 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 226 (86,3 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keinen Einsatz von Notfallmedikation. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,1; p = 0,006). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten ohne Einsatz von Notfallmedikation 221 (83,7 %) in der Verum-Gruppe und 195 (74,4 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,009). 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 218 (82,6 %) in der Verum-Gruppe und bei 191 (72,9 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,008). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

TS-P04833

In der akuten Phase des CINV gab es bei 252 (93,0 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 238 (87,2 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keinen Einsatz von Notfallmedikation. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,1; p = 0,023). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten ohne Einsatz von Notfallmedikation 222 (81,9 %) in der Verum-Gruppe und 209 (76,6 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,121). 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 220 (81,2 %) in der Verum-Gruppe und bei 204 (74,7 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,068). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

TS-P04834 (AC-Population)

In der akuten Phase des CINV gab es bei 300 (87,2 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 318 (88,6 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keinen Einsatz von Notfallmedikation. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,0; p = 0,578). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten ohne Einsatz von Notfallmedikation 273 (79,4 %) in der Verum-Gruppe und 261 (72,7 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,039). 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 265 (77,0 %) in der Verum-Gruppe und bei 256 (71,3 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,083). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Meta-Analyse

Abbildung 4-14: Meta-Analyse für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-14). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 2,12-mal mehr Patienten ohne Einsatz von Notfallmedikation als in der Kontroll-Gruppe (OR = 2,1191; 95 %-KI: 1,3914 – 3,2273; p = 0,0005).

Abbildung 4-15: Meta-Analyse für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-15). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 8 % höhere Wahrscheinlichkeit, einen Einsatz von Notfallmedikation in der akuten Phase zu vermeiden (RR = 1,0753; 95 %-KI: 1,0329 – 1,1195; p = 0,0004).

Abbildung 4-16: Meta-Analyse für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-16). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,56-mal mehr Patienten ohne Einsatz von Notfallmedikation als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,5601; 95 %-KI: 1,1569 – 2,1039; p = 0,0036).

Abbildung 4-17: Meta-Analyse für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-17). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 10 % höhere Wahrscheinlichkeit, einen Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase zu vermeiden (RR = 1,0963; 95 %-KI: 1,0305 – 1,1662; p = 0,0036).

Abbildung 4-18: Meta-Analyse für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-18). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,60-mal mehr Patienten ohne Einsatz von Notfallmedikation als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,5997; 95 %-KI: 1,1939 – 2,1434; p = 0,0016).

Abbildung 4-19: Meta-Analyse für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-19). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 11 % höhere Wahrscheinlichkeit, einen Einsatz von Notfallmedikation in der gesamten Phase zu vermeiden (RR = 1,1086; 95 %-KI: 1,0396 – 1,1823; p = 0,0017).

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 4-22: Operationalisierung von „Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“

Studie	Operationalisierung
TS-P04832	Der Endpunkt stellt die Anzahl der Patienten ohne Erbrechen in der gesamten Phase (0 bis ≤ 24 Stunden, > 24 bis ≤ 120 Stunden sowie 0 bis 120 Stunden) des CINV dar. 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. Alle Patienten wurden angewiesen, sämtliche emetische Episoden, den Einsatz von Notfallmedikation sowie die Schwere der Übelkeit von Tag 1 vor der Verabreichung der HEC bis Tag 6 (5 Tage oder etwa 120 Stunden nach der Initiation der HEC) im Patiententagebuch einzutragen. Die Patienten wurden während des ersten Zyklus jeden Morgen an den Tagen 2 – 5 telefonisch kontaktiert. Eine Ausnahme war gemäß den Anforderungen des Studienzentrums über die Studienbesuche der Tag 4 für die Patienten, die an der Beurteilung der Pharmakokinetik beteiligt waren. Der telefonische Kontakt erfolgte immer zur gleichen Zeit und hatte als Ziel, den Patientenstatus zu beurteilen sowie sicherzustellen, dass der Patient sämtliche emetische Episoden, den Einsatz von Notfallmedikation sowie die Schwere der Übelkeit im Tagebuch eintrug. Die während des Telefonates gestellten Fragen wurden nicht vom Studienpersonal aufgenommen, sondern hatten das Ziel, den Patienten beim Ausfüllen des Patiententagebuchs zu helfen.
TS-P04833	Wie Studie TS-P04832
TS-P04834 (AC-Population)	Wie Studie TS-P04832 Der Unterschied zu Studie TS-P04832 bestand darin, dass alle Patienten telefonisch kontaktiert wurden, da eine Untersuchung der Pharmakokinetik in dieser Studie nicht stattfand.
CINV = Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen); HEC = hoch emetogene Chemotherapie; AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid	

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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ in RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
TS-P04832	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TS-P04833	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TS-P04834 (AC-Population)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) erfolgten 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.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**				
TS-P04832						
N (mITT)	264	262				
Akute Phase, Zyklus 1	228 (86,4)	199 (76,0)	0,002*	2,0 [1,3; 3,2]	1,1 [1,0; 1,2]	10,4 [3,8; 17,0]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	206 (78,0)	162 (61,8)	< 0,001*	2,2 [1,5; 3,2]	1,3 [1,1; 1,4]	16,2 [8,5; 23,9]
Gesamte Phase, Zyklus 1	199 (75,4)	155 (59,2)	< 0,001*	2,1 [1,5; 3,1]	1,3 [1,1; 1,4]	16,2 [8,3; 24,1]
TS-P04833						
N (mITT)	271	273				
Akute Phase, Zyklus 1	232 (85,6)	223 (81,7)	0,208*	1,3 [0,8; 2,1]	1,0 [1,0; 1,1]	3,9 [-2,3; 10,1]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	198 (73,1)	178 (65,2)	0,046*	1,4 [1,0; 2,1]	1,1 [1,0; 1,3]	7,9 [0,1; 15,6]
Gesamte Phase, Zyklus 1	192 (70,8)	175 (64,1)	0,091*	1,4 [1,0; 1,9]	1,1 [1,0; 1,2]	6,7 [-1,1; 14,6]
TS-P04834 (AC-Population)						
N (mITT)	344	359				
Akute Phase, Zyklus 1	286 (83,1)	287 (79,9)	0,276**	1,2 [0,8; 1,8]	1,0 [1,0; 1,1]	3,2 [-2,5; 8,9]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	262 (76,2)	240 (66,9)	0,006**	1,6 [1,1; 2,2]	1,1 [1,0; 1,3]	9,3 [2,7; 15,9]
Gesamte Phase, Zyklus 1	251 (73,0)	216 (60,2)	< 0,001**	1,8 [1,3; 2,5]	1,2 [1,1; 1,3]	12,8 [5,9; 19,7]

* Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Geschlecht

** unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test

RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; 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

Quelle: [24]

TS-P04832

In der akuten Phase des CINV trat bei 228 (86,4 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 199 (76,0 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe kein Erbrechen auf. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,002). 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 206 (78,0 %) in der Verum-Gruppe und 162 (61,8 %) 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 ohne Erbrechen bei 199 (75,4 %) in der Verum-Gruppe und bei 155 (59,2 %) 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.

TS-P04833

In der akuten Phase des CINV trat bei 232 (85,6 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 223 (81,7 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe kein Erbrechen auf. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 1,0 – 1,1; p = 0,208). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten ohne Einsatz von Notfallmedikation 198 (73,1 %) in der Verum-Gruppe und 178 (65,2 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,046). 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 192 (70,8 %) in der Verum-Gruppe und bei 175 (64,1 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,091). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

TS-P04834 (AC-Population)

In der akuten Phase des CINV trat bei 286 (83,1 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 287 (79,9 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe kein Erbrechen auf. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 1,0 – 1,1; p = 0,276). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten ohne Erbrechen 262 (76,2 %) in der Verum-Gruppe und 240 (66,9 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,006). 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 251 (73,0 %) in der Verum-Gruppe und bei 216 (60,2 %) 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.

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.

Abbildung 4-20: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-20). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 40 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,64-mal mehr Patienten ohne Erbrechen als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,6381; 95 %-KI: 1,0986 – 2,4424; p = 0,0155).

Abbildung 4-21: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-21). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 60$ %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 9 % höhere Wahrscheinlichkeit, kein Erbrechen in der akuten Phase zu erfahren (RR = 1,0892; 95 %-KI: 1,0054 – 1,1800; p = 0,0363).

Abbildung 4-22: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-22). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 60$ %). In der Verum-Gruppe gab es 1,77-mal mehr Patienten ohne Erbrechen als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,7743; 95 %-KI: 1,1814 – 2,6648; p = 0,0057).

Abbildung 4-23: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-23). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 60 %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 19 % höhere Wahrscheinlichkeit, kein Erbrechen in der verzögerten Phase zu erfahren (RR = 1,1886; 95 %-KI: 1,0580 – 1,3354; p = 0,0036).

Abbildung 4-24: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-24). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,69-mal mehr Patienten ohne Erbrechen als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,6913; 95 %-KI: 1,0989 – 2,6033; p = 0,0169).

Abbildung 4-25: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-25). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 75$ %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 19 % höhere Wahrscheinlichkeit, kein Erbrechen in der gesamten Phase zu erfahren (RR = 1,1854; 95 %-KI: 1,0312 – 1,3627; p = 0,0168).

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 4-25: Ergebnisse für „Kein Erbrechen in Zyklus 2 – 6“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**				
TS-P04832						
Zyklus 2	167/181 (92,3)	148/176 (84,1)	0,017	2,3 [1,1; 4,4]	1,1 [1,0; 1,2]	8,2 [1,5; 14,8]
Zyklus 3	125/128 (97,7)	106/126 (84,1)	< 0,001	7,9 [2,3; 27,2]	1,2 [1,1; 1,3]	13,5 [6,6; 20,4]
Zyklus 4	85/94 (90,4)	80/95 (84,2)	0,201	1,8 [0,7; 4,3]	1,1 [1,0; 1,2]	6,2 [-3,2; 15,7]
Zyklus 5	58/61 (95,1)	51/57 (89,5)	0,253	2,3 [0,5; 9,6]	1,1 [1,0; 1,2]	5,6 [-4,0; 15,2]
Zyklus 6	44/44 (100)	37/41 (90,2)	0,035	n. b.	1,1 [1,0; 1,2]	9,8 [0,7; 18,8]
TS-P04833						
Zyklus 2	195/213 (91,5)	173/207 (83,6)	0,013	2,1 [1,2; 3,9]	1,1 [1,0; 1,2]	8,0 [1,7; 14,3]
Zyklus 3	152/170 (89,4)	125/157 (79,6)	0,014	2,2 [1,2; 4,0]	1,1 [1,0; 1,2]	9,8 [2,0; 17,6]
Zyklus 4	102/111 (91,9)	85/107 (79,4)	0,009	2,9 [1,3; 6,7]	1,2 [1,0; 1,3]	12,5 [3,3; 21,6]
Zyklus 5	73/77 (94,8)	56/67 (83,6)	0,028	3,6 [1,1; 11,9]	1,1 [1,0; 1,3]	11,2 [1,1; 21,4]
Zyklus 6	57/60 (95,0)	48/56 (85,7)	0,089	3,2 [0,8; 12,6]	1,1 [1,0; 1,3]	9,3 [-1,4; 20,0]
TS-P04834 (AC-Population)						
Zyklus 2	253/291 (86,9)	241/304 (79,3)	0,013	1,7 [1,1; 2,7]	1,1 [1,0; 1,2]	7,7 [1,7; 13,6]
Zyklus 3	232/261 (88,9)	224/285 (78,6)	0,001	2,2 [1,3; 3,5]	1,1 [1,1; 1,2]	10,3 [4,2; 16,4]
Zyklus 4	205/238 (86,1)	214/261 (82,0)	0,208	1,4 [0,8; 2,2]	1,1 [1,0; 1,1]	4,1 [-2,3; 10,5]
Zyklus 5	84/87 (96,6)	90/98 (91,8)	0,177	2,5 [0,6; 9,7]	1,1 [1,0; 1,1]	4,7 [-1,9; 11,4]
Zyklus 6	77/81 (95,1)	84/93 (90,3)	0,237	2,1 [0,6; 7,0]	1,1 [1,0; 1,1]	4,7 [-2,9; 12,4]

Studie	**Aktiv-Kontrolle + Rolapitant**	**Aktiv-Kontrolle + Placebo**	**p-Wert***	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**ARR [95 %-KI]**
	n/N (%)	**n/N (%)**				

* Cochran-Mantel-Haenszel-Test

RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; 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; n. b. = nicht berechenbar

Quelle: [24]

TS-P04832

Zyklus 2

Nach Zyklus 2 trat bei 167 (92,3 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 148 (84,1 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe kein Erbrechen auf. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,017). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

Zyklus 3

Nach Zyklus 3 betrug die Anzahl der Patienten ohne Erbrechen 125 (97,7 %) in der Verum-Gruppe und 106 (84,1 %) 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.

Zyklus 4

Nach Zyklus 4 lag die Anzahl der Patienten ohne Erbrechen bei 85 (90,4 %) in der Verum-Gruppe und bei 80 (84,2 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,201). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Zyklus 5

Nach Zyklus 5 war kein Erbrechen bei 58 (95,1 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 51 (89,5 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,253). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Zyklus 6

Nach Zyklus 6 hatten 44 (100 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 37 (90,2 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe kein Erbrechen. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,035). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

TS-P04833

Zyklus 2

Nach Zyklus 2 trat bei 195 (91,5 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 173 (83,6 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe kein Erbrechen auf. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,013). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

Zyklus 3

Nach Zyklus 3 betrug die Anzahl der Patienten ohne Erbrechen 152 (89,4 %) in der Verum-Gruppe und 125 (79,6 %) in der Kontroll-Gruppe. 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.

Zyklus 4

Nach Zyklus 4 lag die Anzahl der Patienten ohne Erbrechen bei 102 (91,9 %) in der Verum-Gruppe und bei 85 (79,4 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,009). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

Zyklus 5

Nach Zyklus 5 war kein Erbrechen bei 73 (94,8 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 56 (83,6 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,028). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

Zyklus 6

Nach Zyklus 6 hatten 57 (95,0 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 48 (85,7 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe kein Erbrechen. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,089). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

TS-P04834 (AC-Population)

Zyklus 2

Nach Zyklus 2 trat bei 253 (86,9 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 241 (79,3 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe kein Erbrechen auf. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,013). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

Zyklus 3

Nach Zyklus 3 betrug die Anzahl der Patienten ohne Erbrechen 232 (88,9 %) in der Verum-Gruppe und 224 (78,6 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,1 – 1,2; p = 0,001). 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 205 (86,1 %) in der Verum-Gruppe und bei 214 (82,0 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,1; p = 0,208). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Zyklus 5

Nach Zyklus 5 war kein Erbrechen bei 84 (96,6 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 90 (91,8 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,1; p = 0,177). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Zyklus 6

Nach Zyklus 6 hatten 77 (95,1 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 84 (90,3 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe kein Erbrechen. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,1; p = 0,237). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Meta-Analyse

Abbildung 4-26: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in Zyklus 2“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-26). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 2,18-mal mehr Patienten ohne Erbrechen als in der Kontroll-Gruppe (OR = 2,1849; 95 %-KI: 1,3898 – 3,4348; p = 0,0007).

Abbildung 4-27: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in Zyklus 2“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-27). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 10 % höhere Wahrscheinlichkeit, kein Erbrechen in Zyklus 2 zu erfahren (RR = 1,0963 95 %-KI: 1,0398 – 1,1558; p = 0,0007).

Abbildung 4-28: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in Zyklus 3“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-28). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). In der Verum-Gruppe gab es 3,68-mal mehr Patienten ohne Erbrechen als in der Kontroll-Gruppe (OR = 3,6811; 95 %-KI: 1,0438 – 12,9821; p = 0,0427).

Abbildung 4-29: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in Zyklus 3“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-29). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 14 % höhere Wahrscheinlichkeit, kein Erbrechen in Zyklus 3 zu erfahren (RR = 1,1448; 95 %-KI: 1,0768 – 1,2171; p = 0,0000).

Abbildung 4-30: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in Zyklus 4“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-30). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 2,32-mal mehr Patienten ohne Erbrechen als in der Kontroll-Gruppe (OR = 2,3156; 95 %-KI: 1,2670 – 4,2321; p = 0,0064).

Abbildung 4-31: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in Zyklus 4“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-31). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 11 % höhere Wahrscheinlichkeit, kein Erbrechen in Zyklus 4 zu erfahren (RR = 1,1138; 95 %-KI: 1,0303 – 1,2039; p = 0,0067).

Abbildung 4-32: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in Zyklus 5“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-32). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 2,98-mal mehr Patienten ohne Erbrechen als in der Kontroll-Gruppe (OR = 2,9753; 95 %-KI: 1,1868 – 7,4592; p = 0,0201).

Abbildung 4-33: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in Zyklus 5“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-33). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 9 % höhere Wahrscheinlichkeit, kein Erbrechen in Zyklus 5 zu erfahren (RR = 1,0939; 95 %-KI: 1,0110 – 1,1837; p = 0,0257).

Abbildung 4-34: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in Zyklus 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-34). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 3,94-mal mehr Patienten ohne Erbrechen als in der Kontroll-Gruppe (OR = 3,9386; 95 %-KI: 1,1270 – 13,7647; p = 0,0318).

Abbildung 4-35: Meta-Analyse für „Kein Erbrechen in Zyklus 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-35). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 11 % höhere Wahrscheinlichkeit, kein Erbrechen in Zyklus 6 zu erfahren (RR = 1,1073 95 %-KI: 1,0253 – 1,1959; p = 0,0094).

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 4-26: Operationalisierung von „Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“

Studie	Operationalisierung
TS-P04832	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 ≥ 5 mm und < 25 mm befindet. Alle Patienten wurden angewiesen, sämtliche emetische Episoden, den Einsatz von Notfallmedikation sowie die Schwere der Übelkeit von Tag 1 vor der Verabreichung der HEC bis Tag 6 (5 Tage oder etwa 120 Stunden nach der Initiation der HEC) im Patiententagebuch einzutragen. Die Patienten wurden während des ersten Zyklus jeden Morgen an den Tagen 2 – 5 telefonisch kontaktiert. Eine Ausnahme war gemäß den Anforderungen des Studienzentrums über die Studienbesuche der Tag 4 für die Patienten, die an der Beurteilung der Pharmakokinetik beteiligt waren. Der telefonische Kontakt erfolgte immer zur gleichen Zeit und hatte als Ziel, den Patientenstatus zu beurteilen sowie sicherzustellen, dass der Patient sämtliche emetische Episoden, den Einsatz von Notfallmedikation sowie die Schwere der Übelkeit im Patiententagebuch eintrug. Die während des Telefonates gestellten Fragen wurden nicht vom Studienpersonal aufgenommen, sondern hatten das Ziel, den Patienten beim Ausfüllen des Patiententagebuchs zu helfen.
TS-P04833	Wie Studie TS-P04832
TS-P04834 (AC-Population)	Wie Studie TS-P04832 Der Unterschied zu Studie TS-P04832 bestand darin, dass alle Patienten telefonisch kontaktiert wurden, da eine Untersuchung der Pharmakokinetik in dieser Studie nicht stattfand.
VAS = visuelle Analogskala; HEC = hoch emetogene Chemotherapie; AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid	

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ in RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
TS-P04832	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TS-P04833	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TS-P04834 (AC-Population)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) erfolgten 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.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**				
TS-P04832						
N (mITT)	264	262				
Akute Phase, Zyklus 1	228 (86,4)	208 (79,4)	0,035*	1,7 [1,0; 2,6]	1,1 [1,0; 1,2]	7,0 [0,6; 13,4]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	194 (73,5)	170 (64,9)	0,034*	1,5 [1,0; 2,2]	1,1 [1,0; 1,3]	8,6 [0,7; 16,5]
Gesamte Phase, Zyklus 1	189 (71,6)	165 (63,0)	0,037*	1,5 [1,0; 2,1]	1,1 [1,0; 1,3]	8,6 [0,6; 16,6]
TS-P04833						
N (mITT)	271	273				
Akute Phase, Zyklus 1	244 (90,0)	234 (85,7)	0,119*	1,5 [0,9; 2,6]	1,1 [1,0; 1,1]	4,3 [-1,1; 9,8]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	202 (74,5)	188 (68,9)	0,137*	1,3 [0,9; 1,9]	1,1 [1,0; 1,2]	5,7 [-1,9; 13,2]
Gesamte Phase, Zyklus 1	197 (72,7)	185 (67,8)	0,203*	1,3 [0,9; 1,8]	1,1 [1,0; 1,2]	4,9 [-2,7; 12,6]
TS-P04834 (AC-Population)						
N (mITT)	344	359				
Akute Phase, Zyklus 1	261 (75,9)	286 (79,7)	0,227**	0,8 [0,6; 1,1]	1,0 [0,9; 1,0]	-3,8 [-9,9; 2,4]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	229 (66,6)	237 (66,0)	0,877**	1,0 [0,7; 1,4]	1,0 [0,9; 1,1]	0,6 [-6,4; 7,5]
Gesamte Phase, Zyklus 1	219 (63,7)	224 (62,4)	0,728**	1,1 [0,8; 1,4]	1,0 [0,9; 1,1]	1,3 [-5,9; 8,4]

* Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Geschlecht

** unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test

RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; 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

Quelle: [24]

TS-P04832

In der akuten Phase des CINV trat bei 228 (86,4 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 208 (79,4 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keine bedeutende Übelkeit auf. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,035). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten ohne bedeutende Übelkeit 194 (73,5 %) in der Verum-Gruppe und 170 (64,9 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; 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 bedeutende Übelkeit bei 189 (71,6 %) in der Verum-Gruppe und bei 165 (63,0 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,037). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

TS-P04833

In der akuten Phase des CINV trat bei 244 (90,0 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 234 (85,7 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keine bedeutende Übelkeit auf. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,1; p = 0,119). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten ohne bedeutende Übelkeit 202 (74,5 %) in der Verum-Gruppe und 188 (68,9 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,137). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der gesamten Phase des CINV lag die Anzahl der Patienten ohne bedeutende Übelkeit bei 197 (72,7 %) in der Verum-Gruppe und bei 185 (67,8 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2, p = 0,203). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

TS-P04834 (AC-Population)

In der akuten Phase des CINV trat bei 261 (75,9 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 286 (79,7 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keine bedeutende Übelkeit auf. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,0, p = 0,227). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten ohne bedeutende Übelkeit 229 (66,6 %) in der Verum-Gruppe und 237 (66,0 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1, p = 0,877). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der gesamten Phase des CINV lag die Anzahl der Patienten ohne bedeutende Übelkeit bei 219 (63,7 %) in der Verum-Gruppe und bei 224 (62,4 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1, p = 0,728). 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.

Abbildung 4-36: Meta-Analyse für „Keine bedeutende Übelkeit in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-36). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,58-mal mehr Patienten ohne bedeutende Übelkeit als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,5822; 95 %-KI: 1,1195 – 2,2362; p = 0,0093).

Abbildung 4-37: Meta-Analyse für „Keine bedeutende Übelkeit in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-37). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 6 % höhere Wahrscheinlichkeit, keine bedeutende Übelkeit in der akuten Phase zu erfahren (RR = 1,0649; 95 %-KI: 1,0141 – 1,1182; p = 0,0116).

Abbildung 4-38: Meta-Analyse für „Keine bedeutende Übelkeit in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-38). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,41-mal mehr Patienten ohne bedeutende Übelkeit als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,4094; 95 %-KI: 1,0821 – 1,8357; p = 0,0109).

Abbildung 4-39: Meta-Analyse für „Keine bedeutende Übelkeit in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-39). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 11 % höhere Wahrscheinlichkeit, keine bedeutende Übelkeit in der verzögerten Phase zu erfahren (RR = 1,1051; 95 %-KI: 1,0224 – 1,1946; p = 0,0118).

Abbildung 4-40: Meta-Analyse für „Keine bedeutende Übelkeit in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-40). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,37-mal mehr Patienten ohne bedeutende Übelkeit als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,3702; 95 %-KI: 1,0566 – 1,7770; p = 0,0175).

Abbildung 4-41: Meta-Analyse für „Keine bedeutende Übelkeit in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-41). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 10 % höhere Wahrscheinlichkeit, keine bedeutende Übelkeit in der gesamten Phase zu erfahren (RR = 1,1014; 95 %-KI: 1,0158 – 1,1943; p = 0,0193).

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 4-29: Operationalisierung von „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“

Studie	Operationalisierung
TS-P04832	Alle Patienten wurden angewiesen, sämtliche emetische Episoden, den Einsatz von Notfallmedikation sowie die Schwere der Übelkeit von Tag 1 vor der Verabreichung der HEC bis Tag 6 (5 Tage oder etwa 120 Stunden nach der Initiation der HEC) im Patiententagebuch einzutragen. Die Patienten wurden während des ersten Zyklus jeden Morgen an den Tagen 2 – 5 telefonisch kontaktiert. Eine Ausnahme war gemäß den Anforderungen des Studienzentrums über die Studienbesuche der Tag 4 für die Patienten, die an der Beurteilung der Pharmakokinetik beteiligt waren. Der telefonische Kontakt erfolgte immer zur gleichen Zeit und hatte als Ziel, den Patientenstatus zu beurteilen sowie sicherzustellen, dass der Patient sämtliche emetische Episoden, den Einsatz von Notfallmedikation sowie die Schwere der Übelkeit im Patiententagebuch eintrug. Die während des Telefonates gestellten Fragen wurden nicht vom Studienpersonal aufgenommen, sondern hatten das Ziel, den Patienten beim Ausfüllen des Tagebuchs zu helfen. 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). Im Rahmen der Studie waren folgende Medikamente als Notfallmedikation erlaubt: • 5-HT_3-Rezeptorantagonisten: Ondansetron, Granisetron, Dolasetron, Tropisetron, Palonosetron (erst ab Tag 2) • Phenothiazine: Prochlorperazin, Fluphenazin, Perphenazin, Thiethylperazin, Chlorpromazin • Benzamide: Metoclopramid, Alizaprid • Kortikosteroide: Dexamethason • Benzodiazepine: Lorazepam, Alprazolam • Sedierende Antihistaminika: Dimenhydrinat, Diphenhydramin Für alle nachfolgenden Zyklen wurde der Einsatz von Notfallmedikation innerhalb von 120 Stunden nach HEC 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 HEC) eingenommen wurde, wurde als begleitende Medikation erfasst.
TS-P04833	Wie Studie TS-P04832
TS-P04834 (AC-Population)	Wie Studie TS-P04832 Der Unterschied zu Studie TS-P04832 bestand darin, dass alle Patienten telefonisch kontaktiert wurden, da eine Untersuchung der Pharmakokinetik in dieser Studie nicht stattfand.
HEC = hoch emetogene Chemotherapie; AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid	

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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ in RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
TS-P04832	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TS-P04833	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TS-P04834 (AC-Population)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) erfolgten 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.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Aktiv-Kontrolle + Rolapitant**	**Aktiv-Kontrolle + Placebo**	**p-Wert**	**HR [95 %-KI]**
	n (%)	**n (%)**		
TS-P04832				
N (mITT)	264	262		
Auftreten eines Ereignisses innerhalb der ersten 120 Stunden	71 (26,9)	100 (38,2)	0,003*	0,631 [0,466; 0,856]**
Zensiert***	193 (73,1)	162 (61,8)		
Median Zeit (Stunden)	n. b.	n. b.		
(25.; 75. Perzentil) (Stunden)	(71,9; n. b.)	(29,2; n. b.)		
TS-P04833				
N (mITT)	271	273		
Auftreten eines Ereignisses innerhalb der ersten 120 Stunden	73 (26,9)	100 (36,6)	0,017*	0,695 [0,514; 0,940]**
Zensiert***	198 (73,1)	173 (63,4)		
Median Zeit (Stunden)	n. b.	n. b.		
(25.; 75. Perzentil) (Stunden)	(76,8; n. b.)	(36,7; n. b.)		
TS-P04834 (AC-Population)				
N (mITT)	344	359		
Auftreten eines Ereignisses innerhalb der ersten 120 Stunden	119 (34,6)	157 (43,7)	0,032#	0,771 [0,608; 0,979]#
Zensiert***	225 (65,4)	202 (56,3)		
Median Zeit (Stunden)	n. b.	n. b.		
(25.; 75. Perzentil) (Stunden)	(39,6; n. b.)	(28,9; n. b.)		

Studie	**Aktiv-Kontrolle + Rolapitant**	**Aktiv-Kontrolle + Placebo**	**p-Wert**	**HR [95 %-KI]**
	n (%)	**n (%)**		

* Log-Rank-Test stratifiziert nach Geschlecht

** Statistische Auswertung basierend auf Cox-Regression stratifiziert nach Geschlecht

*** Kein Erbrechen, kein Einsatz von Notfallmedikation, fehlendes Patiententagebuch oder Studienabbruch innerhalb der ersten 120 Stunden

[#] Unstratifizierter Log-Rank-Test

[##] Statistische Auswertung basierend auf unstratifizierter Cox-Regression

RCT = Randomized Controlled Trial randomisierte kontrollierte Studie; AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; 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

Quelle: [24]

TS-P04832

Die Anzahl der Patienten mit einem Ereignis innerhalb der ersten 120 Stunden lag bei 71 (26,9 %) in der Verum-Gruppe und bei 100 (38,2 %) in der Kontroll-Gruppe. Insgesamt wurden 193 (73,1 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 162 (61,8 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe zensiert. Das Hazard Ratio lag bei 0,631 (95 %-KI: 0,466 – 0,856; p = 0,003). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe (s. Abbildung 4-42).

TS-P04833

Die Anzahl der Patienten mit einem Ereignis innerhalb der ersten 120 Stunden betrug 73 (26,9 %) in der Verum-Gruppe und 100 (36,6 %) in der Kontroll-Gruppe. Es wurden 198 (73,1 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 173 (63,4 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe zensiert. Das Hazard Ratio lag bei 0,695 (95 %-KI: 0,514 – 0,940; p = 0,017). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe (s. Abbildung 4-43).

TS-P04834 (AC-Population)

Innerhalb der ersten 120 Stunden hatte bei 119 (34,6 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 157 (43,7 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe ein Ereignis stattgefunden. Insgesamt wurden 225 (65,4 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 202 (56,3 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe zensiert. Das Hazard Ratio lag bei 0,771 (95 %-KI: 0,608 – 0,979; p = 0,032). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe (s. Abbildung 4-44).

Die Kaplan-Meier-Kurven der unterschiedlichen Studien werden in den folgenden Abbildungen (Abbildung 4-42, Abbildung 4-43 und Abbildung 4-44) dargestellt.

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ in Studie TS-P04832

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsgruppen (Abbildung 4-42) verlaufen nur zu Studienbeginn zusammen, bis sie sich deutlich separieren. Der Kurvenverlauf spiegelt eine höhere Wahrscheinlichkeit wider, kein Erbrechen oder keinen Einsatz von Notfallmedikation unter der Therapie mit Rolapitant zu erfahren.

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ in Studie TS-P04833

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsgruppen (Abbildung 4-43) verlaufen nur zu Studienbeginn zusammen, bis sie sich deutlich separieren. Der Kurvenverlauf spiegelt eine höhere Wahrscheinlichkeit wider, kein Erbrechen oder keinen Einsatz von Notfallmedikation unter der Therapie mit Rolapitant zu erfahren.

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ in Studie TS-P04834 (AC-Population)

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsgruppen (Abbildung 4-44) verlaufen nur zu Studienbeginn zusammen, bis sie sich deutlich separieren. Der Kurvenverlauf spiegelt eine höhere Wahrscheinlichkeit wider, kein Erbrechen oder 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.

Abbildung 4-45: Meta-Analyse für „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: HR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer HR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-45). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 34 % höhere Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 120 Stunden nach dem Chemotherapiebeginn weder zu erbrechen noch einen Einsatz von Notfallmedikation (HR = 0,6624; 95 %-KI: 0,5346 – 0,8208; p = 0,0002) zu erfahren.

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

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 den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen“ und „Zeit bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ dargestellt.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Erbrechen“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Aktiv-Kontrolle + Rolapitant**	**Aktiv-Kontrolle + Placebo**	**p-Wert**	**HR [95 %-KI]**
	n (%)	**n (%)**		
TS-P04832				
N (mITT)	264	262		
Auftreten eines Ereignisses	81 (30,7)	129 (49,2)	< 0,001*	0,609 [0,461; 0,804]**
Zensiert***	183 (69,3)	133 (50,8)		
Median Zeit (Zyklen)	n. b.	4,00		
(25.; 75. Perzentil) (Zyklen)	(2,0; n. b.)	(1,0; n. b.)		
TS-P04833				
N (mITT)	271	273		
Auftreten eines Ereignisses	100 (36,9)	127 (46,5)	0,014*	0,756 [0,581; 0,983]**
Zensiert***	171 (63,1)	146 (53,5)		
Median Zeit (Zyklen)	n. b.	4,00		
(25.; 75. Perzentil) (Zyklen)	(1,0; n. b.)	(1,0; n. b.)		
TS-P04834 (AC-Population)				
N (mITT)	344	359		
Auftreten eines Ereignisses	132 (38,4)	200 (55,7)	< 0,001#	0,661 [0,530; 0,823]##
Zensiert***	212 (61,6)	159 (44,3)		
Median Zeit (Zyklen)	n. b.	3,00		
(25.; 75. Perzentil) (Zyklen)	(1,0; n. b.)	(1,0; n. b.)		

Studie	**Aktiv-Kontrolle + Rolapitant**	**Aktiv-Kontrolle + Placebo**	**p-Wert**	**HR [95 %-KI]**
	n (%)	**n (%)**		

* Log-Rank-Test stratifiziert nach Geschlecht

** Statistische Auswertung basierend auf Cox-Regression stratifiziert nach Geschlecht

*** 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.

Unstratifizierter Log-Rank-Test

Statistische Auswertung basierend auf unstratifizierter Cox-Regression

RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; 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

Quelle: [24]

TS-P04832

Die Anzahl der Patienten mit einem Ereignis lag bei 81 (30,7 %) in der Verum-Gruppe und bei 129 (49,2 %) in der Kontroll-Gruppe. Insgesamt wurden 183 (69,3 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 133 (50,8 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe zensiert. Das Hazard Ratio lag bei 0,609 (95 %-KI: 0,461 – 0,804; $p < 0,001$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe (s. Abbildung 4-46).

TS-P04833

Die Anzahl der Patienten mit einem Ereignis betrug 100 (36,9 %) in der Verum-Gruppe und 127 (46,5 %) in der Kontroll-Gruppe. Es wurden 171 (63,1 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 146 (53,5 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe zensiert. Das Hazard Ratio lag bei 0,756 (95 %-KI: 0,581 – 0,983; $p = 0,014$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe (s. Abbildung 4-47).

TS-P04834 (AC-Population)

Ein Ereignis hatte bei 132 (38,4 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 200 (55,7 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe stattgefunden. Insgesamt wurden 212 (61,6 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 159 (44,3 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe zensiert. Das Hazard Ratio lag bei 0,661 (95 %-KI: 0,530 – 0,823; $p < 0,001$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe (s. Abbildung 4-48).

Die Kaplan-Meier-Kurven der unterschiedlichen Studien werden in den folgenden Abbildungen (Abbildung 4-46, Abbildung 4-47 und Abbildung 4-48) dargestellt.

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen“ in Studie TS-P04832

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsgruppen (Abbildung 4-46) verlaufen zusammen, bis sie sich ab dem ersten Zyklus separieren. Der Kurvenverlauf spiegelt eine höhere Wahrscheinlichkeit wider, kein Erbrechen unter der Therapie mit Rolapitant zu erleiden.

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen“ in Studie TS-P04833

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsgruppen (Abbildung 4-47) verlaufen zusammen, bis sie sich ab dem ersten Zyklus separieren. Der Kurvenverlauf spiegelt eine höhere Wahrscheinlichkeit wider, kein Erbrechen unter der Therapie mit Rolapitant zu erleiden.

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen“ in Studie TS-P04834 (AC-Population)

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsgruppen (Abbildung 4-48) verlaufen zusammen, bis sie sich ab dem ersten Zyklus separieren. Der Kurvenverlauf spiegelt eine höhere Wahrscheinlichkeit wider, kein Erbrechen unter der Therapie mit Rolapitant zu erleiden.

Meta-Analyse

Abbildung 4-49: Meta-Analyse für „Zeit bis zum ersten Erbrechen“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: HR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer HR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-49). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 30$ %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 32 % höhere Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 120 Stunden nach Chemotherapiebeginn nicht zu erbrechen (HR = 0,6820; 95 %-KI: 0,5520 – 0,8426; p = 0,0004).

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Aktiv-Kontrolle + Rolapitant**	**Aktiv-Kontrolle + Placebo**	**p-Wert**	**HR [95 %-KI]**
	n (%)	**n (%)**		
TS-P04832				
N (mITT)	264	262		
Auftreten eines Ereignisses innerhalb der ersten 120 Stunden	35 (13,3)	55 (21,0)	0,009*	0,572 [0,375; 0,874]**
Zensiert***	229 (86,7)	207 (79,0)		
Median Zeit (Zyklen)	n. b.	n. b.		
(25.; 75. Perzentil) (Zyklen)	(n. b.; n. b.)	(n. b.; n. b.)		
TS-P04833				
N (mITT)	271	273		
Auftreten eines Ereignisses innerhalb der ersten 120 Stunden	36 (13,3)	60 (22,0)	0,009*	0,578 [0,382; 0,875]**
Zensiert***	235 (86,7)	213 (78,0)		
Median Zeit (Zyklen)	n. b.	123,28		
(25.; 75. Perzentil) (Zyklen)	(n. b.; n. b.)	(123,3; 123,3)		
TS-P04834 (AC-Population)				
N (mITT)	344	359		
Auftreten eines Ereignisses innerhalb der ersten 120 Stunden	68 (19,8)	97 (27,0)	0,037#	0,720 [0,528; 0,982]##
Zensiert***	276 (80,2)	262 (73,0)		
Median Zeit (Zyklen)	n. b.	n. b.		
(25.; 75. Perzentil) (Zyklen)	(n. b.; n. b.)	(91,4; n. b.)		

Studie	**Aktiv-Kontrolle + Rolapitant**	**Aktiv-Kontrolle + Placebo**	**p-Wert**	**HR [95 %-KI]**
	n (%)	**n (%)**		

* Log-Rank-Test stratifiziert nach Geschlecht

** Statistische Auswertung basierend auf Cox-Regression stratifiziert nach Geschlecht

*** Kein Erbrechen, kein Einsatz von Notfallmedikation, fehlendes Patiententagebuch oder Studienabbruch innerhalb der ersten 120 Stunden

[#] Unstratifizierter Log-Rank-Test

[##] Statistische Auswertung basierend auf unstratifizierter Cox-Regression

RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; 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

Quelle: [24]

TS-P04832

Die Anzahl der Patienten mit einem Ereignis innerhalb der ersten 120 Stunden lag bei 35 (13,3 %) in der Verum-Gruppe und bei 55 (21,0 %) in der Kontroll-Gruppe. Insgesamt wurden 229 (86,7 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 207 (79,0 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe zensiert. Das Hazard Ratio lag bei 0,572 (95 %-KI: 0,375 – 0,874; p = 0,009). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe (s. Abbildung 4-50).

TS-P04833

Die Anzahl der Patienten mit einem Ereignis innerhalb der ersten 120 Stunden betrug 36 (13,3 %) in der Verum-Gruppe und 60 (22,0 %) in der Kontroll-Gruppe. Es wurden 235 (86,7 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 213 (78,0 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe zensiert. Das Hazard Ratio lag bei 0,578 (95 %-KI: 0,382 – 0,875; p = 0,009). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe (s. Abbildung 4-51).

TS-P04834 (AC-Population)

Innerhalb der ersten 120 Stunden hatte bei 68 (19,8 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 97 (27,0 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe ein Ereignis stattgefunden. Insgesamt wurden 276 (80,2 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 262 (73,0 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe zensiert. Das Hazard Ratio lag bei 0,720 (95 %-KI: 0,528 – 0,982; p = 0,037). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe (s. Abbildung 4-52).

Die Kaplan-Meier-Kurven der unterschiedlichen Studien werden in den folgenden Abbildungen (Abbildung 4-50, Abbildung 4-51 und Abbildung 4-52) dargestellt.

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ in Studie TS-P04832

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsgruppen (Abbildung 4-50) verlaufen nur zu Studienbeginn 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 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ in Studie TS-P04833

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsgruppen (Abbildung 4-51) verlaufen nur zu Studienbeginn 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 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ in Studie TS-P04833

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsgruppen (Abbildung 4-52) verlaufen nur zu Studienbeginn zusammen, bis sie sich deutlich separieren. Der Kurvenverlauf spiegelt eine höhere Wahrscheinlichkeit wider, keinen Einsatz von Notfallmedikation unter der Therapie mit Rolapitant zu erfahren.

Meta-Analyse

Abbildung 4-53: Meta-Analyse für „Zeit bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: HR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer HR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-53). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 42 % höhere Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 120 Stunden nach dem Chemotherapiebeginn einen Einsatz von Notfallmedikation zu vermeiden (HR = 0,5751; 95 %-KI: 0,4276 – 0,7737; p = 0,0003).

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 4-34: Operationalisierung von „Keine Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“

Studie	Operationalisierung
TS-P04832	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 HEC bis Tag 6 (5 Tage oder etwa 120 Stunden nach der Initiation der HEC) im Patiententagebuch einzutragen. Die Patienten wurden während des ersten Zyklus jeden Morgen an den Tagen 2 – 5 telefonisch kontaktiert. Eine Ausnahme war gemäß den Anforderungen des Studienzentrums über die Studienbesuche der Tag 4 für die Patienten, die an der Beurteilung der Pharmakokinetik beteiligt waren. Der telefonische Kontakt erfolgte immer zur gleichen Zeit und hatte als Ziel, den Patientenstatus zu beurteilen sowie sicherzustellen, dass der Patient sämtliche emetische Episoden, den Einsatz von Notfallmedikation sowie die Schwere der Übelkeit im Patiententagebuch eintrug. Die während des Telefonates gestellten Fragen wurden nicht vom Studienpersonal aufgenommen, sondern hatten das Ziel, den Patienten beim Ausfüllen des Patiententagebuchs zu helfen.
TS-P04833	Wie Studie TS-P04832
TS-P04834 (AC-Population)	Wie Studie TS-P04832 Der Unterschied zu Studie TS-P04832 bestand darin, dass alle Patienten telefonisch kontaktiert wurden, da eine Untersuchung der Pharmakokinetik in dieser Studie nicht stattfand.
VAS = visuelle Analogskala; HEC = hoch emetogene Chemotherapie; AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid	

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Keine Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ in RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
TS-P04832	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TS-P04833	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TS-P04834 (AC-Population)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) erfolgten 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.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Keine Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**				
TS-P04832						
N (mITT)	264	262				
Akute Phase, Zyklus 1	180 (68,2)	159 (60,7)	0,076*	1,4 [1,0; 2,0]	1,1 [1,0; 1,3]	7,5 [-0,7; 15,7]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	140 (53,0)	109 (41,6)	0,009*	1,6 [1,1; 2,2]	1,3 [1,1; 1,5]	11,4 [2,9; 19,9]
Gesamte Phase, Zyklus 1	131 (49,6)	103 (39,3)	0,018*	1,5 [1,1; 2,2]	1,3 [1,0; 1,5]	10,3 [1,9; 18,8]
TS-P04833						
N (mITT)	271	273				
Akute Phase, Zyklus 1	197 (72,7)	185 (67,8)	0,200*	1,3 [0,9; 1,8]	1,1 [1,0; 1,2]	4,9 [-2,7; 12,6]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	158 (58,3)	128 (46,9)	0,007*	1,6 [1,1; 2,2]	1,2 [1,1; 1,5]	11,4 [3,1; 19,8]
Gesamte Phase, Zyklus 1	149 (55,0)	120 (44,0)	0,009*	1,6 [1,1; 2,2]	1,3 [1,1; 1,5]	11,0 [2,7; 19,4]
TS-P04834 (AC-Population)						
N (mITT)	344	359				
Akute Phase, Zyklus 1	189 (54,9)	213 (59,3)	0,240**	0,8 [0,6; 1,1]	0,9 [0,8; 1,1]	-4,4 [-12; 2,9]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	131 (38,1)	143 (39,8)	0,634**	0,9 [0,7; 1,3]	1,0 [0,8; 1,2]	-1,8 [-9,0; 5,5]
Gesamte Phase, Zyklus 1	120 (34,9)	130 (36,2)	0,713**	0,9 [0,7; 1,3]	1,0 [0,8; 1,2]	-1,3 [-8,4; 5,7]

* Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Geschlecht

** unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test

RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; 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

Quelle: [24]

TS-P04832

In der akuten Phase des CINV trat bei 180 (68,2 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 159 (60,7 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keine Übelkeit auf. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,076). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten ohne Übelkeit 140 (53,0 %) in der Verum-Gruppe und 109 (41,6 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,3 (95 %-KI: 1,1 – 1,5; p = 0,009). 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 131 (49,6 %) in der Verum-Gruppe und bei 103 (39,3 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,3 (95 %-KI: 1,0 – 1,5; p = 0,018). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

TS-P04833

In der akuten Phase des CINV trat bei 197 (72,7 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 185 (67,8 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keine Übelkeit auf. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,200). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten ohne Übelkeit 158 (58,3 %) in der Verum-Gruppe und 128 (46,9 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,1 – 1,5; 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 Übelkeit bei 149 (55,0 %) in der Verum-Gruppe und bei 120 (44,0 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,3 (95 %-KI: 1,1 – 1,5; p = 0,009). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

TS-P04834 (AC-Population)

In der akuten Phase des CINV trat bei 189 (54,9 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 213 (59,3 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keine Übelkeit auf. Das relative Risiko lag bei 0,9 (95 %-KI: 0,8 – 1,1; p = 0,240). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten ohne Übelkeit 131 (38,1 %) in der Verum-Gruppe und 143 (39,8 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,8 – 1,2; p = 0,634). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der gesamten Phase des CINV lag die Anzahl der Patienten ohne Übelkeit bei 120 (34,9 %) in der Verum-Gruppe und bei 130 (36,2 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,8 – 1,2; p = 0,713). 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.

Abbildung 4-54: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-54). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,33-mal mehr Patienten ohne Übelkeit als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,3275; 95 %-KI: 1,0267 – 1,7165; p = 0,0307).

Abbildung 4-55: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-55). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 9 % niedrigere Wahrscheinlichkeit, Übelkeit in der akuten Phase zu erfahren (RR = 1,0940; 95 %-KI: 1,0067 – 1,1889; p = 0,0342).

Abbildung 4-56: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-56). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,58-mal mehr Patienten ohne Übelkeit als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,5844; 95 %-KI: 1,2443 – 2,0174; p = 0,0002).

Abbildung 4-57: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-57). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 26 % niedrigere Wahrscheinlichkeit, Übelkeit in der verzögerten Phase zu erfahren (RR = 1,2570; 95 %-KI: 1,1137 – 1,4188; p = 0,0002).

Abbildung 4-58: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-58). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,54-mal mehr Patienten ohne Übelkeit als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,5391; 95 %-KI: 1,2085 – 1,9602; p = 0,0005).

Abbildung 4-59: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-59). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 26 % niedrigere Wahrscheinlichkeit, Übelkeit in der gesamten Phase zu erfahren (RR = 1,2558; 95 %-KI: 1,1044 – 1,4280; p = 0,0005).

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.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Keine Übelkeit in Zyklus 2 – 6“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**				
TS-P04832						
Zyklus 2	146/181 (80,7)	132/176 (75,0)	0,198	1,4 [0,8; 2,3]	1,1 [1,0; 1,2]	5,7 [-2,9; 14,3]
Zyklus 3	106/128 (82,8)	87/126 (69,0)	0,010	2,2 [1,2; 3,9]	1,2 [1,0; 1,4]	13,8 [3,4; 24,2]
Zyklus 4	77/94 (81,9)	72/95 (75,8)	0,304	1,4 [0,7; 2,9]	1,1 [0,9; 1,3]	6,1 [-5,5; 17,7]
Zyklus 5	48/61 (78,7)	45/57 (78,9)	0,973	1,0 [0,4; 2,4]	1,0 [0,8; 1,2]	-0,3 [-15,0; 14,5]
Zyklus 6	36/44 (81,8)	33/41 (80,5)	0,876	1,1 [0,4; 3,2]	1,0 [0,8; 1,2]	1,3 [-15,3; 18,0]
TS-P04833						
Zyklus 2	180/213 (84,5)	163/207 (78,7)	0,127	1,5 [0,9; 2,4]	1,1 [1,0; 1,2]	5,8 [-1,6; 13,2]
Zyklus 3	137/170 (80,6)	118/157 (75,2)	0,237	1,4 [0,8; 2,3]	1,1 [1,0; 1,2]	5,4 [-3,6; 14,4]
Zyklus 4	88/111 (79,3)	82/107 (76,6)	0,638	1,2 [0,6; 2,2]	1,0 [0,9; 1,2]	2,6 [-8,4; 13,6]
Zyklus 5	69/77 (89,6)	54/67 (80,6)	0,128	2,1 [0,8; 5,4]	1,1 [1,0; 1,3]	9,0 [-2,7; 20,7]
Zyklus 6	49/60 (81,7)	48/56 (85,7)	0,558	0,7 [0,3; 2,0]	1,0 [0,8; 1,1]	-4,0 [-17,5; 9,4]
TS-P04834 (AC-Population)						
Zyklus 2	205/291 (70,4)	205/304 (67,4)	0,428	1,2 [0,8; 1,6]	1,0 [0,9; 1,2]	3,0 [-4,4; 10,4]
Zyklus 3	190/261 (72,8)	188/285 (66,0)	0,084	1,4 [1,0; 2,0]	1,1 [1,0; 1,2]	6,8 [-0,9; 14,5]
Zyklus 4	187/238 (78,6)	185/261 (70,9)	0,049	1,5 [1,0; 2,3]	1,1 [1,0; 1,2]	7,7 [0,1; 15,3]
Zyklus 5	78/87 (89,7)	86/98 (87,8)	0,685	1,2 [0,5; 3,0]	1,0 [0,9; 1,1]	1,9 [-7,2; 11,0]
Zyklus 6	68/81 (84,0)	82/93 (88,2)	0,422	0,7 [0,3; 1,7]	1,0 [0,8; 1,1]	-4,2 [-14,6; 6,1]

Studie	**Aktiv-Kontrolle + Rolapitant**	**Aktiv-Kontrolle + Placebo**	**p-Wert***	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**ARR [95 %-KI]**
	n/N (%)	**n/N (%)**				

* Cochran-Mantel-Test

RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; 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

Quelle: [24]

TS-P04832

Zyklus 2

Nach Zyklus 2 trat bei 146 (80,7 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 132 (75,0 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keine Übelkeit auf. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,198). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Zyklus 3

Nach Zyklus 3 betrug die Anzahl der Patienten ohne Übelkeit 106 (82,8 %) in der Verum-Gruppe und 87 (69,0 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,4; p = 0,010). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

Zyklus 4

Nach Zyklus 4 lag die Anzahl der Patienten ohne Übelkeit bei 77 (81,9 %) in der Verum-Gruppe und bei 72 (75,8 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,3; p = 0,304). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Zyklus 5

Nach Zyklus 5 war keine Übelkeit bei 48 (78,7 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 45 (78,9 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,8 – 1,2; p = 0,973). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Zyklus 6

Nach Zyklus 6 hatten 36 (81,8 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 33 (80,5 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keine Übelkeit. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,8 – 1,2; p = 0,876). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

TS-P04833

Zyklus 2

Nach Zyklus 2 trat bei 180 (84,5 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 163 (78,7 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keine Übelkeit auf. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,127). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Zyklus 3

Nach Zyklus 3 betrug die Anzahl der Patienten ohne Übelkeit 137 (80,6 %) in der Verum-Gruppe und 118 (75,2 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,237). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Zyklus 4

Nach Zyklus 4 lag die Anzahl der Patienten ohne Übelkeit bei 88 (79,3 %) in der Verum-Gruppe und bei 82 (76,6 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,2; p = 0,638). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Zyklus 5

Nach Zyklus 5 war keine Übelkeit bei 69 (89,6 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 54 (80,6 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,128). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Zyklus 6

Nach Zyklus 6 hatten 49 (81,7 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 48 (85,7 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keine Übelkeit. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,8 – 1,1; p = 0,558). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

TS-P04834 (AC-Population)

Zyklus 2

Nach Zyklus 2 trat bei 205 (70,4 %) der Patienten in der Verum-Gruppe und bei 205 (67,4 %) der Patienten in der Kontroll-Gruppe keine Übelkeit auf. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,2; p = 0,428). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Zyklus 3

Nach Zyklus 3 betrug die Anzahl der Patienten ohne Übelkeit 190 (72,8 %) in der Verum-Gruppe und 188 (66,0 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,084). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Zyklus 4

Nach Zyklus 4 lag die Anzahl der Patienten ohne Übelkeit bei 187 (78,6 %) in der Verum-Gruppe und bei 185 (70,9 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,049). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

Zyklus 5

Nach Zyklus 5 war keine Übelkeit bei 78 (89,7 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 86 (87,8 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1; p = 0,685). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Zyklus 6

Nach Zyklus 6 hatten 68 (84,0 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 82 (88,2 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keine Übelkeit. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,8 – 1,1; p = 0,422). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Meta-Analyse

Abbildung 4-60: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in Zyklus 2“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-60). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,43-mal mehr Patienten ohne Übelkeit als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,4312; 95 %-KI: 1,0046 – 2,0389; p = 0,0471).

Abbildung 4-61: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in Zyklus 2“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-61). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 7 % niedrigere Wahrscheinlichkeit, Übelkeit in Zyklus 2 zu erfahren (RR = 1,0741; 95 %-KI: 1,0010 – 1,1526; p = 0,0469).

Abbildung 4-62: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in Zyklus 3“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-62). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 30 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,68-mal mehr Patienten ohne Übelkeit als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,6834; 95 %-KI: 1,0815 – 2,6203; p = 0,0211).

Abbildung 4-63: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in Zyklus 3“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-63). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 29 % niedrigere Wahrscheinlichkeit, Übelkeit in Zyklus 3 zu erfahren (RR = 1,1257; 95 %-KI: 1,0094 – 1,2553; p = 0,0333).

Abbildung 4-64: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in Zyklus 4“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-64). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,29-mal mehr Patienten ohne Übelkeit als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,2861; 95 %-KI: 0,8005 – 2,0664; p = 0,2983).

Abbildung 4-65: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in Zyklus 4“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-65). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 13 % niedrigere Wahrscheinlichkeit, Übelkeit in Zyklus 4 zu erfahren (RR = 1,0563; 95 %-KI: 0,9536 – 1,1701; p = 0,2936).

Abbildung 4-66: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in Zyklus 5“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-66). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 30 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,40-mal mehr Patienten ohne Übelkeit als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,3999; 95 %-KI: 0,6746 – 2,9050; p = 0,3665).

Abbildung 4-67: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in Zyklus 5“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-67). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 9 % niedrigere Wahrscheinlichkeit, Übelkeit in Zyklus 5 zu erfahren (RR = 1,0691; 95 %-KI: 0,9557 – 1,1959; p = 0,2427).

Abbildung 4-68: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in Zyklus 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-68). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Kontroll-Gruppe gab es 0,88-mal mehr Patienten ohne Übelkeit als in der Verum-Gruppe (OR = 0,8845; 95 %-KI: 0,4246 – 1,8423; p = 0,7430).

Abbildung 4-69: Meta-Analyse für „Keine Übelkeit in Zyklus 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-69). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 2 % höhere Wahrscheinlichkeit, Übelkeit in Zyklus 6 zu erfahren (RR = 0,9765; 95 %-KI: 0,8605 – 1,1082; p = 0,7127).

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 4-38: Operationalisierung von „Vollständiger Schutz in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“

Studie	Operationalisierung
TS-P04832	„Vollständiger Schutz“ wurde definiert als kein Erbrechen, kein Einsatz von Notfallmedikation und Übelkeit max. VAS < 25 mm innerhalb von 0 bis ≤ 24 Stunden, von > 24 bis ≤ 120 Stunden sowie von 0 bis 120 Stunden nach Beginn einer HEC. Alle Patienten wurden angewiesen sämtliche, emetische Episoden, den Einsatz von Notfallmedikation sowie die Schwere der Übelkeit von Tag 1 vor der Verabreichung der HEC bis Tag 6 (5 Tage oder etwa 120 Stunden nach der Initiation der HEC) im Patiententagebuch einzutragen. Die Patienten wurden während des ersten Zyklus jeden Morgen an den Tagen 2 – 5 telefonisch kontaktiert. Eine Ausnahme war gemäß den Anforderungen des Studienzentrums über die Studienbesuche der Tag 4 für die Patienten, die an der Beurteilung der Pharmakokinetik beteiligt waren. Der telefonische Kontakt erfolgte immer zur gleichen Zeit und hatte als Ziel, den Patientenstatus zu beurteilen sowie sicherzustellen, dass der Patient sämtliche emetische Episoden, den Einsatz von Notfallmedikation sowie die Schwere der Übelkeit im Patiententagebuch eintrug. Die während des Telefonates gestellten Fragen wurden nicht vom Studienpersonal aufgenommen, sondern hatten das Ziel, den Patienten beim Ausfüllen des Patiententagebuchs zu helfen. 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). 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 < 25 mm befindet. Im Rahmen der Studie waren folgende Medikamente als Notfallmedikation erlaubt: • 5-HT_3-Rezeptorantagonisten: Ondansetron, Granisetron, Dolasetron, Tropisetron, Palonosetron (erst ab Tag 2) • Phenothiazine: Prochlorperazin, Fluphenazin, Perphenazin, Thiethylperazin, Chlorpromazin • Benzamide: Metoclopramid, Alizaprid • Kortikosteroide: Dexamethason • Benzodiazepine: Lorazepam, Alprazolam • Sedierende Antihistaminika: Dimenhydrinat, Diphenhydramin 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. Für alle nachfolgenden Zyklen wurde der Einsatz von Notfallmedikation innerhalb von 120 Stunden nach HEC 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 HEC) eingenommen wurde, wurde als begleitende Medikation erfasst.

Studie	Operationalisierung
TS-P04833	Wie Studie TS-P04832
TS-P04834 (AC-Population)	Wie Studie TS-P04832 Der Unterschied zu Studie TS-P04832 bestand darin, dass alle Patienten telefonisch kontaktiert wurden, da eine Untersuchung der Pharmakokinetik in dieser Studie nicht stattfand.
VAS = visuelle Analogskala; HEC = hoch emetogene Chemotherapie; AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid	

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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Vollständiger Schutz in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ in RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TS-P04832	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TS-P04833	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TS-P04834 (AC-Population)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) erfolgten 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.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Vollständiger Schutz in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**				
TS-P04832						
N (mITT)	264	262				
Akute Phase, Zyklus 1	212 (80,3)	181 (69,1)	0,003*	1,8 [1,2; 2,8]	1,2 [1,1; 1,3]	11,2 [3,8; 18,6]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	173 (65,5)	137 (52,3)	0,002*	1,7 [1,2; 2,5]	1,3 [1,1; 1,4]	13,2 [4,9; 21,6]
Gesamte Phase, Zyklus 1	169 (64,0)	132 (50,4)	0,002*	1,8 [1,2; 2,5]	1,3 [1,1; 1,5]	13,6 [5,3; 22,0]
TS-P04833						
N (mITT)	271	273				
Akute Phase, Zyklus 1	221 (81,5)	212 (77,7)	0,250*	1,3 [0,8; 1,9]	1,1 [1,0; 1,1]	3,9 [-2,9; 10,7]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	177 (65,3)	158 (57,9)	0,073*	1,4 [1,0; 1,9]	1,1 [1,0; 1,3]	7,4 [-0,7; 15,6]
Gesamte Phase, Zyklus 1	170 (62,7)	155 (56,8)	0,154*	1,3 [0,9; 1,8]	1,1 [1,0; 1,3]	6,0 [-2,3; 14,2]
TS-P04834 (AC-Population)						
N (mITT)	344	359				
Akute Phase, Zyklus 1	235 (68,3)	256 (71,3)	0,387**	0,9 [0,6; 1,2]	1,0 [0,9; 1,1]	-3,0 [-9,8; 3,8]
Verzögerte Phase, Zyklus 1	196 (57,0)	196 (54,6)	0,526**	1,1 [0,8; 1,5]	1,0 [0,9; 1,2]	2,4 [-5,0; 9,7]
Gesamte Phase, Zyklus 1	186 (54,1)	181 (50,4)	0,333**	1,2 [0,9; 1,6]	1,1 [0,9; 1,2]	3,7 [-3,7; 11,0]

* Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Geschlecht

** unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test

RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; 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

Quelle: [24]

TS-P04832

In der akuten Phase des CINV gab es bei 212 (80,3 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 181 (69,1 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe einen vollständigen Schutz. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,1 – 1,3; p = 0,003). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten mit vollständigem Schutz 173 (65,5 %) in der Verum-Gruppe und 137 (52,3 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,3 (95 %-KI: 1,1 – 1,4; p = 0,002). 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 169 (64,0 %) in der Verum-Gruppe und bei 132 (50,4 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,3 (95 %-KI: 1,1 – 1,5; p = 0,002). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

TS-P04833

In der akuten Phase des CINV gab es bei 221 (81,5 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 212 (77,7 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe einen vollständigen Schutz. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,1; p = 0,250). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten mit vollständigem Schutz 177 (65,3 %) in der Verum-Gruppe und 158 (57,9 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,073). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der gesamten Phase des CINV lag die Anzahl der Patienten mit vollständigem Schutz bei 170 (62,7 %) in der Verum-Gruppe und bei 155 (56,8 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,154). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

TS-P04834 (AC-Population)

In der akuten Phase des CINV gab es bei 235 (68,3 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 256 (71,3 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe einen vollständigen Schutz. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1; p = 0,387). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der verzögerten Phase des CINV betrug die Anzahl der Patienten mit vollständigem Schutz 196 (57,0 %) in der Verum-Gruppe und 196 (54,6 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,2; p = 0,526). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

In der gesamten Phase des CINV lag die Anzahl der Patienten mit vollständigem Schutz bei 186 (54,1 %) in der Verum-Gruppe und bei 181 (50,4 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,2; p = 0,333). 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.

Abbildung 4-70: Meta-Analyse für „Vollständiger Schutz in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-70). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 40$ %). In der Verum-Gruppe gab es 1,53-mal mehr Patienten, die den vollständigen Schutz erreicht haben, als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,5313; 95 %-KI: 1,0754 – 2,1807; p = 0,0181).

Abbildung 4-71: Meta-Analyse für „Vollständiger Schutz in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-71). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 10 % höhere Wahrscheinlichkeit, einen vollständigen Schutz in der akuten Phase zu erreichen (RR = 1,1008; 95 %-KI: 0,9961 – 1,2165; p = 0,0596).

Abbildung 4-72: Meta-Analyse für „Vollständiger Schutz in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-72). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,54-mal mehr Patienten, die den vollständigen Schutz erreicht haben, als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,5397; 95 %-KI: 1,2031 – 1,9705; p = 0,0006).

Abbildung 4-73: Meta-Analyse für „Vollständiger Schutz in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-73). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 30$ %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 18 % höhere Wahrscheinlichkeit, einen vollständigen Schutz in der verzögerten Phase zu erreichen (RR = 1,1844; 95 %-KI: 1,0691 – 1,3133; p = 0,0012).

Abbildung 4-74: Meta-Analyse für „Vollständiger Schutz in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-74). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 50$ %). In der Verum-Gruppe gab es 1,50-mal mehr Patienten, die den vollständigen Schutz erreicht haben, als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,4959; 95 %-KI: 1,1010 – 2,0325; p = 0,0100).

Abbildung 4-75: Meta-Analyse für „Vollständiger Schutz in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-75). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 50$ %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 18 % höhere Wahrscheinlichkeit, einen vollständigen Schutz in der gesamten Phase zu erreichen (RR = 1,1810; 95 %-KI: 1,0299 – 1,3543; p = 0,0173).

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

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.

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 4-41: Operationalisierung von „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“

Studie	Operationalisierung
TS-P04832	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.
TS-P04833	Wie Studie TS-P04832
TS-P04834 (AC-Population)	Wie Studie TS-P04832
FLIE = Functional Living Index – Emesis; VAS = visuelle Analogskala; AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid	

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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ in TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
TS-P04832	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TS-P04833	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TS-P04834 (AC-Population)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) erfolgten 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.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**				
TS-P04832						
N* (mITT)	243	230				
Kein Einfluss auf das tägliche Leben (FLIE)	177 (72,8)	156 (67,8)	0,231**	1,3 [0,9; 1,9]	1,1 [1,0; 1,2]	5,0 [-3,2; 13,2]
TS-P04833						
N* (mITT)	248	249				
Kein Einfluss auf das tägliche Leben (FLIE)	194 (78,2)	183 (73,5)	0,206**	1,3 [0,9; 2,0]	1,1 [1,0; 1,2]	4,7 [-2,8; 12,2]
TS-P04834 (AC-Population)						
N* (mITT)	314	327				
Kein Einfluss auf das tägliche Leben (FLIE)	198 (63,1)	195 (59,6)	0,374***	1,2 [0,8; 1,6]	1,1 [0,9; 1,2]	3,4 [-4,1; 11,0]

* Es wurden Patienten mit validem Fragebogen an Tag 6 eingeschlossen

** Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Geschlecht

*** unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test

FLIE = Functional Living Index – Emesis; RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; 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

Quelle: [24]

TS-P04832

Bei 177 (72,8 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 156 (67,8 %) 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 = 0,231). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

TS-P04833

Insgesamt hatten 194 (78,2 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 183 (73,5 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keine Änderung der Lebensqualität. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,206). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

TS-P04834 (AC-Population)

In der Studie TS-P04834 (AC-Population) gab es bei 198 (63,1 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 195 (59,6 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keinen Einfluss auf das tägliche Leben. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,2; p = 0,374). 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.

Abbildung 4-76: Meta-Analyse für „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-76). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,28-mal mehr Patienten, die keinen Einfluss auf das tägliche Leben erfahren, als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,2834; 95 %-KI: 0,9646 – 1,7074; p = 0,0867).

Abbildung 4-77: Meta-Analyse für „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-77). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 7 % niedrigere Wahrscheinlichkeit, einen Einfluss auf das tägliche Leben zu erfahren (RR = 1,0683; 95 %-KI: 0,9903 – 1,1526; p = 0,0877).

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen (einzelne Domänen)“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**				
TS-P04832						
N* (mITT)	243	231				
Domäne „Übelkeit“	160 (65,8)	154 (66,7)	0,847**	1,0 [0,7; 1,4]	1,0 [0,9; 1,1]	-0,8 [-9,3; 7,7]
N* (mITT)	243	230				
Domäne „Erbrechen“	201 (82,7)	169 (73,5)	0,015**	1,7 [1,1; 2,7]	1,1 [1,0; 1,2]	9,2 [1,8; 16,7]
TS-P04833						
N* (mITT)	250	249				
Domäne „Übelkeit“	193 (77,2)	176 (70,7)	0,090**	1,4 [0,9; 2,1]	1,1 [1,0; 1,2]	6,5 [-1,2; 14,2]
N* (mITT)	248	249				
Domäne „Erbrechen“	226 (91,1)	195 (78,3)	< 0,001**	2,8 [1,7; 4,8]	1,2 [1,1; 1,3]	12,8 [6,6; 19,0]
TS-P04834 (AC-Population)						
N* (mITT)	315	328				
Domäne „Übelkeit“	177 (56,2)	175 (53,4)	0,470***	1,1 [0,8; 1,5]	1,1 [0,9; 1,2]	2,8 [-4,9; 10,5]
N* (mITT)	314	327				
Domäne „Erbrechen“	242 (77,1)	231 (70,6)	0,065***	1,4 [1,0; 2,0]	1,1 [1,0; 1,2]	6,4 [-0,4; 13,2]

Studie	**Aktiv-Kontrolle + Rolapitant**	**Aktiv-Kontrolle + Placebo**	**p-Wert***	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**ARR [95 %-KI]**
	n (%)	**n (%)**				
Kein Einfluss auf das tägliche Leben wurde für die einzelnen Domänen definiert als Gesamtscore aus der jeweiligen Domäne > 54 ** Es wurden Patienten mit validem Fragebogen an Tag 6 eingeschlossen ** Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Geschlecht *** unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test FLIE = Functional Living Index – Emesis; RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid 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 Quelle: [24]						

TS-P04832

Domäne „Übelkeit“

Bei 160 (65,8 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 154 (66,7 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe wurde in der Domäne „Übelkeit“ kein Einfluss auf das tägliche Leben festgestellt. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1; p = 0,847). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Domäne „Erbrechen“

In der Domäne „Erbrechen“ trat bei 201 (82,7 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 169 (73,5 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe kein Einfluss auf das tägliche Leben auf. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,015). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

TS-P04833

Domäne „Übelkeit“

Insgesamt hatten 193 (77,2 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 176 (70,7 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keine Änderung der Lebensqualität. 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.

Domäne „Erbrechen“

In der Domäne „Erbrechen“ wiesen 226 (91,1 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 195 (78,3 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keinen Einfluss auf die Lebensqualität auf. Das relative Risiko betrug 1,2 (95 %-KI: 1,1 – 1,3; p < 0,001). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

TS-P04834 (AC-Population)

Domäne „Übelkeit“

In der Studie TS-P04834 (AC-Population) gab es bei 177 (56,2 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 175 (53,4 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe keinen Einfluss auf das tägliche Leben. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,2; p = 0,470). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Domäne „Erbrechen“

Insgesamt wurde bei 242 (77,1 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 231 (70,6 %) in der Kontroll-Gruppe keine Änderung der Lebensqualität festgestellt. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,065). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Meta-Analyse

Abbildung 4-78: Meta-Analyse für Domäne „Übelkeit“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-78). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 50$ %). In der Verum-Gruppe gab es 1,16-mal mehr Patienten, die keinen Einfluss auf das tägliche Leben in der Domäne „Übelkeit“ erfahren, als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,1568; 95 %-KI: 0,8001 – 1,6726; p = 0,4388).

Abbildung 4-79: Meta-Analyse für Domäne „Übelkeit“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-79). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 40$ %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 5 % niedrigere Wahrscheinlichkeit, einen Einfluss auf das tägliche Leben in der Domäne „Übelkeit“ zu erfahren (RR = 1,0460; 95 %-KI: 0,9480 – 1,1542; p = 0,3701).

Abbildung 4-80: Meta-Analyse für Domäne „Erbrechen“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-80). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 60$ %). In der Verum-Gruppe gab es 2,17-mal mehr Patienten, die keinen Einfluss auf das tägliche Leben in der Domäne „Erbrechen“ erfahren, als in der Kontroll-Gruppe (OR = 2,1675; 95 %-KI: 1,3317 – 3,5279; p = 0,0019).

Abbildung 4-81: Meta-Analyse für Domäne „Erbrechen“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-81). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 = 0$ %). Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 15 % niedrigere Wahrscheinlichkeit, einen Einfluss auf das tägliche Leben in der Domäne „Erbrechen“ zu erfahren (RR = 1,1490; 95 %-KI: 1,0824 – 1,2197; p = 0,0000).

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 4-45: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
TS-P04832	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. 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 HEC) auftrat. Alle Episoden von Übelkeit und Erbrechen, die nach Tag 6 (≥ 120 Stunden nach der Verabreichung von HEC) aufgetreten sind, wurden im eCRF als UE berichtet.
TS-P04833	Wie Studie TS-P04832
TS-P04834 (AC-Population)	Wie Studie TS-P04832
UE = unerwünschtes Ereignis; eCRF = elektronisches Case Report Form; HEC = hoch emetogene Chemotherapie; AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid	

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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
TS-P04832	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TS-P04833	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TS-P04834 (AC-Population)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) erfolgten 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.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**				
TS-P04832						
N (Safety)	263	263				
Zyklus 1	151 (57,4)	167 (63,5)	0,181	0,8 [0,5; 1,1]	0,9 [0,8; 1,0]	-6,1 [-14,4; 2,3]
Zyklus 1 – 6	195 (74,1)	207 (78,7)	0,258	0,8 [0,5; 1,2]	0,9 [0,9; 1,0]	-4,6 [-11,8; 2,7]
TS-P04833						
N (Safety)	272	274				
Zyklus 1	178 (65,4)	165 (60,2)	0,216	1,3 [0,9; 1,8]	1,1 [1,0; 1,2]	5,2 [-2,9; 13,3]
Zyklus 1 – 6	233 (85,7)	220 (80,3)	0,111	1,5 [0,9; 2,3]	1,1 [1,0; 1,2]	5,4 [-0,9; 11,7]
TS-P04834 (AC-Population)						
N (Safety)	346	364				
Zyklus 1	226 (65,3)	245 (67,3)	0,579	0,9 [0,7; 1,2]	1,0 [0,9; 1,1]	-2,0 [-8,9; 5,0]
Zyklus 1 – 6	289 (83,5)	296 (81,3)	0,490	1,2 [0,8; 1,7]	1,0 [1,0; 1,1]	2,2 [-3,4; 7,8]

* Exakter Test nach Fischer

RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; N = Anzahl der Patienten in der Analyse

Quelle: [24]

TS-P04832

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis am Ende des ersten Zyklus lag bei 151 (57,4 %) in der Verum-Gruppe und bei 167 (63,5 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko betrug 0,9 (95 %-KI: 0,8 – 1,0; p = 0,181). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Unerwünschte Ereignisse über alle Zyklen (Zyklus 1 – 6) traten bei 195 (74,1 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 207 (78,7 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 0,9 (95 %-KI: 0,9 – 1,0; p = 0,258). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

TS-P04833

Die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen am Ende des ersten Zyklus betrug 178 (65,4 %) in der Verum-Gruppe und 165 (60,2 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,216). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Bis zum Ende der Studie (Zyklus 1 – 6) berichteten 233 (85,7 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 220 (80,3 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,111). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

TS-P04834 (AC-Population)

Unerwünschte Ereignisse traten bei 226 (65,3 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 245 (67,3 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe bis zum Ende des ersten Zyklus auf. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1; p = 0,579). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Am Ende der Studie (Zyklus 1 – 6) betrug die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis 289 (83,5 %) in der Verum-Gruppe und 296 (81,3 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 1,0 – 1,1; p = 0,490). 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.

Abbildung 4-82: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-82). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 75$ %). In der Verum-Gruppe gab es 0,99-mal weniger Patienten mit unerwünschten Ereignissen in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,9851; 95 %-KI: 0,6162 – 1,5749; p = 0,9500).

Abbildung 4-83: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-83). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 75$ %). Das Risiko, ein unerwünschtes Ereignis in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 1 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,9930; 95 %-KI: 0,8292 – 1,1892; p = 0,9393).

Abbildung 4-84: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-84). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 90$ %). In der Verum-Gruppe gab es 1,06-mal weniger Patienten mit unerwünschten Ereignissen in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR =1,0579; 95 %-KI: 0,5669 – 1,9739; p = 0,8597).

Abbildung 4-85: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-85). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 90$ %). Das Risiko, ein unerwünschtes Ereignis in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 1 % höher als in der Kontroll-Gruppe (RR = 1,0058; 95 %-KI: 0,8891 – 1,1379; p = 0,9265).

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**				
TS-P04832						
N (Safety)	263	263				
Zyklus 1	36 (13,7)	55 (20,9)	0,038	0,6 [0,4; 1,0]	0,7 [0,4; 1,0]	-7,2 [-13,7; -0,8]
Zyklus 1 – 6	71 (27,0)	84 (31,9)	0,251	0,8 [0,5; 1,1]	0,8 [0,6; 1,1]	-4,9 [-12,7; 2,8]
TS-P04833						
N (Safety)	272	274				
Zyklus 1	60 (22,1)	51 (18,6)	0,340	1,2 [0,8; 1,9]	1,2 [0,8; 1,7]	3,4 [-3,3; 10,2]
Zyklus 1 – 6	108 (39,7)	94 (34,3)	0,215	1,3 [0,9; 1,8]	1,2 [0,9; 1,4]	5,4 [-2,7; 13,5]
TS-P04834 (AC-Population)						
N (Safety)	346	364				
Zyklus 1	45 (13,0)	39 (10,7)	0,355	1,2 [0,8; 2,0]	1,2 [0,8; 1,8]	2,3 [-2,5; 7,1]
Zyklus 1 – 6	83 (24,0)	74 (20,3)	0,278	1,2 [0,9; 1,8]	1,2 [0,9; 1,6]	3,7 [-2,5; 9,8]

* Exakter Test nach Fischer

CTC = Common Toxicity Criteria (allgemeine Toxizitätskriterien); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; N = Anzahl der Patienten in der Analyse

Quelle: [24]

TS-P04832

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis mit CTC-Grad ≥ 3 am Ende des ersten Zyklus lag bei 36 (13,7 %) in der Verum-Gruppe und bei 55 (20,9 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko betrug 0,7 (95 %-KI: 0,4 – 1,0; p = 0,038). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe. Unerwünschte Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 über alle Zyklen (Zyklus 1 – 6) traten bei 71 (27,0 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 84 (31,9 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 0,8 (95 %-KI: 0,6 – 1,1; p = 0,251). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

TS-P04833

Die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen mit CTC-Grad ≥ 3 am Ende des ersten Zyklus betrug 60 (22,1 %) in der Verum-Gruppe und 51 (18,6 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 0,8 – 1,7; p = 0,340). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Bis zum Ende der Studie (Zyklus 1 – 6) berichteten 108 (39,7 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 94 (34,3 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad ≥ 3. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 0,9 – 1,4; p = 0,215). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

TS-P04834 (AC-Population)

Unerwünschte Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 traten bei 45 (13,0 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 39 (10,7 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe bis zum Ende des ersten Zyklus auf. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 0,8 – 1,8; p = 0,355). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Am Ende der Studie (Zyklus 1 – 6) betrug die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis mit CTC-Grad ≥ 3 83 (24,0 %) in der Verum-Gruppe und 74 (20,3 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 0,9 – 1,6; p = 0,278). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-86: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-86). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 90 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,87-mal weniger Patienten mit unerwünschten Ereignissen CTC-Grad ≥ 3 in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,8673; 95 %-KI: 0,4265 – 1,7636; p = 0,6942).

Abbildung 4-87: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-87). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 90 %). Das Risiko, ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad ≥ 3 in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 11 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,8877; 95 %-KI: 0,4961 – 1,5885; p = 0,6884).

Abbildung 4-88: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-88). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). In der Verum-Gruppe und in der Kontroll-Gruppe gab es eine vergleichbare Anzahl an Patienten mit unerwünschten Ereignissen CTC-Grad ≥ 3 in Zyklus 1 – 6 (OR = 1,0024; 95 %-KI: 0,6324 – 1,5889; p = 0,9918).

Abbildung 4-89: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-89). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). Das Risiko, ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad ≥ 3 in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in den beiden Gruppen ähnlich (RR = 0,9982; 95 %-KI: 0,7336 – 1,3583; p = 0,9910).

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**				
TS-P04832						
N (Safety)	263	263				
Zyklus 1	151 (57,4)	167 (63,4)	0,181	0,8 [0,5; 1,1]	0,9 [0,8; 1,0]	-6,1 [-14,4; 2,3]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	32 (12,2)	40 (15,2)	0,375	0,8 [0,5; 1,3]	0,8 [0,5; 1,2]	-3,0 [-8,9; 2,8]
Herzerkrankungen	2 (0,8)	3 (1,1)	1,000	0,7 [0,1; 4,0]	0,7 [0,1; 4,0]	-0,4 [-2,0; 1,3]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (1,1)	6 (2,3)	0,504	0,5 [0,1; 2,0]	0,5 [0,1; 2,0]	-1,1 [-3,4; 1,1]
Augenerkrankungen	2 (0,8)	0	0,499	n. b.	n. b.	0,8 [-0,3; 1,8]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	74 (28,1)	74 (28,1)	1,000	1,0 [0,7; 1,5]	1,0 [0,8; 1,3]	0,0 [-7,7; 7,7]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	58 (22,1)	60 (22,8)	0,917	1,0 [0,6; 1,4]	1,0 [0,7; 1,3]	-0,8 [-7,9; 6,4]
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,4)	1 (0,4)	1,000	1,0 [0,1; 16,1]	1,0 [0,1; 15,9]	0,0 [-1,1; 1,1]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26 (9,9)	20 (7,6)	0,441	1,3 [0,7; 2,5]	1,3 [0,7; 2,3]	2,3 [-2,5; 7,1]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (0,8)	4 (1,5)	0,686	0,5 [0,1; 2,7]	0,5 [0,1; 2,7]	-0,8 [-2,6; 1,1]
Untersuchungen	10 (3,8)	12 (4,6)	0,828	0,8 [0,4; 1,9]	0,8 [0,4; 1,9]	-0,8 [-4,2; 2,7]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	31 (11,8)	48 (18,3)	0,050	0,6 [0,4; 1,0]	0,6 [0,4; 1,0]	-6,5 [-12,5; -0,4]

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (3,4)	20 (7,6)	0,054	0,4 [0,2; 1,0]	0,5 [0,2; 1,0]	-4,2 [-8,1; -0,3]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,8)	5 (1,9)	0,450	0,4 [0,1; 2,1]	0,4 [0,1; 2,0]	-1,1 [-3,1; 0,8]
Erkrankungen des Nervensystems	27 (10,3)	23 (8,7)	0,656	1,2 [0,7; 2,1]	1,2 (0,7; 2,0)	1,5 [-3,5; 6,5]
Psychiatrische Erkrankungen	8 (3,0)	8 (3,0)	1,000	1,0 [0,4; 2,7]	1,0 [0,4; 2,6]	0,0 [-2,9; 2,9]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (1,5)	5 (1,9)	1,000	0,8 [0,2; 3,0]	0,8 [0,2; 2,9]	-0,4 [-2,6; 1,8]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,4)	0	1,000	n. b.	n. b.	0,4 [-0,4; 1,1]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	24 (9,1)	21 (8,0)	0,756	1,2 [0,6; 2,1]	1,1 [0,7; 2,0]	1,1 [-3,6; 5,9]
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	24 (9,1)	19 (7,2)	0,525	1,3 [0,7; 2,4]	1,3 [0,7; 2,2]	1,9 [-2,8; 6,6]
Gefäßerkrankungen	5 (1,9)	20 (7,6)	0,003	0,2 [0,1; 0,6]	0,3 [0,1; 0,7]	-5,7 [-9,3; -2,1]
Zyklus 1 – 6	195 (74,1)	207 (78,7)	0,258	0,8 [0,5; 1,2]	0,9 [0,9; 1,0]	-4,6 [-11,8; 2,7]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	67 (25,5)	62 (23,6)	0,685	1,1 [0,7; 1,6]	1,1 [0,8; 1,5]	1,9 [-5,5; 9,3]
Herzerkrankungen	6 (2,3)	9 (3,4)	0,602	0,7 [0,2; 1,9]	0,7 [0,2; 1,8]	-1,1 [-4,0; 1,7]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	5 (1,9)	7 (2,7)	0,772	0,7 [0,2; 2,3]	0,7 [0,2; 2,2]	-0,8 [-3,3; 1,8]
Augenerkrankungen	3 (1,1)	1 (0,4)	0,624	3,0 [0,3; 29,3]	3,0 [0,3; 28,7]	0,8 [-0,7; 2,2]

Studie	**Aktiv-Kontrolle + Rolapitant**	**Aktiv-Kontrolle + Placebo**	**p-Wert***	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**ARR [95 %-KI]**
	n (%)	**n (%)**				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	98 (37,3)	110 (41,8)	0,327	0,8 [0,6; 1,2]	0,9 [0,7; 1,1]	-4,6 [-12,9; 3,8]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	92 (35,0)	104 (39,5)	0,321	0,8 [0,6; 1,2]	0,9 [0,7; 1,1]	-4,6 [-12,8; 3,7]
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,4)	1 (0,4)	1,000	1,0 [0,1; 16,1]	1,0 [0,1; 15,9]	0,0 [-1,1; 1,1]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	49 (18,6)	36 (13,7)	0,155	1,4 [0,9; 2,3]	1,4 [0,9; 2,0]	4,9 [-1,3; 11,2]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (1,9)	11 (4,2)	0,203	0,4 [0,2; 1,3]	0,5 [0,2; 1,3]	-2,3 [-5,2; 0,6]
Untersuchungen	18 (6,8)	25 (9,5)	0,340	0,7 [0,4; 1,3]	0,7 [0,4; 1,3]	-2,7 [-7,3; 2,0]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	57 (21,7)	72 (27,4)	0,156	0,7 [0,5; 1,1]	0,8 [0,6; 1,1]	-5,7 [-13,0; 1,6]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	19 (7,2)	34 (12,9)	0,042	0,5 [0,3; 0,9]	0,6 [0,3; 1,0]	-5,7 [-10,8; -0,6]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (1,1)	10 (3,8)	0,088	0,3 [0,1; 1,1]	0,3 [0,1; 1,1]	-2,7 [-5,3; 0,0]
Erkrankungen des Nervensystems	46 (17,5)	45 (17,1)	1,000	1,0 [0,7; 1,6]	1,0 [0,7; 1,5]	0,4 [-6,1; 6,8]
Psychiatrische Erkrankungen	16 (6,1)	12 (4,6)	0,561	1,4 [0,6; 2,9]	1,3 [0,6; 2,8]	1,5 [-2,3; 5,4]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	11 (4,2)	10 (3,8)	1,000	1,1 [0,5; 2,6]	1,1 [0,5; 2,5]	0,4 [-3,0; 3,7]

Studie	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	1 (0,4)	2 (0,8)	1,000	0,5 [0,0; 5,5]	0,5 [0,0; 5,5]	-0,4 [-1,7; 0,9]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	45 (17,1)	37 (14,1)	0,400	1,3 [0,8; 2,0]	1,2 [0,8; 1,8]	3,0 [-3,2; 9,2]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	38 (14,4)	32 (12,2)	0,521	1,2 [0,7; 2,0]	1,2 [0,8; 1,8]	2,3 [-3,5; 8,1]
Gefäßerkrankungen	15 (5,7)	28 (10,6)	0,055	0,5 [0,3; 1,0]	0,5 [0,3; 1,0]	-4,9 [-9,6; -0,3]
TS-P04833						
N (Safety)	272	274				
Zyklus 1	178 (65,4)	165 (60,2)	0,216	1,3 [0,9; 1,8]	1,1 [1,0; 1,2]	5,2 [-2,9; 13,3]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	43 (15,8)	31 (11,3)	0,135	1,5 [0,9; 2,4]	1,4 [0,9; 2,1]	4,5 [-1,2; 10,2]
Herzerkrankungen	4 (1,5)	2 (0,7)	0,449	2,0 [0,4; 11,2]	2,0 [0,4; 10,9]	0,7 [-1,0; 2,5]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3,1 (1,1)	0	0,123	n. b.	n. b.	1,1 [-0,1; 2,3]
Endokrine Erkrankungen	0	1 (0,4)	1,000	n. b.	n. b.	-0,4 [-1,1; 0,3]
Augenerkrankungen	1 (0,4)	1 (0,4)	1,000	1,0 [0,1; 16,2]	1,0 [0,1; 16,0]	0,0 [-1,0; 1,0]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	82 (30,1)	71 (25,9)	0,295	1,2 [0,8; 1,8]	1,2 [0,9; 1,5]	4,2 [-3,3; 11,8]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	57 (21,0)	70 (25,5)	0,225	0,8 [0,5; 1,2]	0,8 [0,6; 1,1]	-4,6 [-11,7; 2,5]
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,7)	2 (0,7)	1,000	1,0 [0,1; 7,2]	1,0 [0,1; 7,1]	0,0 [-1,4; 1,4]

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,4)	4 (1,5)	0,373	0,2 [0,0; 2,2]	0,3 [0,0; 2,2]	-1,1 [-2,7; 0,5]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (9,2)	18 (6,6)	0,270	1,4 [0,8; 2,7]	1,4 [0,8; 2,5]	2,6 [-1,9; 7,1]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (2,6)	3 (1,1)	0,221	2,4 [0,6; 9,3]	2,4 [0,6; 9,0]	1,5 [-0,8; 3,7]
Untersuchungen	17 (6,3)	23 (8,4)	0,412	0,7 [0,4; 1,4]	0,7 [0,4; 1,4]	-2,1 [-6,5; 2,2]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	42 (15,4)	46 (16,8)	0,727	0,9 [0,6; 1,4]	0,9 [0,6; 1,3]	-1,3 [-7,5; 4,8]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	16 (5,9)	13 (4,7)	0,573	1,3 [0,6; 2,7]	1,2 [0,6; 2,5]	1,1 [-2,6; 4,9]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,7)	2 (0,7)	1,000	1,0 [0,1; 7,2]	1,0 [0,1; 7,1]	0,0 [-1,4; 1,4]
Erkrankungen des Nervensystems	27 (9,9)	26 (9,5)	0,886	1,1 [0,6; 1,9]	1,0 [0,6; 1,7]	0,4 [-4,5; 5,4]
Psychiatrische Erkrankungen	8 (2,9)	15 (5,5)	0,200	0,5 [0,2; 1,3]	0,5 [0,2; 1,2]	-2,5 [-5,9; 0,8]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	14 (5,1)	10 (3,6)	0,413	1,4 [0,6; 3,1]	1,4 [0,6; 3,1]	1,5 [-1,9; 4,9]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0	3 (1,1)	0,249	n. b.	n. b.	-1,1 [-2,3; 0,1]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	36 (13,2)	33 (12,0)	0,701	1,1 [0,7; 1,8]	1,1 [0,7; 1,7]	1,2 [-4,4;6,8]

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	14 (5,1)	24 (8,8)	0,129	0,6 [0,3; 1,1]	0,6 [0,3; 1,1]	-3,6 [-7,9; 0,6]
Gefäßerkrankungen	21 (7,7)	15 (5,5)	0,306	1,4 [0,7; 2,9]	1,4 [0,7; 2,7]	2,2 [-1,9; 6,4]
Zyklus 1 – 6	233 (85,7)	220 (80,3)	0,111	1,5 [0,9; 2,3]	1,1 [1,0; 1,2]	5,4 [-0,9; 11,7]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	83 (30,5)	59 (21,5)	0,019	1,6 [1,1; 2,4]	1,4 [1,1; 1,9]	9,0 [1,7; 16,3]
Herzerkrankungen	13 (4,8)	6 (2,2)	0,108	2,2 [0,8; 6,0]	2,2 [0,8; 5,7]	2,6 [-0,5; 5,7]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	10 (3,7)	2 (0,7)	0,021	5,2 [1,1; 23,9]	5,0 [1,1; 22,8]	2,9 [0,5; 5,4]
Endokrine Erkrankungen	0	1 (0,4)	1,000	n. b.	n. b.	-0,4 [-1,1; 0,3]
Augenerkrankungen	6 (2,2)	4 (1,5)	0,544	1,5 [0,4; 5,5]	1,5 [0,4; 5,3]	0,7 [-1,5; 3,0]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	123 (45,2)	114 (41,6)	0,437	1,2 [0,8; 1,6]	1,1 [0,9; 1,3]	3,6 [-4,7; 11,9]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	110 (40,4)	110 (40,1)	1,000	1,0 [0,7; 1,4]	1,0 [0,8; 1,2]	0,3 [-7,9; 8,5]
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (1,8)	2 (0,7)	0,285	2,5 [0,5; 13,2]	2,5 [0,5; 12,9]	1,1 [-0,8; 3,0]
Erkrankungen des Immunsystems	2 (0,7)	5 (1,8)	0,450	0,4 [0,1; 2,1]	0,4 [0,1; 2,1]	-1,1 [-3,0; 0,8]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	59 (21,7)	44 (16,1)	0,101	1,4 [0,9; 2,2]	1,4 [0,9; 1,9]	5,6 [-0,9; 12,2]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (4,0)	8 (2,9)	0,495	1,4 [0,6; 3,5]	1,4 [0,6; 3,4]	1,1 [-2,0; 4,2]
Untersuchungen	33 (12,1)	33 (12,0)	1,000	1,0 [0,6; 1,7]	1,0 [0,6; 1,6]	0,1 [-5,4; 5,6]

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	75 (27,6)	72 (26,3)	0,773	1,1 [0,7; 1,6]	1,0 [0,8; 1,4]	1,3 [-6,1: 8,7]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	35 (12,9)	28 (10,2)	0,351	1,3 [0,8; 2,2]	1,3 [0,8; 2,0]	2,6 [-2,7; 8,0]
Erkrankungen des Nervensystems	57 (21,0)	43 (15,7)	0,122	1,4 [0,9; 2,2]	1,3 [0,9; 1,9]	5,3 [-1,2; 11,7]
Psychiatrische Erkrankungen	17 (6,3)	24 (8,8)	0,330	0,7 [0,4; 1,3]	0,7 [0,4; 1,3]	-2,5 [-6,9; 1,9]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	23 (8,5)	20 (7,3)	0,637	1,2 [0,6; 2,2]	1,2 [0,7; 2,1]	1,2 [-3,4; 5,7]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,4)	4 (1,5)	0,373	0,2 [0,0; 2,2]	0,3 [0,0; 2,2]	-1,1 [-2,7; 0,5]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	66 (24,3)	49 (17,9)	0,075	1,5 [1,0; 2,2]	1,4 [1,0; 1,9]	6,4 [-0,4; 13,2]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	38 (14,0)	46 (16,8)	0,407	0,8 [0,5; 1,3]	0,8 [0,6; 1,2]	-2,8 [-8,9; 3,2]
Gefäßerkrankungen	39 (14,3)	23 (8,4)	0,031	1,8 [1,1; 3,2]	1,7 [1,0; 2,8]	5,9 [0,6; 11,2]
TS-P04834 (AC-Population)						
N (Safety)	346	364				
Zyklus 1	226 (65,3)	245 (67,3)	0,579	0,9 [0,7; 1,2]	1,0 [0,9; 1,1]	-2,0 [-8,9; 5,0]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	46 (13,3)	48 (13,2)	1,000	1,0 [0,7; 1,6]	1,0 [0,7; 1,5]	0,1 [-4,9; 5,1]
Herzerkrankungen	3 (0,9)	6 (1,6)	0,506	0,5 [0,1; 2,1]	0,5 [0,1; 2,1]	-0,8 [-2,4; 0,9]

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	7 (2,0)	5 (1,4)	0,569	1,5 [0,5; 4,7]	1,5 [0,5; 4,6]	0,6 [-1,3; 2,6]
Augenerkrankungen	7 (2,0)	5 (1,4)	0,569	1,5 [0,5; 4,7]	1,5 [0,5; 4,6]	0,6 [-1,3; 2,6]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	93 (26,9)	107 (29,4)	0,504	0,9 [0,6; 1,2]	0,9 [0,7; 1,2]	-2,5 [-9,1; 4,1]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	87 (25,1)	79 (21,7)	0,288	1,2 [0,9; 1,7]	1,2 [0,9; 1,5]	3,4 [-2,8; 9,7]
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,6)	1 (0,3)	0,615	2,1 [0,2; 23,4]	2,1 [0,2; 23,1]	0,3 [-0,7; 1,3]
Erkrankungen des Immunsystems	3 (0,9)	3 (0,8)	1,000	1,1 [0,2; 5,3]	1,1 [0,2; 5,2]	0,0 [-1,3; 1,4]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	40 (11,6)	33 (9,1)	0,323	1,3 [0,8; 2,1]	1,3 [0,8; 2,0]	2,5 [-2,0; 7,0]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (0,6)	1 (0,3)	0,615	2,1 [0,2; 23,4]	2,1 [0,2; 23,1]	0,3 [-0,7; 1,3]
Untersuchungen	15 (4,3)	4 (1,1)	0,009	4,1 [1,3; 12,4]	3,9 [1,3; 11,8]	3,2 [0,8; 5,6]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	40 (11,6)	38 (10,4)	0,719	1,1 [0,7; 1,8]	1,1 [0,7; 1,7]	1,1 [-3,5; 5,7]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	26 (7,5)	28 (7,7)	1,000	1,0 [0,6; 1,7]	1,0 [0,6; 1,6]	-0,2 [-4,1; 3,7]
Erkrankungen des Nervensystems	63 (18,2)	75 (20,6)	0,448	0,9 [0,6; 1,2]	0,9 [0,7; 1,2]	-2,4 [-8,2; 3,4]
Psychiatrische Erkrankungen	16 (4,6)	13 (3,6)	0,570	1,3 [0,6; 2,8]	1,3 [0,6; 2,7]	1,1 [-1,9; 4,0]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (0,9)	6 (1,6)	0,506	0,5 [0,1; 2,1]	0,5 [0,1; 2,1]	-0,8 [-2,4; 0,9]

Studie	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	2 (0,6)	4 (1,1)	0,687	0,5 [0,1; 2,9]	0,5 [0,1; 2,9]	-0,5 [-1,9; 0,8]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (4,6)	13 (3,6)	0,570	1,3 [0,6; 2,8]	1,3 [0,6; 2,7]	1,1 [-1,9; 4,0]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	57 (16,5)	59 (16,2)	1,000	1,0 [0,7; 1,5]	1,0 [0,7; 1,4]	0,3 [-5,2; 5,7]
Gefäßerkrankungen	10 (2,9)	10 (2,7)	1,000	1,1 [0,4; 2,6]	1,1 [0,4: 2,5]	0,1 [-2,3; 2,6]
Zyklus 1 – 6	289 (83,5)	296 (81,3)	0,490	1,2 [0,8; 1,7]	1,0 [1,0; 1,1]	2,2 [-3,4; 7,8]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	88 (25,4)	81 (22,3)	0,333	1,2 [0,8; 1,7]	1,1 [0,9; 1,5]	3,2 [-3,1; 9,5]
Herzerkrankungen	7 (2,0)	9 (2,5)	0,802	0,8 [0,3; 2,2]	0,8 [0,3; 2,2]	-0,4 [-2,6; 1,7]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	10 (2,9)	12 (3,3)	0,830	0,9 [0,4; 2,0]	0,9 [0,4; 2,0]	-0,4 [-3,0; 2,1]
Augenerkrankungen	20 (5,8)	21 (5,8)	1,000	1,0 [0,5; 1,9]	1,0 [0,6; 1,8]	0,0 [-3,4; 3,4]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	147 (42,5)	157 (43,1)	0,880	1,0 [0,7; 1,3]	1,0 [0,8; 1,2]	-0,6 [-7,9; 6,6]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	150 (43,4)	138 (37,9)	0,147	1,3 [0,9; 1,7]	1,1 [1,0; 1,4]	5,4 [-1,8; 12,7]
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (1,2)	1 (0,3)	0,206	4,2 [0,5; 38,2]	4,2 [0,5; 37,5]	0,9 [-0,4; 2,1]
Erkrankungen des Immunsystems	5 (1,4)	7 (1,9)	0,773	0,7 [0,2; 2,4]	0,8 [0,2; 2,3]	-0,5 [-2,4; 1,4]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	83 (24,0)	77 (21,2)	0,371	1,2 [0,8; 1,7]	1,1 [0,9; 1,5]	2,8 [-3,3; 9,0]

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (1,4)	5 (1,4)	1,000	1,1 [0,3;3,7]	1,1 [0,3; 3,6]	0,1 [-1,7; 1,8]
Untersuchungen	27 (7,8)	15 (4,1)	0,040	2,0 [1,0; 3,8]	1,9 [1,0; 3,5]	3,7 [0,2; 7,2]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	66 (19,1)	68 (18,7)	0,924	1,0 [0,7; 1,5]	1,0 [0,8; 1,4]	0,4 [-5,4; 6,2]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	55 (15,9)	55 (15,1)	0,836	1,1 [0,7; 1,6]	1,1 [0,7; 1,5]	0,8 [-4,5; 6,1]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (0,9)	1 (0,3)	0,362	3,2 [0,3; 30,7]	3,2 [0,3; 30,2]	0,6 [-0,5; 1,7]
Erkrankungen des Nervensystems	102 (29,5)	114 (31,3)	0,625	0,9 [0,7; 1,3]	0,9 [0,8; 1,2]	-1,8 [-8,6; 4,9]
Psychiatrische Erkrankungen	29 (8,4)	33 (9,1)	0,791	0,9 [0,5; 1,5]	0,9 [0,6; 1,5]	-0,7 [-4,8; 3,5]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (3,8)	8 (2,2)	0,270	1,7 [0,7; 4,2]	1,7 [0,7; 4,1]	1,6 [-0,9; 4,1]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	12 (3,5)	13 (3,6)	1,000	1,0 [0,4; 2,2]	1,0 [0,4; 2,1]	-0,1 [-2,8; 2,6]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	46 (13,3)	45 (12,4)	0,737	1,1 [0,7; 1,7]	1,1 [0,7; 1,6]	0,9 [-4,0; 5,9]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	122 (35,3)	138 (37,9)	0,484	0,9 [0,7; 1,2]	0,9 [0,8; 1,1]	-2,7 [-9,7; 4,4]
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0	3 (0,8)	0,249	n. b.	n. b.	-0,8 [-1,8; 0,1]

Studie	**Aktiv-Kontrolle + Rolapitant**	**Aktiv-Kontrolle + Placebo**	**p-Wert***	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**ARR [95 %-KI]**
	n (%)	**n (%)**				
Gefäßerkrankungen	27 (7,8)	24 (6,6)	0,563	1,2 [0,7; 2,1]	1,2 [0,7; 2,0]	1,2 [-2,6; 5,0]

* Exakter Test nach Fischer

Randomized Controlled Trial (RCT = randomisierte kontrollierte Studie); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; 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

Quelle: [24]

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

TS-P04832

Gefäßerkrankungen (Zyklus 1)

Die Anzahl der Patienten mit Gefäßerkrankungen betrug 5 (1,9 %) in der Verum-Gruppe und bei 20 (7,6 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko betrug 0,3 (95 %-KI: 0,1 – 0,7; p = 0,003). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Zyklus 1 – 6)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen traten über allen Zyklen bei 19 (7,2 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 34 (12,9 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 0,6 (95 %-KI: 0,3 – 1,0; p = 0,042). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe.

TS-P04833

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Zyklus 1 – 6)

Am Ende der Studie betrug die Anzahl der Patienten mit Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems 83 (30,5 %) in der Verum-Gruppe und 59 (21,5 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,4 (95 %-KI: 1,1 – 1,9; p = 0,019). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Kontroll-Gruppe.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (Zyklus 1 – 6)

Bis zum Ende der Studie berichteten 10 (3,7 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 2 (0,7 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths. Das relative Risiko lag bei 5,0 (95 %-KI: 1,1 – 22,8; p = 0,021). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Kontroll-Gruppe.

Gefäßerkrankungen (Zyklus 1 – 6)

Die Anzahl der Patienten mit Gefäßerkrankungen betrug 39 (14,3 %) in der Verum-Gruppe und 23 (8,4 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,7 (95 %-KI: 1,0 – 2,8; p = 0,031). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Kontroll-Gruppe.

TS-P04834 (AC-Population)

Untersuchungen (Zyklus 1)

Unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Untersuchungen“ traten bei 15 (4,3 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 4 (1,1 %) in der Kontroll-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 3,9 (95 %-KI: 1,3 – 11,8; p = 0,009). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Kontroll-Gruppe.

Untersuchungen (Zyklus 1 – 6)

Die unerwünschten Ereignisse aus der SOC „Untersuchungen“ traten nach dem Ende der Studie häufiger bei Patienten in der Verum-Gruppe (27 (7,8 %)) als bei Patienten in der Kontroll-Gruppe (15 (4,1 %)) auf. Das relative Risiko lag bei 1,9 (95 %-KI: 1,0 – 3,5; p = 0,040). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Kontroll-Gruppe.

Meta-Analyse

Abbildung 4-90: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-90). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 75$ %). In der Verum-Gruppe gab es 1,07-mal mehr Patienten mit Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,0671; 95 %-KI: 0,5672 – 2,0076; p = 0,8405).

Abbildung 4-91: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-91). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). Das Risiko, eine Erkrankung des Blutes oder des Lymphsystems in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 6 % höher als in der Kontroll-Gruppe (RR = 1,0577; 95 %-KI: 0,6124 – 1,8269; p = 0,8405).

Abbildung 4-92: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Herzerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-92). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,20-mal mehr Patienten mit Herzerkrankungen in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,1955; 95 %-KI: 0,3469 – 4,1199; p = 0,7773).

Abbildung 4-93: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Herzerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-93). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Herzerkrankung in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 19 % höher als in der Kontroll-Gruppe (RR = 1,1934; 95 %-KI: 0,3504 – 4,0648; p = 0,7774).

Abbildung 4-94: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-94). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,36-mal mehr Patienten mit Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,3639; 95 %-KI: 0,1014 – 18,3401; p = 0,8149).

Abbildung 4-95: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-95). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). Das Risiko, eine Erkrankung des Ohrs oder des Labyrinths in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 36 % höher als in der Kontroll-Gruppe (RR = 1,3614; 95 %-KI: 0,1034 – 17,9163; p = 0,8145).

Abbildung 4-96: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Augenerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-96). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 2,09-mal mehr Patienten mit Augenerkrankungen in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 2,0943; 95 %-KI: 0,2694 – 16,2790; p = 0,4798).

Abbildung 4-97: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Augenerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-97). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Augenerkrankung in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 109 % höher als in der Kontroll-Gruppe (RR = 2,0862; 95 %-KI: 0,2703 – 16,1022; p = 0,4806).

Abbildung 4-98: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-98). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,11-mal mehr Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,1136; 95 %-KI: 0,8522 – 1,4527; p = 0,4238).

Abbildung 4-99: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-99). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Erkrankung des Gastrointestinaltrakts in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 8 % höher als in der Kontroll-Gruppe (RR = 1,0796; 95 %-KI: 0,8911 – 1,3081; p = 0,4341).

Abbildung 4-100: Meta-Analyse für „UEs in der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-100). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,86-mal weniger Patienten mit allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,8575; 95 %-KI: 0,6443 – 1,1411; p = 0,2916).

Abbildung 4-101: Meta-Analyse für „UEs in der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-101). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine allgemeine Erkrankung oder Beschwerden am Verabreichungsort in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 11 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,8879; 95 %-KI: 0,7120 – 1,1072; p = 0,2910).

Abbildung 4-102: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Immunsystems in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-102). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,43-mal weniger Patienten mit Erkrankungen des Immunsystems in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,4254; 95 %-KI: 0,0759 – 2,3838; p = 0,3310).

Abbildung 4-103: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Immunsystems in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-103). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Erkrankung des Immunsystems in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 57 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,4277; 95 %-KI: 0,0770 – 2,3759; p = 0,3317).

Abbildung 4-104: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-104). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,38-mal mehr Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,3834; 95 %-KI: 0,8924 – 2,1445; p = 0,1468).

Abbildung 4-105: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-105). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Infektion oder parasitäre Erkrankung in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 35 % höher als in der Kontroll-Gruppe (RR = 1,3465 95 %-KI: 0,9002 – 2,0139; p = 0,1475).

Abbildung 4-106: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-106). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 50 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,19-mal mehr Patienten mit Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,1873; 95 %-KI: 0,2572 – 5,4807; p = 0,8259).

Abbildung 4-107: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-107). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 50 %). Das Risiko, eine Verletzung, Vergiftung oder durch Eingriffe bedingte Komplikation in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 18 % höher als in der Kontroll-Gruppe (RR = 1,1842; 95 %-KI: 0,2624 – 5,3440; p = 0,8259).

Abbildung 4-108: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Untersuchungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-108). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,76-mal weniger Patienten mit auffälligen Ergebnissen im Rahmen von Untersuchungen in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,7623; 95 %-KI: 0,4540 – 1,2801; p = 0,3048).

Abbildung 4-109: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Untersuchungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-109). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, bei einer Untersuchung in Zyklus 1 auffällige Ergebnisse aufzuweisen, war in der Verum-Gruppe um 23 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,7746; 95 %-KI: 0,4761 – 1,2601; p = 0,3036).

Abbildung 4-110: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-110). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 40 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,74-mal weniger Patienten mit Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,7430; 95 %-KI: 0,4956 – 1,1138; p = 0,1504).

Abbildung 4-111: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-111). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 40$ %). Das Risiko, eine Stoffwechsel- oder Ernährungsstörung in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 22 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,7787; 95 %-KI: 0,5509 – 1,1006; p = 0,1564).

Abbildung 4-112: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-112). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 75$ %). In der Verum-Gruppe gab es 0,74-mal weniger Patienten mit Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,7426; 95 %-KI: 0,2602 – 2,1193; p = 0,5781).

Abbildung 4-113: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-113). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 75$ %). Das Risiko, eine Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- oder Knochenerkrankung in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 25 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,7549; 95 %-KI: 0,2794 – 2,0391; p = 0,5791).

Abbildung 4-114: Meta-Analyse für „UEs in der SOC gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-114). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 = 0$ %). In der Verum-Gruppe gab es 0,58-mal weniger Patienten mit gutartigen, bösartigen und unspezifischen Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,5816; 95 %-KI: 0,1644 – 2,0580; p = 0,4006).

Abbildung 4-115: Meta-Analyse für „UEs in der SOC gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-115). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine gutartige, bösartige oder unspezifische Neubildung (einschl. Zysten und Polypen) in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 42 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,5846; 95 %-KI: 0,1672 – 2,0441); p = 0,4006.

Abbildung 4-116: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Nervensystems in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-116). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,12-mal mehr Patienten mit Erkrankungen des Nervensystems in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,1180; 95 %-KI: 0,7443 – 1,6794; p = 0,5909).

Abbildung 4-117: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Nervensystems in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-117). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Erkrankung des Nervensystems in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 11 % höher als in der Kontroll-Gruppe (RR = 1,1060; 95 %-KI: 0,7656 – 1,5978; p = 0,5914).

Abbildung 4-118: Meta-Analyse für „UEs in der SOC psychiatrische Erkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-118). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,69-mal weniger Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,6940; 95 %-KI: 0,3597 – 1,3389; p = 0,2759).

Abbildung 4-119: Meta-Analyse für „UEs in der SOC psychiatrische Erkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-119). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine psychiatrische Erkrankung in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 30 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,7026; 95 %-KI: 0,3726 – 1,3249; p = 0,2755).

Abbildung 4-120: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-120). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,21-mal mehr Patienten mit Erkrankungen der Nieren und Harnwege in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,2147; 95 %-KI: 0,6013 – 2,4540; p = 0,5877).

Abbildung 4-121: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-121). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Erkrankung der Nieren oder Harnwege in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 21 % höher als in der Kontroll-Gruppe (RR = 1,2097; 95 %-KI: 0,6140 – 2,3833; p = 0,5821).

Abbildung 4-122: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-122). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 50 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,62-mal weniger Patienten mit Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,6154; 95 %-KI: 0,0305 – 12,3992; p = 0,7514).

Abbildung 4-123: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-123). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 50$ %). Das Risiko, eine Erkrankung der Geschlechtsorgane oder der Brustdrüse in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 38 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,6175; 95 %-KI: 0,0311 – 12,2660; p = 0,7519).

Abbildung 4-124: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-124). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 = 0$ %). In der Verum-Gruppe gab es 1,13-mal mehr Patienten mit Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,1313; 95 %-KI: 0,7662 – 1,6705; p = 0,5349).

Abbildung 4-125: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-125). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Erkrankung der Atemwege, des Brustraums oder Mediastinums in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 12 % höher als in der Kontroll-Gruppe (RR = 1,1156; 95 %-KI: 0,7887 – 1,5780; p = 0,5365).

Abbildung 4-126: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-126). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,86-mal weniger Patienten mit Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,8633; 95 %-KI: 0,3848 – 1,9370; p = 0,7215).

Abbildung 4-127: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-127). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). Das Risiko, eine Erkrankung der Haut oder des Unterhautzellgewebes in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 13 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,8723; 95 %-KI: 0,4122 – 1,8464; p = 0,7211).

Abbildung 4-128: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Gefäßerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-128). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 90 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,61-mal weniger Patienten mit Gefäßerkrankungen in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,6052; 95 %-KI: 0,1013 – 3,6141; p = 0,5818).

Abbildung 4-129: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Gefäßerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-129). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 90$ %). Das Risiko, eine Gefäßerkrankung in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 38 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,6171; 95 %-KI: 0,1117 – 3,4080; p = 0,5798).

Abbildung 4-130: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-130). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 50$ %). In der Verum-Gruppe gab es 1,34-mal mehr Patienten mit Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,3357; 95 %-KI: 0,9318 – 1,9146; p = 0,1151).

Abbildung 4-131: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-131). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 50$ %). Das Risiko, eine Erkrankung des Blutes oder des Lymphsystems in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 24 % höher als in der Kontroll-Gruppe (RR = 1,2416; 95 %-KI: 0,9520 – 1,6192; p = 0,1103).

Abbildung 4-132: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Herzerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-132). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 75$ %). In der Verum-Gruppe gab es 1,23-mal mehr Patienten mit Herzerkrankungen in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,2326; 95 %-KI: 0,3712 – 4,0924; p = 0,7327).

Abbildung 4-133: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Herzerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-133). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). Das Risiko, eine Herzerkrankung in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 22 % höher als in der Kontroll-Gruppe (RR = 1,2236; 95 %-KI: 0,3827 – 3,9118; p = 0,7336).

Abbildung 4-134: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-134). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 90 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,80-mal mehr Patienten mit Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,8007; 95 %-KI: 0,2517 – 12,8824; p = 0,5580).

Abbildung 4-135: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-135). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 90$ %). Das Risiko, eine Erkrankung des Ohrs oder des Labyrinths in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 78 % höher als in der Kontroll-Gruppe (RR = 1,7785; 95 %-KI: 0,2575 – 12,2851; p = 0,5593).

Abbildung 4-136: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Augenerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-136). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 = 0$ %). In der Verum-Gruppe gab es 1,80-mal mehr Patienten mit Augenerkrankungen in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,7953; 95 %-KI: 0,5902 – 5,4617; p = 0,3026).

Abbildung 4-137: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Augenerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-137). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Augenerkrankung in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 78 % höher als in der Kontroll-Gruppe (RR = 1,7764; 95 %-KI: 0,5936 – 5,3160; p = 0,3042).

Abbildung 4-138: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-138). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 50 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,98-mal weniger Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,9813; 95 %-KI: 0,7045 – 1,3668; p = 0,9110).

Abbildung 4-139: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-139). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 50 %). Das Risiko, eine Erkrankung des Gastrointestinaltrakts in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 1 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,9893; 95 %-KI: 0,8143 – 1,2019; p = 0,9135).

Abbildung 4-140: Meta-Analyse für „UEs in der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-140). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,92-mal weniger Patienten mit allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,9158; 95 %-KI: 0,7161 – 1,1712; p = 0,4833).

Abbildung 4-141: Meta-Analyse für „UEs in der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-141). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine allgemeine Erkrankung oder Beschwerden am Verabreichungsort in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 5 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,9492; 95 %-KI: 0,8167 – 1,1033; p = 0,4973).

Abbildung 4-142: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Immunsystems in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-142). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,51-mal weniger Patienten mit Erkrankungen des Immunsystems in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,5065; 95 %-KI: 0,1227 – 2,0902; p = 0,3469).

Abbildung 4-143: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Immunsystems in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-143). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Erkrankung des Immunsystems in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 49 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,5094; 95 %-KI: 0,1250 – 2,0765; p = 0,3468).

Abbildung 4-144: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-144). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,45-mal mehr Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,4460; 95 %-KI: 1,0521 – 1,9874; p = 0,0230).

Abbildung 4-145: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-145). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Infektion oder parasitäre Erkrankung in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 36 % höher als in der Kontroll-Gruppe (RR = 1,3553; 95 %-KI: 1,0420 – 1,7630; p = 0,0234).

Abbildung 4-146: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-146). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,82-mal weniger Patienten mit Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,8150; 95 %-KI: 0,2645 – 2,5108; p = 0,7216).

Abbildung 4-147: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-147). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). Das Risiko, eine Verletzung, Vergiftung oder durch Eingriffe bedingte Komplikation in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 18 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,8205; 95 %-KI: 0,2757 – 2,4422; p = 0,7222).

Abbildung 4-148: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Untersuchungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-148). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,87-mal weniger Patienten mit auffälligen Ergebnissen im Rahmen von Untersuchungen in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,8714; 95 %-KI: 0,5847 – 1,2986; p = 0,4989).

Abbildung 4-149: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Untersuchungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-149). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, bei einer Untersuchung in Zyklus 1 – 6 auffällige Ergebnisse aufzuweisen, war in der Verum-Gruppe um 11 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,8875; 95 %-KI: 0,6210 – 1,2683; p = 0,5123).

Abbildung 4-150: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-150). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,83-mal weniger Patienten mit Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,8331; 95 %-KI: 0,3430 – 2,0238; p = 0,6868).

Abbildung 4-151: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-151). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 90$ %). Das Risiko, eine Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- oder Knochenerkrankung in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 15 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,8479; 95 %-KI: 0,3824 – 1,8800; p = 0,6847).

Abbildung 4-152: Meta-Analyse für „UEs in der SOC gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-150). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 75$ %). In der Verum-Gruppe gab es 0,71-mal weniger Patienten mit gutartigen, bösartigen und unspezifischen Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,7095; 95 %-KI: 0,1067 – 4,7179; p = 0,7226).

Abbildung 4-153: Meta-Analyse für „UEs in der SOC gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-153Abbildung 4-149). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). Das Risiko, eine gutartige, bösartige oder unspezifische Neubildung (einschl. Zysten und Polypen) in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 28 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,7154; 95 %-KI: 0,1114 – 4,5954; p = 0,7242).

Abbildung 4-154: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-154). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 50 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,89-mal weniger Patienten mit Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,8905; 95 %-KI: 0,6167 – 1,2859; p = 0,5362).

Abbildung 4-155: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (und Abbildung 4-155). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 50$ %). Das Risiko, eine Stoffwechsel- oder Ernährungsstörung in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 8 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,9178; 95 %-KI: 0,6966 – 1,2094; p = 0,5423).

Abbildung 4-156: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Nervensystems in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-156). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 30$ %). In der Verum-Gruppe gab es 1,22-mal mehr Patienten mit Erkrankungen des Nervensystems in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,2156; 95 %-KI: 0,8824 – 1,6747; p = 0,2322).

Abbildung 4-157: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen des Nervensystems in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-157). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 30$ %). Das Risiko, eine Erkrankung des Nervensystems in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 17 % höher als in der Kontroll-Gruppe (RR = 1,1747; 95 %-KI: 0,9042 – 1,5259; p = 0,2279).

Abbildung 4-158: Meta-Analyse für „UEs in der SOC psychiatrische Erkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-158). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 50$ %). In der Verum-Gruppe gab es 0,94-mal weniger Patienten mit Erkrankungen des Nervensystems in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,9376; 95 %-KI: 0,4887 – 1,7989; p = 0,8463).

Abbildung 4-159: Meta-Analyse für „UEs in der SOC psychiatrische Erkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-159). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 50$ %). Das Risiko, eine psychiatrische Erkrankung in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 6 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,9409; 95 %-KI: 0,5119 – 1,7292; p = 0,8444).

Abbildung 4-160: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-160). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 = 0$ %). In der Verum-Gruppe gab es 1,15-mal mehr Patienten mit Erkrankungen der Nieren und Harnwege in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,1494; 95 %-KI: 0,6916 – 1,9102; p = 0,5911).

Abbildung 4-161: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-161). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Erkrankung der Nieren oder Harnwege in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 14 % höher als in der Kontroll-Gruppe (RR = 1,1394; 95 %-KI: 0,7090 – 1,8313; p = 0,5898).

Abbildung 4-162: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-162). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,34-mal weniger Patienten mit Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,3414; 95 %-KI: 0,0674 – 1,7298; p = 0,1943).

Abbildung 4-163: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-163). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Erkrankung der Geschlechtsorgane oder der Brustdrüse in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 66 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,3439; 95 %-KI: 0,0685 – 1,7273; p = 0,1949).

Abbildung 4-164: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-164). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,38-mal mehr Patienten mit Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,3757; 95 %-KI: 1,0069 – 1,8794; p = 0,0451).

Abbildung 4-165: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-165). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Erkrankung der Atemwege, des Brustraums oder Mediastinums in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 30 % höher als in der Kontroll-Gruppe (RR = 1,2982; 95 %-KI: 1,0067 – 1,6740; p = 0,0442).

Abbildung 4-166: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-166). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 30 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,98-mal weniger Patienten mit Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,9792; 95 %-KI: 0,6523 – 1,4700; p = 0,9192).

Abbildung 4-167: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-167). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 30$ %). Das Risiko, eine Erkrankung der Haut oder des Unterhautzellgewebes in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 2 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,9813; 95 %-KI: 0,6932 – 1,3891; p = 0,9150).

Abbildung 4-168: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Gefäßerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-168). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 90$ %). In der Verum-Gruppe gab es 0,98-mal weniger Patienten mit Gefäßerkrankungen in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,9755; 95 %-KI: 0,2782 – 3,4209; p = 0,9691).

Abbildung 4-169: Meta-Analyse für „UEs in der SOC Gefäßerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-169). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 90$ %). Das Risiko, eine Gefäßerkrankung in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 3 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,9703; 95 %-KI: 0,3114 – 3,0231; p = 0,9585).

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 4-50: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
TS-P04832	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 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. 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.
TS-P04833	Wie Studie TS-P04832
TS-P04834 (AC-Population)	Wie Studie TS-P04832
SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid	

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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT TS-P04832 und TS-P04833 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
TS-P04832	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TS-P04833	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TS-P04834 (AC-Population)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) erfolgten 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 4-52: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**				
TS-P04832						
N (Safety)	263	263				
Zyklus 1	14 (5,3)	29 (11,0)	0,025	0,5 [0,2; 0,9]	0,5 [0,3; 0,9]	-5,7 [-10,4; -1,0]
Zyklus 1 – 6	37 (14,1)	54 (20,5)	0,065	0,6 [0,4; 1,0]	0,7 [0,5; 1,0]	-6,5 [-12,9; -0,0]
TS-P04833						
N (Safety)	272	274				
Zyklus 1	34 (12,5)	39 (14,2)	0,615	0,9 [0,5; 1,4]	0,9 [0,6; 1,3]	-1,7 [-7,4; 4,0]
Zyklus 1 – 6	80 (29,4)	65 (23,7)	0,146	1,3 [0,9; 2,0]	1,2 [0,9; 1,6]	5,7 [-1,7; 13,1]
TS-P04834 (AC-Population)						
N (Safety)	346	364				
Zyklus 1	16 (4,6)	17 (4,7)	1,000	1,0 [0,5; 2,0]	1,0 [0,5; 1,9]	-0,0 [-3,1; 3,1]
Zyklus 1 – 6	40 (11,6)	38 (10,4)	0,719	1,1 [0,7; 1,8]	1,1 [0,7; 1,7]	1,1 [-3,5; 5,7]

* Exakter Test nach Fischer

RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; N = Anzahl der Patienten in der Analyse

Quelle: [24]

TS-P04832

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis am Ende des ersten Zyklus lag bei 14 (5,3 %) in der Verum-Gruppe und bei 29 (11,0 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko betrug 0,5 (95 %-KI: 0,3 – 0,9; p = 0,025). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse über alle Zyklen (Zyklus 1 – 6) traten bei 37 (14,1 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 54 (20,5 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 0,7 (95 %-KI: 0,5 – 1,0; p = 0,065). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

TS-P04833

Die Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen am Ende des ersten Zyklus betrug 34 (12,5 %) in der Verum-Gruppe und 39 (14,2 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 0,9 (95 %-KI: 0,6 – 1,3; p = 0,615). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Bis zum Ende der Studie (Zyklus 1 – 6) berichteten 80 (29,4 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 65 (23,7 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 0,9 – 1,6; p = 0,146). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

TS-P04834 (AC-Population)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 16 (4,6 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 17 (4,7 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe bis zum Ende des ersten Zyklus auf. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,5 – 1,9; p = 1,000). 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 40 (11,6 %) in der Verum-Gruppe und 38 (10,4 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 0,7 – 1,7; p = 0,719). 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.

Abbildung 4-170: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-170). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 75$ %). In der Verum-Gruppe gab es 0,65-mal weniger Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,6501; 95 %-KI: 0,3487 – 1,2123; p = 0,1756).

Abbildung 4-171: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-171). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 75$ %). Das Risiko, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 32 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,6791; 95 %-KI: 0,3796 – 1,2151; p = 0,1923).

Abbildung 4-172: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-172). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 90$ %). In der Verum-Gruppe gab es 0,93-mal weniger Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,9318; 95 %-KI: 0,4475 – 1,9402; p = 0,8503).

Abbildung 4-173: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-173). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 90$ %). Das Risiko, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 6 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,9352; 95 %-KI: 0,5227 – 1,6733; p = 0,8215).

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**				
TS-P04832						
N (Safety)	263	263				
Zyklus 1	14 (5,3)	29 (11,0)	0,025	0,5 [0,2; 0,9]	0,5 [0,3; 0,9]	-5,7 [-10,4; -1,0]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,4)	4 (1,5)	0,373	0,2 [0,0; 2,2]	0,3 [0,0; 2,2]	-1,1 [-2,8; 0,5]
Herzerkrankungen	1 (0,4)	1 (0,4)	1,000	1,0 [0,1; 16,1]	1,0 [0,1; 15,9]	-0,0 [-1,1; 1,1]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	6 (2,3)	0,030	n. b.	n. b.	-2,3 [-4,1; -0,5]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	5 (1,9)	0,061	n. b.	n. b.	-1,9 [-3,6; -0,3]
Erkrankungen des Immunsystems	0	1 (0,4)	1,000	n. b.	n. b.	-0,4 [-1,1; 0,4]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1,1)	3 (1,1)	1,000	1,0 [0,2; 5,0]	1,0 [0,2; 4,9]	0,0 [-1,8; 1,8]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (0,8)	4 (1,5)	0,686	0,5 [0,1; 2,7]	0,5 [0,1; 2,7]	-0,8 [-2,6; 1,1]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	1 (0,4)	1,000	n. b.	n. b.	-0,4 [-1,1; 0,4]
Erkrankungen des Nervensystems	3 (1,1)	1 (0,4)	0,624	3,0 [0,3; 29,3]	3,0 (0,3; 28,7)	0,8 [-0,7; 2,2]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,4)	2 (0,8)	1,000	0,5 [0,0; 5,5]	0,5 [0,0; 5,5]	-0,4 [-1,7; 0,9]

Studie	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	3 (1,1)	3 (1,1)	1,000	1,0 [0,2; 5,0]	1,0 [0,2; 4,9]	0,0 [-1,8; 1,8]
Gefäßerkrankungen	0	3 (1,1)	0,249	n. b.	n. b.	-1,1 [-2,4; 0,1]
Zyklus 1 – 6	37 (14,1)	54 (20,5)	0,065	0,6 [0,4; 1,0]	0,7 [0,5; 1,0]	-6,5 [-12,9; 0,0]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (1,5)	5 (1,9)	1,000	0,8 [0,2; 3,0]	0,8 [0,2; 2,9]	-0,4 [-2,6; 1,8]
Herzerkrankungen	3 (1,1)	2 (0,8)	1,000	1,5 [0,2; 9,1]	1,5 [0,3; 8,9]	0,4 [-1,3; 2,0]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (1,5)	12 (4,6)	0,072	0,3 [0,1; 1,0]	0,3 [0,1; 1,0]	-3,0 [-6,0; -0,1]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (1,5)	10 (3,8)	0,174	0,4 [0,1; 1,3]	0,4 [0,1; 1,3]	-2,3 [-5,0; 0,5]
Erkrankungen des Immunsystems	0	1 (0,4)	1,000	n. b.	n. b.	-0,4 [-1,1; 0,4]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (3,8)	7 (2,7)	0,623	1,4 [0,5; 3,9]	1,4 [0,6; 3,7]	1,1 [-1,9; 4,2]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (1,5)	6 (2,3)	0,752	0,7 [0,2; 2,4]	0,7 [0,2; 2,3]	-0,8 [-3,1; 1,6]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	1 (0,4)	1,000	n. b.	n. b.	-0,4 [-1,1; 0,4]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,4)	2 (0,8)	1,000	0,5 [0,0; 5,5]	0,5 [0,0; 5,5]	-0,4 [-1,7; 0,9]
Erkrankungen des Nervensystems	4 (1,5)	7 (2,7)	0,544	0,6 [0,2; 2,0]	0,6 [0,2; 1,9]	-1,1 [-3,6; 1,3]

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (0,8)	3 (1,1)	1,000	0,7 [0,1; 4,0]	0,7 [0,1; 4,0]	-0,4 [-2,0; 1,3]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (2,7)	8 (3,0)	1,000	0,9 [0,3; 2,4]	0,9 [0,3; 2,4]	-0,4 [-3,2; 2,5]
Gefäßerkrankungen	1 (0,4)	4 (1,5)	0,373	0,2 [0,0; 2,2]	0,3 [0,0; 2,2]	-1,1 [-2,8; 0,5]
TS-P04833						
N (Safety)	272	274				
Zyklus 1	34 (12,5)	39 (14,2)	0,615	0,9 [0,5; 1,4]	0,9 [0,6; 1,3]	-1,7 [-7,4; 4,0]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (2,6)	7 (2,6)	1,000	1,0 [0,3; 2,9]	1,0 [0,4; 2,8]	0,0 [-2,6; 2,7]
Herzerkrankungen	2 (0,7)	0	0,248	n. b.	n. b.	0,7 [-0,3; 1,8]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (2,9)	4 (1,5)	0,260	2,0 [0,6; 6,9]	2,0 [0,6; 6,6]	1,5 [-1,0; 3,9]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (2,2)	4 (1,5)	0,544	1,5 [0,4; 5,5]	1,5 [0,4; 5,3]	0,7 [-1,5; 3,0]
Leber- und Gallenerkrankungen	0	1 (0,4)	1,000	n. b.	n. b.	-0,4 [-1,1; 0,3]
Erkrankungen des Immunsystems	0	1 (0,4)	1,000	n. b.	n. b.	-0,4 [-1,1; 0,3]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (1,5)	6 (2,2)	0,752	0,7 [0,2; 2,4]	0,7 [0,2; 2,4]	-0,7 [-3,0; 1,5]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	1 (0,4)	1,000	n. b.	n. b.	-0,4 [-1,1; 0,3]
Untersuchungen	0	4 (1,5)	0,124	n. b.	n. b.	-1,5 [-2,9; 0,0]

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,4)	2 (0,7)	1,000	0,5 [0,0; 5,6]	0,5 [0,0; 5,5]	-0,4 [-1,6; 0,9]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	2 (0,7)	0,499	n. b.	n. b.	-0,7 [-1,7; 0,3]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,4)	2 (0,7)	1,000	0,5 [0,0; 5,6]	0,5 [0,0; 5,5]	-0,4 [-1,6; 0,9]
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,7)	0	0,248	n. b.	n. b.	0,7 [-0,3; 1,8]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (0,7)	3 (1,1)	1,000	0,7 [0,1; 4,0]	0,7 [0,1; 4,0]	-0,4 [-2,0; 1,2]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,4)	3 (1,1)	0,624	0,3 [0,0; 3,2]	0,3 [0,0; 3,2]	-0,7 [-2,2; 0,7]
Gefäßerkrankungen	4 (1,5)	5 (1,8)	1,000	0,8 [0,2; 3,0]	0,8 [0,2; 3,0]	-0,4 [-2,5; 1,8]
Zyklus 1 – 6	80 (29,4)	65 (23,7)	0,146	1,3 [0,9; 2,0]	1,2 [0,9; 1,6]	5,7 [-1,7; 13,1]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	21 (7,7)	16 (5,8)	0,400	1,3 [0,7; 2,6]	1,3 [0,7; 2,5]	1,9 [-2,3; 6,1]
Herzerkrankungen	4 (1,5)	1 (0,4)	0,215	4,1 [0,5; 36,7]	4,0 [0,5; 35,8]	1,1 [-0,5; 2,7]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (5,1)	6 (2,2)	0,072	2,4 [0,9; 6,4]	2,4 [0,9; 6,0]	3,0 [-0,2; 6,1]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (5,1)	10 (3,6)	0,413	1,4 [0,6; 3,3]	1,4 [0,6; 3,1]	1,5 [-1,9; 4,9]
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,4)	1 (0,4)	1,000	1,0 [0,1; 16,2]	1,0 [0,1; 16,0]	0,0 [-1,0; 1,0]

Studie	**Aktiv-Kontrolle + Rolapitant**	**Aktiv-Kontrolle + Placebo**	**p-Wert***	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**ARR [95 %-KI]**
	n (%)	**n (%)**				
Erkrankungen des Immunsystems	0	1 (0,4)	1,000	n. b.	n. b.	-0,4 [-1,1; 0,3]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (3,3)	14 (5,1)	0,395	0,6 [0,3; 1,5]	0,6 [0,3; 1,5]	-1,8 [-5,2; 1,6]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	1 (0,4)	1,000	n. b.	n. b.	-0,4 [-1,1; 0,3]
Untersuchungen	0	5 (1,8)	0,061	n. b.	n. b.	-1,8 [-3,4; -0,2]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (1,8)	5 (1,8)	1,000	1,0 [0,3; 3,5]	1,0 [0,3; 3,4]	0,0 [-2,2: 2,3]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	2 (0,7)	0,499	n. b.	n. b.	-0,7 [-1,7; 0,3]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (1,1)	2 (0,7)	0,685	1,5 [0,3; 9,1]	1,5 [0,3; 9,0]	0,4 [-1,2; 2,0]
Erkrankungen des Nervensystems	7 (2,6)	1 (0,4)	0,037	7,2 [0,9; 59,0]	7,1 [0,9; 56,9]	2,2 [0,2; 4,2]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (0,7)	3 (1,1)	1,000	0,7 [0,1; 4,0]	0,7 [0,1; 4,0]	-0,4 [-2,0; 1,2]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (2,6)	6 (2,2)	0,787	1,2 [0,4; 3,6]	1,2 [0,4; 3,5]	0,4 [-2,2; 2,9]
Gefäßerkrankungen	10 (3,7)	5 (1,8)	0,203	2,1 [0,7; 6,1]	2,0 [0,7; 5,8]	1,9 [-0,9; 4,6]

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
TS-P04834 (AC-Population)						
N (Safety)	346	364				
Zyklus 1	16 (4,6)	17 (4,7)	1,000	1,0 [0,5; 2,0]	1,0 [0,5; 1,9]	0,0 [-3,1; 3,1]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (1,4)	11 (3,0)	0,207	0,5 [0,2; 1,4]	0,5 [0,2; 1,4]	-1,6 [-3,7; 0,6]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	1 (0,3)	1,000	n. b.	n. b.	-0,3 [-0,8; 0,3]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (1,7)	3 (0,8)	0,330	2,1 [0,5; 8,6]	2,1 [0,5; 8,3]	0,9 [-0,7; 2,6]
Untersuchungen	2 (0,6)	0	0,237	n. b.	n. b.	0,6 [-0,2; 1,4]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,3)	1 (0,3)	1,000	1,1 [0,1; 16,9]	1,1 [0,1; 16,8]	0,0 [-0,8; 0,8]
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,6)	0	0,237	n. b.	n. b.	0,6 [-0,2; 1,4]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (0,6)	0	0,237	n. b.	n. b.	0,6 [-0,2; 1,4]
Gefäßerkrankungen	0	1 (0,3)	1,000	n. b.	n. b.	-0,3 [-0,8; 0,3]
Zyklus 1 – 6	40 (11,6)	38 (10,4)	0,719	1,1 [0,7; 1,8]	1,1 [0,7; 1,7]	1,1 [-3,5; 5,7]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (3,8)	24 (6,6)	0,094	0,6 [0,3; 1,1]	0,6 [0,3; 1,1]	-2,8 [-6,1; 0,4]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	3 (0,8)	0,249	n. b.	n. b.	-0,8 [-1,8; 0,1]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (0,6)	1 (0,3)	0,615	2,1 [0,2; 23,4]	2,1 [0,2; 23,1]	0,3 [-0,7; 1,3]

Studie	Aktiv-Kontrolle + Rolapitant	Aktiv-Kontrolle + Placebo	p-Wert*	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (3,8)	5 (1,4)	0,055	2,8 [1,0; 7,9]	2,7 [1,0; 7,6]	2,4 [0,1; 4,7]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,3)	1 (0,3)	1,000	1,1 [0,1; 16,9]	1,1 [0,1; 16,8]	0,0 [-0,8; 0,8]
Untersuchungen	2 (0,6)	0	0,237	n. b.	n. b.	0,6 [-0,2; 1,4]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (0,9)	2 (0,5)	0,679	1,6 [0,3; 9,5]	1,6 [0,3; 9,4]	0,3 [-0,9; 1,6]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,3)	0	0,487	n. b.	n. b.	0,3 [-0,3; 0,9]
Erkrankungen des Nervensystems	4 (1,2)	0	0,056	n. b.	n. b.	1,2 [0,0; 2,3]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,3)	0	0,487	n. b.	n. b.	0,3 [-0,3; 0,9]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (1,2)	2 (0,5)	0,440	2,1 [0,4; 11,6]	2,1 [0,4; 11,4]	0,6 [-0,8; 2,0]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0	1 (0,3)	1,000	n. b.	n. b.	-0,3 [-0,8; 0,3]
Gefäßerkrankungen	0	3 (0,8)	0,249	n. b.	n. b.	-0,8 [-1,8; 0,1]

* Exakter Test nach Fischer

RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; 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

Quelle: [24]

Im Folgenden werden nur die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erläutert.

TS-P04832

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Zyklus 1)

In der Verum-Gruppe wurden keine Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts berichtet. Dagegen betrug die Anzahl der Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts 6 (2,3 %) in der Kontroll-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Verum-Gruppe (p = 0,030).

TS-P04833

Erkrankungen des Nervensystems (Zyklus 1 – 6)

Am Ende der Studie betrug die Anzahl der Patienten mit Erkrankungen des Nervensystems 7 (2,6 %) in der Verum-Gruppe und 1 (0,4 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 7,1 (95 %-KI: 0,9 – 56,9; p = 0,037). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Kontroll-Gruppe.

Meta-Analyse

Abbildung 4-174: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-174). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 30$ %). In der Verum-Gruppe gab es 0,70-mal weniger Patienten mit Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,7003; 95 %-KI: 0,2080 – 2,3576; p = 0,5652).

Abbildung 4-175: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-175). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 30$ %). Das Risiko, eine Erkrankung des Blutes oder des Lymphsystems in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 29 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,7057; 95 %-KI: 0,2126 – 2,3425; p = 0,5690).

Abbildung 4-176: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Herzerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-176). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 = 0$ %). In der Verum-Gruppe gab es 2,09-mal mehr Patienten mit Herzerkrankungen in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 2,0929; 95 %-KI: 0,2692 – 16,2681; p = 0,4803).

Abbildung 4-177: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Herzerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-177). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Herzerkrankung in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 108 % höher als in der Kontroll-Gruppe (RR = 2,0846; 95 %-KI: 0,2701 – 16,0893; p = 0,4811).

Abbildung 4-178: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-178). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 90 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,50-mal weniger Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,4975; 95 %-KI: 0,0165 – 15,0248; p = 0,6880).

Abbildung 4-179: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-179). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 90$ %). Das Risiko, eine Erkrankung des Gastrointestinaltrakts in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 50 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,5001; 95 %-KI: 0,0171 – 14,6516; p = 0,6876).

Abbildung 4-180: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-180). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 75$ %). In der Verum-Gruppe gab es 0,49-mal weniger Patienten mit allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,4883; 95 %-KI: 0,0278 – 8,5698; p = 0,6239).

Abbildung 4-181: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-181). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 75$ %). Das Risiko, eine allgemeine Erkrankung oder Beschwerden am Verabreichungsort in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 51 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,4917; 95 %-KI: 0,0286 – 8,4493; p = 0,6246).

Abbildung 4-182: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Immunsystems in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-182). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 = 0$ %). In der Verum-Gruppe gab es 0,33-mal weniger Patienten mit Erkrankungen des Immunsystems in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,3333; 95 %-KI: 0,0346 – 3,2144; p = 0,3420).

Abbildung 4-183: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Immunsystems in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-183). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Erkrankung des Immunsystems in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 67 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,3346; 95 %-KI: 0,0349 – 3,2061; p = 0,3423).

Abbildung 4-184: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-184). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,78-mal weniger Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,7796; 95 %-KI: 0,2868 – 2,1195; p = 0,6257).

Abbildung 4-185: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-185). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Infektion oder parasitäre Erkrankung in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 22 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,7822; 95 %-KI: 0,2922 – 2,0944; p = 0,6250).

Abbildung 4-186: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-186). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,50-mal weniger Patienten mit Stoffwechsel- oder Ernährungsstörungen in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,4981; 95 %-KI: 0,1238 – 2,0032; p = 0,3263).

Abbildung 4-187: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-187). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Stoffwechsel- oder Ernährungsstörung in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 50 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,5012; 95 %-KI: 0,1261 – 1,9924; p = 0,3266).

Abbildung 4-188: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-188). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,25-mal weniger Patienten mit Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,2543; 95 %-KI: 0,0280 – 2,3090; p = 0,2238).

Abbildung 4-189: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-189). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- oder Knochenerkrankung in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 74 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,2557; 95 %-KI: 0,0283 – 2,3069; p = 0,2243).

Abbildung 4-190: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Nervensystems in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-190). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 3,64-mal mehr Patienten mit Erkrankungen des Nervensystems in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 3,6384; 95 %-KI: 0,5902 – 22,4311; p = 0,1640).

Abbildung 4-191: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Nervensystems in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-191). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Erkrankung des Nervensystems in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 261 % höher als in der Kontroll-Gruppe (RR = 3,6087; 95 %-KI: 0,5904 – 22,0563; p = 0,1647).

Abbildung 4-192: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-192). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,60-mal weniger Patienten mit Erkrankungen der Nieren und Harnwege in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,6020; 95 %-KI: 0,1426 – 2,5408; p = 0,4897).

Abbildung 4-193: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-193). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Erkrankung der Nieren oder Harnwege in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 40 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,6046; 95 %-KI: 0,1448 – 2,5242; p = 0,4901).

Abbildung 4-194: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-194). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,69-mal weniger Patienten mit Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,6924; 95 %-KI: 0,1863 – 2,5733; p = 0,5831).

Abbildung 4-195: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-195). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Erkrankung der Atemwege, des Brustraums oder Mediastinums in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 30 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,6961; 95 %-KI: 0,1896 – 2,5552; p = 0,5850).

Abbildung 4-196: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Gefäßerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-196). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 30 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,56-mal weniger Patienten mit Gefäßerkrankungen in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,5594; 95 %-KI: 0,1365 – 2,2921; p = 0,4195).

Abbildung 4-197: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Gefäßerkrankungen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-197). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 30 %). Das Risiko, eine Gefäßerkrankung in Zyklus 1 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 44 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,5641; 95 %-KI: 0,1389 – 2,2908; p = 0,4233).

Abbildung 4-198: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-198). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,21-mal mehr Patienten mit Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,2111; 95 %-KI: 0,6645 – 2,2074; p = 0,5317).

Abbildung 4-199: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-199). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Erkrankung des Blutes oder des Lymphsystems in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 20 % höher als in der Kontroll-Gruppe (RR = 1,2027; 95 %-KI: 0,6828 – 2,1183; p = 0,5229).

Abbildung 4-200: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Herzerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-200). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 2,24-mal mehr Patienten mit Herzerkrankungen in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 2,2440; 95 %-KI: 0,5582 – 9,0217; p = 0,2549).

Abbildung 4-201: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Herzerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-201). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Herzerkrankung in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 123 % höher als in der Kontroll-Gruppe (RR = 2,2254; 95 %-KI: 0,5596 – 8,8500; p = 0,2561).

Abbildung 4-202: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-202). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 90 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,91-mal weniger Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,9060; 95 %-KI: 0,1256 – 6,5348; p = 0,9220).

Abbildung 4-203: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-203). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 90 %). Das Risiko, eine Erkrankung des Gastrointestinaltrakts in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 9 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,9069; 95 %-KI: 0,1336 – 6,1566; p = 0,9203).

Abbildung 4-204: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-204). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,80-mal weniger Patienten mit allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,8013; 95 %-KI: 0,2256 – 2,8465; p = 0,7320).

Abbildung 4-205: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für der Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (und Abbildung 4-205). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 75$ %). Das Risiko, eine allgemeine Erkrankung oder Beschwerden am Verabreichungsort in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 19 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,8059; 95 %-KI: 0,2357 – 2,7557; p = 0,7309).

Abbildung 4-206: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Immunsystems in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-206). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 = 0$ %). In der Verum-Gruppe gab es 0,33-mal weniger Patienten mit Erkrankungen des Immunsystems in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,3333; 95 %-KI: 0,0346 – 3,2144; p = 0,3420).

Abbildung 4-207: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Immunsystems in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-207). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Erkrankung des Immunsystems in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 67 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,3346; 95 %-KI: 0,0349 – 3,2061; p = 0,3423).

Abbildung 4-208: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-208). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 40 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,92-mal weniger Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,9238; 95 %-KI: 0,4142 – 2,0603; p = 0,8464).

Abbildung 4-209: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-209). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 40$ %). Das Risiko, eine Infektion oder parasitäre Erkrankung in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 7 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,9260; 95 %-KI: 0,4280 – 2,0035; p = 0,8452).

Abbildung 4-210: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-210). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 = 0$ %). In der Verum-Gruppe gab es 0,82-mal weniger Patienten mit Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,8199; 95 %-KI: 0,3355 – 2,0038; p = 0,6632).

Abbildung 4-211: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-211). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Infektion oder parasitäre Erkrankung in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 18 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,8230; 95 %-KI: 0,3426 – 1,9787; p = 0,6633).

Abbildung 4-212: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-212). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,25-mal weniger Patienten mit Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,2543; 95 %-KI: 0,0280 – 2,3090; p = 0,2238).

Abbildung 4-213: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-213). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- oder Knochenerkrankung in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 74 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,2557; 95 %-KI: 0,0283 – 2,3069; p = 0,2243).

Abbildung 4-214: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-214). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,02-mal mehr Patienten mit gutartigen, bösartigen und unspezifischen Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,0181; 95 %-KI: 0,2412 – 4,2967; p = 0,9806).

Abbildung 4-215: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-215). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine gutartige, bösartige oder unspezifische Neubildung (einschl. Zysten und Polypen) in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 2 % höher als in der Kontroll-Gruppe (RR = 1,0189; 95 %-KI: 0,2440 – 4,2544; p = 0,9795).

Abbildung 4-216: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Nervensystems in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-216). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 90 %). In der Verum-Gruppe gab es 1,75-mal mehr Patienten mit Erkrankungen des Nervensystems in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 1,7533; 95 %-KI: 0,1387 – 22,1673; p = 0,6645).

Abbildung 4-217: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen des Nervensystems in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-217). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 90$ %). Das Risiko, eine Erkrankung des Nervensystems in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 74 % höher als in der Kontroll-Gruppe (RR = 1,7413; 95 %-KI: 0,1419 – 21,3646; p = 0,6646).

Abbildung 4-218: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-218). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 = 0$ %). In der Verum-Gruppe gab es 0,67-mal weniger Patienten mit Erkrankungen der Nieren und Harnwege in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,6666; 95 %-KI: 0,1870 – 2,3758; p = 0,5317).

Abbildung 4-219: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-219). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Erkrankung der Nieren oder Harnwege in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 33 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,6691; 95 %-KI: 0,1899 – 2,3577; p = 0,5318).

Abbildung 4-220: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-220). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es genauso viele Patienten mit Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in Zyklus 1 – 6 in der Kontroll-Gruppe wie in der Verum-Gruppe (OR = 1,0034; 95 %-KI: 0,4727 – 2,1298; p = 0,9929).

Abbildung 4-221: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-221). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, eine Erkrankung der Atemwege, des Brustraums oder Mediastinums in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war bei beiden Gruppen gleich (RR = 1,0030; 95 %-KI: 0,4819 – 2,0873; p = 0,9937).

Abbildung 4-222: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Gefäßerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-222). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,89-mal weniger Patienten mit Gefäßerkrankungen in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,8891; 95 %-KI: 0,1155 – 6,8475; p = 0,9102).

Abbildung 4-223: Meta-Analyse für „SUEs in der SOC Gefäßerkrankungen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-223). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). Das Risiko, eine Gefäßerkrankung in Zyklus 1 – 6 zu erleiden, war in der Verum-Gruppe um 11 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,8883; 95 %-KI: 0,1189 – 6,6357; p = 0,9081).

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 4-54: Operationalisierung von „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“

Studie	Operationalisierung
TS-P04832	Bei „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ handelt es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines UE erfolgten.
TS-P04833	Wie Studie TS-P04832
TS-P04834 (AC-Population)	Wie Studie TS-P04832
UE = unerwünschtes Ereignis; AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid	

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 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ in TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
TS-P04832	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TS-P04833	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TS-P04834 (AC-Population)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) erfolgten 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.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ aus RCT TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**				
TS-P04832						
N (Safety)	263	263				
Zyklus 1	8 (3,0)	16 (6,1)	0,142	0,5 [0,2; 1,2]	0,5 [0,2; 1,1]	-3,0 [-6,6; 0,5]
Zyklus 1 – 6	26 (9,9)	31 (11,8)	0,575	0,8 [0,5; 1,4]	0,8 [0,5; 1,4]	-1,9 [-7,2; 3,4]
TS-P04833						
N (Safety)	272	274				
Zyklus 1	12 (4,4)	13 (4,7)	1,000	0,9 [0,4; 2,1]	0,9 [0,4; 2,0]	-0,3 [-3,8; 3,2]
Zyklus 1 – 6	35 (12,9)	34 (12,4)	0,898	1,0 [0,6; 1,7]	1,0 [0,7; 1,6]	0,5 [-5,1; 6,0]
TS-P04834 (AC-Population)						
N (Safety)	346	364				
Zyklus 1	2 (0,6)	4 (1,1)	0,687	0,5 [0,1; 2,9]	0,5 [0,1; 2,9]	-0,5 [-1,9; 0,8]
Zyklus 1 – 6	11 (3,2)	12 (3,3)	1,000	1,0 [0,4; 2,2]	1,0 [0,4; 2,2]	-0,1 [-2,7; 2,5]

* Exakter Test nach Fischer

RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; N = Anzahl der Patienten in der Analyse

Quelle: [24]

TS-P04832

Die Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen am Ende des ersten Zyklus lag bei 8 (3,0 %) in der Verum-Gruppe und bei 16 (6,1 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko betrug 0,5 (95 %-KI: 0,2 – 1,1; p = 0,142). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen über alle Zyklen (Zyklus 1 – 6) traten bei 26 (9,9 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 31 (11,8 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 0,8 (95 %-KI: 0,5 – 1,4; p = 0,575). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

TS-P04833

Die Anzahl der Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen am Ende des ersten Zyklus betrug 12 (4,4 %) in der Verum-Gruppe und 13 (4,7 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 0,9 (95 %-KI: 0,4 – 2,0; p = 1,000). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Bis zum Ende der Studie (Zyklus 1 – 6) wurde bei 35 (12,9 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 34 (12,4 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe ein Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen gemeldet. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,7 – 1,6; p = 0,898). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

TS-P04834 (AC-Population)

Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurde bei 2 (0,6 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 4 (1,1 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe bis zum Ende des ersten Zyklus gemeldet. Das relative Risiko lag bei 0,5 (95 %-KI: 0,1 – 2,9; p = 0,687). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Am Ende der Studie (Zyklus 1 – 6) betrug die Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen 11 (3,2 %) in der Verum-Gruppe und 12 (3,3 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,4 – 2,2; 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.

Abbildung 4-224: Meta-Analyse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-224). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 30$ %). In der Verum-Gruppe gab es 0,68-mal weniger Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen in Zyklus 1 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,6843; 95 %-KI: 0,3627 – 1,2908; p = 0,2414).

Abbildung 4-225: Meta-Analyse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen in Zyklus 1“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-225). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 30$ %). Das Risiko, die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abzubrechen, war in der Verum-Gruppe um 30 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,6968; 95 %-KI: 0,3798 – 1,2784; p = 0,2433).

Abbildung 4-226: Meta-Analyse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-226). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). In der Verum-Gruppe gab es 0,93-mal weniger Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen in Zyklus 1 – 6 als in der Kontroll-Gruppe (OR = 0,9349; 95 %-KI: 0,6442 – 1,3569; p = 0,7234).

Abbildung 4-227: Meta-Analyse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen in Zyklus 1 – 6“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-227). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Das Risiko, die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abzubrechen, war in der Verum-Gruppe um 6 % niedriger als in der Kontroll-Gruppe (RR = 0,9435; 95 %-KI: 0,6793 – 1,3105; p = 0,7286).

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.

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 (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*)
- Chemotherapie-naiv (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 respektive Teilpopulationen zu klein wären um wissenschaftlich relevante Aussagen treffen zu können.

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 in diesem Dossier dargestellt.

Es wurden keine weiteren Subgruppenanalysen *a priori* geplant.

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.

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.*

- *Multiples 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.“*

4.3.1.3.12.1 Subgruppenanalysen – Einzelstudien

Tabelle 4-57: Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population)

Subgruppen-merkmal / Endpunkt	Alter	Region	Rasse	Geschlecht	Begleitende emetogene Chemotherapie	Chemotherapie-naiv
	Effektmodifikation p-Wert*					
TS-P04832						
Mortalität (Zyklus 1)	0,031	0,561	0,794	0,308	0,097	0,323
Mortalität (Zyklus 1 – 6)	0,454	0,508	0,700	0,084	0,680	0,269
Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase	0,310	0,269	0,348	0,541	0,164	0,698
Rate des vollständigen Ansprechens in der verzögerten Phase	0,088	0,819	0,680	0,926	0,273	0,232
Rate des vollständigen Ansprechens in der gesamten Phase	0,106	0,536	0,504	0,795	0,297	0,154
Kein Erbrechen in der akuten Phase	0,305	0,182	0,209	0,471	0,045	0,475
Kein Erbrechen in der verzögerten Phase	0,044	0,598	0,664	0,696	0,526	0,538
Kein Erbrechen in der gesamten Phase	0,046	0,634	0,591	0,856	0,330	0,444

Subgruppen-merkmal / Endpunkt	Alter	Region	Rasse	Geschlecht	Begleitende emetogene Chemotherapie	Chemotherapie-naiv
	Effektmodifikation p-Wert*					
Kein Einsatz von Notfallmedikation in der akuten Phase	0,870	0,125	0,348	0,409	0,416	0,640
Kein Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase	0,680	0,083	0,680	0,569	0,918	0,109
Kein Einsatz von Notfallmedikation in der gesamten Phase	0,770	0,072	0,504	0,193	0,648	0,069
Keine bedeutende Übelkeit in der akuten Phase	0,616	0,944	0,652	0,642	0,370	0,869
Keine bedeutende Übelkeit in der verzögerten Phase	0,099	0,816	0,452	0,432	0,854	0,556
Keine bedeutende Übelkeit in der gesamten Phase	0,146	0,899	0,506	0,669	0,945	0,543
Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	0,149**	0,299**	0,816**	0,910**	0,117**	0,353**
Zeit bis zum ersten Erbrechen	0,337	0,741	0,874	0,793	0,091	0,861
Keine Übelkeit in der akuten Phase	0,062	0,257	0,479	0,564	0,126	0,201
Keine Übelkeit in der verzögerten Phase	0,087	0,658	0,494	0,932	0,201	0,824

Subgruppen-merkmal / Endpunkt	Alter	Region	Rasse	Geschlecht	Begleitende emetogene Chemotherapie	Chemotherapie-naiv
	Effektmodifikation p-Wert*					
Keine Übelkeit in der gesamten Phase	0,062	0,395	0,309	0,873	0,348	0,670
Vollständiger Schutz in der akuten Phase	0,427	0,275	0,315	0,382	0,147	0,634
Vollständiger Schutz in der verzögerten Phase	0,021	0,923	0,636	0,458	0,337	0,387
Vollständiger Schutz in der gesamten Phase	0,039	0,724	0,470	0,649	0,268	0,181
Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen	0,127	0,427	0,292	0,673	0,633	0,851
Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1)	0,038	0,369	0,319	0,291	0,346	0,025
Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1 – 6)	0,302	0,491	0,330	0,309	0,477	0,051
Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1)	0,669	0,021	0,101	0,683	0,105	0,844
Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1 – 6)	0,576	0,077	0,116	0,591	0,375	0,524
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1)	0,876	0,171	0,438	0,936	0,913	0,194

Subgruppen-merkmal / Endpunkt	Alter	Region	Rasse	Geschlecht	Begleitende emetogene Chemotherapie	Chemotherapie-naiv
	Effektmodifikation p-Wert*					
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1 – 6)	0,534	0,209	0,514	0,744	0,524	0,041
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1)	0,439	0,481	0,280	0,743	0,485	0,325
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1 – 6)	0,675	0,190	0,112	0,556	0,351	0,068
TS-P04833						
Mortalität (Zyklus 1)	0,688	0,210	0,051	0,035	0,104	0,689
Mortalität (Zyklus 1 – 6)	0,297	0,522	0,333	0,298	0,194	0,397
Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase	0,588	0,149	0,231	0,114	0,662	0,795
Rate des vollständigen Ansprechens in der verzögerten Phase	0,410	0,571	0,660	0,014	0,765	0,407
Rate des vollständigen Ansprechens in der gesamten Phase	0,274	0,742	0,779	0,014	0,969	0,353
Kein Erbrechen in der akuten Phase	0,570	0,314	0,354	0,107	0,514	0,821

Subgruppen-merkmal / Endpunkt	Alter	Region	Rasse	Geschlecht	Begleitende emetogene Chemotherapie	Chemotherapie-naiv
	Effektmodifikation p-Wert*					
Kein Erbrechen in der verzögerten Phase	0,284	0,521	0,687	0,032	0,528	0,790
Kein Erbrechen in der gesamten Phase	0,111	0,762	0,769	0,019	0,779	0,711
Kein Einsatz von Notfallmedikation in der akuten Phase	0,650	0,203	0,231	0,440	0,584	0,210
Kein Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase	0,281	0,409	0,660	0,008	0,478	0,009
Kein Einsatz von Notfallmedikation in der gesamten Phase	0,213	0,211	0,779	0,010	0,381	0,010
Keine bedeutende Übelkeit in der akuten Phase	0,174	0,730	0,076	0,722	0,880	0,545
Keine bedeutende Übelkeit in der verzögerten Phase	0,106	0,041	0,269	0,081	0,916	0,383
Keine bedeutende Übelkeit in der gesamten Phase	0,106	0,057	0,288	0,094	0,921	0,346
Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	0,439**	0,343**	0,323**	0,005**	0,762**	0,572**
Zeit bis zum ersten Erbrechen	0,394	0,843	0,862	0,008	0,976	0,712

Subgruppen-merkmal / Endpunkt	Alter	Region	Rasse	Geschlecht	Begleitende emetogene Chemotherapie	Chemotherapie-naiv
	Effektmodifikation p-Wert*					
Keine Übelkeit in der akuten Phase	0,257	0,815	0,706	0,290	0,081	0,346
Keine Übelkeit in der verzögerten Phase	0,530	0,785	0,639	0,012	0,240	0,253
Keine Übelkeit in der gesamten Phase	0,397	0,854	0,867	0,009	0,373	0,243
Vollständiger Schutz in der akuten Phase	0,303	0,293	0,373	0,190	0,881	0,227
Vollständiger Schutz in der verzögerten Phase	0,269	0,346	0,618	0,029	0,886	0,140
Vollständiger Schutz in der gesamten Phase	0,160	0,385	0,670	0,025	0,960	0,112
Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen	0,278	0,336	0,650	0,133	0,152	0,302
Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1)	0,188	0,055	0,010	0,799	0,019	0,041
Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1 – 6)	0,543	0,096	0,181	0,152	0,351	0,135
Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1)	0,995	0,913	0,069	0,319	0,509	0,525

Subgruppen-merkmal / Endpunkt	Alter	Region	Rasse	Geschlecht	Begleitende emetogene Chemotherapie	Chemotherapie-naiv
	Effektmodifikation p-Wert*					
Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1 – 6)	0,833	0,642	0,290	0,125	0,997	0,791
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1)	0,537	0,113	0,032	0,720	0,225	0,217
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1 – 6)	0,867	0,807	0,491	0,094	0,281	0,851
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1)	0,505	0,443	0,700	0,024	0,758	0,084
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1 – 6)	0,176	0,079	0,715	0,337	0,988	0,088
TS-P04834 (AC-Population)						
Mortalität (Zyklus 1)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. z.***
Mortalität (Zyklus 1 – 6)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. z.***
Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase	0,210	0,769	0,671	0,436	n. b.	n. z.***
Rate des vollständigen Ansprechens in der verzögerten Phase	0,644	0,385	0,223	0,188	n. b.	n. z.***

Subgruppen-merkmal / Endpunkt	Alter	Region	Rasse	Geschlecht	Begleitende emetogene Chemotherapie	Chemotherapie-naiv
	Effektmodifikation p-Wert*					
Rate des vollständigen Ansprechens in der gesamten Phase	0,371	0,494	0,265	0,096	n. b.	n. z.***
Kein Erbrechen in der akuten Phase	0,469	0,389	0,700	0,386	n. b.	n. z.***
Kein Erbrechen in der verzögerten Phase	0,817	0,109	0,336	0,330	n. b.	n. z.***
Kein Erbrechen in der gesamten Phase	0,562	0,079	0,484	0,137	n. b.	n. z.***
Kein Einsatz von Notfallmedikation in der akuten Phase	0,059	0,589	0,671	n. b.	n. b.	n. z.***
Kein Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase	0,719	0,745	0,223	0,176	n. b.	n. z.***
Kein Einsatz von Notfallmedikation in der gesamten Phase	0,649	0,327	0,265	0,190	n. b.	n. z.***
Keine bedeutende Übelkeit in der akuten Phase	0,306	0,347	0,250	n. b.	n. b.	n. z.***
Keine bedeutende Übelkeit in der verzögerten Phase	0,414	0,078	0,004	0,249	n. b.	n. z.***
Keine bedeutende Übelkeit in der gesamten Phase	0,239	0,328	0,049	0,243	n. b.	n. z.***

Subgruppen-merkmal / Endpunkt	Alter	Region	Rasse	Geschlecht	Begleitende emetogene Chemotherapie	Chemotherapie-naiv
	Effektmodifikation p-Wert*					
Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	0,409**	0,520**	0,242**	0,973**	n. b.	n. z.***
Zeit bis zum ersten Erbrechen	0,608**	0,646**	0,598**	0,136**	n. b.	n. z.***
Keine Übelkeit in der akuten Phase	0,418	0,149	0,096	0,581	n. b.	n. z.***
Keine Übelkeit in der verzögerten Phase	0,439	0,297	0,485	0,954	n. b.	n. z.***
Keine Übelkeit in der gesamten Phase	0,208	0,186	0,434	0,947	n. b.	n. z.***
Vollständiger Schutz in der akuten Phase	0,397	0,632	0,299	0,467	n. b.	n. z.***
Vollständiger Schutz in der verzögerten Phase	0,339	0,073	0,039	0,133	n. b.	n. z.***
Vollständiger Schutz in der gesamten Phase	0,349	0,125	0,029	0,067	n. b.	n. z.***
Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen	0,726	0,024	0,056	0,436	n. b.	n. z.***
Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1)	0,643	0,200	0,489	0,500	n. b.	n. z.***

Subgruppen-merkmal / Endpunkt	Alter	Region	Rasse	Geschlecht	Begleitende emetogene Chemotherapie	Chemotherapie-naiv
	Effektmodifikation p-Wert*					
Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1 – 6)	0,192	0,109	0,263	0,989	n. b.	n. z.***
Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1)	0,305	0,333	0,689	0,508	n. b.	n. z.***
Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1 – 6)	0,430	0,958	0,579	0,679	n. b.	n. z.***
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1)	0,012	0,270	0,416	0,303	n. b.	n. z.***
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1 – 6)	0,174	0,712	0,403	0,925	n. b.	n. z.***
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1)	0,342	0,426	0,174	0,326	n. b.	n. z.***
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1 – 6)	0,770	0,565	0,371	0,787	n. b.	n. z.***

Zusätzlich zu den hier dargestellten Endpunkten befinden sich die Subgruppenanalysen für UE auf Ebene der SOC in Modul 5 [24]

* Breslow-Day-Test

** Cox-Regression

*** In die Studie TS-P04834 (AC-Population) wurden nur Chemotherapie-naive Patienten eingeschlossen

Hinweis auf Effektmodifikation bei p < 0,2

Beleg für Effektmodifikation bei p < 0,05

AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; FLIE = Functional Living Index – Emesis; n. b. = nicht berechenbar; n. z. = nicht zutreffend

Quelle: [24]

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mortalität“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**					
TS-P04832							
Alter							
Zyklus 1	3/263 (1,1)	7/263 (2,7)					
< 45 Jahre	0/33 (0)	0/27 (0)	0,031	n. b.	n. b.	n. b.	0,0 [n. b.; n. b.]
≥ 45 – < 65 Jahre	3/165 (1,8)	2/167 (1,2)		0,684	1,5 [0,3; 9,3]	1,5 [0,3; 9,0]	0,6 [-2,0; 3,2]
≥ 65 – < 75 Jahre	0/60 (0)	5/56 (8,9)		0,024	n. b.	n. b.	-8,9 [-16,4; -1,5]
≥ 75 Jahre	0/5 (0)	0/13 (0)		n. b.	n. b.	n. b.	0,0 [n. b.; n. b.]
Geschlecht							
Zyklus 1 – 6	8/263 (3,0)	13/263 (4,9)					
Weiblich	0/110 (0)	4/112 (3,6)	0,084	0,122	n. b.	n. b.	-3,6 [-7,0; -0,1]
Männlich	8/153 (5,2)	9/151 (6,0)		0,808	0,9 [0,3; 2,3]	0,9 [0,3; 2,2]	-0,7 [-5,9; 4,4]
Begleitende emetogene Chemotherapie							
Zyklus 1	3/263 (1,1)	7/263 (2,7)					
Ja	1/46 (2,2)	0/48 (0)	0,097	0,489	n. b.	n. b.	2,2 [-2,0; 6,4]
Nein	2/217 (0,9)	7/215 (3,3)		0,105	0,3 [0,1; 1,3]	0,3 [0,1; 1,3]	-2,3 [-5,0; 0,4]
TS-P04833							
Rasse							
Zyklus 1	6/272 (2,2)	4/274 (1,5)					
Kaukasisch	4/227 (1,8)	0/213 (0)	0,051	0,124	n. b.	n. b.	1,8 [0,1; 3,5]
Schwarz/afro-amerikanisch	0/2 (0)	0/3 (0)		n. b.	n. b.	n. b.	0,0 [n. b.; n. b.]

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 (%)					
Asiatisch/pazifische Insulaner	2/34 (5,9)	4/41 (9,8)		0,683	0,6 [0,1; 3,4]	0,6 [0,1; 3,1]	-3,9 [-15,9; 8,2]
Andere	0/9 (0)	0/17 (0)		n. b.	n. b.	n. b.	0,0 [n. b.; n. b.]
Geschlecht							
Zyklus 1	6/272 (2,2)	4/274 (1,5)					
Weiblich	4/88 (4,5)	0/87 (0)	0,035	0,121	n. b.	n. b.	4,5 [0,2; 8,9]
Männlich	2/184 (1,1)	4/187 (2,1)		0,685	0,5 [0,1; 2,8]	0,5 [0,1; 2,7]	-1,1 [-3,6; 1,5]
Begleitende emetogene Chemotherapie							
Zyklus 1	6/272 (2,2)	4/274 (1,5)					
Ja	1/41 (2,4)	3/53 (5,7)	0,104	0,629	0,4 [0,0; 4,2]	0,4 [0,0; 4,0]	-3,2 [-11,0; 4,6]
Nein	5/231 (2,2)	1/221 (0,5)		0,216	4,9 [0,6; 42,0]	4,8 [0,6; 40,6]	1,7 [-0,4; 3,8]
Zyklus 1 – 6	12/272 (4,4)	8/274 (2,9)					
Ja	2/41 (4,9)	4/53 (7,5)	0,194	0,693	0,6 [0,1; 3,6]	0,6 [0,1; 3,4]	-2,7 [-12,4; 7,0]
Nein	10/231 (4,3)	4/221 (1,8)		0,174	2,5 [0,8; 7,9]	2,4 [0,8; 7,5]	2,5 [-0,6; 5,7]

* Breslow-Day-Test

** Exakter Test nach Fischer

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; n. b. = nicht berechenbar

Quelle: [24]

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Mortalität“

TS-P04832

Alter

Zyklus 1

Für die Patienten in der Altersgruppe *≥ 65 – < 75 Jahre* war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe (p = 0,024) festzustellen. Für Patienten in der Altersgruppe *≥ 45 – < 65 Jahre* trat kein statistisch signifikanter Unterschied auf. Das relative Risiko lag bei 1,5 (95 %-KI: 0,3 – 9,0; p = 0,684). Unter den Patienten in den Altersgruppen *< 45* und *≥ 75 Jahre* gab es keine Todesfälle.

Geschlecht

Zyklus 1 – 6

Es trat für keines der Subgruppenmerkmale ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Für *männliche* Patienten betrug das relative Risiko 0,9 (95 %-KI: 0,3 – 2,2; p = 0,808). Für *weibliche* Patienten (p = 0,122) war das relative Risiko nicht berechenbar.

Begleitende emetogene Chemotherapie

Zyklus 1

Für die Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ traten für alle Subgruppenmerkmale keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf. Für Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* betrug das relative Risiko 0,3 (95 %-KI: 0,1 – 1,3; p = 0,105). Für Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* (p = 0,489) war das relative Risiko nicht berechenbar.

TS-P04833

Rasse

Zyklus 1

In der Subgruppe „Rasse“ zeigte sich für alle Subgruppenmerkmale kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *asiatisch/pazifische Insulaner* betrug das relative Risiko 0,6 (95 %-KI: 0,1 – 3,1; p = 0,683). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *kaukasisch* (p = 0,124), *schwarz/afro-amerikanisch* und *andere* war das relative Risiko nicht berechenbar.

Geschlecht

Zyklus 1

In der Subgruppe „Geschlecht“ trat für alle Subgruppenmerkmale kein statistisch signifikanter Unterschied auf. Für *männliche* Patienten betrug das relative Risiko 0,5 (95 %-KI: 0,1 – 2,7; p = 0,685). Für *weibliche* Patienten (p = 0,121) war das relative Risiko nicht berechenbar.

Begleitende emetogene Chemotherapie

Zyklus 1

In der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ traten während des ersten Zyklus für alle Subgruppenmerkmale keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko betrug für Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* 0,4 (95 %-KI: 0,0 – 4,0; p = 0,629) und für Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* 4,8 (95 %-KI: 0,6 – 40,6; p = 0,216).

Zyklus 1 – 6

Über alle Zyklen zeigte sich für alle Subgruppenmerkmale kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug für Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* 0,6 (95 %-KI: 0,1 – 3,4; p = 0,693) und für Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* 2,4 (95 %-KI: 0,8 – 7,5; p = 0,174).

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**					
TS-P04832							
Alter							
Verzögerte Phase	192/264 (72,7)	153/262 (58,4)					
< 45 Jahre	22/33 (66,7)	22/27 (81,5)	0,088	0,200	0,5 [0,1; 1,5]	0,8 [0,6; 1,1]	-14,8 [-36,6; 6,9]
≥ 45 – < 65 Jahre	123/166 (74,1)	95/166 (57,2)		0,001	2,1 [1,3; 3,4]	1,3 [1,1; 1,5]	16,9 [6,8; 26,9]
≥ 65 – < 75 Jahre	43/60 (71,7)	29/56 (51,8)		0,028	2,4 [1,1; 5,1]	1,4 [1,0; 1,9]	19,9 [2,5; 37,2]
≥ 75 Jahre	4/5 (80,0)	7/13 (53,8)		0,322	3,4 [0,3; 39,6]	1,5 [0,8; 2,9]	26,2 [-18,2; 70,5]
Gesamte Phase	185/264 (70,1)	148/262 (56,5)					
< 45 Jahre	20/33 (60,6)	20/27 (74,1)	0,106	0,275	0,5 [0,2; 1,6]	0,8 [0,6; 1,2]	-13,5 [-36,9; 10,0]
≥ 45 – < 65 Jahre	119/166 (71,7)	95/166 (57,2)		0,006	1,9 [1,2; 3,0]	1,3 [1,1; 1,5]	14,5 [4,3; 24,6]
≥ 65 – < 75 Jahre	42/60 (70,0)	27/56 (48,2)		0,017	2,5 [1,2; 5,4]	1,5 [1,1; 2,0]	21,8 [4,3; 39,3]
≥ 75 Jahre	4/5 (80,0)	6/13 (46,2)		0,208	4,7 [0,4; 54,0]	1,7 [0,8; 3,6]	33,8 [-10,5; 78,2]
Begleitende emetogene Chemotherapie							
Akute Phase	221/264 (83,7)	192/262 (73,7)					
Ja	41/46 (89,1)	33/48 (68,8)	0,164	0,016	3,7 [1,2; 11,3]	1,3 [1,0; 1,6]	20,4 [4,5; 36,3]
Nein	180/218 (82,6)	160/214 (74,8)		0,048	1,6 [1,0; 2,5]	1,1 [1,0; 1,2]	7,8 [0,1; 15,5]
Chemotherapie-naiv							
Gesamte Phase	185/264 (70,1)	148/262 (56,5)					
Ja	163/235 (69,4)	133/229 (58,1)	0,154	0,012	1,6 [1,1; 2,4]	1,2 [1,0; 1,4]	11,3 [2,6; 20,0]

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 (%)					
Nein	22/29 (75,9)	15/33 (45,5)		0,016	3,8 [1,3; 11,2]	1,7 [1,1; 2,6]	30,4 [7,4; 53,5]
TS-P04833							
Region							
Akute Phase	226/271 (83,4)	217/273 (79,5)					
NA	13/17 (76,5)	13/19 (68,4)	0,149	0,596	1,5 [0,3; 6,6]	1,1 [0,7; 1,7]	8,0 [-21,0; 37,1]
CSA	22/37 (59,5)	27/43 (62,8)		0,762	0,9 [0,4; 2,1]	0,9 [0,7; 1,3]	-3,3 [-24,8; 18,1]
EU	155/173 (89,6)	135/165 (81,8)		0,041	1,9 [1,0; 3,6]	1,1 [1,0; 1,2]	7,8 [0,3; 15,2]
ASA	36/44 (81,8)	42/46 (91,3)		0,188	0,4 [0,1; 1,5]	0,9 [0,8; 1,1]	-9,5 [-23,5; 4,5]
Geschlecht							
Akute Phase	226/271 (83,4)	217/273 (79,5)					
Weiblich	72/88 (81,8)	60/87 (69,0)	0,114	0,049	2,0 [1,0; 4,1]	1,2 [1,0; 1,4]	12,9 [0,2; 25,5]
Männlich	154/183 (84,2)	157/186 (84,4)		0,946	1,0 [0,6; 1,7]	1,0 [0,9; 1,1]	-0,3 [-7,7; 7,2]
Verzögerte Phase	190/271 (70,1)	169/273 (61,9)					
Weiblich	65/88 (73,9)	44/87 (50,6)	0,014	0,002	2,8 [1,5; 5,2]	1,5 [1,1; 1,9]	23,3 [9,3; 37,2]
Männlich	125/183 (68,3)	125/186 (67,2)		0,821	1,1 [0,7; 1,6]	1,0 [0,9; 1,2]	1,1 [-8,4; 10,6]
Gesamte Phase	183/271 (67,5)	165/273 (60,4)					
Weiblich	63/88 (71,6)	43/87 (49,4)	0,014	0,003	2,6 [1,4; 4,8]	1,4 [1,1; 1,9]	22,2 [8,1; 36,3]
Männlich	120/183 (65,6)	122/186 (65,6)		0,997	1,0 [0,7; 1,5]	1,0 [0,9; 1,2]	-0,0 [-9,7; 9,7]

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 (%)					
TS-P04834 (AC-Population)							
Geschlecht							
Verzögerte Phase	230/344 (66,9)	214/359 (59,6)					
Weiblich	220/332 (66,3)	207/352 (58,8)	0,188	0,044	1,4 [1,0; 1,9]	1,1 [1,0;1,3]	7,5 [0,2; 14,7]
Männlich	10/12 (83,3)	7/7 (100)		0,266	n. b.	0,8 [0,6; 1,1]	-16,7 [-37,8; 4,4]
Gesamte Phase	216/344 (62,8)	197/359 (54,9)					
Weiblich	207/332 (62,3)	190/352 (54,0)	0,096	0,027	1,4 [1,0; 1,9]	1,2 [1,0; 1,3]	8,4 [1,0; 15,7]
Männlich	9/12 (75,0)	7/7 (100)		0,161	n. b.	0,8 [0,5; 1,0]	-25,0 [-49,5; -0,5]

* Breslow-Day-Test

** Cochran-Mantel-Haenszel-Test

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: [24]

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

TS-P04832

Alter

Verzögerte Phase

Für die Patienten *< 45* und *≥ 75 Jahre* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 0,8 (95 %-KI: 0,6 – 1,1; p = 0,200) bzw. 1,5 (95 %-KI: 0,8 – 2,9; p = 0,322). Für die Patienten *≥ 45 – < 65* und *≥ 65 – < 75 Jahre* war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko betrug 1,3 (95 %-KI: 1,1 – 1,5; p = 0,001) bzw. 1,4 (95 %-KI: 1,0 – 1,9; p = 0,028).

Gesamte Phase

Die Patienten in den Altersgruppen *< 45* und *≥ 75 Jahre* zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 0,8 (95 %-KI: 0,6 – 1,2; p = 0,275) bzw. 1,7 (95 %-KI: 0,8 – 3,6; p = 0,208). Die Patienten in den Altersgruppen *≥ 45 – < 65* und *≥ 65 – < 75 Jahre* zeigten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,3 (95 %-KI: 1,1 – 1,5; p = 0,006) bzw. 1,5 (95 %-KI: 1,1 – 2,0; p = 0,017).

Begleitende emetogene Chemotherapie

Akute Phase

Für alle Subgruppenmerkmale zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug für Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* 1,3 (95 %-KI: 1,0 – 1,6; p = 0,016) bzw. für Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,048).

Chemotherapie-naiv

Gesamte Phase

Für alle Subgruppenmerkmale zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug für *Chemotherapie-naive* Patienten 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,4; p = 0,012) bzw. für *Chemotherapie-erfahrene* Patienten 1,7 (95 %-KI: 1,1 – 2,6; p = 0,016).

TS-P04833

Region

Akute Phase

Für die Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA*, *CSA* und *ASA* war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 0,7 – 1,7; p = 0,596), 0,9 (95 %-KI: 0,7 – 1,3; p = 0,762) bzw. 0,9 (95 %-KI: 0,8 – 1,1; p = 0,188). Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe trat bei den Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *EU* auf. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,041).

Geschlecht

Akute Phase

Für *weibliche* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,4; p = 0,049). Für *männliche* Patienten war kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1; p = 0,946).

Verzögerte Phase

Für *weibliche* Patienten trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 1,5 (95 %-KI: 1,1 – 1,9; p = 0,002). Für *männliche* Patienten wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt. Das relative Risiko betrug 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,2; p = 0,821).

Gesamte Phase

Bei den *weiblichen* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,4 (95 %-KI: 1,1 – 1,9; p = 0,003). Für männliche Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,2; p = 0,997).

TS-P04834 (AC-Population)

Geschlecht

Verzögerte Phase

Die *weiblichen* Patienten zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,044). Bei den *männlichen* Patienten bestand kein statistisch signifikanter Unterschied, das relative Risiko betrug 0,8 (95 %-KI: 0,6 – 1,1; p = 0,266).

Gesamte Phase

Weibliche Patienten zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,027). Die *männlichen* Patienten zeigten dagegen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 0,8 (95 %-KI: 0,5 – 1,0; p = 0,161).

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**					
TS-P04832							
Alter							
Verzögerte Phase	206/264 (78,0)	162/262 (61,8)					
< 45 Jahre	24/33 (72,7)	23/27 (85,2)	0,044	0,248	0,5 [0,1; 1,7]	0,9 [0,7; 1,1]	-12,5 [-32,7; 7,8]
≥ 45 – < 65 Jahre	130/166 (78,3)	101/166 (60,8)		< 0,001	2,3 [1,4; 3,8]	1,3 [1,1; 1,5]	17,5 [7,8; 27,2]
≥ 65 – < 75 Jahre	47/60 (78,3)	30/56 (53,6)		0,005	3,1 [1,4; 7,0]	1,5 [1,1; 1,9]	24,8 [8,1; 41,5]
≥ 75 Jahre	5/5 (100)	8/13 (61,5)		0,113	n. b.	1,6 [1,1; 2,5]	38,5 [12,0; 64,9]
Gesamte Phase	199/264 (75,4)	155/262 (59,2)					
< 45 Jahre	21/33 (63,6)	20/27 (74,1)	0,046	0,391	0,6 [0,2; 1,9]	0,9 [0,6; 1,2]	-10,4 [-33,7; 12,9]
≥ 45 – < 65 Jahre	127/166 (76,5)	100/166 (60,2)		0,001	2,1 [1,3; 3,5]	1,3 [1,1; 1,5]	16,3 [6,4; 26,1]
≥ 65 – < 75 Jahre	46/60 (76,7)	28/56 (50,0)		0,003	3,3 [1,5; 7,3]	1,5 [1,1; 2,1]	26,7 [9,8; 43,6]
≥ 75 Jahre	5/5 (100)	7/13 (53,8)		0,071	n. b.	1,9 [1,1; 3,1]	46,2 [19,1; 73,3]
Region							
Akute Phase	228/264 (86,4)	199/262 (76,0)					
NA	37/42 (88,1)	33/45 (73,3)	0,182	0,084	2,7 [0,9; 8,4]	1,2 [1,0; 1,5]	14,8 [-1,5; 31,0]
CSA	19/28 (67,9)	10/28 (35,7)		0,017	3,8 [1,3; 11,5]	1,9 [1,1; 3,3]	32,1 [7,4; 56,9]
EU	127/133 (95,5)	116/134 (86,6)		0,011	3,3 [1,3; 8,6]	1,1 [1,0; 1,2]	8,9 [2,2; 15,7]
ASA	45/61 (73,8)	40/55 (72,7)		0,900	1,1 [0,5; 2,4]	1,0 [0,8; 1,3]	1,0 [-15,1; 17,2]

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 (%)					
Begleitende emetogene Chemotherapie							
Akute Phase	228/264 (86,4)	199/262 (76,0)					
Ja	43/46 (93,5)	33/48 (68,8)	0,045	0,002	6,5 [1,7; 24,4]	1,4 [1,1; 1,7]	24,7 [9,8; 39,7]
Nein	185/218 (84,9)	166/214 (77,6)		0,052	1,6 [1,0; 2,6]	1,1 [1,0; 1,2]	7,3 [0,0; 14,6]
TS-P04833							
Alter							
Gesamte Phase	192/271 (70,8)	175/273 (64,1)					
< 45 Jahre	17/23 (73,9)	6/18 (33,3)	0,111	0,010	5,7 [1,5; 21,9]	2,2 [1,1; 4,5]	40,6 [12,4; 68,8]
≥ 45 – < 65 Jahre	123/175 (70,3)	116/182 (63,7)		0,189	1,3 [0,9; 2,1]	1,1 [1,0; 1,3]	6,5 [-3,2; 16,3]
≥ 65 – < 75 Jahre	42/62 (67,7)	47/66 (71,2)		0,671	0,8 [0,4; 1,8]	1,0 [0,8; 1,2]	-3,5 [-19,4; 12,5]
≥ 75 Jahre	10/11 (90,9)	6/7 (85,7)		0,740	1,7 [0,1; 31,9]	1,1 [0,7; 1,5]	5,2 [-25,8; 36,2]
Geschlecht							
Akute Phase	232/271 (85,6)	223/273 (81,7)					
Weiblich	74/88 (84,1)	62/87 (71,3)	0,107	0,042	2,1 [1,0; 4,4]	1,2 [1,0; 1,4]	12,8 [0,6; 25,0]
Männlich	158/183 (86,3)	161/186 (86,6)		0,951	1,0 [0,5; 1,8]	1,0 [0,9; 1,1]	-0,2 [-7,2; 6,8]
Verzögerte Phase	198/271 (73,1)	178/273 (65,2)					
Weiblich	66/88 (75,0)	47/87 (54,0)	0,032	0,004	2,6 [1,3; 4,8]	1,4 [1,1; 1,7]	21,0 [7,1; 34,8]
Männlich	132/183 (72,1)	131/186 (70,4)		0,718	1,1 [0,7; 1,7]	1,0 [0,9; 1,2]	1,7 [-7,5; 10,9]
Gesamte Phase	192/271 (70,8)	175/273 (64,1)					
Weiblich	65/88 (73,9)	46/87 (52,9)	0,019	0,004	2,5 [1,3; 4,8]	1,4 [1,1; 1,8]	21,0 [7,1; 34,9]
Männlich	127/183 (69,4)	129/186 (69,4)		0,993	1,0 [0,6; 1,6]	1,0 [0,9; 1,1]	0,0 [-9,4; 9,5]

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 (%)**					
TS-P04834 (AC-Population)							
Region							
Verzögerte Phase	262/344 (76,2)	240/359 (66,9)					
NA	63/77 (81,8)	55/90 (61,1)	0,109	0,003	2,9 [1,4; 5,9]	1,3 [1,1; 1,6]	20,7 [7,5; 34,0]
CSA	16/23 (69,6)	12/28 (42,9)		0,059	3,0 [1,0; 9,7]	1,6 [1,0; 2,7]	26,7 [0,4; 53,0]
EU	139/171 (81,3)	131/171 (76,6)		0,289	1,3 [0,8; 2,2]	1,1 [1,0; 1,2]	4,7 [-3,9; 13,3]
ASA	44/73 (60,3)	42/70 (60,0)		0,973	1,0 [0,5; 2,0]	1,0 [0,8; 1,3]	0,3 [-15,8; 16,3]
Gesamte Phase	251/344 (73,0)	216/359 (60,2)					
NA	63/77 (81,8)	49/90 (54,4)	0,079	< 0,001	3,8 [1,8; 7,7]	1,5 [1,2; 1,9]	27,4 [14,0; 40,8]
CSA	14/23 (60,9)	10/28 (35,7)		0,076	2,8 [0,9; 8,8]	1,7 [0,9; 3,1]	25,2 [-1,5; 51,9]
EU	133/171 (77,8)	122/171 (71,3)		0,173	1,4 [0,9; 2,3]	1,1 [1,0; 1,2]	6,4 [-2,8; 15,6]
ASA	41/73 (56,2)	35/70 (50,0)		0,462	1,3 [0,7; 2,5]	1,1 [0,8, 1,5]	6,2 [-10,2; 22,5]
Geschlecht							
Gesamte Phase	251/344 (73,0)	216/359 (60,2)					
Weiblich	241/332 (72,6)	209/352 (59,4)	0,137	< 0,001	1,8 [1,3; 2,5]	1,2 [1,1; 1,4]	13,2 [6,2; 20,2]
Männlich	10/12 (83,3)	7/7 (100)		0,266	n. b.	0,8 [0,6; 1,1]	-16,7 [-37,8; 4,4]

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

** Cochran-Mantel-Haenszel-Test

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; n. b. = nicht berechenbar; NA = Nordamerika; CSA = Central and South America (Zentral- und Südamerika); EU = Europa; ASA = Asien und Südafrika

Quelle: [24]

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

TS-P04832

Alter

Verzögerte Phase

Für Patienten *< 45* und *≥ 75 Jahre* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 0,9 (95 %-KI: 0,7 – 1,1; p = 0,248) bzw. 1,6 (95 %-KI: 1,1 – 2,5; p = 0,113). Für Patienten *≥ 45 – < 65* und *≥ 65 – < 75 Jahre* war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko betrug 1,3 (95 %-KI: 1,1 – 1,5; p < 0,001) bzw. 1,5 (95 %-KI: 1,1 – 1,9; p = 0,005).

Gesamte Phase

Die Patienten in den Altersgruppen *< 45* und *≥ 75 Jahre* zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 0,9 (95 %-KI: 0,6 – 1,2; p = 0,391) bzw. 1,9 (95 %-KI: 1,1 – 3,1; p = 0,071). Die Patienten in den Altersgruppen *≥ 45 – < 65* und *≥ 65 – < 75 Jahre* zeigten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,3 (95 %-KI: 1,1 – 1,5; p = 0,001) bzw. 1,5 (95 %-KI: 1,1 – 2,1; p = 0,003).

Region

Akute Phase

Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* und *ASA* zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,5; p = 0,084) bzw. 1,0 (95 %-KI: 0,8 – 1,3; p = 0,900). Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* und *EU* zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,9 (95 %-KI: 1,1 – 3,3; p = 0,017) bzw. 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,011).

Begleitende emetogene Chemotherapie

Akute Phase

Für Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko lag bei 1,4 (95 %-KI: 1,1 – 1,7; p = 0,002). Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,052).

TS-P04833

Alter

Gesamte Phase

Für die Patienten *≥ 45 – < 65, ≥ 65 – < 75* und *≥ 75 Jahre* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,189), 1,0 (95 %-KI: 0,8 – 1,2; p = 0,671) bzw. 1,1 (95 %-KI: 0,7 – 1,5; p = 0,740). Für Patienten *< 45 Jahre* war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko lag bei 2,2 (95 %-KI: 1,1 – 4,5; p = 0,010).

Geschlecht

Akute Phase

Für *weibliche* Patienten wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe ermittelt. Das relative Risiko betrug 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,4; p = 0,042). Für die *männlichen* Patienten war kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1; p = 0,951).

Verzögerte Phase

Für *weibliche* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,4 (95 %-KI: 1,1 – 1,7; p = 0,004). Für *männliche* Patienten wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt. Das relative Risiko betrug 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,2; p = 0,718).

Gesamte Phase

Bei den *weiblichen* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,4 (95 %-KI: 1,1 – 1,8; p = 0,004). Für *männliche* Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1; p = 0,993).

TS-P04834 (AC-Population)

Region

Verzögerte Phase

Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* zeigten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,3 (95 %-KI: 1,1 – 1,6; p = 0,003). Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA*, *EU* und *ASA* zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. Das relative Risiko betrug 1,6 (95 %-KI: 1,0 – 2,7; p = 0,059), 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,289) bzw. 1,0 (95 %-KI: 0,8 – 1,3; p = 0,973).

Gesamte Phase

Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* zeigten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,5 (95 %-KI: 1,2 – 1,9; p < 0,001). Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA*, *EU* und *ASA* zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. Das relative Risiko betrug 1,7 (95 %-KI: 0,9 – 3,1; p = 0,076), 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,173) bzw. 1,1 (95 %-KI: 0,8 – 1,5; p = 0,462).

Geschlecht

Gesamte Phase

Weibliche Patienten zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,1 – 1,4; p < 0,001). Die *männlichen* Patienten zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 0,8 (95 %-KI: 0,6 – 1,1; p = 0,266).

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Einsatz von Notfallmedikation in der, der verzögerten und der gesamten Phase“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**					
TS-P04832							
Region							
Akute Phase	247/264 (93,6)	226/262 (86,3)					
NA	34/42 (81,0)	36/45 (80,0)	0,125	0,911	1,1 [0,4; 3,1]	1,0 [0,8; 1,2]	1,0 [-15,7; 17,6]
CSA	27/28 (96,4)	18/28 (64,3)		0,003	15,0 [1,8; 127,5]	1,5 [1,1; 2,0]	32,1 [13,1; 51,2]
EU	127/133 (95,5)	121/134 (90,3)		0,100	2,3 [0,8; 6,2]	1,1 [1,0; 1,1]	5,2 [-0,9; 11,3]
ASA	59/61 (96,7)	51/55 (92,7)		0,334	2,3 [0,4; 13,2]	1,0 [1,0; 1,1]	4,0 [-4,2; 12,2]
Verzögerte Phase	221/264 (83,7)	195/262 (74,4)					
NA	25/42 (59,5)	26/45 (57,8)	0,083	0,870	1,1 [0,5; 2,5]	1,0 [0,7; 1,5]	1,7 [-19,0; 22,4]
CSA	27/28 (96,4)	19/28 (67,9)		0,006	12,8 [1,5; 109,5]	1,4 [1,1; 1,9]	28,6 [10,0; 47,2]
EU	116/133 (87,2)	111/134 (82,8)		0,317	1,4 [0,7, 2,8]	1,1 [1,0; 1,2]	4,4 [-4,2; 12,9]
ASA	53/61 (86,9)	39/55 (70,9)		0,035	2,7 [1,1; 7,0]	1,2 [1,0; 1,5]	16,0 [1,3; 30,7]
Gesamte Phase	218/264 (82,6)	191/262 (72,9)					
NA	24/42 (57,1)	26/45 (57,8)	0,072	0,953	1,0 [0,4; 2,3]	1,0 [0,7; 1,4]	-0,6 [-21,4; 20,2]
CSA	26/28 (92,9)	17/28 (60,7)		0,005	8,4 [1,7; 42,8]	1,5 [1,1; 2,1]	32,1 [11,7; 52,6]
EU	115/133 (86,5)	109/134 (81,3)		0,256	1,5 [0,8; 2,8]	1,1 [1,0; 1,2]	5,1 [-3,7; 13,9]
ASA	53/61 (86,9)	39/55 (70,9)		0,035	2,7 [1,1; 7,0]	1,2 [1,0; 1,5]	16,0 [1,3; 30,7]
Geschlecht							
Gesamte Phase	218/264 (82,6)	191/262 (72,9)					
Weiblich	89/110 (80,9)	72/112 (64,3)	0,193	0,006	2,4 [1,3; 4,3]	1,3 [1,1; 1,5]	16,6 [5,1; 28,1]

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 (%)					
Männlich	129/154 (83,8)	119/150 (79,3)		0,320	1,3 [0,8; 2,4]	1,1 [0,9; 1,2]	4,4 [-4,3; 13,1]
Chemotherapie-naiv							
Verzögerte Phase	221/264 (83,7)	195/262 (74,4)					
Ja	194/235 (82,6)	172/229 (75,1)	0,109	0,050	1,6 [1,0; 2,5]	1,1 [1,0; 1,2]	7,4 [0,0; 14,9]
Nein	27/29 (93,1)	23/33 (69,7)		0,021	5,9 [1,2; 29,6]	1,3 [1,0; 1,7]	23,4 [5,2; 41,6]
Gesamte Phase	218/264 (82,6)	191/262 (72,9)					
Ja	191/235 (81,3)	169/229 (73,8)	0,069	0,054	1,5 [1,0; 2,4]	1,1 [1,0; 1,2]	7,5 [-0,1; 15,0]
Nein	27/29 (93,1)	22/33 (66,7)		0,011	6,8 [1,4; 33,7]	1,4 [1,1; 1,8]	26,4 [7,9; 45,0]
TS-P04833							
Geschlecht							
Verzögerte Phase	222/271 (81,9)	209/273 (76,6)					
Weiblich	75/88 (85,2)	57/87 (65,5)	0,008	0,003	3,0 [1,5, 6,3]	1,3 [1,1; 1,6]	19,7 [7,3; 32,1]
Männlich	147/183 (80,3)	153/186 (81,7)		0,733	0,9 [0,5, 1,5]	1,0 [0,9; 1,1]	-1,4 [-9,4; 6,6]
Gesamte Phase	220/271 (81,2)	204/273 (74,7)					
Weiblich	74/88 (84,1)	55/87 (63,2)	0,010	0,002	3,1 [1,5, 6,3]	1,3 [1,1; 1,6]	20,9 [8,2; 33,6]
Männlich	146/183 (79,8)	149/186 (80,1)		0,938	1,0 [0,6; 1,6]	1,0 [0,9; 1,1]	-0,3 [-8,5; 7,8]
Chemotherapie-naiv							
Verzögerte Phase	222/271 (81,9)	209/273 (76,6)					
Ja	200/249 (80,3)	192/248 (77,4)	0,009	0,429	1,2 [0,8; 1,8]	1,0 [0,9; 1,1]	2,9 [-4,3; 10,1]
Nein	22/22 (100)	17/25 (68,0)		0,004	n. b.	1,5 [1,1; 1,9]	32,0 [13,7; 50,3]
Gesamte Phase	220/271 (81,2)	204/273 (74,7)					

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 (%)					
Ja	198/249 (79,5)	187/248 (75,4)	0,010	0,273	1,3 [0,8; 1,9]	1,1 [1,0; 1,2]	4,1 [-3,2; 11,5]
Nein	22/22 (100)	17/25 (68,0)		0,004	n. b.	1,5 [1,1; 1,9]	32,0 [13,7; 50,3]
TS-P04834 (AC-Population)							
Alter							
Akute Phase	300/344 (87,2)	318/359 (88,6)					
< 45 Jahre	64/79 (81,0)	63/76 (82,9)	0,059	0,762	0,9 [0,4; 2,0]	1,0 [0,8; 1,1]	-1,9 [-14,0; 10,2]
≥ 45 – < 65 Jahre	186/208 (89,4)	201/227 (88,5)		0,771	1,1 [0,6, 2,0]	1,0 [0,9; 1,1]	0,9 [-5,0; 6,8]
≥ 65 – < 75 Jahre	42/49 (85,7)	51/52 (98,1)		0,022	0,1 [0,0; 1,0]	0,9 [0,8; 1,0]	-12,4 [-22,8; -1,9]
≥ 75 Jahre	8/8 (100)	3/4 (75,0)		0,157	n. b.	1,3 [0,8; 2,3]	25,0 [-17,4; 67,4]
Geschlecht							
Verzögerte Phase	273/344 (79,4)	261/359 (72,7)					
Weiblich	263/332 (79,2)	254/352 (72,2)	0,176	0,032	1,5 [1,0;2,1]	1,1 [1,0; 1,2]	7,1 [0,7; 13,5]
Männlich	10/12 (83,3)	7/7 (100)		0,266	n. b.	0,8 [0,6; 1,1]	-16,7 [-37,8; 4,4]
Gesamte Phase	265/344 (77,0)	256/359 (71,3)					
Weiblich	255/332 (86,7)	249/352 (70,7)	0,190	0,072	1,4 [1,0; 1,9]	1,1 [1,0; 1,2]	6,1 [-0,5; 12,6]
Männlich	10/12 (83,3)	7/7 (100)		0,266	n. b.	0,8 [0,6; 1,1]	16,7 [-37,8; 4,4]

* Breslow-Day-Test

** Cochran-Mantel-Haenszel-Test

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

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 (%)**					
Quelle: [24]							

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

TS-P04832

Region

Akute Phase

Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* zeigten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,5 (95 %-KI: 1,1 – 2,0; p = 0,003). Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA*, *EU* und *ASA* zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. Das relative Risiko betrug 1,0 (95 %-KI: 0,8 – 1,2; p = 0,911), 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,1; p = 0,100) bzw. 1,0 (95 %-KI: 1,0 – 1,1; p = 0,334).

Verzögerte Phase

Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* und *ASA* zeigten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,4 (95 %-KI: 1,1 – 1,9; p = 0,006) bzw. 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,5; p = 0,035). Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* und *EU* zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. Das relative Risiko betrug 1,0 (95 %-KI: 0,7 – 1,5; p = 0,870) bzw. 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,317).

Gesamte Phase

Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* und *ASA* zeigten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,5 (95 %-KI: 1,1 – 2,1; p = 0,005) bzw. 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,5; p = 0,035). Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* und *EU* zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. Das relative Risiko betrug 1,0 (95 %-KI: 0,7 – 1,4; p = 0,953) bzw. 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,256).

Geschlecht

Gesamte Phase

Weibliche Patienten zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,3 (95 %-KI: 1,1 – 1,5; p = 0,006). Die *männlichen* Patienten zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,2; p = 0,320).

Chemotherapie-naiv

Verzögerte Phase

Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *Chemotherapie-naive* ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufgetreten. Das relative Risiko betrug 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,050). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *Chemotherapie-erfahren* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,3 (95 %-KI: 1,0 – 1,7; p = 0,021).

Gesamte Phase

Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *Chemotherapie-naive* ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufgetreten. Das relative Risiko betrug 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,054). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *Chemotherapie-erfahren* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,4 (95 %-KI: 1,1 – 1,8; p = 0,011).

TS-P04833

Geschlecht

Verzögerte Phase

Weibliche Patienten zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,3 (95 %-KI: 1,1 – 1,6; p = 0,003). Die *männlichen* Patienten zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1; p = 0,733).

Gesamte Phase

Weibliche Patienten zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,3 (95 %-KI: 1,1 – 1,6; p = 0,002). Die *männlichen* Patienten zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1; p = 0,938).

Chemotherapie-naiv

Verzögerte Phase

Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *Chemotherapie-naive* ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufgetreten. Das relative Risiko betrug 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1; p = 0,429). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *Chemotherapie-erfahren* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,5 (95 %-KI: 1,1 – 1,9; p = 0,004).

Gesamte Phase

Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *Chemotherapie-naive* ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufgetreten. Das relative Risiko betrug 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,273). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *Chemotherapie-erfahren* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,5 (95 %-KI: 1,1 – 1,9; p = 0,004).

TS-P04834 (AC-Population)

Alter

Akute Phase

Für Patienten *< 45*, *≥ 45 – < 65* und *≥ 75 Jahre* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,8 – 1,1; p = 0,762), 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1; p = 0,771) bzw. 1,3 (95 %-KI: 0,8 – 2,3; p = 0,157). Für Patienten und *≥ 65 – < 75 Jahre* war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko betrug bzw. 0,9 (95 %-KI: 0,8 – 1,0; p = 0,022).

Geschlecht

Verzögerte Phase

Weibliche Patienten zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,032). Die *männlichen* Patienten zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 0,8 (95 %-KI: 0,6 – 1,1; p = 0,266).

Gesamte Phase

Weibliche Patienten zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,072). Die *männlichen* Patienten zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 0,8 (95 %-KI: 0,6 – 1,1; p = 0,266).

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**					
TS-P04832							
Alter							
Verzögerte Phase	194/264 (73,5)	170/262 (64,9)					
< 45 Jahre	20/33 (60,6)	21/27 (77,8)	0,099	0,158	0,4 [0,1; 1,4]	0,8 [0,6; 1,1]	-17,2 [-40,1; 5,7]
≥ 45 – < 65 Jahre	123/166 (74,1)	107/166 (64,5)		0,057	1,6 [1,0; 2,5]	1,1 [1,0; 1,3]	9,6 [-0,2; 19,5]
≥ 65 – < 75 Jahre	47/60 (78,3)	33/56 (58,9)		0,025	2,5 [1,1; 5,7]	1,3 [1,0; 1,7]	19,4 [2,8; 36,0]
≥ 75 Jahre	4/5 (100)	9/13 (69,2)		0,657	1,8 [0,1; 21,4]	1,2 [0,7; 2,0]	10,8 [-32,3; 53,9]
Gesamte Phase	189/264 (71,6)	165/262 (63,0)					
< 45 Jahre	17/33 (51,5)	18/27 (66,7)	0,146	0,240	0,5 [0,2; 1,5]	0,8 [0,5; 1,2]	-15,2 [-39,8; 9,5]
≥ 45 – < 65 Jahre	122/166 (73,5)	106/166 (63,9)		0,059	1,6 [1,0; 2,5]	1,2 [1,0; 1,3]	9,6 [-0,3; 19,6]
≥ 65 – < 75 Jahre	46/60 (76,7)	32/56 (57,1)		0,026	2,5 [1,1; 5,5]	1,3 [1,0; 1,8]	19,5 [2,7; 36,3]
≥ 75 Jahre	4/5 (80,0)	9/13 (69,2)		0,657	1,8 [0,1; 21,4]	1,2 [0,7; 2,0]	10,8 [-32,3; 53,9]
TS-P04833							
Alter							
Akute Phase	244/271 (90,0)	234/273 (85,7)					
< 45 Jahre	21/23 (91,3)	11/18 (61,1)	0,174	0,022	6,7 [1,2; 37,8]	1,5 [1,0; 2,2]	30,2 [4,9; 55,5]
≥ 45 – < 65 Jahre	153/175 (87,4)	154/182 (84,6)		0,445	1,3 [0,7; 2,3]	1,0 [1,0; 1,1]	2,8 [-4,4; 10,0]
≥ 65 – < 75 Jahre	59/62 (95,2)	62/66 (93,9)		0,762	1,3 [0,3; 5,9]	1,0 [0,9; 1,1]	1,2 [-6,6; 9,1]
≥ 75 Jahre	11/11 (100)	7/7 (100)		n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

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 (%)**					
Verzögerte Phase	202/271 (74,5)	188/273 (68,9)					
< 45 Jahre	19/23 (82,6)	10/18 (55,6)	0,106	0,062	3,8 [0,9; 15,8]	1,5 [0,9; 2,3]	27,1 [-0,6; 54,7]
≥ 45 – < 65 Jahre	128/175 (73,1)	118/182 (64,8)		0,090	1,5 [0,9; 2,3]	1,1 [1,0; 1,3]	8,3 [-1,2; 17,69]
≥ 65 – < 75 Jahre	45/62 (72,6)	54/66 (81,8)		0,214	0,6 [0,3; 1,4]	0,9 [0,7; 1,1]	-9,2 [-23,7; 5,3]
≥ 75 Jahre	10/11 (90,9)	6/7 (85,7)		0,740	1,7 [0,1; 31,9]	1,1 [0,7; 1,5]	5,2 [-25,8; 36,2]
Gesamte Phase	197/271 (72,7)	185/273 (67,8)					
< 45 Jahre	19/23 (82,6)	9/18 (50,0)	0,106	0,028	4,8 [1,1; 19,6]	1,7 [1,0; 2,7]	32,6 [4,8; 60,4]
≥ 45 – < 65 Jahre	123/175 (70,3)	117/182 (64,3)		0,228	1,3 [0,8; 2,0]	1,1 [0,9; 1,3]	6,0 [-3,7; 15,7]
≥ 65 – < 75 Jahre	45/62 (72,6)	53/66 (80,3)		0,305	0,6 [0,3; 1,5]	0,9 [0,7; 1,1]	-7,7 [-22,4; 7,0]
≥ 75 Jahre	10/11 (90,9)	6/7 (85,7)		0,740	1,7 [0,1; 31,9]	1,1 [0,7; 1,5]	5,2 [-25,8; 36,2]
Region							
Verzögerte Phase	202/271 (74,5)	188/273 (68,9)					
NA	12/17 (70,6)	10/19 (52,6)	0,041	0,277	1,3 [0,8; 2,3]	2,2 [0,5; 8,6]	18,0 [-13,2; 49,2]
CSA	24/37 (64,9)	21/43 (48,8)		0,152	1,3 [0,9; 2,0]	1,9 [0,8; 4,8]	16,0 [-5,4; 37,5]
EU	139/173 (80,3)	120/165 (72,7)		0,099	1,1 [1,0; 1,29	1,5 [0,9; 2,5]	7,6 [-1,4; 16,6]
ASA	27/44 (61,4)	37/46 (80,4)		0,047	0,8 [0,6; 1,0]	0,4 [0,1; 1,0]	-19,1 [-37,5; -0,7]
Gesamte Phase	197/271 (72,7)	185/273 (67,8)					
NA	12/17 (70,6)	10/19 (52,6)	0,057	0,277	2,2 [0,5; 8,6]	1,3 [0,8; 2,3]	18,0 [-13,2; 49,2]
CSA	23/37 (62,2)	21/43 (48,8)		0,235	1,7 [0,7; 4,2]	1,3 [0,9; 1,9]	13,3 [-8,3; 34,9]
EU	136/173 (78,6)	118/165 (71,5)		0,132	1,5 [0,9; 2,4]	1,1 [1,0; 1,2]	7,1 [-2,1; 16,3]
ASA	26/44 (59,1)	36/46 (78,3)		0,051	0,4 [0,2; 1,0]	0,8 [0,6; 1,0]	-19,2 [-38,0; -0,4]

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 (%)					
Rasse							
Akute Phase	244/271 (90,0)	234/273 (85,7)					
Kaukasisch	204/226 (90,3)	184/212 (86,8)	0,076	0,254	1,4 [0,8; 2,6]	1,0 [1,0; 1,1]	3,5 [-2,5; 9,4]
Schwarz/afro-amerikanisch	2/2 (100)	3/3 (100)		n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Asiatisch/pazifische Insulaner	29/34 (85,3)	37/41 (90,2)		0,514	0,6 [0,2; 2,5]	0,9 [0,8; 1,1]	-4,9 [-19,9; 10,0]
Andere	9/9 (100)	10/17 (58,8)		0,027	n. b.	1,7 [1,1; 2,5]	41,2 [17,8; 64,6]
Geschlecht							
Verzögerte Phase	202/271 (74,5)	188/273 (68,9)					
Weiblich	65/88 (73,9)	50/87 (57,5)	0,081	0,023	2,1 [1,1; 4,0]	1,3 [1,0; 1,6]	16,4 [2,5; 30,3]
Männlich	137/183 (74,9)	138/186 (74,2)		0,883	1,0 [0,6; 1,7]	1,0 [0,9; 1,1]	0,7 [-8,2; 9,6]
Gesamte Phase	197/271 (72,7)	185/273 (67,8)					
Weiblich	63/88 (71,6)	49/87 (56,3)	0,094	0,036	2,0 [1,0; 3,7]	1,3 [1,0; 1,6]	15,3 [1,2; 29,3]
Männlich	134/183 (73,2)	136/186 (73,1)		0,982	1,0 [0,6; 1,6]	1,0 [0,9; 1,1]	0,1 [-8,9; 9,1]
TS-P04834 (AC-Population)							
Region							
Verzögerte Phase	229/344 (66,6)	237/359 (66,0)					
NA	48/77 (62,3)	54/90 (60,0)	0,078	0,758	1,1 [0,6; 2,1]	1,0 [0,8; 1,3]	2,3 [-12,5; 17,2]
CSA	20/23 (87,0)	16/28 (57,1)		0,021	5,0 [1,2; 20,8]	1,5 [1,1; 2,2]	29,8 [6,9; 52,7]
EU	122/171 (71,3)	123/171 (71,3)		0,905	1,0 [0,6; 1,6]	1,0 [0,9; 1,1]	-0,6 [-10,1; 9,0]
ASA	39/73 (53,4)	44/70 (62,9)		0,255	0,7 [0,3; 1,3]	0,8 [0,6, 1,1]	-9,4 [-25,5; 6,7]

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 (%)**					
Rasse							
Verzögerte Phase	229/344 (66,6)	237/359 (66,0)					
Kaukasisch	165/241 (68,5)	176/258 (68,2)	0,004	0,953	1,0 [0,7; 1,5]	1,0 [0,9; 1,1]	0,2 [-7,9; 8,4]
Schwarz/afro-amerikanisch	6/13 (46,2)	15/19 (78,9)		0,059	0,2 [0,0; 1,1]	0,6 [0,3; 1,1]	-32,8 [-65,5; -0,1]
Asiatisch/pazifische Insulaner	32/61 (52,5)	28/49 (57,1)		0,625	0,8 [0,4; 1,8]	0,9 [0,7; 1,3]	-4,7 [-23,4; 14,0]
Andere	26/29 (89,7)	18/33 (54,5)		0,003	7,2 [1,8; 28,6]	1,6 [1,2; 2,3]	35,1 [14,8; 55,4]
Gesamte Phase	219/344 (63,7)	224/359 (62,4)					
Kaukasisch	159/241 (66,0)	166/258 (64,3)	0,049	0,702	1,1 [0,7; 1,6]	1,0 [0,9; 1,2]	1,6 [-6,7; 10,0]
Schwarz/afro-amerikanisch	6/13 (46,2)	14/19 (73,7)		0,120	0,3 [0,1; 1,4]	0,6 [0,3; 1,2]	-27,5 [-61,1; 6,0]
Asiatisch/pazifische Insulaner	31/61 (50,8)	27/49 (55,1)		0,656	0,8 [0,4; 1,8]	0,9 [0,6; 1,3]	-4,3 [-23,0; 14,5]
Andere	23/29 (79,3)	17/33 (51,5)		0,024	3,6 [1,2; 11,2]	1,5 [1,1; 2,3]	27,8 [5,3; 50,3]

* Breslow-Day-Test

** Cochran-Mantel-Haenszel-Test

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; n. b. = nicht berechenbar; NA = Nordamerika; CSA = Central and South America (Zentral- und Südamerika); EU = Europa; ASA = Asien und Südafrika

Quelle: [24]

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

TS-P04832

Alter

Verzögerte Phase

Für die Patienten *≥ 65 – < 75 Jahre* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,3 (95 %-KI: 1,0 – 1,7; p = 0,025). Für die Patienten *< 45, ≥ 45 – < 65* und *≥ 75 Jahre* war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Das relative Risiko betrug 0,8 (95 %-KI: 0,6 – 1,1; p = 0,158), 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,057) bzw. 1,2 (95 %-KI: 0,7 – 2,0; p = 0,657).

Gesamte Phase

Die Patienten in der Altersgruppe *≥ 65 – < 75 Jahre* zeigten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,3 (95 %-KI: 1,0 – 1,8; p = 0,026). Die Patienten in den Altersgruppen *< 45, ≥ 45 – < 65* und *≥ 75 Jahre* zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Das relative Risiko betrug 0,8 (95 %-KI: 0,5 – 1,2; p = 0,240), 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,059) bzw. 1,2 (95 %-KI: 0,7 – 2,0; p = 0,657).

TS-P04833

Alter

Akute Phase

Die Patienten in der Altersgruppe *< 45 Jahre* wiesen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 1,5 (95 %-KI: 1,0 – 2,2; p = 0,022). Die Patienten in den Altersgruppen *≥ 45 – < 65, ≥ 65 – < 75* und *≥ 75 Jahre* zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,0 (95 %-KI: 1,0 – 1,1; p = 0,445) bzw. 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1; p = 0,762). Bei den Patienten *≥ 75 Jahre* berichtete kein Patient über bedeutende Übelkeit.

Verzögerte Phase

In der Subgruppe „Alter“ zeigte sich für alle Subgruppenmerkmal kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag für Patienten *< 45 Jahre* bei 1,5 (95 %-KI: 0,9 – 2,3; p = 0,062), für Patienten *≥ 45 – < 65 Jahre* bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,090), für Patienten *≥ 65 – < 75 Jahre* bei 0,9 (95 %-KI: 0,7 – 1,1; p = 0,214) und für Patienten *≥ 75 Jahre* bei 1,1 (95 %-KI: 0,7 – 1,5; p = 0,740).

Gesamte Phase

Die Patienten in der Altersgruppe *< 45 Jahre* wiesen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 1,7 (95 %-KI: 1,0 – 2,7; p = 0,028). Die Patienten in den Altersgruppen *≥ 45 – < 65*, *≥ 65 – < 75* und *≥ 75 Jahre* zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,3; p = 0,228), 0,9 (95 %-KI: 0,7 – 1,1; p = 0,305) bzw. 1,1 (95 %-KI: 0,7 – 1,5; p = 0,740).

Region

Verzögerte Phase

Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA*, *CSA* und *EU* zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 2,2 (95 %-KI: 0,5 – 8,6; p = 0,277), 1,9 (95 %-KI: 0,8 – 4,8; p = 0,152) bzw. 1,5 (95 %-KI: 0,9 – 2,5; p = 0,099). Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *ASA* zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko betrug 0,4 (95 %-KI: 0,1 – 1,0; p = 0,047).

Gesamte Phase

Für die Subgruppe „Region“ zeigte sich für alle Subgruppenmerkmale kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* bei 1,3 (95 %-KI: 0,8 – 2,3; p = 0,277), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* bei 1,3 (95 %-KI: 0,9 – 1,9; p = 0,235), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *EU* bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,132) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *ASA* bei 0,8 (95 %-KI: 0,6 – 1,0; p = 0,051).

Rasse

Akute Phase

Für die Patienten mit den Subgruppenmerkmalen *kaukasisch*, *schwarz/afro-amerikanisch* und *asiatisch/pazifische Insulaner* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *kaukasisch* bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,1; p = 0,254) bzw. für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *asiatisch/pazifische Insulaner* bei 0,9 (95 %-KI: 0,8 – 1,1; p = 0,514). Bei den Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* wurde von keinem Patienten bedeutende Übelkeit berichtete. Die Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *andere* zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,7 (95 %-KI: 1,1 – 2,5; p = 0,027).

Geschlecht

Verzögerte Phase

Weibliche Patienten zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,3 (95 %-KI: 1,0 – 1,6; p = 0,023). Die *männlichen* Patienten zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. Das relative Risiko betrug 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1; p = 0,883).

Gesamte Phase

Für *weibliche* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,3 (95 %-KI: 1,0 – 1,6; p = 0,036). Die *männlichen* Patienten zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. Das relative Risiko betrug 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1; p = 0,982).

TS-P04834 (AC-Population)

Region

Verzögerte Phase

Für die Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA*, *EU* und *ASA* zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,0 (95 %-KI: 0,8 – 1,3; p = 0,758), 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1; p = 0,905) bzw. 0,8 (95 %-KI: 0,6 – 1,1; p = 0,255). Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,5 (95 %-KI: 1,1 – 2,2; p = 0,021).

Rasse

Verzögerte Phase

Für Patienten mit den Subgruppenmerkmalen *kaukasisch*, *schwarz/afro-amerikanisch* und *asiatisch/pazifische Insulaner* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1; p = 0,953), 0,6 (95 %-KI: 0,3 – 1,1; p = 0,059) bzw. 0,9 (95 %-KI: 0,7 – 1,3; p = 0,625). Die Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *andere* zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,6 (95 %-KI: 1,2 – 2,3; p = 0,003).

Gesamte Phase

Für Patienten mit den Subgruppenmerkmalen *kaukasisch*, *schwarz/afro-amerikanisch* und *asiatisch/pazifische Insulaner* trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,2; p = 0,702), 0,6 (95 %-KI: 0,3 – 1,2; p = 0,120) bzw. 0,9 (95 %-KI: 0,6 – 1,3; p = 0,656). Die Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *andere* zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,5 (95 %-KI: 1,1 – 2,3; p = 0,024).

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**			
TS-P04832						
Alter						
< 45 Jahre	Auftreten eines Ereignisses innerhalb der ersten 120 Stunden	13/33 (39,4)	7/27 (25,9)	0,149	0,393	1,488 [0,594; 3,732]
	Zensiert***	20/33 (60,6)	20/27 (74,1)			
	Median Zeit (Stunden)	n. b.	n. b.			
	(25.; 75. Perzentil) (Stunden)	(22,5; n. b.)	(17,6; n. b.)			
≥ 45 – < 65 Jahre	Auftreten eines Ereignisses innerhalb der ersten 120 Stunden	44/166 (26,5)	64/166 (38,6)		0,014	0,621 [0,423; 0,911]
	Zensiert#	122/166 (73,5)	102/166 (61,4)			
	Median Zeit (Stunden)	n. b.	n. b.			
	(25.; 75. Perzentil) (Stunden)	(71,9; n. b.)	(32,8; n. b.)			
≥ 65 – < 75 Jahre	Auftreten eines Ereignisses innerhalb der ersten 120 Stunden	13/60 (21,7)	23/56 (41,1)		0,013	0,431 [0,218; 0,853]
	Zensiert#	47/60 (78,3)	33/56 (58,9)			
	Median Zeit (Stunden)	n. b.	118,42			
	(25.; 75. Perzentil) (Stunden)	(n. b.; n. b.)	(19,6; n. b.)			

Studie/ Subgruppe/ Subgruppen-merkmal		**Aktiv-Kontrolle + Rolapitant**	**Aktiv-Kontrolle + Placebo**	**Effektmodifikation p-Wert***	**p-Wert****	**HR [95 %-KI]***
		n/N (%)	**n/N (%)**			
≥ 75 Jahre	Auftreten eines Ereignisses innerhalb der ersten 120 Stunden	1/5 (20,0)	6/13 (46,2)		0,220	0,287 [0,034; 2,400]
	Zensiert#	4/5 (80,0)	7/13 (53,8)			
	Median Zeit (Stunden)	n. b.	n. b.			
	(25.; 75. Perzentil) (Stunden)	(n. b.; n. b.)	(29,2; n. b.)			
Begleitende emetogene Chemotherapie						
Ja	Auftreten eines Ereignisses innerhalb der ersten 120 Stunden	8/46 (17,4)	19/48 (39,6)	0,117	0,011	0,358 [0,157; 0,819]
	Zensiert#	38/46 (82,6)	29/48 (60,4)			
	Median Zeit (Stunden)	n. b.	n. b.			
	(25.; 75. Perzentil) (Stunden)	(n. b.; n. b.)	(19,5; n. b.)			
Nein	Auftreten eines Ereignisses innerhalb der ersten 120 Stunden	63/218 (28,9)	81/214 (37,9)		0,034	0,701 [0,505; 0,975]
	Zensiert#	155/218 (71,1)	133/214 (62,1)			
	Median Zeit (Stunden)	n. b.	n. b.			
	(25.; 75. Perzentil) (Stunden)	(51,0.; n. b.)	(29,9; n. b.)			

Studie/ Subgruppe/ Subgruppen-merkmal		**Aktiv-Kontrolle + Rolapitant**	**Aktiv-Kontrolle + Placebo**	**Effektmodifikation p-Wert***	**p-Wert****	**HR [95 %-KI]***
		n/N (%)	**n/N (%)**			
TS-P04833						
Geschlecht						
Weiblich	Auftreten eines Ereignisses innerhalb der ersten 120 Stunden	19/88 (21,6)	43/87 (49,4)	0,005	< 0,001	0,378 [0,220; 0,650]
	Zensiert[#]	69/88 (78,4)	44/87 (50,6)			
	Median Zeit (Stunden)	n. b.	117,93			
	(25.; 75. Perzentil) (Stunden)	(n. b.; n. b.)	(20,4; n. b.)			
Männlich	Auftreten eines Ereignisses innerhalb der ersten 120 Stunden	54/183 (29,5)	57/186 (30,6)		0,814	0,956 [0,659; 1,388]
	Zensiert[#]	129/183 (70,5)	129/186 (69,4)			
	Median Zeit (Stunden)	n. b.	n. b.			
	(25.; 75. Perzentil) (Stunden)	(69,8.; n. b.)	(65,5; 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

AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar

Quelle: [24]

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“

TS-P04832

Alter

Für die Patienten in den Altersgruppen < *45* und ≥ *75 Jahre* war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Das Hazard Ratio betrug 1,488 (95 %-KI: 0,594 – 3,732; p = 0,393) bzw. 0,287 (95 %-KI: 0,034 – 2,400; p = 0,220). Für die Patienten in den Altersgruppen ≥ *45* – < *65* und ≥ *65* – < *75 Jahre* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das Hazard Ratio lag bei 0,621 (95 %-KI: 0,423 – 0,911; p = 0,014) bzw. 0,431 (95 %-KI: 0,218 – 0,853; p = 0,013).

Begleitende emetogene Chemotherapie

Für beide Subgruppenmerkmale trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das Hazard Ratio betrug für Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* 0,358 (95 %-KI: 0,157 – 0,819; p = 0,011) und für Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* 0,701 (95 %-KI: 0,505 – 0,975; p = 0,034).

TS-P04833

Geschlecht

Während *weibliche* Patienten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe aufwiesen, zeigten *männliche* Patienten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das Hazard Ratio betrug für *weibliche* Patienten 0,378 (95 %-KI: 0,220 – 0,650; p < 0,001) und für männliche Patienten 0,956 (95 %-KI: 0,659 – 1,388; p = 0,814).

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**			
TS-P04833						
Geschlecht						
Weiblich	Auftreten eines Ereignisses innerhalb der ersten 120 Stunden	28/88 (31,8)	54/87 (62,1)	0,008	< 0,001	0,463 [0,292; 0,732]
	Zensiert#	60/88 (68,2)	33/87 (37,9)			
	Median Zeit (Stunden)	n. b.	2,00			
	(25.; 75. Perzentil) (Stunden)	(1,0.; n. b.)	(1,0; n. b.)			
Männlich	Auftreten eines Ereignisses innerhalb der ersten 120 Stunden	72/183 (39,3)	73/186 (39,2)		0,914	0,985 [0,711; 1,364]
	Zensiert#	111/183 (60,7)	113/186 (60,8)			
	Median Zeit (Stunden)	n. b.	n. b.			
	(25.; 75. Perzentil) (Stunden)	(1,00.; n. b.)	(1,0; 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 $p < 0,05$

AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar

Quelle: [24]

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen“

TS-P04833

Während *weibliche* Patienten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe aufwiesen, zeigten *männliche* Patienten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das Hazard Ratio betrug für *weibliche* Patienten 0,463 (95 %-KI: 0,292 – 0,732; $p < 0,001$) und für männliche Patienten 0,985 (95 %-KI: 0,711 – 1,364; $p = 0,814$).

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Keine Übelkeit in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/Subgruppe/ Subgruppenmerkmal	**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 (%)**					
TS-P04832							
Alter							
Akute Phase	180/264 (68,2)	159/262 (60,7)					
< 45 Jahre	14/33 (42,4)	17/27 (63,0)	0,062	0,116	0,4 [0,2; 1,2]	0,7 [0,4; 1,1]	-20,5 [-45,4; 4,3]
≥ 45 – < 65 Jahre	118/166 (71,1)	101/166 (60,8)		0,049	1,6 [1,0; 2,5]	1,2 [1,0; 1,4]	10,2 [0,1; 20,4]
≥ 65 – < 75 Jahre	43/60 (71,7)	32/56 (57,1)		0,104	1,9 [0,9; 4,1]	1,3 [1,0; 1,7]	14,5 [-2,7; 31,8]
≥ 75 Jahre	5/5 (100)	9/13 (69,2)		0,172	n. b.	1,4 [1,0; 2,1]	30,8 [5,7; 55,9]
Verzögerte Phase	140/264 (53,0)	109/262 (41,6)					
< 45 Jahre	12/33 (36,4)	15/27 (55,6)	0,087	0,140	0,5 [0,2; 1,3]	0,7 [0,4; 1,1]	-19,2 [-44,1; 5,7]
≥ 45 – < 65 Jahre	91/166 (54,8)	66/166 (39,8)		0,006	1,8 [1,2; 2,8]	1,4 [1,1; 1,7]	15,1 [4,4; 25,7]
≥ 65 – < 75 Jahre	34/60 (56,7)	22/56 (39,3)		0,062	2,0 [1,0; 4,2]	1,4 [1,0; 2,1]	17,4 [-0,5; 35,3]
≥ 75 Jahre	3/5 (60,0)	6/13 (46,2)		0,609	1,8 [0,2; 14,2]	1,3 [0,5; 3,3]	13,8 [-36,9; 64,6]
Gesamte Phase	131/264 (49,6)	103/262 (39,3)					
< 45 Jahre	10/33 (30,3)	14/27 (51,9)	0,062	0,093	0,4 [0,1; 1,2]	0,6 [0,3; 1,1]	-21,5 [-46,1; 3,0]
≥ 45 – < 65 Jahre	85/166 (51,2)	63/166 (38,0)		0,015	1,7 [1,1; 2,7]	1,3 [1,1; 1,7]	13,3 [2,7; 23,9]
≥ 65 – < 75 Jahre	33/60 (50,0)	21/56 (37,5)		0,060	2,0 [1,0; 4,3]	1,5 [1,0; 2,2]	17,5 [-0,4; 35,4]
≥ 75 Jahre	3/5 (60,0)	5/13 (38,5)		0,423	2,4 [0,3; 19,8]	1,6 [0,6; 4,2]	21,5 [-28,9; 72,0]

Studie/Subgruppe/ Subgruppenmerkmal	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 (%)					
Begleitende emetogene Chemotherapie							
Akute Phase	180/264 (68,2)	159/262 (60,7)					
Ja	37/46 (80,4)	29/48 (60,4)	0,126	0,035	2,7 [1,1; 6,8]	1,3 [1,0; 1,7]	20,0 [2,1; 38,0]
Nein	143/218 (65,6)	130/214 (60,7)		0,297	1,2 [0,8; 1,8]	1,1 [0,9; 1,2]	4,8 [-4,2; 13,9]
TS-P04833							
Geschlecht							
Verzögerte Phase	158/271 (58,3)	128/273 (46,9)					
Weiblich	51/88 (58,0)	27/87 (31,0)	0,012	< 0,001	3,1 [1,6; 5,7]	1,9 [1,3; 2,7]	26,9 [12,7; 41,1]
Männlich	107/183 (58,5)	101/186 (54,3)		0,420	1,2 [0,8; 1,8]	1,1 [0,9; 1,3]	4,2 [-5,9; 14,3]
Gesamte Phase	149/271 (55,0)	120/273 (44,0)					
Weiblich	48/88 (54,5)	24/87 (27,6)	0,009	< 0,001	3,2 [1,7; 5,9]	2,0 [1,3; 2,9]	27,0 [12,9; 41,0]
Männlich	101/183 (55,2)	96/186 (51,6)		0,491	1,2 [0,8; 1,7]	1,1 [0,9; 1,3]	3,6 [-6,6; 13,8]
Begleitende emetogene Chemotherapie							
Akute Phase	197/271 (72,7)	185/273 (67,8)					
Ja	33/41 (80,5)	32/53 (60,4)	0,081	0,037	2,7 [1,0; 7,0]	1,3 [1,0; 1,7]	20,1 [2,2; 38,0]
Nein	164/230 (71,3)	153/220 (69,5)		0,683	1,1 [0,7; 1,6]	1,0 [0,9; 1,2]	1,8 [-6,7; 10,2]
TS-P04834 (AC-Population)							
Region							
Akute Phase	189/344 (54,9)	213/359 (59,3)					
NA	45/77 (58,4)	46/90 (51,1)	0,149	0,344	1,3 [0,7; 2,5]	1,1 [0,9; 1,5]	7,3 [-7,8; 22,4]
CSA	11/23 (47,8)	14/28 (50,0)		0,878	0,9 [0,3; 2,8]	1,0 [0,5; 1,7]	-2,2 [-29,7; 25,4]

Studie/Subgruppe/ Subgruppenmerkmal	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 (%)					
EU	103/171 (60,2)	111/171 (64,9)		0,372	0,8 [0,5; 1,3]	0,9 [0,8; 1,1]	-4,7 [-14,9; 5,6]
ASA	30/73 (41,1)	42/70 (60,0)		0,024	0,5 [0,2; 0,9]	0,7 [0,5; 1,0]	-18,9 [-35,0; -2,8]
Gesamte Phase	120/344 (34,9)	130/359 (36,2)					
NA	27/77 (35,1)	23/90 (25,6)	0,186	0,182	1,6 [0,8; 3,1]	1,4 [0,9; 2,2]	9,5 [-4,4; 23,5]
CSA	8/23 (34,8)	7/28 (25,0)		0,450	1,6 [0,5; 5,4]	1,4 [0,6; 3,3]	9,8 [-15,4; 35,0]
EU	69/171 (40,4)	78/171 (45,6)		0,326	0,8 [0,5; 1,2]	0,9 [0,7; 1,1]	-5,3 [-15,7; 5,2]
ASA	16/73 (21,9)	22/70 (31,4)		0,200	0,6 [0,3; 1,3]	0,7 [0,4; 1,2]	-9,5 [-23,9; 4,9]
Rasse							
Akute Phase	189/344 (54,9)	213/359 (59,3)					
Kaukasisch	141/241 (58,5)	154/258 (59,7)	0,096	0,788	1,0 [0,7; 1,4]	1,0 [0,8; 1,1]	-1,2 [-9,8; 7,4]
Schwarz/afro-amerikanisch	9/13 (69,2)	15/19 (78,9)		0,539	0,6 [0,1; 3,0]	0,9 [0,6; 1,3]	-9,7 [-40,8; 21,4]
Asiatisch/pazifische Insulaner	21/61 (34,4)	28/49 (57,1)		0,018	0,4 [0,2; 0,9]	0,6 [0,4; 0,9]	-22,7 [-41,0; -4,4]
Andere	18/29 (62,1)	16/33 (48,5)		0,287	1,7 [0,6; 4,8]	1,3 [0,8; 2,0]	13,6 [-11,0; 38,1]

* Breslow-Day-Test

** Cochran-Mantel-Haenszel-Test

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

Quelle: [24]

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

TS-P04832

Alter

Akute Phase

Für Patienten im Alter *≥ 45 – < 65 Jahre* war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe festzustellen. Das relative Risiko betrug 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,4; p = 0,049). Bei den Patienten in den Altersgruppen *< 45, ≥ 65 – < 75* und *≥ 75 Jahre* trat kein statistisch signifikanter Unterschied auf. Das relative Risiko betrug 0,7 (95 %-KI: 0,4 – 1,1; p = 0,116), 1,3 (95 %-KI: 1,0 – 1,7; p = 0,104) bzw. 1,4 (95 %-KI: 1,0 – 2,1; p = 0,172).

Verzögerte Phase

Für Patienten *≥ 45 – < 65 Jahre* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,4 (95 %-KI: 1,0 – 1,7; p = 0,006). Für die Patienten *< 45, ≥ 65 – < 75* und *≥ 75 Jahre* war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Das relative Risiko betrug 0,7 (95 %-KI: 0,4 – 1,1; p = 0,140), 1,4 (95 %-KI: 1,0 – 2,1; p = 0,062) bzw. 1,3 (95 %-KI: 0,5 – 3,3; p = 0,609).

Gesamte Phase

Die Patienten in der Altersgruppe *≥ 45 – < 65 Jahre* zeigten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,3 (95 %-KI: 1,1 – 1,7; p = 0,015). Die Patienten in den Altersgruppen *< 45, ≥ 65 – < 75* und *≥ 75 Jahre* zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Das relative Risiko betrug 0,6 (95 %-KI: 0,3 – 1,1; p = 0,093), 1,5 (95 %-KI: 1,0 – 2,2; p = 0,060) bzw. 1,6 (95 %-KI: 0,6 – 4,2; p = 0,423).

Begleitende emetogene Chemotherapie

Akute Phase

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 = 0,035). Die Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,2; p = 0,297).

TS-P04833

Geschlecht

Verzögerte Phase

Weibliche Patienten zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,9 (95 %-KI: 1,3 – 2,7; p < 0,001). Die *männlichen* Patienten zeigten keinen signifikanten Unterschied. Das relative Risiko betrug 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,3; p = 0,420).

Gesamte Phase

Frauen zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 2,0 (95 %-KI: 1,3 – 2,9; p < 0,001). Die *männlichen* Patienten zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. Das relative Risiko betrug 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,3; p = 0,491).

Begleitende emetogene Chemotherapie

Akute Phase

Für Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das relative Risiko betrug 1,3 (95 %-KI: 1,0 – 1,7; p = 0,037). Die Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,2; p = 0,683).

TS-P04834 (AC-Population)

Region

Akute Phase

Für Patienten mit den Subgruppenmerkmalen *NA*, *CSA* und *EU* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,5; p = 0,344), 1,0 (95 %-KI: 0,5 – 1,7; p = 0,878) bzw. 0,9 (95 %-KI: 0,8 – 1,1; p = 0,372). Für die Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *ASA* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 0,7 (95 %-KI: 0,5 – 1,0; p = 0,024).

Gesamte Phase

Für alle Subgruppenmerkmale zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* 1,4 (95 %-KI: 0,9 – 2,2; p = 0,182), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* 1,4 (95 %-KI: 0,6 – 3,3; p = 0,450), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *EU* 0,9 (95 %-KI: 0,7 – 1,1; p = 0,326) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *ASA* 0,7 (95 %-KI: 0,4 – 1,2; p = 0,200).

Rasse

Akute Phase

Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *kaukasisch*, *schwarz/afro-amerikanisch* und *andere* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,0 (95 %-KI: 0,8 – 1,1; p = 0,788), 0,9 (95 %-KI: 0,6 – 1,3; p = 0,539) bzw. 1,3 (95 %-KI: 0,8 – 2,0; p = 0,287). Für die Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *asiatisch/pazifische Insulaner* trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kontroll-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 0,6 (95 %-KI: 0,4 – 0,9; p = 0,018).

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Vollständiger Schutz in der akuten, der verzögerten und der gesamten Phase“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**					
TS-P04832							
Alter							
Verzögerte Phase	173/264 (65,5)	137/262 (52,3)					
< 45 Jahre	17/33 (51,5)	20/27 (74,1)	0,021	0,076	0,4 [0,1; 1,1]	0,7 [0,5; 1,0]	-22,6 [-46,3; 1,2]
≥ 45 – < 65 Jahre	111/166 (66,9)	85/166 (51,2)		0,004	1,9 [1,2; 3,0]	1,3 [1,1; 1,6]	15,7 [5,2; 26,1]
≥ 65 – < 75 Jahre	41/60 (68,3)	26/56 (46,4)		0,017	2,5 [1,2; 5,3]	1,5 [1,1; 2,0]	21,9 [4,3; 39,5]
≥ 75 Jahre	4/5 (80,0)	6/13 (46,2)		0,208	4,7 [0,4; 54,0]	1,7 [0,8; 3,6]	33,8 [-10,5; 78,2]
Gesamte Phase	169/264 (64,0)	132/262 (50,4)					
< 45 Jahre	15/33 (45,5)	17/27 (63,0)	0,039	0,180	0,5 [0,2; 1,4]	0,7 [0,5; 1,2]	-17,5 [-42,4; 7,4]
≥ 45 – < 65 Jahre	109/166 (65,7)	85/166 (51,2)		0,008	1,8 [1,2; 2,8]	1,3 [1,1; 1,5]	14,5 [4,0; 24,9]
≥ 65 – < 75 Jahre	41/60 (68,3)	25/56 (44,6)		0,010	2,7 [1,3; 5,7]	1,5 [1,1; 2,1]	23,7 [6,1; 41,2]
≥ 75 Jahre	4/5 (80,0)	5/13 (38,5)		0,125	6,4 [0,5; 74,9]	2,1 [0,9; 4,7]	41,5 [-2,4; 85,5]
Begleitende emetogene Chemotherapie							
Akute Phase	212/264 (80,3)	181/262 (69,1)					
Ja	40/46 (87,0)	31/48 (64,6)	0,147	0,012	3,7 [1,3; 10,4]	1,3 [1,1; 1,7]	22,4 [5,7; 39,0]
Nein	172/218 (78,9)	150/214 (70,1)		0,036	1,6 [1,0; 2,5]	1,1 [1,0; 1,3]	8,8 [0,6; 17,0]
Chemotherapie-naiv							
Gesamte Phase	169/264 (64,0)	132/262 (50,4)					
Ja	149/235 (63,4)	119/229 (52,0)	0,181	0,013	1,6 [1,1; 2,3]	1,2 [1,0; 1,4]	11,4 [2,5; 20,4]
Nein	20/29 (69,0)	13/33 (39,4)		0,021	3,4 [1,2; 9,8]	1,8 [1,1; 2,9]	29,6 [5,9; 53,3]

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 (%)					
TS-P04833							
Alter							
Gesamte Phase	170/271 (62,7)	155/273 (56,8)					
< 45 Jahre	16/23 (69,6)	6/18 (33,3)	0,160	0,023	4,6 [1,2; 17,2]	2,1 [1,0; 4,2]	36,2 [7,5; 65,0]
≥ 45 – < 65 Jahre	104/175 (59,4)	101/182 (55,5)		0,453	1,2 [0,8; 1,8]	1,1 [0,9; 1,3]	3,9 [-6,3; 14,2]
≥ 65 – < 75 Jahre	40/62 (64,5)	43/66 (65,2)		0,940	1,0 [0,5; 2,0]	1,0 [0,8; 1,3]	-0,6 [-17,2; 15,9]
≥ 75 Jahre	10/11 (90,9)	5/7 (71,4)		0,293	4,0 [0,3; 55,5]	1,3 [0,8; 2,1]	19,5 [-18,1; 57,0]
Geschlecht							
Akute Phase	221/271 (81,5)	212/273 (77,7)					
Weiblich	69/88 (78,4)	58/87 (66,7)	0,190	0,083	1,8 [0,9; 3,6]	1,2 [1,0; 1,4]	11,7 [-1,4; 24,9]
Männlich	152/183 (83,1)	154/186 (82,8)		0,946	1,0 [0,6; 1,8]	1,0 [0,9; 1,1]	0,3 [-7,4; 7,9]
Verzögerte Phase	177/271 (65,3)	158/273 (57,9)					
Weiblich	59/88 (67,0)	40/87 (46,0)	0,029	0,005	2,4 [1,3; 4,4]	1,5 [1,1; 1,9]	21,1 [6,7; 35,4]
Männlich	118/183 (64,5)	118/186 (63,4)		0,835	1,0 [0,7; 1,6]	1,0 [0,9; 1,2]	1,0 [-8,8; 10,8]
Gesamte Phase	170/271 (62,7)	155/273 (56,8)					
Weiblich	57/88 (64,8)	39/87 (44,8)	0,025	0,008	2,3 [1,2; 4,2]	1,4 [1,1; 1,9]	19,9 [5,5; 34,4]
Männlich	113/183 (61,7)	116/186 (62,4)		0,903	1,0 [0,6; 1,5]	1,0 [0,8; 1,2]	-0,6 [-10,5; 9,3]
Chemotherapie-naiv							
Verzögerte Phase	177/271 (65,3)	158/273 (57,9)					
Ja	162/249 (65,1)	148/248 (59,7)	0,140	0,216	1,3 [0,9; 1,8]	1,1 [1,0; 1,3]	5,4 [-3,1; 13,9]
Nein	15/22 (68,2)	10/25 (40,0)		0,056	3,2 [1,0; 10,7]	1,7 [1,0; 3,0]	28,2 [0,8; 55,5]

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 (%)					
Gesamte Phase	170/271 (62,7)	155/273 (56,8)					
Ja	155/249 (62,2)	145/248 (58,5)	0,112	0,389	1,2 [0,8; 1,7]	1,1 [0,9; 1,2]	3,8 [-4,8; 12,4]
Nein	15/22 (68,2)	10/25 (40,0)		0,056	3,2 [1,0; 10,7]	1,7 [1,0; 3,0]	28,2 [0,8; 55,5]
TS-P04834 (AC-Population)							
Region							
Verzögerte Phase	196/344 (57,0)	196/359 (54,6)					
NA	36/77 (46,8)	36/90 (40,0)	0,073	0,381	1,3 [0,7; 2,4]	1,2 [0,8; 1,7]	6,8 [-8,3; 21,8]
CSA	16/23 (69,6)	10/28 (35,7)		0,017	4,1 [1,3; 13,4]	1,9 [1,1; 3,4]	33,9 [8,0; 59,7]
EU	110/171 (64,3)	113/171 (66,1)		0,734	0,9 [0,6; 1,4]	1,0 [0,8; 1,1]	-1,8 [-11,8; 8,3]
ASA	34/73 (46,6)	37/70 (52,9)		0,454	0,8 [0,4; 1,5]	0,9 [0,6; 1,2]	-6,3 [-22,6; 10,1]
Gesamte Phase	186/344 (54,1)	181/359 (50,4)					
NA	34/77 (44,2)	33/90 (36,7)	0,125	0,326	1,4 [0,7; 2,5]	1,2 [0,8; 1,7]	7,5 [-7,4; 22,4]
CSA	14/23 (60,9)	8/28 (28,6)		0,022	3,9 [1,2; 12,6]	2,1 [1,1; 4,2]	32,3 [6,3; 58,3]
EU	105/171 (61,4)	108/171 (63,2)		0,738	0,9 [0,6; 1,4]	1,0 [0,8; 1,1]	-1,8 [-12,0; 8,5]
ASA	33/73 (45,2)	32/70 (45,7)		0,951	1,0 [0,5; 1,9]	1,0 [0,7; 1,4]	-0,5 [-16,8; 15,8]
Rasse							
Verzögerte Phase	196/344 (57,0)	196/359 (54,6)					
Kaukasisch	143/241 (59,3)	151/258 (58,5)	0,039	0,855	1,0 [0,7; 1,5]	1,0 [0,9; 1,2]	0,8 [-7,8; 9,4]
Schwarz/afro-amerikanisch	6/13 (46,2)	12/19 (63,2)		0,349	0,5 [0,1; 2,1]	0,7 [0,4; 1,4]	-17,0 [-51,7; 17,7]
Asiatisch/pazifische Insulaner	26/61 (42,6)	21/49 (42,9)		0,980	1,0 [0,5; 2,1]	1,0 [0,6; 1,5]	-0,2 [-18,8; 18,4]

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	21/29 (72,4)	12/33 (36,4)		0,005	4,6 [1,6; 13,5]	2,0 [1,2; 3,3]	36,1 [12,9; 59,2]
Gesamte Phase	186/344 (54,1)	181/359 (50,4)					
Kaukasisch	136/241 (56,4)	142/258 (55,0)	0,029	0,755	1,1 [0,7; 1,5]	1,0 [0,9, 1,2]	1,4 [-7,3; 10,1]
Schwarz/afro-amerikanisch	6/13 (46,2)	12/19 (63,2)		0,349	0,5 [0,1; 2,1]	0,7 [0,4; 1,4]	-17,0 [-51,7; 17,7]
Asiatisch/pazifische Insulaner	25/61 (41,0)	18/49 (36,7)		0,651	1,2 [0,6; 2,6]	1,1 [0,7; 1,8]	4,2 [-14,0; 22,5]
Andere	19/29 (65,5)	9/33 (27,3)		0,003	5,1 [1,7; 15,0]	2,4 [1,3; 4,5]	38,2 [15,2; 61,3]
Geschlecht							
Verzögerte Phase	196/344 (57,0)	196/359 (54,6)					
Weiblich	187/332 (56,3)	189/352 (53,7)	0,133	0,490	1,1 [0,8; 1,5]	1,0 [0,9; 1,2]	2,6 [-4,8; 10,1]
Männlich	9/12 (75,0)	7/7 (100)		0,161	n. b.	0,8 [0,5; 1,0]	-25,0 [-49,5; -0,5]
Gesamte Phase	186/344 (54,1)	181/359 (50,4)					
Weiblich	178/332 (53,6)	174/352 (49,4)	0,067	0,274	1,2 [0,9; 1,6]	1,1 [0,9; 1,3]	4,2 [-3,3; 11,7]
Männlich	8/12 (66,7)	7/7 (100)		0,094	n. b.	0,7 [0,4; 1,0]	-33,3 [-60,0; -6,7]

* Breslow-Day-Test

** Cochran-Mantel-Haenszel-Test

Hinweis auf Effektmodifikation bei p < 0,2

Beleg für Effektmodifikation bei p < 0,05

AC = Kombination mit 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: [24]

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

TS-P04832

Alter

Verzögerte Phase

Für die Patienten ≥ *65* – < *75* und ≥ *45* – < *65 Jahre* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,5 (95 %-KI: 1,1 – 2,0; p = 0,017) bzw. 1,3 (95 %-KI: 1,1 – 1,6; p = 0,004). Für die Patienten < *45* und ≥ *75 Jahr*e war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Das relative Risiko betrug 0,7 (95 %-KI: 0,5 – 1,0; p = 0,076) bzw. 1,7 (95 %-KI: 0,8 – 3,6; p = 0,208).

Gesamte Phase

Für die Patienten ≥ *65* – < *75* und ≥ *45* – < *65 Jahre* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,5 (95 %-KI: 1,1 – 2,1; p = 0,010) bzw. 1,3 (95 %-KI: 1,1 – 1,5; p = 0,008). Für die Patienten < *45* und ≥ *75 Jahre* war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Das relative Risiko betrug 0,7 (95 %-KI: 0,5 – 1,2; p = 0,180) bzw. 2,1 (95 %-KI: 0,9 – 4,7; p = 0,125).

Begleitende emetogene Chemotherapie

Akute Phase

Sowohl Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* als auch Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* zeigten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,3 (95 %-KI: 1,1 – 1,7; p = 0,012) bzw. 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,036).

Chemotherapie-naiv

Gesamte Phase

Sowohl die *Chemotherapie-naiven* als auch die *Chemotherapie-erfahrenen* Patienten zeigten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,4; p = 0,013) bzw. 1,8 (95 %-KI: 1,1 – 2,9; p = 0,021).

TS-P04833

Alter

Gesamte Phase

Die Patienten in der Altersgruppe *< 45 Jahre* zeigten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 2,1 (95 %-KI: 1,0 – 4,2; p = 0,023). Die Patienten in den Altersgruppen *≥ 45 – < 65, ≥ 65 – < 75* und *≥ 75 Jahre* zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Das relative Risiko betrug 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,3; p = 0,453), 1,0 (95 %-KI: 0,8 – 1,3; p = 0,940) bzw. 1,3 (95 %-KI: 0,8 – 2,1; p = 0,293).

Geschlecht

Akute Phase

Für alle Subgruppenmerkmale zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,4; p = 0,083) für *weibliche* Patienten bzw. 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1; p = 0,946) für *männliche* Patienten.

Verzögerte Phase

Für die *weiblichen* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,5 (95 %-KI: 1,1 – 1,9; p = 0,005). Für *männliche* Patienten trat kein statistisch signifikanter Unterschied auf. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,2; p = 0,835).

Gesamte Phase

Weibliche Patienten zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,4 (95 %-KI: 1,1 – 1,9; p = 0,008). Bei den *männlichen* Patienten wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,8 – 1,2; p = 0,903).

Chemotherapie-naiv

Verzögerte Phase

Sowohl für die *Chemotherapie-naiven* als auch für die *Chemotherapie-erfahrenen* Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,216) bzw. 1,7 (95 %-KI: 1,0 – 3,0; p = 0,056).

Gesamte Phase

Es zeigten sich für alle Subgruppenmerkmale keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug für *Chemotherapie-naive* Patienten 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,2; p = 0,389) und für *Chemotherapie-erfahrene* Patienten 1,7 (95 %-KI: 1,0 – 3,0; p = 0,056).

TS-P04834 (AC-Population)

Region

Verzögerte Phase

Die Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA*, *EU* und *ASA* zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,2 (95 %-KI: 0,8 – 1,7; p = 0,381), 1,0 (95 %-KI: 0,8 – 1,1; p = 0,734) bzw. 0,9 (95 %-KI: 0,6 – 1,2; p = 0,454). Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,9 (95 %-KI: 1,1 – 3,4; p = 0,017).

Gesamte Phase

Die Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA*, *EU* und *ASA* zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,2 (95 %-KI: 0,8 – 1,7; p = 0,326), 1,0 (95 %-KI: 0,8 – 1,1; p = 0,738) bzw. 1,0 (95 %-KI: 0,7 – 1,4; p = 0,951). Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 2,1 (95 %-KI: 1,1 – 4,2; p = 0,022).

Rasse

Verzögerte Phase

Für Patienten mit den Subgruppenmerkmalen *kaukasisch*, *schwarz/afro-amerikanisch* und *asiatisch/pazifische Insulaner* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,2; p = 0,855), 0,7 (95 %-KI: 0,4 – 1,4; p = 0,349) bzw. 1,0 (95 %-KI: 0,6 – 1,5; p = 0,980). Die Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *andere* zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 2,0 (95 %-KI: 1,2 – 3,3; p = 0,005).

Gesamte Phase

Für Patienten mit den Subgruppenmerkmalen *kaukasisch*, *schwarz/afro-amerikanisch* und *asiatisch/pazifische Insulaner* trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,2; p = 0,755), 0,7 (95 %-KI: 0,4 – 1,4; p = 0,349) bzw. 1,1 (95 %-KI: 0,7 – 1,8; p = 0,651). Die Patienten mit

dem Subgruppenmerkmal *andere* zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 2,4 (95 %-KI: 1,3 – 4,5; p = 0,003).

Geschlecht

Verzögerte Phase

Weder die *weiblichen* noch die *männlichen* Patienten zeigten statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,2; p = 0,490) bzw. 0,8 (95 %-KI: 0,5 – 1,0; p = 0,161).

Gesamte Phase

Es zeigte sich für alle Subgruppenmerkmale kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug für *weibliche* Patienten 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,3; p = 0,274) und für *männliche* Patienten 0,7 (95 %-KI: 0,4 – 1,0; p = 0,094).

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**					
TS-P04832							
Alter							
Gesamte Phase	177/243 (72,8)	156/230 (67,8)					
< 45 Jahre	17/31 (54,8)	20/27 (74,1)	0,127	0,132	0,4 [0,1; 1,3]	0,7 [0,5; 1,1]	-19,2 [-43,3; 4,9]
≥ 45 – < 65 Jahre	113/155 (72,9)	96/146 (65,8)		0,179	1,4 [0,9; 2,3]	1,1 [1,0; 1,3]	7,1 [-3,3; 17,6]
≥ 65 – < 75 Jahre	43/53 (81,1)	32/47 (68,1)		0,135	2,0 [0,8; 5,1]	1,2 [0,9; 1,5]	13,0 [-3,9; 30,0]
≥ 75 Jahre	4/4 (100)	8/10 (80,0)		0,352	n. b.	1,3 [0,9; 1,7]	20,0 [-4,8; 44,85]
TS-P04833							
Geschlecht							
Gesamte Phase	194/248 (78,2)	183/249 (73,5)					
Weiblich	63/83 (75,9)	50/81 (61,7)	0,133	0,051	2,0 [1,0; 3,8]	1,2 [1,0; 1,5]	14,2 [0,2; 28,2]
Männlich	131/165 (79,4)	133/168 (79,2)		0,959	1,0 [0,6; 1,7]	1,0 [0,9; 1,1]	0,2 [-8,5; 8,9]
Begleitende emetogene Chemotherapie							
Gesamte Phase	194/248 (78,2)	183/249 (73,5)					
Ja	32/38 (84,2)	33/49 (67,3)	0,152	0,074	2,6 [0,9; 7,4]	1,3 [1,0; 1,6]	16,9 [-0,7; 34,4]
Nein	162/210 (77,1)	150/200 (75,0)		0,612	1,1 [0,7; 1,8]	1,0 [0,9; 1,1]	2,1 [-6,1; 10,4]

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 (%)					
TS-P04834 (AC-Population)							
Region							
Gesamte Phase	198/314 (63,1)	195/327 (59,6)					
NA	50/70 (71,4)	45/80 (56,3)	0,024	0,055	1,9 [1,0; 3,8]	1,3 [1,0; 1,6]	15,2 [0,0; 30,3]
CSA	13/22 (59,1)	12/27 (44,4)		0,313	1,8 [0,6; 5,6]	1,3 [0,8; 2,3]	14,6 [-13,2; 42,5]
EU	113/158 (71,5)	103/154 (66,9)		0,376	1,2 [0,8; 2,0]	1,1 [0,9; 1,2]	4,6 [-5,6; 14,9]
ASA	22/64 (34,4)	35/66 (53,0)		0,033	0,5 [0,2; 0,9]	0,6 [0,4; 1,0]	-18,7 [-35,4; -1,9]
Rasse							
Gesamte Phase	198/314 (63,1)	195/327 (59,6)					
Kaukasisch	156/221 (70,6)	146/231 (63,2)	0,056	0,096	1,4 [0,9; 2,1]	1,1 [1,0, 1,3]	7,4 [-1,3; 16,0]
Schwarz/afro-amerikanisch	7/9 (77,8)	12/18 (66,7)		0,559	1,8 [0,3; 11,2]	1,2 [0,7; 1,9]	11,1 [-23,7; 45,9]
Asiatisch/pazifische Insulaner	16/57 (28,1)	21/46 (45,7)		0,066	0,5 [0,2; 1,1]	0,6 [0,4; 1,0]	-17,6 [-36,1; 0,9]
Andere	19/27 (70,4)	16/32 (50,0)		0,116	2,4 [0,8; 7,0]	1,4 [0,9; 2,2]	20,4 [-4,1; 44,8]

* Breslow-Day-Test

** Cochran-Mantel-Haenszel-Test

Hinweis auf Effektmodifikation bei p < 0,2

Beleg für Effektmodifikation bei p < 0,05

FLIE = Functional Living Index – Emesis; 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; n. b. = nicht berechenbar; NA = Nordamerika; CSA = Central and South America (Zentral- und Südamerika); EU = Europa; ASA = Asien und Südafrika

Quelle: [24]

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

TS-P04832

Alter

Gesamte Phase

Für alle Subgruppenmerkmale in der Subgruppe „Alter“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug für Patienten *< 45 Jahre* 0,7 (95 %-KI: 0,5 – 1,1; p = 0,132), für Patienten *≥ 45 – < 65 Jahre* 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,179), für Patienten *≥ 65 – < 75 Jahre* 1,2 (95 %-KI: 0,9 – 1,5; p = 0,135) und für Patienten *≥ 75 Jahre* 1,3 (95 %-KI: 0,9 – 1,7; p = 0,352).

TS-P04833

Geschlecht

Gesamte Phase

Für *weibliche* und *männliche* Patienten war kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen. Das relative Risiko betrug für *weibliche* Patienten 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,5; p = 0,051) und für *männliche* Patienten 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1; p = 0,959).

Begleitende emetogene Chemotherapie

Gesamte Phase

Sowohl für Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* als auch für Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* war kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen. Das relative Risiko betrug 1,3 (95 %-KI: 1,0 – 1,6; p = 0,074) bzw. 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1; p = 0,612).

TS-P04834 (AC-Population)

Region

Gesamte Phase

Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA*, *CSA* und *EU* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,3 (95 %-KI: 1,0 – 1,6; p = 0,055), 1,3 (95 %-KI: 0,8 – 2,3; p = 0,313) bzw. 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,2; p = 0,376). Die Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *ASA* zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 0,6 (95 %-KI: 0,4 – 1,0; p = 0,033).

Rasse

Gesamte Phase

Für die Subgruppe „Rasse“ zeigte sich für alle Subgruppenmerkmale kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *kaukasisch* 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,096), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* 1,2 (95 %-KI: 0,7 – 1,9; p = 0,559), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *asiatisch/pazifische Insulaner* 0,6 (95 %-KI: 0,4 – 1,0; p = 0,066) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *andere* 1,4 (95 %-KI: 0,9 – 2,2; p = 0,116).

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**					
TS-P04832							
Alter							
Zyklus 1	151/263 (57,4)	167/263 (63,5)					
< 45 Jahre	23/33 (69,7)	13/27 (48,1)	0,038	0,116	2,5 [0,9; 7,1]	1,4 [0,9; 2,3]	21,5 [-3,0; 46,1]
≥ 45 – < 65 Jahre	90/165 (54,5)	102/167 (61,1)		0,266	0,8 [0,5; 1,2]	0,9 [0,7; 1,1]	-6,5 [-17,1; 4,1]
≥ 65 – < 75 Jahre	37/60 (61,7)	44/56 (78,6)		0,068	0,4 [0,2; 1,0]	0,8 [0,6; 1,0]	-16,9 [-33,2; -0,6]
≥ 75 Jahre	1/5 (20,0)	8/13 (61,5)		0,294	0,2 [0,0; 1,8]	0,3 [0,1; 2,0]	-41,5 [-85,5; 2,4]
Chemotherapie-naiv							
Zyklus 1	151/263 (57,4)	167/263 (63,5)					
Ja	135/234 (57,7)	139/230 (60,4)	0,025	0,572	0,9 [0,6; 1,3]	1,0 [0,8; 1,1]	-2,7 [-11,7; 6,2]
Nein	16/29 (55,2)	28/33 (84,8)		0,013	0,2 [0,1; 0,7]	0,7 [0,5; 0,9]	-29,7 [-51,5; -7,8]
Zyklus 1 – 6	195/263 (74,1)	207/263 (78,7)					
Ja	172/234 (73,5)	175/230 (76,1)	0,051	0,593	0,9 [0,6; 1,3]	1,0 [0,9; 1,1]	-2,6 [-10,5; 5,3]
Nein	23/29 (79,3)	32/33 (97,0)		0,044	0,1 [0,0; 1,1]	0,8 [0,7; 1,0]	-17,7 [-33,5; -1,8]
TS-P04833							
Alter							
Zyklus 1	178/272 (65,4)	165/274 (60,2)					
< 45 Jahre	12/23 (52,2)	9/18 (50,0)	0,188	1,000	1,1 [0,3; 3,7]	1,0 [0,6; 1,9]	2,2 [-28,7; 33,0]
≥ 45 – < 65 Jahre	117/176 (66,5)	103/183 (56,3)		0,052	1,5 [1,0; 2,4]	1,2 [1,0; 1,4]	10,2 [0,2; 20,2]
≥ 65 – < 75 Jahre	41/62 (66,1)	46/66 (69,7)		0,707	0,8 [0,4; 1,8]	0,9 [0,7; 1,2]	-3,6 [-19,7; 12,6]

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 (%)					
≥ 75 Jahre	8/11 (72,7)	7/7 (100,0)		0,245	n. b.	0,7 [0,5; 1,0]	-27,3 [-53,6; -1,0]
Region							
Zyklus 1	178/272 (65,4)	165/274 (60,2)					
NA	16/17 (94,1)	16/19 (84,2)	0,055	0,605	3,0 [0,3; 32,0]	1,1 [0,9, 1,4]	9,9 [-9,9; 29,8]
CSA	33/37 (89,2)	31/43 (72,1)		0,091	3,2 [0,9; 11,0]	1,2 [1,0; 1,5]	17,1 [0,4; 33,8]
EU	97/174 (55,7)	78/166 (47,0)		0,129	1,4 [0,9; 2,2]	1,2 [1,0; 1,5]	8,8 [-1,8; 19,3]
ASA	32/44 (72,7)	40/46 (87,0)		0,117	0,4 [0,1; 1,2]	0,8 [0,7; 1,0]	-14,2 [-30,6; 2,1]
Zyklus 1 – 6	233/272 (85,7)	220/274 (80,3)					
NA	17/17 (100,0)	16/19 (84,2)	0,096	0,231	n. b.	1,2 [1,0; 1,4]	15,8 [-0,6; 32,2]
CSA	37/37 (100,0)	39/43 (90,7)		0,120	n. b.	1,1 [1,0; 1,2]	9,3 [0,6; 18,0]
EU	141/174 (81,0)	123/166 (74,1)		0,152	1,5 [0,9; 2,5]	1,1 [1,0; 1,2]	6,9 [-1,9; 15,8]
ASA	38/44 (86,4)	42/46 (91,3)		0,518	0,6 [0,2; 2,3]	0,9 [0,8; 1,1]	-4,9 [-17,9; 8,1]
Rasse							
Zyklus 1	178/272 (65,4)	165/274 (60,2)					
Kaukasisch	147/227 (64,8)	117/213 (54,9)	0,010	0,041	1,5 [1,0; 2,2]	1,2 [1,0; 1,4]	9,8 [0,7; 19,0]
Schwarz/afro-amerikanisch	1/2 (50,0)	3/3 (100,0)		0,400	n. b.	0,5 [0,1; 2,0]	-50,0 [-100; 19,3]
Asiatisch/pazifische Insulaner	22/34 (64,7)	35/41 (85,4)		0,056	0,3 [0,1; 1,0]	0,8 [0,6; 1,0]	-20,7 [-40,0; -1,3]
Andere	8/9 (88,9)	10/17 (58,8)		0,190	5,6 [0,6; 55,4]	1,5 [1,0; 2,4]	30,1 [-1,1; 61,2]
Zyklus 1 – 6	233/272 (85,7)	220/274 (80,3)					
Kaukasisch	194/227 (85,5)	164/213 (77,0)	0,181	0,027	1,8 [1,1; 2,9]	1,1 [1,0, 1,2]	8,5 [1,2; 15,7]
Schwarz/afro-amerikanisch	2/2 (100,0)	3/3 (100,0)		n. b.	n. b.	1,0 [n. b.; n. b.]	0,0 [n. b.; n. b.]

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 (%)					
Asiatisch/pazifische Insulaner	28/34 (82,4)	37/41 (90,2)		0,497	0,5 [0,1; 0,2]	0,9 [0,8; 1,1]	-7,9 [-23,6; 7,8]
Andere	9/9 (100,0)	16/17 (94,1)		1,000	n. b.	1,1 [0,9; 1,2]	5,9 [-5,3; 17,1]
Geschlecht							
Zyklus 1 – 6	233/272 (85,7)	220/274 (80,3)					
Weiblich	71/88 (80,7)	71/87 (81,6)	0,152	1,000	0,9 [0,4; 2,0]	1,0 [0,9; 1,1]	-0,9 [-12,5; 10,7]
Männlich	162/184 (88,0)	149/187 (79,7)		0,034	1,9 [1,1; 3,3]	1,1 [1,0; 1,2]	8,4 [0,9; 15,8]
Begleitende emetogene Chemotherapie							
Zyklus 1	178/272 (65,4)	165/274 (60,2)					
Ja	22/41 (53,7)	37/53 (69,8)	0,019	0,134	0,5 [0,2; 1,2]	0,8 [0,5; 1,1]	-16,2 [-35,8; 3,5]
Nein	156/231 (67,5)	128/221 (57,9)		0,041	1,5 [1,0; 2,2]	1,2 [1,0; 1,3]	9,6 [0,7; 18,5]
Chemotherapie-naiv							
Zyklus 1	178/272 (65,4)	165/274 (60,2)					
Ja	161/250 (64,4)	154/249 (61,8)	0,041	0,578	1,1 [0,8; 1,6]	1,0 [0,9; 1,2]	2,6 [-5,9; 11,0]
Nein	17/22 (77,3)	11/25 (44,0)		0,036	4,3 [1,2; 15,4]	1,8 [1,1; 2,9]	33,3 [7,1; 59,5]
Zyklus 1 – 6	233/272 (85,7)	220/274 (80,3)					
Ja	212/250 (84,8)	201/249 (80,7)	0,135	0,238	1,3 [0,8; 2,1]	1,1 [1,0; 1,1]	4,1 [-2,5; 10,7]
Nein	21/22 (95,5)	19/25 (76,0)		0,102	6,6 [0,7; 60,2]	1,3 [1,0; 1,6]	19,5 [0,6; 38,3]

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 (%)					
TS-P04834 (AC-Population)							
Alter							
Zyklus 1 – 6	226/346 (65,3)	245/364 (67,3)					
< 45 Jahre	54/79 (68,4)	57/76 (75,0)	0,192	0,379	0,7 [0,4; 1,5]	0,9 [0,7; 1,1]	-6,6 [-20,8; 7,5]
≥ 45 – < 65 Jahre	137/210 (65,2)	151/231 (65,4)		1,000	1,0 [0,7; 1,5]	1,0 [0,9; 1,1]	-0,1 [-9,0; 8,8]
≥ 65 – < 75 Jahre	31/49 (63,3)	33/52 (63,5)		1,000	1,0 [0,4; 2,2]	1,0 [0,7; 1,3]	-0,2 [-19,0; 18,6]
≥ 75 Jahre	4/8 (50,0)	4/5 (80,0)		0,565	0,3 [0,0; 3,3]	0,6 [0,3; 1,4]	-30,0 [-79,3;19,3]
Region							
Zyklus 1 – 6	289/346 (83,5)	296/364 (81,3)					
NA	76/77 (98,7)	85/90 (94,4)	0,109	0,219	4,5 [0,5; 39,1]	1,0 [1,0; 1,1]	4,3 [-1,1; 9,6]
CSA	19/23 (82,6)	21/28 (75,0)		0,734	1,6 [0,4; 6,3]	1,1 [0,8; 1,5]	7,6 [-14,7; 29,9]
EU	130/173 (75,1)	123/176 (69,9)		0,283	1,3 [0,8; 2,1]	1,1 [0,9; 1,2]	5,3 [-4,1; 14,6]
ASA	64/73 (87,7)	67/70 (95,7)		0,130	0,3 [0,1; 1,2]	0,9 [0,8; 1,0]	-8,0 [-17,0; 0,9]

* Breslow-Day-Test

** Exakter Test nach Fischer

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; n. b. = nicht berechenbar; NA = Nordamerika; CSA = Central and South America (Zentral- und Südamerika); EU = Europa; ASA = Asien und Südafrika

Quelle: [24]

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

TS-P04832

Alter

Zyklus 1

Für alle Subgruppenmerkmale trat kein statistisch signifikanter Unterschied auf. Das relative Risiko betrug für Patienten in der Altersgruppe *< 45 Jahre* 1,4 (95 %-KI: 0,9 – 2,3; p = 0,116), für Patienten in der Altersgruppe *≥ 45 – < 65 Jahre* 0,9 (95 %-KI: 0,7 – 1,1; p = 0,266), für Patienten in der Altersgruppe *≥ 65 – < 75 Jahre* 0,8 (95 %-KI: 0,6 – 1,0; p = 0,068) und für Patienten in der Altersgruppe *≥ 75 Jahre* 0,3 (95 %-KI: 0,1 – 2,0; p = 0,294).

Chemotherapie-naiv

Zyklus 1

Für *Chemotherapie-erfahrene* Patienten traten statistisch signifikant weniger unerwünschte Ereignisse auf. Das relative Risiko lag bei 0,7 (95 %-KI: 0,5 – 0,9; p = 0,013). Patienten *ohne Chemotherapieerfahrung* wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko lag bei 1,0 (95 %-KI: 0,8 – 1,1; p = 0,572).

Zyklus 1 – 6

Für *Chemotherapie-erfahrene* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 0,8 (95 %-KI: 0,7 – 1,0; p = 0,044). Patienten *ohne vorherige Erfahrung mit einer Chemotherapie* zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1; p = 0,593).

TS-P04833

Alter

Zyklus 1

Für alle Subgruppenmerkmale trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko betrug für Patienten in der Altersgruppe *< 45 Jahre* 1,0 (95 %-KI: 0,6 – 1,9; p = 1,000), für Patienten in der Altersgruppe *≥ 45 – < 65 Jahre* 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,4; p = 0,052), für Patienten in der Altersgruppe *≥ 65 – < 75 Jahre* 0,9 (95 %-KI: 0,7 – 1,2; p = 0,707) und für Patienten in der Altersgruppe *≥ 75 Jahre* 0,7 (95 %-KI: 0,5 – 1,0; p = 0,245).

Region

Zyklus 1

Für kein Subgruppenmerkmal traten in der Subgruppe „Region“ statistisch signifikante Unterschiede auf. Das relative Risiko betrug für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,4; p = 0,605), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,5; p = 0,091), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *EU* 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,5; p = 0,129) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *ASA* 0,8 (95 %-KI: 0,7 – 1,0; p = 0,117).

Zyklus 1 – 6

Es zeigte sich für alle Subgruppenmerkmale kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,4; p = 0,231), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,120), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *EU* 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,152) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *ASA* 0,9 (95 %-KI: 0,8 – 1,1; p = 0,518).

Rasse

Zyklus 1

Nur Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *kaukasisch* zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,4; p = 0,041). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch*, *asiatisch/pazifische Insulaner* und *andere* wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet. Das relative Risiko betrug 0,5 (95 %-KI: 0,1 – 2,0; p = 0,400), 0,8 (95 %-KI: 0,6 – 1,0; p = 0,056) bzw. 1,5 (95 %-KI: 1,0 – 2,4; p = 0,190).

Zyklus 1 – 6

Nur für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *kaukasisch* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,027). Für die restlichen Patienten trat kein statistisch signifikanter Unterschied auf. Das relative Risiko betrug für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *asiatisch/pazifische Insulaner* 0,9 (95 %-KI: 0,8 – 1,1; p = 0,497) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *andere* 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,2; p = 1,000). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* war das relative Risiko nicht berechenbar.

Geschlecht

Zyklus 1 – 6

Männliche Patienten in der Kontroll-Gruppe hatten statistisch signifikant weniger unerwünschte Ereignisse als die *männlichen* Patienten in der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,2; p = 0,034). Die *weiblichen* Patienten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1; p = 1,000).

Begleitende emetogene Chemotherapie

Zyklus 1

Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,041). Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko lag bei 0,8 (95 %-KI: 0,5 – 1,1; p = 0,134).

Chemotherapie-naiv

Zyklus 1

Chemotherapie-erfahrene Patienten zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,8 (95 %-KI: 1,1 – 2,9; p = 0,036). Patienten *ohne Chemotherapieerfahrung* wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative betrug Risiko 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,2; p = 0,578).

Zyklus 1 – 6

Für alle Subgruppenmerkmale zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei *Chemotherapie-naiven* Patienten betrug das relative Risiko 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,1; p = 0,238) und bei *Chemotherapie-erfahrenen* Patienten 1,3 (95 %-KI: 1,0 – 1,6).

TS-P04834 (AC-Population)

Alter

Zyklus 1 – 6

Für alle Subgruppenmerkmale trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko betrug für Patienten in der Altersgruppe *< 45 Jahre* 0,9 (95 %-KI: 0,7 – 1,1; p = 0,379), für Patienten in der Altersgruppe *≥ 45 – < 65 Jahre* 1,0 (95 %-KI: 0,9 – 1,1; p = 1,000), für Patienten in der Altersgruppe

≥ *65 – < 75 Jahre* 1,0 (95 %-KI: 0,7 – 1,3; p = 1,000) und für Patienten in der Altersgruppe ≥ *75 Jahre* 0,6 (95 %-KI: 0,3 – 1,4; p = 0,565).

Region

Zyklus 1 – 6

Es zeigte sich für alle Subgruppenmerkmale kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* 1,0 (95 %-KI: 1,0 – 1,1; p = 0,219), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* 1,1 (95 %-KI: 0,8 – 1,5; p = 0,734), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *EU* 1,1 (95 %-KI: 0,9 – 1,2; p = 0,283) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *ASA* 0,9 (95 %-KI: 0,8 – 1,0; p = 0,130).

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**					
TS-P04832							
Region							
Zyklus 1	36/263 (13,7)	55/263 (20,9)					
NA	14/41 (33,3)	14/45 (31,1)	0,021	1,000	1,1 [0,5; 2,7]	1,1 [0,6; 2,0]	2,2 [-17,4; 21,9]
CSA	1/28 (3,6)	11/28 (39,3)		0,002	0,1 [0,0; 0,5]	0,1 [0,0; 0,7]	-35,7 [-55,1; -16,4]
EU	11/133 (8,3)	21/134 (15,7)		0,089	0,5 [0,2; 1,1]	0,5 [0,3; 1,1]	-7,4 [-15,1; 0,3]
ASA	10/60 (16,7)	9/56 (16,1)		1,000	1,0 [0,4; 2,8]	1,0 [0,5; 2,4]	0,6 [-12,9; 14,1]
Zyklus 1 – 6	71/263 (27,0)	84/263 (31,9)					
NA	23/42 (54,8)	23/45 (51,1)	0,077	0,831	1,2 [0,5; 2,7]	1,1 [0,7; 1,6]	3,7 [-17,3; 24,6]
CSA	3/28 (10,7)	11/28 (39,3)		0,029	0,2 [0,0; 0,8]	0,3 [0,1; 0,9]	-28,6 [-50,0; -7,2]
EU	31/133 (23,3)	40/134 (29,9)		0,268	0,7 [0,4, 1,2]	0,8 [0,5; 1,2]	-6,5 [-17,1; 4,0]
ASA	14/60 (23,3)	10/56 (17,9)		0,500	1,4 [0,6; 3,5]	1,3 [0,6; 2,7]	5,5 [-9,2; 20,1]
Rasse							
Zyklus 1	36/263 (13,7)	55/263 (20,9)					
Kaukasisch	24/178 (13,5)	36/179 (20,1)	0,101	0,119	0,6 [0,4; 1,1]	0,7 [0,4; 1,1]	-6,6 [-14,4; 1,1]
Schwarz/afro-amerikanisch	1/2 (50,0)	1/3 (33,3)		1,000	2,0 [0,1; 78,2]	1,5 [0,2; 12,5]	16,7 [-70,8; 100,0]
Asiatisch/pazifische Insulaner	10/60 (16,7)	9/57 (37,5)		1,000	1,1 [0,4; 2,9]	1,1 [0,5; 2,4]	0,9 [-12,5; 14,2]

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	1/23 (4,3)	9/24 (37,5)		0,010	0,1 [0,0; 0,7]	0,1 [0,0; 0,8]	-33,2 [-54,2; -12,1]
Zyklus 1 – 6	71/263 (27,0)	84/263 (31,6)					
Kaukasisch	54/178 (30,3)	64/179 (35,8)	0,116	0,312	0,8 [0,5; 1,2]	0,8 [0,6; 1,1]	-5,4 [-15,2; 4,3]
Schwarz/afro-amerikanisch	1/2 (50,0)	1/3 (33,3)		1,000	2,0 [0,1; 78,2]	1,5 [0,2; 12,5]	16,7 [-70,8; 100,0]
Asiatisch/pazifische Insulaner	14/60 (23,3)	10/57 (17,5)		0,497	1,4 [0,6; 3,5]	1,3 [0,6; 2,7]	5,8 [-8,8; 20,4]
Andere	2/23 (8,7)	9/24 (37,5)		0,036	0,2 [0,0; 0,8]	0,2 [0,1; 1,0]	-28,8 [-51,3; -6,3]
Begleitende emetogene Chemotherapie							
Zyklus 1	36/263 (13,7)	55/263 (20,9)					
Ja	4/46 (8,7)	2/48 (4,2)	0,105	0,430	2,2 [0,4; 12,6]	2,1 [0,4; 10,9]	4,5 [-5,4; 14,4]
Nein	32/217 (14,7)	53/215 (24,7)		0,011	0,5 [0,3; 0,9]	0,6 [0,4; 0,9]	-9,9 [-17,4; -2,5]
TS-P04833							
Rasse							
Zyklus 1	60/272 (22,1)	51/274 (18,6)					
Kaukasisch	45/227 (19,8)	36/213 (16,9)	0,069	0,462	1,2 [0,7; 2,0]	1,2 [0,8; 1,7]	2,9 [-4,3; 10,1]
Schwarz/afro-amerikanisch	0/2 (0)	2/3 (66,7)		0,400	n. b.	n. b.	-66,7 [-100; -13,3]
Asiatisch/pazifische Insulaner	11/34 (32,4)	12/41 (29,3)		0,806	1,2 [0,4; 3,1]	1,1 [0,6; 2,2]	3,1 [-17,9; 24,1]
Andere	4/9 (44,4)	1/17 (5,9)		0,034	12,8 [1,1; 143]	7,6 [1,0; 57,9]	38,6 [4,2; 72,9]
Geschlecht							

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	108/272 (39,7)	94/274 (34,3)					
Weiblich	30/88 (34,1)	33/87 (37,9)	0,125	0,638	0,8 [0,5; 1,6]	0,9 [0,6; 1,3]	-3,8 [-18,1; 10,4]
Männlich	78/184 (42,4)	61/187 (32,6)		0,054	1,5 [1,0; 2,3]	1,3 [1,0; 1,7]	9,8 [-0,0; 19,6)

* Breslow-Day-Test

** Cochran-Mantel-Haenszel-Test

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: [24]

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

TS-P04832

Region

Zyklus 1

Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* traten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das relative Risiko betrug 0,1 (95 %-KI: 0,0 – 0,7; p = 0,002). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA*, *EU* und *ASA* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,1 (95 %-KI: 0,6 – 2,0; p = 1,000), 0,5 (95 %-KI: 0,3 – 1,1; p = 0,089) bzw. 1,0 (95 %-KI: 0,5 – 2,4; p = 1,000).

Zyklus 1 – 6

Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 0,3 (95 %-KI: 0,1 – 0,9; p = 0,029). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA*, *EU* und *ASA* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,1 (95 %-KI: 0,7 – 1,6; p = 0,831), 0,8 (95 %-KI: 0,5 – 1,2; p = 0,268) bzw. 1,3 (95 %-KI: 0,6 – 2,7; p = 0,500).

Rasse

Zyklus 1

Nur Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *andere* zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 0,1 (95 %-KI: 0,0 – 0,8; p = 0,010). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *kaukasisch*, *schwarz/afro-amerikanisch* und *asiatisch/pazifische Insulaner* wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet. Das relative Risiko betrug 0,7 (95 %-KI: 0,4 – 1,1; p = 0,119), 1,5 (95 %-KI: 0,2 – 12,5; p = 1,000) bzw. 1,1 (95 %-KI: 0,5 – 2,4; p = 1,000).

Zyklus 1 – 6

Nur Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *andere* zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 0,2 (95 %-KI: 0,1 – 1,0; p = 0,036). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *kaukasisch*, *schwarz/afro-amerikanisch* und *asiatisch/pazifische Insulaner* wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet. Das relative Risiko betrug 0,8 (95 %-KI: 0,6 – 1,1; p = 0,312), 1,5 (95 %-KI: 0,2 – 12,5; p = 1,000) bzw. 1,3 (95 %-KI: 0,6 – 2,7; p = 0,497).

Begleitende emetogene Chemotherapie

Zyklus 1

Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko betrug 0,6 (95 %-KI: 0,4 – 0,9; p = 0,011). Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko lag bei 2,1 (95 %-KI: 0,4 – 10,9; p = 0,430).

TS-P04833

Rasse

Zyklus 1

Nur Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *andere* zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 7,6 (95 %-KI: 1,0 – 57,9; p = 0,034). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *kaukasisch* und *asiatisch/pazifische Insulaner* wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet. Das relative Risiko betrug 1,2 (95 %-KI: 0,8 – 1,7; p = 0,462) bzw. 1,1 (95 %-KI: 0,6 – 2,2; p = 1,000). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* wurde kein relatives Risiko ausgerechnet (p = 0,400).

Geschlecht

Zyklus 1 – 6

Weder für *weibliche* noch für *männliche* Patienten konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Das relative Risiko betrug 0,9 (95 %-KI: 0,6 – 1,3; p = 0,638) bzw. 1,3 (95 %-KI: 1,0 – 1,7).

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**					
TS-P04832							
Region							
Zyklus 1	14/263 (5,3)	29/263 (11,0)					
NA	1/42 (2,4)	7/45 (15,6)	0,171	0,059	0,1 [0,0; 0,1]	0,2 [0,0; 1,2]	-13,2 [-24,7; -1,6]
CSA	0/28 (0)	4/28 (14,3)		0,111	n. b.	n. b.	-14,3 [-27,2; -1,3]
EU	8/133 (6,0)	13/134 (9,7)		0,364	0,6 [0,2; 1,5]	0,6 [0,3; 1,4]	-3,7 [-10,1; 2,8]
ASA	5/60 (8,3)	5/56 (8,9)		1,000	0,9 [0,3; 3,4]	0,9 [0,3; 3,1]	-0,6 [-10,8; 9,6]
Chemotherapie-naiv							
Zyklus 1	14/263 (5,3)	29/263 (11,0)					
Ja	13/234 (5,6)	22/230 (9,6)	0,194	0,115	0,6 [0,3; 1,1]	0,6 [0,3; 1,1]	-4,0 [-8,8; 0,8]
Nein	1/29 (3,4)	7/33 (21,2)		0,057	0,1 [0,0; 1,2]	0,2 [0,0; 1,2]	-17,8 [-33,2; -2,3]
Zyklus 1 – 6	37/263 (14,1)	54/263 (20,5)					
Ja	34/234 (14,5)	41/230 (17,8)	0,041	0,378	0,8 [0,5; 1,3]	0,8 [0,5; 1,2]	-3,3 [-10,0; 3,4]
Nein	3/29 (10,3)	13/33 (39,4)		0,011	0,2 [0,0; 0,7]	0,3 [0,1; 0,8]	-29,0 [-49,1; -9,0]
TS-P04833							
Region							
Zyklus 1	34/272 (12,5)	39/274 (14,2)					
NA	4/17 (23,5)	2/19 (10,5)	0,113	0,391	2,6 [0,4; 16,5]	2,2 [0,5; 10,7]	13,0 [-11,4; 37,4]
CSA	3/37 (8,1)	4/43 (9,3)		1,000	0,9 [0,2; 4,1]	0,9 [0,2; 3,6]	-1,2 [-13,6; 11,2]
EU	19/174 (10,9)	15/166 (9,0)		0,592	1,2 [0,6; 2,5]	1,2 [0,6; 2,3]	1,9 [-4,5; 8,2]

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 (%)					
ASA	8/44 (18,2)	18/46 (39,1)		0,037	0,3 [0,1; 0,9]	0,5 [0,2; 1,0]	-20,9 [-39,1; -2,8]
Rasse							
Zyklus 1	34/272 (12,5)	39/274 (14,2)					
Kaukasisch	25/227 (11,0)	21/213 (9,9)	0,032	0,756	1,1 [0,6; 2,1]	1,1 [0,6; 1,9]	1,2 [-4,6; 6,9]
Schwarz/afro-amerikanisch	0/2 (0)	1/3 (33,3)		1,000	n. b.	n. b.	-33,3 [-86,7; 20,0]
Asiatisch/pazifische Insulaner	7/34 (20,6)	17/41 (41,5)		0,081	0,4 [0,1; 1,0]	0,5 [0,2; 1,1]	-20,9 [-41,2; -0,6]
Andere	2/9 (22,2)	0/17 (0)		0,111	n. b.	n. b.	22,2 [-4,9; 49,4]
Geschlecht							
Zyklus 1 – 6	80/272 (29,4)	65/274 (23,7)					
Weiblich	19/88 (21,6)	22/87 (25,3)	0,094	0,596	0,8 [0,4; 1,6]	0,9 [0,5; 1,5]	-3,7 [-16,2; 8,8]
Männlich	61/184 (33,2)	43/187 (23,0)		0,037	1,7 [1,1; 2,6]	1,4 [1,0; 2,0]	10,2 [1,1; 19,2]
TS-P04834 (AC-Population)							
Alter							
Zyklus 1	16/346 (4,6	17/364 (4,7)					
< 45 Jahre	8/79 (10,1)	1/76 (1,3)	0,012	0,034	8,5 [1,0; 69,3]	7,7 [1,0; 60,1]	8,8 [1,7; 15,9]
≥ 45 – < 65 Jahre	7/210 (3,3)	10/231 (4,3)		0,629	0,8 [0,3; 2,0]	0,8 [0,3; 2,0]	-1,0 [-4,6; 2,6]
≥ 65 – < 75 Jahre	0/49 (0)	5/52 (9,6)		0,057	n. b.	n. b.	-9,6 [-17,6; -1,6]
≥ 75 Jahre	1/8 (12,5)	1/5 (20,0)		1,000	0,6 [0,0; 11,8]	0,6 [0,0; 7,9]	-7,5 [-49,4; 34,4]

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	40/346 (11,6)	38/364 (10,4)					
< 45 Jahre	11/79 (13,9)	3/76 (3,9)	0,174	0,047	3,9 [1,1; 14,7]	3,5 [1,0; 12,2]	10,0 [1,2; 18,8]
≥ 45 – < 65 Jahre	22/210 (10,5)	27/231 (11,7)		0,762	0,9 [0,5; 1,6]	0,9 [0,5; 1,5]	-1,2 [-7,1; 4,6]
≥ 65 – < 75 Jahre	5/49 (10,2)	7/52 (13,5)		0,761	0,7 [0,2; 2,5]	0,8 [0,3; 2,2]	-3,3 [-15,8; 9,3]
≥ 75 Jahre	2/8 (25,0)	1/5 (20,0)		1,000	1,3 [0,1; 20,1]	1,3 [0,1; 10,5]	5,0 [-41,1; 51,1]

* Breslow-Day-Test

** Exakter Test nach Fischer

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); n. b. = nicht berechenbar; EU = Europa; ASA = Asien und Südafrika

Quelle: [24]

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

TS-P04832

Region

Zyklus 1

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen trat für keines der Subgruppenmerkmale auf. Das relative Risiko betrug für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* 0,2 (95 %-KI: 0,0 – 1,2; p = 0,059), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *EU* 0,6 (95 %-KI: 0,3 – 1,4; p = 0,364) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *ASA* 0,9 (95 %-KI: 0,3 – 3,1; p = 1,000). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* war das relative Risiko nicht berechenbar (p = 0,111).

Chemotherapie-naiv

Zyklus 1

In der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Das relative Risiko betrug für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *Chemotherapie-naiv* 0,6 (95 %-KI: 0,3 – 1,1; p = 0,115) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *Chemotherapie-erfahren* 0,2 (95 %-KI: 0,0 – 1,2; p = 0,057).

Zyklus 1 – 6

Patienten *mit einer vorherigen Chemotherapie* in der Kontroll-Gruppe hatten statistisch signifikant mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als die entsprechenden Patienten in der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 0,3 (95 %-KI: 0,1 – 0,8; p = 0,011). *Chemotherapie-naive* Patienten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 0,8 (95 %-KI: 0,5 – 1,2; p = 0,378).

TS-P04833

Region

Zyklus 1

Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA*, *CSA* und *EU* gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 2,2 (95 %-KI: 0,5 – 10,7; p = 0,391), 0,9 (95 %-KI: 0,2 – 3,6; p = 1,000) bzw. 1,2 (95 %-KI: 0,6 – 2,3; p = 0,592). Bei Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *ASA* traten in der Kontroll-Gruppe statistisch signifikant mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Das relative Risiko lag bei 0,5 (95 %-KI: 0,2 – 1,0; p = 0,037).

Rasse

Zyklus 1

In der Subgruppe „Rasse“ wurden für alle Subgruppenmerkmale keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet. Das relative Risiko betrug für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *kaukasisch* 1,1 (95 %-KI: 0,6 – 1,9; p = 0,756) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *asiatisch/pazifische Insulaner* 0,5 (95 %-KI: 0,2 – 1,1; p = 0,081). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* (p = 1,000) und *andere* (p = 0,111) war das relative Risiko nicht berechenbar.

Geschlecht

Zyklus 1 – 6

Männliche Patienten in der Kontroll-Gruppe hatten statistisch signifikant weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als die *männlichen* Patienten in der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,4 (95 %-KI: 1,0 – 2,0; p = 0,037). Die *weiblichen* Patienten in zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 0,9 (95 %-KI: 0,5 – 1,5; p = 0,596).

TS-P04834 (AC-Population)

Alter

Zyklus 1

Patienten in der Altersgruppe *< 45 Jahre* zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 7,7 (95 %-KI: 1,0 – 60,1; p = 0,034). Patienten in den Altersgruppen *≥ 45 – < 65, ≥ 65 – < 75* und *≥ 75 Jahre* wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Das relative Risiko betrug für Patienten in der Altersgruppe *≥ 45 – < 65 Jahre* 0,8 (95 %-KI: 0,3 – 2,0; p = 0,629) und für Patienten in der Altersgruppe *≥ 75 Jahre* 0,6 (95 %-KI: 0,0 – 7,9; p = 1,000). Für Patienten in der Altersgruppe *≥ 65 – < 75 Jahre* (p = 0,057) war das relative Risiko nicht berechenbar.

Zyklus 1 – 6

Patienten in der Altersgruppe *< 45 Jahre* zeigten statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 3,5 (95 %-KI: 1,0 – 12,2; p = 0,047). Für Patienten in den Altersgruppen *≥ 45 – < 65, ≥ 65 – < 75* und *≥ 75 Jahre* wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet. Das relative Risiko betrug 0,9 (95 %-KI: 0,5 – 1,5; p = 0,762), 0,8 (95 %-KI: 0,3 – 2,2; p = 0,761) bzw. 1,3 (95 %-KI: 0,1 – 10,5; p = 1,000).

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ der Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 (%)**					
TS-P04832							
Region							
Zyklus 1 – 6	26/263 (9,9)	31/263 (11,8)					
NA	2/42 (4,8)	6/45 (13,3)	0,190	0,268	0,3 [0,1; 1,7]	0,4 [0,1; 1,7]	-8,6 [-20,4; 3,3]
CSA	2/28 (7,1)	2/28 (7,1)		1,000	1,0 [0,1; 7,6]	1,0 [0,2; 6,6]	0,0 [-13,5; 13,5]
EU	14/133 (10,5)	20/134 (14,9)		0,359	0,7 [0,3; 1,4]	0,7 [0,4; 1,3]	-4,4 [-12,4; 3,6]
ASA	8/60 (13,3)	3/56 (5,4]		0,207	2,7 [0,7; 10,8]	2,5 [0,7; 8,9]	8,0 [-2,5; 18,4]
Rasse							
Zyklus 1 – 6	26/263 (9,9)	31/263 (11,8)					
Kaukasisch	16/178 (9,0)	16/179 (14,5)	0,112	0,139	0,6 [0,3; 1,1]	0,6 [0,3; 1,1]	-5,5 [-12,2; 1,1]
Schwarz/afro-amerikanisch	0/2 (0)	0/3 (0)		n. b.	n. b.	n. b.	0,0 [n. b.; n. b.]
Asiatisch/pazifische Insulaner	8/60 (13,3)	3/57 (5,3)		0,206	2,8 [0,7; 11,0]	2,5 [0,7; 9,1]	8,1 [-2,3; 18,4]
Andere	2/23 (8,7)	2/24 (8,3)		1,000	1,0 [0,1; 8,1]	1,0 [0,2; 6,8]	0,4 [-15,6; 16,3]
Chemotherapie-naiv							
Zyklus 1 – 6	26/263 (9,9)	31/263 (11,8)					
Ja	26/234 (11,1)	27/230 (11,7)	0,068	0,884	0,9 [0,5; 1,7]	0,9 [0,6; 1,6]	-0,6 [-6,4; 5,2]
Nein	0/29 (0)	4/33 (12,1)		0,116	n. b.	n. b.	-12,1 [-23,3; -1,0]

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 (%)					
TS-P04833							
Alter							
Zyklus 1 – 6	35/272 (12,9)	34/274 (12,4)					
< 45 Jahre	2/23 (8,7)	1/18 (5,6)	0,176	1,000	1,6 [0,1; 19,4]	1,6 [0,2; 15,9]	3,1 [-12,5; 18,8]
≥ 45 – < 65 Jahre	26/176 (14,8)	21/183 (11,5)		0,434	1,3 [0,7; 2,5]	1,3 [0,8; 2,2]	3,3 [-3,7; 10,3]
≥ 65 – < 75 Jahre	7/62 (11,3)	10/66 (15,2)		0,607	0,7 [0,3; 2,0]	0,7 [0,3; 1,8]	-3,9 [-15,6; 7,8]
≥ 75 Jahre	0/11 (0)	2,7 (28,6)		0,137	n. b.	n. b.	-28,6 [-62,0; 4,9]
Region							
Zyklus 1 – 6	35/272 (12,9)	34/274 (12,4)					
NA	1/17 (5,9)	3/19 (15,8)	0,079	0,605	0,3 [0,0; 3,6]	0,4 [0,0, 3,3]	-9,9 [-29,8; 9,9]
CSA	5/37 (13,5)	13/43 (30,2)		0,107	0,4 [0,1; 1,1]	0,4 [0,2; 1,1]	-16,7 [-34,3; 0,9]
EU	23/174 (13,2)	15/166 (9,0)		0,233	1,5 [0,8; 3,1]	1,5 [0,8; 2,7]	4,2 [-2,5; 10,8]
ASA	6/44 (13,6)	3/46 (6,5)		0,310	2,3 [0,5; 9,7]	2,1 [0,6; 7,8]	7,1 [-5,3; 19,5]
Geschlecht							
Zyklus 1	12/272 (4,4)	13/274 (4,7)					
Weiblich	7/88 (8,0)	2/87 (2,3)	0,024	0,168	3,7 [0,7; 18,2]	3,5 [0,7; 16,2]	5,7 [-0,8; 12,1]
Männlich	5/184 (2,7)	11/187 (5,9)		0,200	0,4 [0,2; 1,3]	0,5 [0,2; 1,3]	-3,2 [-7,3; 0,9]
Chemotherapie-naiv							
Zyklus 1	12/272 (4,4)	13/274 (4,7)					
Ja	12/250 (4,8)	10/249 (4,0)	0,084	0,828	1,2 [0,5; 2,8]	1,2 [0,5; 2,7]	0,8 [-2,8; 4,4]
Nein	0/22 (0)	3/25 (12,0)		0,237	n. b.	n. b.	-12,0 [-24,7; 0,7]

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	35/272 (12,9)	34/274 (12,4)					
Ja	34/250 (13,6)	29/249 (11,6)	0,088	0,590	1,2 [0,7; 2,0]	1,2 [0,7; 1,9]	2,0 [-3,9; 7,8]
Nein	1/22 (4,5)	5/25 (20,0)		0,194	0,2 [0,0; 1,8]	0,2 [0,0; 1,8]	-15,5 [-33,4; 2,5]
TS-P04834 (AC-Population)							
Rasse							
Zyklus 1	2/346 (0,6)	4/364 (1,1)					
Kaukasisch	1/243 (0,4)	3/263 (1,1)	0,174	0,625	0,4 [0,0; 3,5]	0,4 [0,0; 3,4]	-0,7 [-2,2; 0,8]
Schwarz/afro-amerikanisch	1/13 (7,7)	0/19 (0)		0,406	n. b.	n. b.	7,7 [-6,8; 22,2]
Asiatisch/pazifische Insulaner	0/61 (0)	1/49 (2,0)		0,445	n. b.	n. b.	-2,0 [-6,0; 1,9]
Andere	0/29 (0)	0/33 (0)		n. b.	n. b.	n. b.	0,0 [n. b.; n. b.]

* Breslow-Day-Test

** Exakter Test nach Fischer

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: [24]

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“

TS-P04832

Region

Zyklus 1 – 6

Für alle Subgruppenmerkmale zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Das relative Risiko betrug für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* 0,4 (95 %-KI: 0,1 – 1,7; p = 0,268), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* 1,0 (95 %-KI: 0,2 – 6,6; p = 1,000), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *EU* 0,7 (95 %-KI: 0,4 – 1,3; p = 0,359) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *ASA* 2,5 (95 %-KI: 0,7 – 8,9; p = 0,207).

Rasse

Zyklus 1 – 6

Für alle Subgruppenmerkmale in der Subgruppe „Rasse“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Das relative Risiko betrug für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *kaukasisch* 0,6 (95 %-KI: 0,3 – 1,1; p = 0,139), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *asiatisch/pazifische Insulaner* 2,5 (95 %-KI: 0,7 – 9,1; p = 0,206) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *andere* 1,0 (95 %-KI: 0,2 – 6,8; p = 1,000). Für die Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* war das relative Risiko nicht berechenbar.

Chemotherapie-naiv

Zyklus 1 – 6

Es wurde für alle Subgruppenmerkmale kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Das relative Risiko betrug für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal C*hemotherapie-naiv* 0,9 (95 %-KI: 0,6 – 1,6; p = 0,884). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *Chemotherapie-erfahren* war das relative Risiko nicht berechenbar (p = 0,116).

TS-P04833

Alter

Zyklus 1 – 6

In der Subgruppe „Alter“ zeigte sich für alle Subgruppenmerkmale kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug für Patienten in der Altersgruppe *< 45 Jahre* 1,6 (95 %-KI: 0,2 – 15,9; p = 1,000), für Patienten in der

Altersgruppe ≥ *45 – < 65 Jahre* 1,3 (95 %-KI: 0,8 – 2,2; p = 0,434) und für Patienten in der Altersgruppe ≥ *65 – < 75 Jahre* 0,7 (95 %-KI: 0,3 – 1,8; p = 0,607) Für Patienten in der Altersgruppe ≥ *75 Jahre* (p = 0,137) war das relative Risiko nicht berechenbar.

Region

Zyklus 1 – 6

Für alle Subgruppenmerkmale zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Das relative Risiko betrug für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* 0,4 (95 %-KI: 0,0 – 3,3; p = 0,605), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* 0,4 (95 %-KI: 0,2 – 1,1; p = 0,107), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *EU* 1,5 (95 %-KI: 0,8 – 2,7; p = 0,233) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *ASA* 2,1 (95 %-KI: 0,6 – 7,8; p = 0,310).

Geschlecht

Zyklus 1

Weder für *weibliche* noch für *männliche* Patienten konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Das relative Risiko betrug 3,5 (95 %-KI: 0,7 – 16,2; p = 0,168) bzw. 0,5 (95 %-KI: 0,2 – 1,3).

Chemotherapie-naiv

Zyklus 1

Für alle Subgruppenmerkmale in der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet. Das relative Risiko betrug für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *Chemotherapie-naiv* 1,2 (95 %-KI: 0,5 – 2,7; p = 0,828). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *Chemotherapie-erfahren* (p = 0,237) war das relative Risiko nicht berechenbar.

Zyklus 1 – 6

Es trat für alle Subgruppenmerkmale kein statistisch signifikanter Unterschied auf. Das relative Risiko betrug für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *Chemotherapie-naiv* 1,2 (95 %-KI: 0,7 – 1,9; p = 0,590) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *Chemotherapie-erfahren* 0,2 (95 %-KI: 0,0 – 1,8; p = 0,194).

TS-P04834 (AC-Population)

Rasse

Zyklus 1

Für alle Subgruppenmerkmale in der Subgruppe „Rasse“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *kaukasisch* 0,4 (95 %-KI: 0,0 – 3,4; p = 0,625). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* (p = 0,406), *asiatisch/pazifische Insulaner* (p = 0,445) und *andere* war das relative Risiko nicht berechenbar.

4.3.1.3.12.2 Subgruppenanalysen – Meta-Analyse

Tabelle 4-72: Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien TS-P04832 und TS-P04833

Subgruppen-merkmal / Endpunkt	Alter	Region	Rasse	Geschlecht	Begleitende emetogene Chemotherapie	Chemotherapie-naiv
	Effektmodifikation p-Wert					
Mortalität (Zyklus 1)	OR: 0,8009 RR: 0,8116	OR: 0,7525 RR: 0,7596	OR: 0,7339 RR: 0,7423	OR: 0,6415 RR: 0,6452	OR: 0,8921 RR: 0,8872	OR: 0,9918 RR: 0,9961
Mortalität (Zyklus 1 – 6)	OR: 0,4692 RR: 0,5080	OR: 0,9902 RR: 0,9926	OR: 0,6913 RR: 0,7033	OR: 0,8836 RR: 0,8836	OR: 0,6745 RR: 0,6724	OR: 0,9228 RR: 0,9203
Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase	OR: 0,5710 RR: 0,8825	OR: 0,3166 RR: 0,2928	OR: 0,4940 RR: 0,3234	OR: 0,1261 RR: 0,0315	OR: 0,6582 RR: 0,7330	OR: 0,6033 RR: 0,6651
Rate des vollständigen Ansprechens in der verzögerten Phase	OR: 0,9469 RR: 0,9757	OR: 0,6107 RR: 0,2212	OR: 0,8454 RR: 0,6412	OR: 0,1734 RR: 0,0880	OR: 0,6655 RR: 0,8482	OR: 0,1452 RR: 0,1102
Rate des vollständigen Ansprechens in der gesamten Phase	OR: 0,9209 RR: 0,9954	OR: 0,8071 RR: 0,6731	OR: 0,8081 RR: 0,6032	OR: 0,1372 RR: 0,0711	OR: 0,5300 RR: 0,6457	OR: 0,0879 RR: 0,0690
Kein Erbrechen in der akuten Phase	OR: 0,5562 RR: 0,9057	OR: 0,2060 RR: 0,2458	OR: 0,3108 RR: 0,2058	OR: 0,1111 RR: 0,0218	OR: 0,6447 RR: 0,6961	OR: 0,4802 RR: 0,4781
Kein Erbrechen in der verzögerten Phase	OR: 0,9255 RR: 0,9883	OR: 0,2725 RR: 0,0463	OR: 0,9988 RR: 0,8488	OR: 0,4323 RR: 0,2296	OR: 0,9915 RR: 0,6643	OR: 0,5413 RR: 0,4478
Kein Erbrechen in der gesamten Phase	OR: 0,9070 RR: 0,9656	OR: 0,5277 RR: 0,2320	OR: 0,9318 RR: 0,6546	OR: 0,3417 RR: 0,1828	OR: 0,7309 RR: 0,9659	OR: 0,4226 RR: 0,3491
Kein Einsatz von Notfallmedikation in der akuten Phase	OR: 0,9644 RR: 0,9729	OR: 0,3337 RR: 0,3599	OR: 0,6816 RR: 0,3097	OR: 0,2401 RR: 0,0418	OR: 0,3195 RR: 0,2968	OR: 0,3541 RR: 0,4646

Subgruppen-merkmal / Endpunkt	Alter	Region	Rasse	Geschlecht	Begleitende emetogene Chemotherapie	Chemotherapie-naiv
	Effektmodifikation p-Wert					
Kein Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase	OR: 0,4785 RR: 0,3724	OR: 0,7751 RR: 0,2390	OR: 0,3325 RR: 0,4164	OR: 0,0485 RR: 0,0146	OR: 0,5507 RR: 0,7624	OR: 0,0118 RR: 0,0052
Kein Einsatz von Notfallmedikation in der gesamten Phase	OR: 0,5140 RR: 0,4928	OR: 0,5554 RR: 0,2950	OR: 0,3739 RR: 0,4314	OR: 0,0057 RR: 0,0016	OR: 0,3369 RR: 0,3819	OR: 0,9070 RR: 0,9656
Keine bedeutende Übelkeit in der akuten Phase	OR: 0,9483 RR: 0,9470	OR: 0,8422 RR: 0,6440	OR: 0,6037 RR: 0,3590	OR: 0,5363 RR: 0,1932	OR: 0,4599 RR: 0,5211	OR: 0,6143 RR: 0,4373
Keine bedeutende Übelkeit in der verzögerten Phase	OR: 0,9864 RR: 0,9801	OR: 0,9330 RR: 0,9234	OR: 0,7078 RR: 0,4705	OR: 0,6021 RR: 0,3874	OR: 0,8492 RR: 0,7716	OR: 0,3002 RR: 0,2703
Keine bedeutende Übelkeit in der gesamten Phase	OR: 0,9949 RR: 0,9968	OR: 0,9250 RR: 0,9109	OR: 0,6822 RR: 0,4554	OR: 0,4467 RR: 0,2449	OR: 0,9982 RR: 0,9165	OR: 0,2708 RR: 0,2604
Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	HR: 0,8913	HR: 0,4163	HR: 0,7407	HR: 0,1540	HR: 0,5163	HR: 0,3261
Zeit bis zum ersten Erbrechen	HR: 0,9084	HR: 0,8130	HR: 0,8047	HR: 0,1322	HR: 0,4003	HR: 0,6399
Keine Übelkeit in der akuten Phase	OR: 0,6862 RR: 0,9493	OR: 0,7851 RR: 0,8047	OR: 0,4742 RR: 0,2620	OR: 0,2408 RR: 0,1163	OR: 0,0217 RR: 0,0249	OR: 0,1102 RR: 0,1030
Keine Übelkeit in der verzögerten Phase	OR: 0,8556 RR: 0,8342	OR: 0,5995 RR: 0,6139	OR: 0,6654 RR: 0,5687	OR: 0,1737 RR: 0,0948	OR: 0,0833 RR: 0,0950	OR: 0,5585 RR: 0,4181
Keine Übelkeit in der gesamten Phase	OR:0,9240 RR: 0,9368	OR: 0,4323 RR: 0,4301	OR: 0,4735 RR: 0,3912	OR: 0,1663 RR: 0,0978	OR: 0,1967 RR: 0,2045	OR: 0,2777 RR: 0,2068

Subgruppen-merkmal / Endpunkt	Alter	Region	Rasse	Geschlecht	Begleitende emetogene Chemotherapie	Chemotherapie-naiv
	Effektmodifikation p-Wert					
Vollständiger Schutz in der akuten Phase	OR: 0,6978 RR: 0,9158	OR: 0,4828 RR: 0,4935	OR: 0,4233 RR: 0,2803	OR: 0,0956 RR: 0,0239	OR: 0,5075 RR: 0,6381	OR: 0,2496 RR: 0,2392
Vollständiger Schutz in der verzögerten Phase	OR: 0,7289 RR: 0,8962	OR: 0,7326 RR: 0,4980	OR: 0,8892 RR: 0,7456	OR: 0,5024 RR: 0,3204	OR: 0,5825 RR: 0,7138	OR: 0,0966 RR: 0,0827
Vollständiger Schutz in der gesamten Phase	OR: 0,6147 RR: 0,8365	OR: 0,7895 RR: 0,7985	OR: 0,7696 RR: 0,6392	OR: 0,4039 RR: 0,2428	OR: 0,5308 RR: 0,6157	OR: 0,0396 RR: 0,0345
Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen	OR: 0,9583 RR: 0,9692	OR: 0,9006 RR: 0,7361	OR: 0,6090 RR: 0,4886	OR: 0,1883 RR: 0,0893	OR: 0,1879 RR: 0,1776	OR: 0,5888 RR: 0,5406
Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1)	OR: 0,0646 RR: 0,1858	OR: 0,9513 RR: 0,9605	OR: 0,4828 RR: 0,5579	OR: 0,4587 RR: 0,4682	OR: 0,0695 RR: 0,0586	OR: 0,9825 RR: 0,9226
Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1 – 6)	OR: 0,6684 RR: 0,6046	OR: 0,9418 RR: 0,8243	OR: 0,4733 RR: 0,8452	OR: 0,1532 RR: 0,1667	OR: 0,2690 RR: 0,4013	OR: 0,9289 RR: 0,9757
Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1)	OR: 0,6139 RR: 0,6161	OR: 0,0014 RR: 0,0023	OR: 0,0163 RR: 0,0261	OR: 0,5633 RR: 0,5595	OR: 0,0299 RR: 0,0411	OR: 0,7805 RR: 0,5851
Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1 – 6)	OR: 0,5033 RR: 0,6142	OR: 0,0049 RR: 0,0057	OR: 0,0125 RR: 0,0200	OR: 0,4479 RR: 0,4857	OR: 0,2116 RR: 0,2534	OR: 0,3678 RR: 0,5060
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1)	OR: 0,5758 RR: 0,6157	OR: 0,7535 RR: 0,7107	OR: 0,9137 RR: 0,9461	OR: 0,8232 RR: 0,8366	OR: 0,5860 RR: 0,6207	OR: 0,9139 RR: 0,9099
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1 – 6)	OR: 0,6932 RR: 0,7098	OR: 0,9496 RR: 0,9443	OR: 0,9880 RR: 0,9907	OR: 0,4300 RR: 0,4425	OR: 0,5270 RR: 0,6043	OR: 0,4103 RR: 0,4321

Subgruppen-merkmal / Endpunkt	Alter	Region	Rasse	Geschlecht	Begleitende emetogene Chemotherapie	Chemotherapie-naiv
	Effektmodifikation p-Wert					
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1)	OR: 0,5508 RR: 0,5635	OR: 0,6279 RR: 0,6303	OR: 0,7611 RR: 0,7790	OR: 0,2694 RR: 0,2695	OR: 0,7535 RR: 0,7486	OR: 0,1853 RR: 0,1945
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1 – 6)	OR: 0,3777 RR: 0,3952	OR: 0,0477 RR: 0,0524	OR: 0,2343 RR: 0,2431	OR: 0,8269 RR: 0,8257	OR: 0,5817 RR: 0,5917	OR: 0,0393 RR: 0,0465

Zusätzlich zu den hier dargestellten Endpunkten befinden sich die Subgruppenanalysen für UE auf Ebene der SOC in Modul 5 [25]
Hinweis auf Effektmodifikation bei $p < 0,2$
Beleg für Effektmodifikation bei $p < 0,05$

OR = Odds Ratio; RR = relatives Risiko; HR = Hazard Ratio; FLIE = Functional Living Index – Emesis
Quelle: [26]

Lag ein Hinweis oder Beleg für eine Effektmodifikation vor, wurden weitere Analysen der jeweiligen Endpunkte bezüglich der Subgruppen durchgeführt.

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase“

Geschlecht

Abbildung 4-228: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-228). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 30$ %). Der Gesamtschätzer betrug 1,5676 (95 %-KI: 1,0920 – 2,2504; p = 0,0148).

Für die *weiblichen* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das Odds Ratio betrug 2,07 (95 %-KI: 1,31 – 3,27; p = 0,0018). *Männliche* Patienten hingegen wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. Das Odds Ratio lag bei 1,23 (95 %-KI: 0,76 – 1,99; p = 0,3962).

Abbildung 4-229: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-229). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 60 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,0961 (95 %-KI: 0,9975 – 1,2044; p = 0,0564).

Für die *weiblichen* Patienten trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das relative Risiko betrug 1,21 (95 %-KI: 1,07 – 1,36; p = 0,0020). *Männliche* Patienten hingegen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. Das relative Risiko lag bei 1,03 (95 %-KI: 0,96 – 1,12; p = 0,4019).

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Rate des vollständigen Ansprechens in der verzögerten Phase“

Geschlecht

Abbildung 4-230: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Rate des vollständigen Ansprechens in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-230). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 60$ %). Der Gesamtschätzer betrug 1,7347 (95 %-KI: 1,1580 – 2,5987; p = 0,0076).

In der verzögerten Phase waren die *weiblichen* Patienten in der Verum-Gruppe den *weiblichen* Patienten in der Kontroll-Gruppe überlegen. Das Odds Ratio betrug 1,25 (95 %-KI: 1,49 – 3,42; p = 0,0001). Für die *männlichen* Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das Odds Ratio betrug 1,39 (95 %-KI: 0,79 – 2,44; p = 0,2563).

Abbildung 4-231: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Rate des vollständigen Ansprechens in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-231). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 75$ %). Der Gesamtschätzer betrug 1,2105 (95 %-KI: 1,0421 – 1,4060; p = 0,0124).

Für die *weiblichen* Patienten trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das relative Risiko betrug 1,36 (95 %-KI: 1,16 – 1,60; p = 0,0002). Für *männliche* Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Das relative Risiko lag bei 1,11 (95 %-KI: 0,93 – 1,32; p = 0,2502).

Chemotherapie-naiv

Abbildung 4-232: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Rate des vollständigen Ansprechens in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-230). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 30$ %). Der Gesamtschätzer betrug 1,6550 (95 %-KI: 1,2603 – 2,1735; p = 0,0003).

Sowohl *Chemotherapie-naive* als auch *Chemotherapie-erfahrene* Patienten zeigten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe. Das Odds Ratio betrug 1,54 (95 %-KI: 1,18 – 2,02; p = 0,0016) bzw. 2,93 (95 %-KI: 1,29 – 6,65; p = 0,0102).

Abbildung 4-233: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Rate des vollständigen Ansprechens in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-233). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 30$ %). Der Gesamtschätzer betrug 1,1896 (95 %-KI: 1,0748 – 1,3167; p = 0,0008).

Sowohl die *Chemotherapie-naiven* als auch die *Chemotherapie-erfahrenen* Patienten zeigten statistische Signifikanz zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,16 (95 %-KI: 1,06 – 1,27; p = 0,0018) bzw. 1,49 (95 %-KI: 1,11 – 2,02; p = 0,0091).

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Rate des vollständigen Ansprechens in der gesamten Phase“

Geschlecht

Abbildung 4-234: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Rate des vollständigen Ansprechens in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleinen als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-234). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 60 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,6440 (95 %-KI: 1,1012 – 2,4542; p = 0,0150).

Die *weiblichen* Patienten zeigten statistische Signifikanz zugunsten der Verum-Gruppe. Das Odds Ratio betrug 2,17 (95 %-KI: 1,44 – 3,27; p = 0,0002). Für *männliche* Patienten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Das Odds Ratio betrug 1,30 (95 %-KI: 0,76 – 2,22; p = 0,3391).

Abbildung 4-235: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Rate des vollständigen Ansprechens in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-235). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,2015 (95 %-KI: 1,0271 – 1,4055; p = 0,0218).

Weibliche Patienten zeigten statistische Signifikanz zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,37 (95 %-KI: 1,16 – 1,62; p = 0,0003). Für *männliche* Patienten traten keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Das relative Risiko lag bei 1,09 (95 %-KI: 0,91 – 1,30; p = 0,3345).

Chemotherapie-naiv

Abbildung 4-236: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Rate des vollständigen Ansprechens in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-236). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 30$ %). Der Gesamtschätzer betrug 1,6180 (95 %-KI: 1,1667 – 2,2438; p = 0,0039).

Sowohl für *Chemotherapie-naive* als auch für *Chemotherapie-erfahrene* Patienten traten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das Odds Ratio betrug 1,44 (95 %-KI: 1,11 – 1,88; p = 0,0066) bzw. 3,02 (95 %-KI: 1,35 – 6,76; p = 0,0071).

Abbildung 4-237: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Rate des vollständigen Ansprechens in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-237). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 40$ %). Der Gesamtschätzer betrug 1,1929 (95 %-KI: 1,0497 – 1,3557; p = 0,0069).

Sowohl die *Chemotherapie-naiven* als auch die *Chemotherapie-erfahrenen* Patienten zeigten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,14 (95 %-KI: 1,04 – 1,25; p = 0,0071) bzw. 1,56 (95 %-KI: 1,13 – 2,16; p = 0,0072).

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Kein Erbrechen in der akuten Phase“

Geschlecht

Abbildung 4-238: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Kein Erbrechen in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-238). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 40$ %). Der Gesamtschätzer betrug 1,6638 (95 %-KI: 1,1096 – 2,4946; p = 0,0138).

Weibliche Patienten zeigten statistische Signifikanz zugunsten der Verum-Gruppe. Das Odds Ratio betrug 2,26 (95 %-KI: 1,40 – 3,65; p = 0,0009). Für *männliche* Patienten ist kein statistisch signifikanter Unterschied aufgetreten. Das Odds Ratio lag bei 1,26 (95 %-KI: 0,74 – 2,15; p = 0,3872).

Abbildung 4-239: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Kein Erbrechen in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-239). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 75$ %). Der Gesamtschätzer betrug 1,0981 (95 %-KI: 0,9987 – 1,2073; p = 0,0531).

Für *weibliche* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,21 (95 %-KI: 1,08 – 1,35; p = 0,0009). *Männliche* Patienten wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko lag bei 1,03 (95 %-KI: 0,96 – 1,11; p = 0,3962).

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Kein Erbrechen in der verzögerten Phase“

Region

Abbildung 4-240: Meta-Analyse der Subgruppe „Region“ für „Kein Erbrechen in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-240). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 40$ %). Der Gesamtschätzer betrug 1,1994 (95 %-KI: 1,0684 – 1,3465; p = 0,0021).

Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA*, *CSA* und *EU* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,49 (95 %-KI: 1,16 – 1,93; p = 0,0021), 1,59 (95 %-KI: 1,10 – 2,30; p = 0,0135) bzw. 1,10 (95 %-KI: 1,01 – 1,20; p = 0,0271). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *ASA* trat kein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko lag bei 1,15 (95 %-KI: 0,85 – 1,56; p = 0,3599).

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Kein Erbrechen in der gesamten Phase“

Geschlecht

Abbildung 4-241: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Kein Erbrechen in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-241). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,2097 (95 %-KI: 1,0372 – 1,4110; p = 0,0153).

Für *weibliche* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,34 (95 %-KI: 1,15 – 1,57; p = 0,0002). Zwischen den *männlichen* Patienten in der Kontroll- und Verum-Gruppe zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Das relative Risiko lag bei 1,12 (95 %-KI: 0,90 – 1,39; p = 0,3236).

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der akuten Phase in der akuten Phase“

Geschlecht

Abbildung 4-242: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-242). Dies wurde durch die I^2-Statistik

unterstützt ($I^2 < 50$ %). Der Gesamtschätzer betrug 1,0702 (95 %-KI: 1,0178 – 1,1254; p = 0,0081).

Für *weibliche* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,14 (95 %-KI: 1,05 – 1,24; p = 0,0011). Zwischen den *männlichen* Patienten in der Kontroll- und Verum-Gruppe zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Das relative Risiko lag bei 1,04 (95 %-KI: 0,99 – 1,09; p = 0,0829).

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase“

Geschlecht

Abbildung 4-243: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-243). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 75$ %). Der Gesamtschätzer betrug 1,6494 (95 %-KI: 1,0049 – 2,7074; p = 0,0478).

Für *weibliche* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das Odds Ratio betrug 2,38 (95 %-KI: 1,48 – 3,83; p = 0,0003). Zwischen den *männlichen* Patienten in der Kontroll- und Verum-Gruppe zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Das Odds Ratio lag bei 1,17 (95 %-KI: 0,69 – 1,98; p = 0,5589).

Abbildung 4-244: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-244). Dies wurde durch die I^2-Statistik

unterstützt (I^2 < 75 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,1145 (95 %-KI: 0,9940 – 1,2495; p = 0,0634).

Für *weibliche* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 2,38 (95 %-KI: 1,48 – 3,83; p = 0,0003). Zwischen den *männlichen* Patienten in der Kontroll- und Verum-Gruppe zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Das relative Risiko lag bei 1,17 (95 %-KI: 0,69 – 1,98; p = 0,5450).

Chemotherapie-naiv

Abbildung 4-245: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-245). Dies wurde durch die I^2-Statistik

unterstützt (I^2 < 75 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,8135 (95 %-KI: 0,9745 – 3,3749; p = 0,0603).

Chemotherapie-naive Patienten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das Odds Ratio betrug 1,36 (95 %-KI: 0,99 – 1,85; p = 0,0543). Für *Chemotherapie-erfahrene* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das Odds Ratio lag bei 7,99 (95 %-KI: 1,94 – 32,88; p = 0,0286).

Abbildung 4-246: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-246). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,1570 (95 %-KI: 1,0240 – 1,3073; p = 0,0193).

Chemotherapie-naive Patienten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,07 (95 %-KI: 1,00 – 1,14; p = 0,0546). Für *Chemotherapie-erfahrene* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,39 (95 %-KI: 1,16 – 1,66; p = 0,0003).

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der gesamten Phase“

Geschlecht

Abbildung 4-247: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-251). Dies wurde durch die I^2-Statistik

unterstützt (I^2 < 75 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,6938 (95 %-KI: 1,0189 – 2,8156; p = 0,0421).

Für *weibliche* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das Odds Ratio betrug 2,63 (95 %-KI: 1,65 – 4,20; p = 0,0000). Zwischen den *männlichen* Patienten in der Kontroll- und Verum-Gruppe zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Das Odds Ratio lag bei 1,12 (95 %-KI: 0,77 – 1,65; p = 0,5512).

Abbildung 4-248: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-252). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,1319 (95 %-KI: 0,9956 – 1,2868; p = 0,0585).

Für *weibliche* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,29 (95 %-KI: 1,14 – 1,46; p = 0,0000). Zwischen den *männlichen* Patienten in der Kontroll- und Verum-Gruppe zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Das relative Risiko lag bei 1,02 (95 %-KI: 0,95 – 1,10; p = 0,5295).

Chemotherapie-naiv

Abbildung 4-249: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-253). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,8738 (95 %-KI: 1,0117 – 3,4705; p = 0,0458).

Sowohl Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *Chemotherapie-naiv* als auch Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *Chemotherapie-erfahren* zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,39 (95 %-KI: 1,03 – 1,89; p = 0,0338) bzw. 8,87 (95 %-KI: 2,17 – 36,30; p = 0,0024).

Abbildung 4-250: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Kein Einsatz von Notfallmedikation in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-254). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,1728 (95 %-KI: 1,0345 – 1,3296; p = 0,0128).

Sowohl Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *Chemotherapie-naiv* als auch Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *Chemotherapie-erfahren* zeigten einen statistisch signifikanten

Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,08 (95 %-KI: 1,01 – 1,15; p = 0,0340) bzw. 1,43 (95 %-KI: 1,19 – 1,72; p = 0,0002).

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Keine bedeutende Übelkeit in der akuten Phase“

Geschlecht

Abbildung 4-251: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Keine bedeutende Übelkeit in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-251). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,0542 (95 %-KI: 1,0067 – 1,1040; p = 0,0248).

Für *weibliche* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,12 (95 %-KI: 1,01 – 1,24; p = 0,0285). *Männliche* Patienten wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko lag bei 1,04 (95 %-KI: 0,99 – 1,09; p = 0,1642).

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“

Geschlecht

Abbildung 4-252: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: HR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer HR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-252). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 75$ %). Der Gesamtschätzer betrug 0,6370 (95 %-KI: 0,4459 – 0,9102; p = 0,0132).

Weibliche Patienten wiesen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das Hazard Ratio betrug 0,50 (95 %-KI: 0,31 – 0,81; p = 0,0054). Für *männliche* Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das Hazard Ratio lag bei 0,79 (95 %-KI: 0,53 – 1,18; p = 0,2461).

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erbrechen“

Geschlecht

Abbildung 4-253: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Zeit bis zum ersten Erbrechen“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: HR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer HR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-253). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 90$ %). Der Gesamtschätzer betrug 0,6560 (95 %-KI: 0,4742 – 0,9074; p = 0,0109).

Weibliche Patienten wiesen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das Hazard Ratio betrug 0,53 (95 %-KI: 0,39 – 0,72; p = 0,0000). Für *männliche* Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das Hazard Ratio lag bei 0,80 (95 %-KI: 0,51 – 1,23; p = 0,3088).

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Keine Übelkeit in der akuten Phase“

Geschlecht

Abbildung 4-254: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Keine Übelkeit in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-254). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,0804 (95 %-KI: 0,9963 – 1,1715; p = 0,0613).

Die *weiblichen* Patienten zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,21 (95 %-KI: 1,03 – 1,43; p = 0,0225). Für *männliche* Patienten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Das relative Risiko betrug 1,04 (95 %-KI: 0,95 – 1,14; p = 0,3825).

Begleitende emetogene Chemotherapie

Abbildung 4-255: Meta-Analyse der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ für „Keine Übelkeit in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-255). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 50 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,4548 (95 %-KI: 0,9827 – 2,1538; p = 0,0611).

Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* zeigten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe. Das Odds Ratio betrug 2,70 (95 %-KI: 1,39 – 5,25; p = 0,0034). Für Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das Odds Ratio lag bei 1,16 (95 %-KI: 0,88 – 1,54; p = 0,3008).

Abbildung 4-256: Meta-Analyse der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ für „Keine Übelkeit in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-256). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 50 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,1290 (95 %-KI: 1,0003 – 1,2743; p = 0,0495).

Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* wiesen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das relative Risiko betrug 1,33 (95 %-KI: 1,10 – 1,61; p = 0,0029). Für Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag bei 1,05 (95 %-KI: 0,95 – 1,15; p = 0,3270).

Chemotherapie-naiv

Abbildung 4-257: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Keine Übelkeit in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-257). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,3192 (95 %-KI: 1,0193 – 1,7075; p = 0,0353).

Chemotherapie-naive Patienten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das Odds Ratio betrug 1,23 (95 %-KI: 0,94 – 1,61; p = 0,1390). Für *Chemotherapie-erfahrene* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das Odds Ratio lag bei 2,45 (95 %-KI: 1,10 – 5,47; p = 0,0286).

Abbildung 4-258: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Keine Übelkeit in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-258). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 30 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,0890 (95 %-KI: 0,9993 – 1,1867; p = 0,0518).

Für *Chemotherapie-naive* Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 1,07 (95 %-KI: 0,98 – 1,16; p = 0,1441). *Chemotherapie-erfahrene* Patienten wiesen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das relative Risiko lag bei 1,39 (95 %-KI: 1,02 – 1,88; p = 0,0348).

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Keine Übelkeit in der verzögerten Phase“

Geschlecht

Abbildung 4-259: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Keine Übelkeit in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-259). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 60 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,6580 (95 %-KI: 1,1579 – 2,3741; p = 0,0058).

Für *weibliche* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das Odds Ratio betrug 2,18 (95 %-KI: 1,16 – 4,08; p = 0,0148). Für *männliche* Patienten trat kein statistisch signifikanter Unterschied auf. Das Odds Ratio lag bei 1,34 (95 %-KI: 0,99 – 1,82; p = 0,0571).

Abbildung 4-260: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Keine Übelkeit in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-260). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,2960 (95 %-KI: 1,0561 – 1,5903; p = 0,0130).

Für *weibliche* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,32 (95 %-KI: 1,14 – 1,53; p = 0,0102). *Männliche* Patienten wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. Das relative Risiko lag bei 1,13 (95 %-KI: 0,93 – 1,38; p = 0,0657).

Begleitende emetogene Chemotherapie

Abbildung 4-261: Meta-Analyse der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ für „Keine Übelkeit in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-261). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 30 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,5834 (95 %-KI: 1,2423 – 2,0182; p = 0,0002).

Sowohl Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* als auch Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* wiesen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das Odds Ratio betrug 2,55 (95 %-KI: 1,41 – 4,62; p = 0,0019) bzw. 1,44 (95 %-KI: 1,10 – 1,88; p = 0,0073).

Abbildung 4-262: Meta-Analyse der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ für „Keine Übelkeit in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-262). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,2569 (95 %-KI: 1,1136 – 1,4186; p = 0,0002).

Sowohl Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* als auch Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,57 (95 %-KI: 1,18 – 2,10; p = 0,0022) bzw. 1,20 (95 %-KI: 1,05 – 1,37; p = 0,0076).

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Keine Übelkeit in der gesamten Phase“

Geschlecht

Abbildung 4-263: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Keine Übelkeit in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-263). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 60 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,6256 (95 %-KI: 1,1126 – 2,3751; p = 0,0120).

Für *weibliche* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das Odds Ratio betrug 2,19 (95 %-KI: 1,11 – 4,31; p = 0,0238). Für *männliche* Patienten trat kein statistisch signifikanter Unterschied auf. Das Odds Ratio lag bei 1,29 (95 %-KI: 0,96 – 1,75; p = 0,0959).

Abbildung 4-264: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Keine Übelkeit in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-264). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,3021 (95 %-KI: 1,0399 – 1,6305; p = 0,0214).

Für *weibliche* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,60 (95 %-KI: 1,09 – 2,37; p = 0,0172). *Männliche* Patienten wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. Das relative Risiko lag bei 1,13 (95 %-KI: 0,98 – 1,31; p = 0,1047).

Begleitende emetogene Chemotherapie

Abbildung 4-265: Meta-Analyse der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ für „Keine Übelkeit in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-265). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 30 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,5391 (95 %-KI: 1,2079 – 1,9610; p = 0,0005).

Sowohl Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* als auch Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,99 (95 %-KI: 0,74 – 5,33; p = 0,0090) bzw. 1,66 (95 %-KI: 1,20 – 2,29; p = 0,0081).

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Vollständiger Schutz in der akuten Phase“

Geschlecht

Abbildung 4-266: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Vollständiger Schutz in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-266). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 30 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,5521 (95 %-KI: 1,1074 – 2,1756; p = 0,0107).

Für *weibliche* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das Odds Ratio betrug 2,03 (95 %-KI: 1,31 – 3,14; p = 0,0014). Für *männliche* Patienten trat kein statistisch signifikanter Unterschied auf. Das Odds Ratio lag bei 1,23 (95 %-KI: 0,83 – 1,83; p = 0,3067).

Abbildung 4-267: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Vollständiger Schutz in der akuten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-267). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 60 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,1088 (95 %-KI: 0,9966 – 1,2336; p = 0,0579).

Für *weibliche* Patienten trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das relative Risiko betrug 1,24 (95 %-KI: 1,08 – 1,41; p = 0,0019). *Männliche* Patienten wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. Das relative Risiko lag bei 1,04 (95 %-KI: 0,96 – 1,12; p = 0,3441).

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Vollständiger Schutz in der verzögerten Phase“

Chemotherapie-naiv

Abbildung 4-268: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Vollständiger Schutz in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-268). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 30 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,5812 (95 %-KI: 1,1645 – 2,1470; p = 0,0033).

Sowohl *Chemotherapie-naive* Patienten als auch *Chemotherapie-erfahrene Patienten* zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das Odds Ratio betrug 1,43 (95 %-KI: 1,10 – 1,86; p = 0,0071) bzw. 2,89 (95 %-KI: 1,31 – 6,35; p = 0,0083).

Abbildung 4-269: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Vollständiger Schutz in der verzögerten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-269). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 40$ %). Der Gesamtschätzer betrug 1,2049 (95 %-KI: 1,0495 – 1,3833; p = 0,0081).

Sowohl für *Chemotherapie-naive Patienten* als auch für *Chemotherapie-erfahrene* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,15 (95 %-KI: 1,03 – 1,28; p = 0,0153) bzw. 1,59 (95 %-KI: 1,12 – 2,25; p = 0,0094).

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Vollständiger Schutz in der gesamten Phase“

Chemotherapie-naiv

Abbildung 4-270: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Vollständiger Schutz in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-270). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 50$ %). Der Gesamtschätzer betrug 1,6557 (95 %-KI: 1,1009 – 2,4901; p = 0,0155).

Sowohl für *Chemotherapie-naive* Patienten als auch für *Chemotherapie-erfahrene* Patienten wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe festgestellt. Das Odds Ratio betrug 1,36 (95 %-KI: 1,00 – 1,85; p = 0,0466) bzw. 3,33 (95 %-KI: 1,51 – 7,35; p = 0,0029).

Abbildung 4-271: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Vollständiger Schutz in der gesamten Phase“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-271). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 60$ %). Der Gesamtschätzer betrug 1,2376 (95 %-KI: 1,0309 – 1,4857; p = 0,0222).

Während *Chemotherapie-naive* Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied aufwiesen, trat für *Chemotherapie-erfahrene* Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das relative Risiko betrug 1,13 (95 %-KI: 0,99 – 1,30; p = 0,0632) bzw. 1,73 (95 %-KI: 1,20 – 2,50; p = 0,0035).

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

Geschlecht

Abbildung 4-272: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-272). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,2892 (95 %-KI: 0,9661 – 1,7205; p = 0,0844).

Für *weibliche* Patienten trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das Odds Ratio betrug 1,60 (95 %-KI: 1,04 – 2,48; p = 0,0333). *Männliche* Patienten wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. Das Odds Ratio lag bei 1,09 (95 %-KI: 0,74 – 1,60; p = 0,6745).

Abbildung 4-273: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-273). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 30 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,0599 (95 %-KI: 0,9769 – 1,1500; p = 0,1622).

Für *weibliche* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,18 (95 %-KI: 1,02 – 1,37; p = 0,0298). Für *männliche* Patienten trat kein statistisch signifikanter Unterschied auf. Das relative Risiko lag bei 1,02 (95 %-KI: 0,93 – 1,11; p = 0,6942).

Begleitende emetogene Chemotherapie

Abbildung 4-274: Meta-Analyse der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ für „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-274). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,2784 (95 %-KI: 0,9591 – 1,7039; p = 0,0939).

Sowohl für Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* als auch für Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das Odds Ratio betrug 1,99 (95 %-KI: 0,97 – 4,09; p = 0,0607) bzw. 1,18 (95 %-KI: 0,86 – 1,61; p = 0,3123).

Abbildung 4-275: Meta-Analyse der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ für „Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-275). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,0690 (95 %-KI: 0,9912 – 1,1530; p = 0,0836).

Patienten, die eine *begleitende emetogene Chemotherapie erhalten* haben, zeigten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,19 (95 %-KI: 1,00 – 1,42; p = 0,0491). Für Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das relative Risiko lag bei 1,04 (95 %-KI: 0,96 – 1,13; p = 0,3325).

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1)“

Alter

Abbildung 4-276: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für „Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-276). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 60 %). Der Gesamtschätzer betrug 0,9115 (95 %-KI: 0,5789 – 1,4355; p = 0,6894).

Für alle Subgruppenmerkmale zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das Odds Ratio lag für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *< 45 Jahre* bei 1,75 (95 %-KI: 0,78 – 3,91; p = 0,1725), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *≥ 45 – < 65 Jahre* bei 1,09 (95 %-KI: 0,55 – 2,16; p = 0,8121), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *≥ 65 – < 75 Jahre* bei 0,63 (95 %-KI: 0,33 – 1,19; p = 0,1541) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *≥ 75 Jahre* bei 0,16 (95 %-KI: 0,02 – 1,09; p = 0,0616).

Abbildung 4-277: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für „Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-277). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 60 %). Der Gesamtschätzer betrug 0,9538 (95 %-KI: 0,8113 – 1,1212; p = 0,5663).

Für alle Subgruppenmerkmale zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko lag für Patienten in der Altersgruppe *< 45 Jahre* bei 1,29 (95 %-KI: 0,90 – 1,85; p = 0,1708), für Patienten in der Altersgruppe *≥ 45 – < 65 Jahre* bei 1,03 (95 %-KI: 0,78 – 1,36; p = 0,8313), für Patienten in der Altersgruppe *≥ 65 – < 75 Jahre* bei 0,86 (95 %-KI: 0,72 – 1,04; p = 0,1228) und für Patienten in der Altersgruppe *≥ 75 Jahre* bei 0,62 (95 %-KI: 0,24 – 1,61; p = 0,3273).

Begleitende emetogene Chemotherapie

Abbildung 4-278: Meta-Analyse der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ für „Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-278). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). Der Gesamtschätzer betrug 0,8384 (95 %-KI: 0,5035 – 1,3959; p = 0,4979).

Patienten, die eine *begleitende emetogene Chemotherapie erhalten* haben, zeigten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe. Das Odds Ratio betrug 0,52 (95 %-KI: 0,29 – 0,94; p = 0,0294). Für Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Das Odds Ratio lag bei 1,12 (95 %-KI: 0,62 – 2,02; p = 0,7030).

Abbildung 4-279: Meta-Analyse der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ für „Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-279). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 75 %). Der Gesamtschätzer betrug 0,9361 (95 %-KI: 0,7640 – 1,1469; p = 0,5238).

Während die Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe zeigten, war für die Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Das relative Risiko betrug 0,74 (95 %-KI: 0,56 – 0,98; p = 0,0360) bzw. 1,04 (95 %-KI: 0,84 – 1,30; p = 0,6975).

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1 – 6)“

Geschlecht

Abbildung 4-280: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1 – 6)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-280). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 60 %). Der Gesamtschätzer betrug 1,0141 (95 %-KI: 0,6296 – 1,6334; p = 0,9541).

Sowohl *weibliche* als auch *männliche* Patienten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das Odds Ratio betrug 0,72 (95 %-KI: 0,45 – 1,16; p = 0,1796) bzw. 1,32 (95 %-KI: 0,67 – 2,61; p = 0,4190).

Abbildung 4-281: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für „Unerwünschte Ereignisse (Zyklus 1 – 6)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-281). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 60$ %). Der Gesamtschätzer betrug 1,0003 (95 %-KI: 0,9094 – 1,1002; p = 0,9956).

Sowohl für *weibliche* als auch für *männliche* Patienten war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Das relative Risiko betrug 0,94 (95 %-KI: 0,83 – 1,05; p = 0,2817) bzw. 1,05 (95 %-KI: 0,94 – 1,17; p = 0,3822).

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1)“

Region

Abbildung 4-282: Meta-Analyse der Subgruppe „Region“ für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-282). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 90 %). Der Gesamtschätzer betrug 0,6095 (95 %-KI: 0,3508 – 1,0591; p = 0,0790).

Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* und *EU* zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das Odds Ratio lag bei 0,06 (95 %-KI: 0,01 – 0,26; p = 0,0002) bzw. 0,49 (95 %-KI: 0,28 – 0,84; p = 0,0095). Für Patienten mit dem

Subgruppenmerkmal *NA* und *ASA* ist kein statistisch signifikanter Unterschied aufgetreten. Das Odds Ratio lag bei 1,11 (95 %-KI: 0,59 – 2,09; p = 0,7539) bzw. 1,04 (95 %-KI: 0,52 – 2,10; p = 0,9026).

Abbildung 4-283: Meta-Analyse der Subgruppe „Region“ für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-283). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 90 %). Der Gesamtschätzer betrug 0,6035 (95 %-KI: 0,4449 – 1,0808; p = 0,1059).

Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* und *EU* zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 0,09 (95 %-KI: 0,02 – 0,37; p = 0,0008) bzw. 0,53 (95 %-KI: 0,32 – 0,86; p = 0,0101). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* und *ASA* ist kein statistisch signifikanter Unterschied aufgetreten.

Das relative Risiko lag bei 1,07 (95 %-KI: 0,70 – 1,65; p = 0,7539) bzw. 1,04 (95 %-KI: 0,58 – 1,86; p = 0,9026).

Rasse

Abbildung 4-284: Meta-Analyse der Subgruppe „Rasse“ für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-284). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 50 %). Der Gesamtschätzer betrug 0,6325 (95 %-KI: 0,3886 – 1,0294; p = 0,0653).

Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *kaukasisch* und *andere* zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das Odds Ratio lag bei 0,62 (95 %-KI: 0,42 – 0,92; p = 0,0185) bzw. 0,08 (95 %-KI: 0,02 – 0,35; p = 0,001). Für Patienten mit

dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* und *asiatisch/pazifische Insulaner* ist kein statistisch signifikanter Unterschied aufgetreten. Das Odds Ratio lag bei 2,00 (95 %-KI: 0,15 – 26,73; p = 0,6003) bzw. 0,08 (95 %-KI: 0,02 – 0,35; p = 0,001).

Abbildung 4-285: Meta-Analyse der Subgruppe „Rasse“ für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-285). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 30 %). Der Gesamtschätzer betrug 0,7175 (95 %-KI: 0,4905 – 1,0443; p = 0,0827).

Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *kaukasisch* und *andere* zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 0,67 (95 %-KI: 0,48 – 0,94; p = 0,0191) bzw. 0,12 (95 %-KI: 0,03 – 0,47; p = 0,0026). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *schwarz/afro-amerikanisch* und *asiatisch/pazifische*

Insulaner ist kein statistisch signifikanter Unterschied aufgetreten. Das relative Risiko lag bei 1,50 (95 %-KI: 0,34 – 6,70; p = 0,5955) bzw. 1,06 (95 %-KI: 0,59 – 1,89; p = 0,8557).

Begleitende emetogene Chemotherapie

Abbildung 4-286: Meta-Analyse der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-286). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 50 %). Der Gesamtschätzer betrug 0,6488 (95 %-KI: 0,3959 – 1,0633; p = 0,0861).

Für Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 2,19 (95 %-KI: 0,64 – 7,54; p = 0,2138). Für Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapi*e ist ein

statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe aufgetreten. Das relative Risiko betrug 0,53 (95 %-KI: 0,37 – 0,75; p = 0,0003).

Abbildung 4-287: Meta-Analyse der Subgruppe „Begleitende emetogene Chemotherapie“ für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-287). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 30 %). Der Gesamtschätzer betrug 0,6771 (95 %-KI: 0,4641 – 0,9877; p = 0,0430).

Für Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko betrug 2,09 (95 %-KI: 0,65 – 6,70; p = 0,2161). Für Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapi*e ist ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe aufgetreten. Das relative Risiko betrug 0,60 (95 %-KI: 0,45 – 0,79; p = 0,0003).

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1 – 6)“

Region

Abbildung 4-288: Meta-Analyse der Subgruppe „Region“ für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1 – 6)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-288). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 50 %). Der Gesamtschätzer betrug 0,7985 (95 %-KI: 0,5335 – 1,1952; p = 0,2743).

Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das Odds Ratio lag bei 0,19 (95 %-KI: 0,07 – 0,51; p = 0,0010). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA*, *EU* und *ASA* ist kein statistisch

signifikanter Unterschied aufgetreten. Das Odds Ratio lag bei 1,16 (95 %-KI: 0,64 – 2,10; p = 0,6298), 0,71 (95 %-KI: 0,49 – 1,05; p = 0,0877) bzw. 1,40 (95 %-KI: 0,74 – 2,66; p = 0,3047).

Abbildung 4-289: Meta-Analyse der Subgruppe „Region“ für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1 – 6)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-288). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 50 %). Der Gesamtschätzer betrug 0,8778 (95 %-KI: 0,6717 – 1,1471; p = 0,3398).

Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 0,27 (95 %-KI: 0,12 – 0,62; p = 0,0020). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA*, *EU* und *ASA* ist kein statistisch signifikanter Unterschied aufgetreten. Das relative Risiko lag bei 1,07 (95 %-KI: 0,81 – 1,42;

p = 0,6296), 0,78 (95 %-KI: 0,59 – 1,04; p = 0,6296) bzw. 1,31 (95 %-KI: 0,78 – 2,18; p = 0,3066).

Rasse

Abbildung 4-290: Meta-Analyse der Subgruppe „Rasse“ für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1 – 6)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-290). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 50 %). Der Gesamtschätzer betrug 0,7984 (95 %-KI: 0,5248 – 1,2146; p = 0,2929).

Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *andere* zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das Odds Ratio lag bei 0,16 (95 %-KI: 0,05 – 0,52; p = 0,0022). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *kaukasisch, schwarz/afro-*

amerikanisch und *asiatisch/pazifische Insulaner* ist kein statistisch signifikanter Unterschied aufgetreten. Das Odds Ratio lag bei 0,78 (95 %-KI: 0,57 – 1,07; p = 0,1242), 2,00 (95 %-KI: 0,15 – 26,73; p = 0,6003) bzw. 1,43 (95 %-KI: 0,75 – 2,72; p = 0,2743).

Abbildung 4-291: Meta-Analyse der Subgruppe „Rasse“ für „Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 (Zyklus 1 – 6)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-291). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 50 %). Der Gesamtschätzer betrug 0,8740 (95 %-KI: 0,6581 – 1,1607; p = 0,3522).

Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *andere* zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 0,23 (95 %-KI: 0,08 – 0,63; p = 0,0044). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *kaukasisch*, *schwarz/afro-amerikanisch* und *asiatisch/pazifische Insulaner* ist kein statistisch signifikanter Unterschied

aufgetreten. Das relative Risiko lag bei 0,85 (95 %-KI: 0,69 – 1,05; p = 0,1250), 1,50 (95 %-KI: 0,34 – 6,70; p = 0,5955) bzw. 1,33 (95 %-KI: 0,80 – 2,22; p = 0,2763).

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1)“

Chemotherapie-naiv

Abbildung 4-292: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer OR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-292). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 30$ %). Der Gesamtschätzer betrug 0,7021 (95 %-KI: 0,3517 – 1,4016; p = 0,3160).

Sowohl *Chemotherapie-naive* als auch *Chemotherapie-erfahrene* Patienten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das Odds Ratio betrug 0,82 (95 %-KI: 0,38 – 1,78; p = 0,6123) bzw. 0,17 (95 %-KI: 0,02 – 1,50; p = 0,1119).

Abbildung 4-293: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-293). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 30$ %). Der Gesamtschätzer betrug 0,7213 (95 %-KI: 0,3778 – 1,3770; p = 0,3220).

Sowohl für *Chemotherapie-naive* als auch für *Chemotherapie-erfahrene* Patienten war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Das relative Risiko betrug 0,83 (95 %-KI: 0,39 – 1,73; p = 0,6129) bzw. 0,19 (95 %-KI: 0,02 – 1,54; p = 0,1197).

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1 – 6)“

Region

Abbildung 4-294: Meta-Analyse der Subgruppe „Region“ für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1 – 6)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-294). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 50 %). Der Gesamtschätzer betrug 0,9172 (95 %-KI: 0,5264 – 1,5981; p = 0,7604).

Für alle Subgruppenmerkmale zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das Odds Ratio lag für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* bei 0,33 (95 %-KI: 0,08 – 1,28; p = 0,1077), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* bei 0,46 (95 %-KI: 0,17 – 1,25; p = 0,1283), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *EU* bei 1,02 (95 %-KI: 0,46 – 2,30; p = 0,9554) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *ASA* bei 2,49 (95 %-KI: 0,92 – 6,78; p = 0,0738).

Abbildung 4-295: Meta-Analyse der Subgruppe „Region“ für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1 – 6)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-295). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 < 50 %). Der Gesamtschätzer betrug 0,9299 (95 %-KI: 0,5729 – 1,5095; p = 0,7688).

Für alle Subgruppenmerkmale war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Das relative Risiko lag für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* bei 0,36 (95 %-KI: 0,10 – 1,27; p = 0,1135), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* bei 0,52 (95 %-KI: 0,23 – 1,21; p = 0,1294), für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *EU* bei 1,02 (95 %-KI: 0,50 – 2,09; p = 0,9538) und für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *ASA* bei 2,29 (95 %-KI: 0,91 – 5,73; p = 0,0773).

Chemotherapie-naiv

Abbildung 4-296: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1 – 6)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: OR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-296). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 50$ %). Der Gesamtschätzer betrug 0,8757 (95 %-KI: 0,4858 – 1,5784; p = 0,6587).

Chemotherapie-naive Patienten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das Odds Ratio betrug 1,07 (95 %-KI: 0,72 – 1,58; p = 0,7360). Für *Chemotherapie-erfahrene* Patienten trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das Odds Ratio lag bei 0,16 (95 %-KI: 0,03 – 0,93; p = 0,0417).

Abbildung 4-297: Meta-Analyse der Subgruppe „Chemotherapie-naiv“ für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Zyklus 1 – 6)“ aus RCT TS-P04832 und TS-P04833; Aktiv-Kontrolle + Rolapitant versus Aktiv-Kontrolle + Placebo, Effektschätzer: RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-297). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 50$ %). Der Gesamtschätzer betrug 0,9110 (95 %-KI: 0,5506 – 1,5074; p = 0,7169).

Für *Chemotherapie-naive* Patienten waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Das relative Risiko betrug 1,06 (95 %-KI: 0,75 – 1,49; p = 0,7333). Für *Chemotherapie-erfahrene* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 0,19 (95 %-KI: 0,03 – 1,00; p = 0,0498).

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 4.3.1.3 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 drei randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase-III-Studien TS-P04832, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population). Untersucht wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Rolapitant bei der Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen im Rahmen hoch emetogener Chemotherapie zur Krebsbehandlung bei Erwachsenen.

Es wurden Daten zu den vier Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erfasst. In der folgenden Tabelle 4-73 werden die Ergebnisse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte von Rolapitant abgebildet.

Tabelle 4-73: Zusammenfassung der Ergebnisse

Dimension **Population**	**Endpunkt**	**Zeitpunkt**	**Ereignisanteil** **Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%)** **p-Wert** **Effektschätzer [95 %-KI]**
Mortalität			
TS-P04832	Mortalität	Zyklus 1	3 (1,1) vs. 7 (2,7) p = 0,339 OR 0,4 [0,1; 1,6] RR 0,4 [0,1; 1,6] ARR -1,5 [-3,9; 0,8]
		Zyklus 1 – 6	8 (3,0) vs. 13 (4,9)

Dimension **Population**	**Endpunkt**	**Zeitpunkt**	**Ereignisanteil** **Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%)** **p-Wert** **Effektschätzer [95 %-KI]**
			p = 0,374 OR 0,6 [0,2; 1,5] RR 0,6 [0,3; 1,5] ARR -1,9 [-5,2; 1,4]
TS-P04833	Mortalität	Zyklus 1	6 (2,2) vs. 4 (1,5) p = 0,544 OR 1,5 [0,4; 5,5] RR 1,5 [0,4; 5,3] ARR 0,7 [-1,5; 3,0]
		Zyklus 1 – 6	12 (4,4) vs. 8 (2,9) p = 0,373 OR 1,5 [0,6; 3,8] RR 1,5 [0,6; 3,6] ARR 1,5 [-1,7; 4,6]
Meta-Analyse	Mortalität	Zyklus 1	p = 0,7577 OR 0,8204 [0,2333; 2,8848] p = 0,7584 RR 0,8238 [0,2397; 2,8320]
		Zyklus 1 – 6	p = 0,9287 OR 0,9591 [0,3842; 2,3943] p = 0,9289 RR 0,9607 [0,3984; 2,3169]
TS-P04834 (AC-Population)	Mortalität	Zyklus 1	3 (0,9) vs. 0 p = 0,115 OR n. b. RR n. b. ARR n. b.
		Zyklus 1 – 6	3 (0,9) vs. 0 p = 0,115 OR n. b. RR n. b. ARR 0,9 [-0,1; 1,8]

Dimension **Population**	**Endpunkt**	**Zeitpunkt**	**Ereignisanteil** **Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%)** **p-Wert** **Effektschätzer [95 %-KI]**
Morbidität			
TS-P04832	Rate des vollständigen Ansprechens	Akute Phase	221 (83,7) vs. 262 (73,7) p = 0,005 OR 1,8 [1,2; 2,8] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 10,0 [3,1; 17,0]
		Verzögerte Phase	192 (72,7) vs. 153 (58,4) p < 0,001 OR 1,9 [1,3; 2,7] RR 1,2 [1,1; 1,4] ARR 14,3 [6,3; 22,4]
		Gesamte Phase	185 (70,1) vs. 148 (56,5) p = 0,001 OR 1,8 [1,3; 2,6] RR 1,2 [1,1; 1,4] ARR 13,6 [5,4; 21,7]
TS-P04833	Rate des vollständigen Ansprechens	Akute Phase	226 (83,4) vs. 217 (79,5) p = 0,233 OR 1,3 [0,8; 2,0] RR 1,0 [1,0; 1,1] ARR 3,9 [-2,6; 10,4]
		Verzögerte Phase	190 (70,1) vs. 169 (61,9) p = 0,043 OR 1,4 [1,0; 2,1] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 8,2 [0,3; 16,1]
		Gesamte Phase	183 (67,5) vs. 165 (60,4) p = 0,084 OR 1,4 [1,0; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 7,1 [-1,0; 15,1]
Meta-Analyse	Rate des vollständigen Ansprechens	Akute Phase	p = 0,0124 OR 1,5469 [1,0988; 2,1777] p = 0,0328 RR 1,0891 [1,0070; 1,1778]
		Verzögerte Phase	p = 0,0003 OR 1,6510 [1,2615; 2,1608]

Dimension **Population**	**Endpunkt**	**Zeitpunkt**	**Ereignisanteil** **Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%)** **p-Wert** **Effektschätzer [95 %-KI]**
			p = 0,0003 RR 1,1857 [1,0804; 1,3013]
		Gesamte Phase	p = 0,0015 OR 1,5629 [1,1861; 2,0594] p = 0,0020 RR 1,1751 [1,0606; 1,3020]
TS-P04834 (AC-Population)	Rate des vollständigen Ansprechens	Akute Phase	264 (76,7) vs. 276 (76,9) p = 0,966 OR 1,0 [0,7; 1,4] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR -0,1 [-6,4; 6,1]
		Verzögerte Phase	230 (66,9) vs. 214 (59,6) p = 0,047 OR 1,4 [1,0; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 7,3 [1,0; 14,4]
		Gesamte Phase	216 (62,8) vs. 197 (54,9) p = 0,033 OR 1,4 [1,0; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 7,9 [0,7; 15,2]
TS-P04832	Kein Erbrechen	Akute Phase	228 (86,4) vs. 199 (76,0) p = 0,002 OR 2,0 [1,3; 3,2] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 10,4 [3,8; 17,0]
		Verzögerte Phase	206 (78,0) vs. 162 (61,8) p < 0,001 OR 2,2 [1,5; 3,2] RR 1,3 [1,1; 1,4] ARR 16,2 [8,5; 23,9]
		Gesamte Phase	199 (75,4) vs. 155 (59,2) p < 0,001 OR 2,1 [1,5; 3,1] RR 1,3 [1,1; 1,4] ARR 16,2 [8,3; 24,1]

Dimension **Population**	**Endpunkt**	**Zeitpunkt**	**Ereignisanteil** **Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%)** **p-Wert** **Effektschätzer [95 %-KI]**
TS-P04833	Kein Erbrechen	Akute Phase	232 (85,6) vs. 223 (81,7) p = 0,208 OR 1,3 [0,8; 2,1] RR 1,0 [1,0; 1,1] ARR 3,9 [-2,3; 10,1]
		Verzögerte Phase	198 (73,1) vs. 178 (65,2) p = 0,046 OR 1,4 [1,0; 2,1] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 7,9 [0,1; 15,6]
		Gesamte Phase	192 (70,8) vs. 175 (64,1) p = 0,091 OR 1,4 [1,0; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 6,7 [-1,1; 14,6]
Meta-Analyse	Kein Erbrechen	Akute Phase	p = 0,0155 OR 1,6381 [1,0986; 2,4424] p = 0,0363 RR 1,0892 [1,0054; 1,1800]
		Verzögerte Phase	p = 0,0057 OR 1,7743 [1,1814; 2,6648] p = 0,0036 RR 1,1886 [1,0580; 1,3354]
		Gesamte Phase	p = 0,0169 OR 1,6913 [1,0989; 2,6033] p = 0,0168 RR 1,1854 [1,0312; 1,3627]
TS-P04834 (AC-Population)	Kein Erbrechen	Akute Phase	286 (83,1) vs. 287 (79,9) p = 0,276 OR 1,2 [0,8; 1,8] RR 1,0 [1,0; 1,1] ARR 3,2 [-2,5; 8,9]
		Verzögerte Phase	262 (76,2) vs. 240 (66,9) p = 0,006 OR 1,6 [1,1; 2,2] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 9,3 [2,7; 15,9]

Dimension **Population**	**Endpunkt**	**Zeitpunkt**	**Ereignisanteil** **Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%)** **p-Wert** **Effektschätzer [95 %-KI]**
		Gesamte Phase	251 (73,0) vs. 216 (60,2) p < 0,001 OR 1,8 [1,3; 2,5] RR 1,2 [1,1; 1,3] ARR 12,8 [5,9; 19,7]
TS-P04832	Keine bedeutende Übelkeit	Akute Phase	228 (86,4) vs. 208 (79,4) p = 0,035 OR 1,7 [1,0; 2,6] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 7,0 [0,6; 13,4]
		Verzögerte Phase	194 (73,5) vs. 170 (64,9) p = 0,034 OR 1,5 [1,0; 2,2] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 8,6 [0,7; 16,5]
		Gesamte Phase	189 (71,6) vs. 165 (63,0) p = 0,037 OR 1,5 [1,0; 2,1] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 8,6 [0,6; 16,6]
TS-P04833	Keine bedeutende Übelkeit	Akute Phase	244 (90,0) vs. 234 (85,7) p = 0,119 OR 1,5 [0,9; 2,6] RR 1,1 [1,0; 1,1] ARR 4,3 [-1,1; 9,8]
		Verzögerte Phase	202 (74,5) vs. 188 (68,9) p = 0,137 OR 1,3 [0,9; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 5,7 [-1,9; 13,2]
		Gesamte Phase	197 (72,7) vs. 185 (67,8) p = 0,203 OR 1,3 [0,9; 1,8] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 4,9 [-2,7; 12,6]

Dimension **Population**	**Endpunkt**	**Zeitpunkt**	**Ereignisanteil** **Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%)** **p-Wert** **Effektschätzer [95 %-KI]**
Meta-Analyse	Keine bedeutende Übelkeit	Akute Phase	p = 0,0093 OR 1,5822 [1,1195; 2,2362] p = 0,0116 RR 1,0649 [1,0141; 1,1182]
		Verzögerte Phase	p = 0,0109 OR 1,4094 [1,0821; 1,8357] p = 0,0118 RR 1,1051 [1,0224; 1,1946]
		Gesamte Phase	p = 0,0175 OR 1,3702 [1,0566; 1,7770] p = 0,0193 RR 1,1014 [1,0158; 1,1943]
TS-P04834 (AC-Population)	Keine bedeutende Übelkeit	Akute Phase	261 (75,9) vs. 286 (79,7) p = 0,227 OR 0,8 [0,6; 1,1] RR 1,0 [0,9; 1,0] ARR -3,8 [-9,9; 2,4]
		Verzögerte Phase	229 (66,6) vs. 237 (66,0) p = 0,877 OR 1,0 [0,7; 1,4] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR 0,6 [-6,4; 7,5]
		Gesamte Phase	219 (63,7) vs. 224 (62,4) p = 0,728 OR 1,1 [0,8; 1,4] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR 1,3 [-5,9; 8,4]
TS-P04832	Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	Gesamte Phase	71 (26,9) vs. 100 (38,2) p = 0,003 HR 0,631 [0,466; 0,856]
TS-P04833	Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	Gesamte Phase	73 (26,9) vs. 100 (36,6) p = 0,017 HR 0,695 [0,514; 0,940]

Dimension **Population**	**Endpunkt**	**Zeitpunkt**	**Ereignisanteil** **Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%)** **p-Wert** **Effektschätzer [95 %-KI]**
Meta-Analyse	Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	Gesamte Phase	p = 0,0002 HR 0,6624 [0,5346; 0,8208]
TS-P04834 (AC-Population)	Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	Gesamte Phase	119 (34,6) vs. 157 (43,7) p = 0,032 HR 0,771 [0,608; 0,979]
TS-P04832	Keine Übelkeit	Akute Phase	180 (68,2) vs. 159 (60,7) p = 0,076 OR 1,4 [1,0; 2,0] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 7,5 [-0,7; 15,7]
		Verzögerte Phase	140 (53,0) vs. 109 (41,6) p = 0,009 OR 1,6 [1,1; 2,2] RR 1,3 [1,1; 1,5] ARR 11,4 [2,9; 19,9]
		Gesamte Phase	131 (49,6) vs. 103 (39,3) p = 0,018 OR 1,5 [1,1; 2,2] RR 1,3 [1,0; 1,5] ARR 10,3 [1,9; 18,8]
TS-P04833	Keine Übelkeit	Akute Phase	197 (72,7) vs. 185 (67,8) p = 0,200 OR 1,3 [0,9; 1,8] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 4,9 [-2,7; 12,6]
		Verzögerte Phase	158 (58,3) vs. 128 (46,9) p = 0,007 OR 1,6 [1,1; 2,2] RR 1,2 [1,1; 1,5] ARR 11,4 [3,1; 19,8]
		Gesamte Phase	149 (55,0) vs. 120 (44,0) p = 0,009 OR 1,6 [1,1; 2,2] RR 1,3 [1,1; 1,5]

Dimension **Population**	**Endpunkt**	**Zeitpunkt**	**Ereignisanteil** **Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%)** **p-Wert** **Effektschätzer [95 %-KI]**
			ARR 11,0 [2,7; 19,4]
Meta-Analyse	Keine Übelkeit	Akute Phase	p = 0,0307 OR 1,3275 [1,0267; 1,7165] p = 0,0342 RR 1,0940 [1,0067; 1,1889]
		Verzögerte Phase	p = 0,0002 OR 1,5844 [1,2443; 2,0174] p = 0,0002 RR 1,2570 [1,1137; 1,4188]
		Gesamte Phase	p = 0,0005 OR 1,5391 [1,2085; 1,9602] p = 0,0005 RR 1,2558 [1,1044; 1,4280]
TS-P04834 (AC-Population)	Keine Übelkeit	Akute Phase	189 (54,9) vs. 213 (59,3) p = 0,240 OR 0,8 [0,6; 1,1] RR 0,9 [0,8; 1,1] ARR -4,4 [-12; 2,9]
		Verzögerte Phase	131 (38,1) vs. 143 (39,8) p = 0,634 OR 0,9 [0,7; 1,3] RR 1,0 [0,8; 1,2] ARR -1,8 [-9,0; 5,5]
		Gesamte Phase	120 (34,9) vs. 130 (36,2) p = 0,713 OR 0,9 [0,7; 1,3] RR 1,0 [0,8; 1,2] ARR -1,3 [-8,4; 5,7]
TS-P04832	Vollständiger Schutz	Akute Phase	212 (80,3) vs. 181 (69,1) p = 0,003 OR 1,8 [1,2; 2,8] RR 1,2 [1,1; 1,3] ARR 11,2 [3,8; 18,6]
		Verzögerte Phase	173 (65,5) vs. 137 (52,3) p = 0,002 OR 1,7 [1,2; 2,5] RR 1,3 [1,1; 1,4]

Dimension **Population**	**Endpunkt**	**Zeitpunkt**	**Ereignisanteil** **Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%)** **p-Wert** **Effektschätzer [95 %-KI]**
			ARR 13,2 [4,9; 21,6]
		Gesamte Phase	169 (64,0) vs. 132 (50,4) p = 0,002 OR 1,8 [1,2; 2,5] RR 1,3 [1,1; 1,5] ARR 13,6 [5,3; 22,0]
TS-P04833	Vollständiger Schutz	Akute Phase	221 (81,5) vs. 212 (77,7) p = 0,250 OR 1,3 [0,8; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,1] ARR 3,9 [-2,9; 10,7]
		Verzögerte Phase	177 (65,3) vs. 158 (57,9) p = 0,073 OR 1,4 [1,0; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 7,4 [-0,7; 15,6]
		Gesamte Phase	170 (62,7) vs. 155 (56,8) p = 0,154 OR 1,3 [0,9; 1,8] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 6,0 [-2,3; 14,2]
Meta-Analyse	Vollständiger Schutz	Akute Phase	p = 0,0181 OR 1,5313 [1,0754; 2,1807] p = 0,0596 RR 1,1008 [0,9961; 1,2165]
		Verzögerte Phase	p = 0,0006 OR 1,5397 [1,2031; 1,9705] p = 0,0012 RR 1,1844 [1,0691; 1,3133]
		Gesamte Phase	p = 0,0100 OR 1,4959 [1,1010; 2,0325] p = 0,0173 RR 1,1810 [1,0299; 1,3543]

Dimension **Population**	**Endpunkt**	**Zeitpunkt**	**Ereignisanteil** **Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%)** **p-Wert** **Effektschätzer [95 %-KI]**
TS-P04834 (AC-Population)	Vollständiger Schutz	Akute Phase	235 (68,3) vs. 256 (71,3) p = 0,387 OR 0,9 [0,6; 1,2] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR -3,0 [-9,8; 3,8]
		Verzögerte Phase	196 (57,0) vs. 196 (54,6) p = 0,526 OR 1,1 [0,8; 1,5] RR 1,0 [0,9; 1,2] ARR 2,4 [-5,0; 9,7]
		Gesamte Phase	186 (54,1) vs. 181 (50,4) p = 0,333 OR 1,2 [0,9; 1,6] RR 1,1 [0,9; 1,2] ARR 3,7 [-3,7; 11,0]
Lebensqualität			
TS-P04832	Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen	Gesamte Phase	177 (72,8) vs. 156 (67,8) p = 0,231 OR 1,3 [0,9; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 5,0 [-3,2; 13,2]
TS-P04833	Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen	Gesamte Phase	194 (78,2) vs. 183 (73,5) p = 0,206 OR 1,3 [0,9; 2,0] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 4,7 [-2,8; 12,2]
Meta-Analyse	Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen	Gesamte Phase	p = 0,0867 OR 1,2834 [0,9646; 1,7074] p = 0,0877 RR 1,0683 [0,9903; 1,1526]
TS-P04834 (AC-Population)	Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen	Gesamte Phase	198 (63,1) vs. 195 (59,6) p = 0,374 OR 1,2 [0,8; 1,6] RR 1,1 [0,9; 1,2] ARR 3,4 [-4,1; 11,0]

Dimension **Population**	**Endpunkt**	**Zeitpunkt**	**Ereignisanteil** **Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%)** **p-Wert** **Effektschätzer [95 %-KI]**
Sicherheit			
TS-P04832	Unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	151 (57,4) vs. 167 (63,5) p = 0,181 OR 0,8 [0,5; 1,1] RR 0,9 [0,8; 1,0] ARR -6,1 [-14,4; 2,3]
		Zyklus 1 – 6	195 (74,1) vs. 207 (78,7) p = 0,258 OR 0,8 [0,5; 1,2] RR 0,9 [0,9; 1,0] ARR -4,6 [-11,8; 2,7]
TS-P04833	Unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	178 (65,4) vs. 165 (60,2) p = 0,216 OR 1,3 [0,9; 1,8] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 5,2 [-2,9; 13,3]
		Zyklus 1 – 6	233 (85,7) vs. 220 (80,3) p = 0,111 OR 1,5 [0,9; 2,3] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 5,4 [-0,9; 11,7]
Meta-Analyse	Unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	p = 0,9500 OR 0,9851 [0,6162; 1,5749] p = 0,9393 RR 0,9930 [0,8292; 1,1892]
		Zyklus 1 – 6	p = 0,8597 OR 1,0579 [0,5669; 1,9739] p = 0,9265 RR 1,0058 [0,8891; 1,1379]
TS-P04834 (AC-Population)	Unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	226 (65,3) vs. 245 (67,3) p = 0,579 OR 0,9 [0,7; 1,2] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR -2,0 [-8,9; 5,0]
		Zyklus 1 – 6	289 (83,5) vs. 296 (81,3) p = 0,490 OR 1,2 [0,8; 1,7]

Dimension **Population**	**Endpunkt**	**Zeitpunkt**	**Ereignisanteil** **Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%)** **p-Wert** **Effektschätzer [95 %-KI]**
			RR 1,0 [1,0; 1,1] ARR 2,2 [-3,4; 7,8]
TS-P04832	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	14 (5,3) vs. 29 (11,0) p = 0,025 OR 0,5 [0,2; 0,9] RR 0,5 [0,3; 0,9] ARR -5,7 [-10,4; -1,0]
		Zyklus 1 – 6	37 (14,1) vs. 54 (20,5) p = 0,065 OR 0,6 [0,4; 1,0] RR 0,7 [0,5; 1,0] ARR -6,5 [-12,9; -0,0]
TS-P04833	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	34 (12,5) vs. 39 (14,2) p = 0,615 OR 0,9 [0,5; 1,4] RR 0,9 [0,6; 1,3] ARR -1,7 [-7,4; 4,0]
		Zyklus 1 – 6	80 (29,4) vs. 65 (23,7) p = 0,146 OR 1,3 [0,9; 2,0] RR 1,2 [0,9; 1,6] ARR 5,7 [-1,7; 13,1]
Meta-Analyse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	p = 0,1756 OR 0,6501 [0,3487; 1,2123] p = 0,1923 RR 0,6791 [0,3796; 1,2151]
		Zyklus 1 – 6	p = 0,8503 OR 0,9318 [0,4475; 1,9402] p = 0,8215 RR 0,9352 [0,5227; 1,6733]
TS-P04834 (AC-Population)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	16 (4,6) vs. 17 (4,7) p = 1,000 OR 1,0 [0,5; 2,0] RR 1,0 [0,5; 1,9] ARR -0,0 [-3,1; 3,1]
		Zyklus 1 – 6	40 (11,6) vs. 38 (10,4) p = 0,719

Dimension **Population**	**Endpunkt**	**Zeitpunkt**	**Ereignisanteil** **Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%)** **p-Wert** **Effektschätzer [95 %-KI]**
			OR 1,1 [0,7; 1,8] RR 1,1 [0,7; 1,7] ARR 1,1 [-3,5; 5,7]
TS-P04832	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Zyklus 1	8 (3,0) vs. 16 (6,1) p = 0,142 OR 0,5 [0,2; 1,2] RR 0,5 [0,2; 1,1] ARR -3,0 [-6,6; 0,5]
		Zyklus 1 – 6	26 (9,9) vs. 31 (11,8) p = 0,575 OR 0,8 [0,5; 1,4] RR 0,8 [0,5; 1,4] ARR -1,9 [-7,2; 3,4]
TS-P04833	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Zyklus 1	12 (4,4) vs. 13 (4,7) p = 1,000 OR 0,9 [0,4; 2,1] RR 0,9 [0,4; 2,0] ARR -0,3 [-3,8; 3,2]
		Zyklus 1 – 6	35 (12,9) vs. 34 (12,4) p = 0,898 OR 1,0 [0,6; 1,7] RR 1,0 [0,7; 1,6] ARR 0,5 [-5,1; 6,0]
Meta-Analyse	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Zyklus 1	p = 0,2414 OR 0,6843 [0,3627; 1,2908] p = 0,2433 RR 0,6968 [0,3798; 1,2784]
		Zyklus 1 – 6	p = 0,7234 OR 0,9349 [0,6442; 1,3569] p = 0,7286 RR 0,9435 [0,6793; 1,3105]
TS-P04834 (AC-Population)	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Zyklus 1	2 (0,6) vs. 4 (1,1) p = 0,687 OR 0,5 [0,1; 2,9] RR 0,5 [0,1; 2,9] ARR -0,5 [-1,9; 0,8]
		Zyklus 1 – 6	11 (3,2) vs. 12 (3,3)

Dimension **Population**	**Endpunkt**	**Zeitpunkt**	**Ereignisanteil** **Aktiv-Kontrolle + Rolapitant vs. Aktiv-Kontrolle + Placebo, n (%)** **p-Wert** **Effektschätzer [95 %-KI]**
			p = 1,000 OR 1,0 [0,4; 2,2] RR 1,0 [0,4; 2,2] ARR -0,1 [-2,7; 2,5]
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid; n. b. = nicht berechenbar; HR = Hazard Ratio; FLIE = Functional Living Index – Emesis			

Zusammenfassung der Ergebnisse für die Dimension „Mortalität“

Weder in der Studie TS-P04834 (AC-Population) noch in der Meta-Analyse gab es über alle Zyklen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auf Subgruppenebene gab es keinen Hinweis oder Beleg für eine Effektmodifikation.

Zusammenfassung der Ergebnisse für die Dimension „Morbidität“

Rate des vollständigen Ansprechens

Meta-Analyse

Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe in der akuten Phase eine um 9 % (RR = 1,0891; 95 %-KI: 1,0070 – 1,1778; p = 0,0328), in der verzögerten Phase eine um 19 % (RR = 1,8571; 95 %-KI: 1,0804 – 1,3013; p = 0,0003) und in der gesamten Phase eine um 18 % (RR = 1,1751; 95 %-KI: 1,0606 – 1,3020; p = 0,0020) höhere Wahrscheinlichkeit, das vollständige Ansprechen zu erreichen.

Auf Subgruppenebene zeigte sich für *weibliche* Patienten in der akuten Phase (OR = 2,07; 95 %-KI: 1,31 – 3,27; p = 0,0018 bzw. RR = 1,21; 95 %-KI: 1,07 – 1,36; p = 0,0020), der verzögerten Phase (OR = 1,25; 95 %-KI: 1,49 – 3,42; p = 0,0001 bzw. RR = 1,36; 95 %-KI: 1,16 – 1,60; p = 0,0002) sowie der gesamten Phase (OR = 2,17; 95 %-KI: 1,44 – 3,27; p = 0,0002 bzw. RR = 1,37; 95 %-KI: 1,16 – 1,62; p = 0,0003) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Sowohl *Chemotherapie-naive* als auch *Chemotherapie-erfahrene* Patienten zeigten in der verzögerten Phase statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe. Das Odds Ratio betrug 1,54 (95 %-KI: 1,18 – 2,02; p = 0,0016) bzw. 2,93 (95 %-KI: 1,29 – 6,65; p = 0,0102) während der relative Risiko bei 1,16 (95 %-KI: 1,06 – 1,27; p = 0,0018) bzw. 1,49 (95 %-KI: 1,11 – 2,02; p = 0,0091) lag. Auch für die gesamte Phase wurden für *Chemotherapie-naive* und *Chemotherapie-erfahrene* Patienten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe beobachtet. Das Odds Ratio betrug 1,44 (95 %-KI: 1,11 – 1,88; p = 0,0066) bzw. 3,02 (95 %-KI: 1,35 – 6,76;

p = 0,0071) während der relative Risiko bei 1,14 (95 %-KI: 1,04 – 1,25; p = 0,0071) bzw. 1,56 (95 %-KI: 1,13 – 2,16; p = 0,0072) lag.

TS-P04834 (AC-Population)

In der akuten Phase der Studie TS-P04834 (AC-Population) war kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen (RR = 1,0; 95 %-KI: 0,9 – 1,1; p = 0,966). In der verzögerten (RR = 1,1; 95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,047) und der gesamten Phase (RR = 1,1; 95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,033) trat ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Verum-Gruppe auf.

Auf Subgruppenebene zeigten *weibliche* Patienten sowohl in der verzögerten als auch in der gesamten Phase einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,1 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,044) bzw. 1,2 (95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,027).

Kein Erbrechen

Meta-Analyse

Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe in der akuten Phase eine um 9 % (RR = 1,0892; 95 %-KI: 1,0054 – 1,1800; p = 0,0363), in der verzögerten Phase eine um 19 % (RR = 1,1886; 95 %-KI: 1,0580 – 1,3354; p = 0,0036) und in der gesamten Phase eine um 19 % (RR = 1,1854; 95 %-KI: 1,0312 – 1,3627; p = 0,0168) niedrigere Wahrscheinlichkeit zu erbrechen.

Auf Subgruppenebene zeigten *Frauen* in der akuten (OR = 2,26; 95 %-KI: 1,40 – 3,65; p = 0,0009 bzw. RR = 1,21; 95 %-KI: 1,08 – 1,35; p = 0,0009) und in der gesamten Phase (RR = 1,34; 95 %-KI: 1,15 – 1,57; p = 0,0002) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. In der verzögerten Phase war für Patienten mit den Subgruppenmerkmalen *NA*, *CSA* und *EU* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe zu verzeichnen (RR = 1,49; 95 %-KI: 1,16 – 1,93; p = 0,0021 bzw. RR = 1,59; 95 %-KI: 1,10 – 2,30; p = 0,0135 bzw. RR = 1,10; 95 %-KI: 1,01 – 1,20; p = 0,0271).

TS-P04834 (AC-Population)

In der akuten Phase war kein statistisch signifikanter Unterschied zu verzeichnen (RR = 1,0; 95 %-KI: 1,0 – 1,1; p = 0,276). In der verzögerten (RR = 1,1; 95 %-KI: 1,0 – 1,3; p = 0,006) und der gesamten Phase (RR = 1,2; 95 %-KI: 1,1 – 1,3; p < 0,001) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe.

Auf Subgruppenebene zeigten die Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *NA* in der verzögerten Phase sowie in der gesamten Phase statistisch signifikant bessere Ergebnisse zugunsten der Verum-Gruppe (RR = 1,3; 95 %-KI: 1,1 – 1,6; p = 0,003 bzw. RR = 1,5; 95 %-KI: 1,2 – 1,9; p < 0,001). In der gesamten Phase zeigten *Frauen* einen statistisch

signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 1,2 (95 %-KI: 1,1 – 1,4; p < 0,001).

Keine bedeutende Übelkeit

Meta-Analyse

Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe in der akuten Phase eine um 6 % (RR = 1,0649; 95 %-KI: 1,0141 – 1,1182; p = 0,0116), in der verzögerten Phase eine um 11 % (RR = 1,1051; 95 %-KI: 1,0224 – 1,1946; p = 0,0118) und in der gesamten Phase eine um 10 % (RR = 1,1014; 95 %-KI: 1,0158 – 1,1943; p = 0,0193) höhere Wahrscheinlichkeit, keine bedeutende Übelkeit zu erfahren.

Auf Subgruppenebene zeigten die *weiblichen* Patienten in der akuten Phase in der Verum-Gruppe statistisch signifikant bessere Ergebnisse (RR = 1,12; 95 %-KI: 1,01 – 1,24; p = 0,0285).

TS-P04834 (AC-Population)

In keiner der Phasen gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Auf Subgruppenebene traten für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* in der verzögerten Phase statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe auf (RR = 1,5; 95 %-KI: 1,1 – 2,2; p = 0,021). In der verzögerten und der gesamten Phase zeigten Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *andere* statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,6 (95 %-KI: 1,2 – 2,3; p = 0,003) bzw. 1,5 (95 %-KI: 1,1 – 2,3; p = 0,024).

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

Meta-Analyse

Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 34 % höhere Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 120 Stunden nach Chemotherapiebeginn weder zu erbrechen noch die Verabreichung von Notfallmedikation zu benötigen (HR = 0,6624; 95 %-KI: 0,5346 – 0,8208; p = 0,0002).

Auf Subgruppenebene wiesen *weibliche* Patienten wiesen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf (HR = 0,50; 95 %-KI: 0,31 – 0,81; p = 0,0054).

TS-P04834 (AC-Population)

Innerhalb von 120 Stunden nach Chemotherapiebeginn gab es statistisch signifikant mehr Patienten in der Verum-Gruppe, die weder Erbrechen noch die Verabreichung von Notfallmedikation erfuhren (HR = 0,771; 95 %-KI: 0,608 – 0,979; p = 0,032).

Auf Subgruppenebene fand sich weder ein Hinweis noch ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Keine Übelkeit

Meta-Analyse

Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe in der akuten Phase eine um 9 % (RR = 1,0940; 95 %-KI: 1,0067 – 1,1889; p = 0,0342), in der verzögerten Phase eine um 26 % (RR = 1,2570; 95 %-KI: 1,1137 – 1,4188; p = 0,0002) und in der gesamten Phase eine um 26 % (RR = 1,2558; 95 %-KI: 1,1044 – 1,4280; p = 0,0005) niedrigere Wahrscheinlichkeit, Übelkeit zu erfahren.

Auf Subgruppenebene in der akuten Phase zeigten *weibliche* Patienten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe (RR = 1,21; 95 %-KI: 1,03 – 1,43; p = 0,0225). Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* wiesen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe auf (OR = 2,70; 95 %-KI: 1,39 – 5,25; p = 0,0034 bzw. RR = 1,33; 95 %-KI: 1,10 – 1,61; p = 0,0029). Für *Chemotherapie-erfahrene* Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe (OR = 2,45; 95 %-KI: 1,10 – 5,47; p = 0,0286 bzw. RR = 1,39; 95 %-KI: 1,02 – 1,88; p = 0,0348).

Auf Subgruppenebene in der verzögerten Phase zeigten *weibliche* Patienten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe (OR = 2,18; 95 %-KI: 1,16 – 4,08; p = 0,0148 bzw. RR = 1,32; 95 %-KI: 1,14 – 1,53; p = 0,0102). Sowohl Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* als auch Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* wiesen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das Odds Ratio betrug 2,55 (95 %-KI: 1,41 – 4,62; p = 0,0019) bzw. 1,44 (95 %-KI: 1,10 – 1,88; p = 0,0073) während das relative Risiko bei 1,57 (95 %-KI: 1,18 – 2,10; p = 0,0022) bzw. 1,20 (95 %-KI: 1,05 – 1,37; p = 0,0076) lag.

Auf Subgruppenebene in der gesamten Phase zeigten *weibliche* Patienten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe (OR = 2,19; 95 %-KI: 1,11 – 4,31; p = 0,0238 bzw. RR = 1,60; 95 %-KI: 1,09 – 2,37; p = 0,0172). Sowohl Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* als auch Patienten *ohne begleitende emetogene Chemotherapie* wiesen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das relative Risiko betrug 1,99 (95 %-KI: 0,74 – 5,33; p = 0,0090) bzw. 1,66 (95 %-KI: 1,20 – 2,29; p = 0,0081).

TS-P04834 (AC-Population)

In keiner der Phasen war ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen.

Auf Subgruppenebene zeigte sich für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *ASA* in der akuten Phase statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Kontroll-Gruppe (RR = 0,7; 95 %-KI: 0,5 – 1,0; p = 0,024). Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *asiatisch/pazifische Insulaner* wiesen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Kontroll-Gruppe auf (RR = 0,6; 95 %-KI: 0,4 – 0,9; p = 0,018).

Vollständiger Schutz

Meta-Analyse

Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe in der akuten Phase eine um 10 % (RR = 1,1008; 95 %-KI: 0,9961 – 1,2165; p = 0,0596), in der verzögerten Phase eine um 18 % (RR = 1,1844; 95 %-KI: 1,0691 – 1,3133; p = 0,0012) und in der gesamten Phase eine um 18 % (RR = 1,1810; 95 %-KI: 1,0299 – 1,3543; p = 0,0173) höhere Wahrscheinlichkeit, einen vollständigen Schutz zu erfahren.

Auf Subgruppenebene wurde in der akuten Phase für *weibliche* Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe beobachtet (OR = 2,03; 95 %-KI: 1,31 – 3,14; p = 0,0014 bzw. RR = 1,24; 95 %-KI: 1,08 – 1,41; p = 0,0019). In der verzögerten Phase zeigten sich für *Chemotherapie-naive* und *Chemotherapie-erfahrene* Patienten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten Verum-Gruppe. Das Odds Ratio betrug 1,43 (95 %-KI: 1,10 – 1,86; p = 0,0071) bzw. 2,89 (95 %-KI: 1,31 – 6,35; p = 0,0083) während das relative Risiko bei 1,15 (95 %-KI: 1,03 – 1,28; p = 0,0153) bzw. bei 1,59 (95 %-KI: 1,12 – 2,25; p = 0,0094) lag. In der gesamten Phase wurden für *Chemotherapie-naive* und *Chemotherapie-erfahrene* Patienten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe beobachtet. Das Odds Ratio betrug 1,36 (95 %-KI: 1,00 – 1,85; p = 0,0466) bzw. 3,33 (95 %-KI: 1,51 – 7,35; p = 0,0029). Das relative Risiko zeigte nur bei *Chemotherapie-erfahrenen* Patienten einen statistisch signifikanten Unterschied (RR = 1,73; 95 %-KI: 1,20 – 2,50; p = 0,0035).

TS-P04834 (AC-Population)

In keiner der Phasen waren statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu verzeichnen.

Auf Subgruppenebene verzeichneten Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *CSA* sowohl in der verzögerten als auch der gesamten Phase einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe (RR = 1,9; 95 %-KI: 1,1 – 3,4; p = 0,017 bzw. RR = 2,1; 95 %-KI: 1,1 – 4,2; p = 0,022). Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *andere* schnitten in der verzögerten und der gesamten Phase statistisch signifikant besser zugunsten der Verum-Gruppe ab (RR = 2,0; 95 %-KI: 1,2 – 3,3; p = 0,005 bzw. RR = 2,4; 95 %-KI: 1,3 – 4,5; p = 0,003).

Zusammenfassung der Ergebnisse für die Dimension „Lebensqualität“

Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen

Meta-Analyse

Die Patienten in der Verum-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine um 7 % niedrigere Wahrscheinlichkeit, einen Einfluss auf das tägliche Leben zu erfahren (RR = 1,0683; 95 %-KI: 0,9903 – 1,1526; p = 0,0877).

Auf Subgruppenebene zeigte *weibliche* Patienten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe (OR = 1,60; 95 %-KI: 1,04 – 2,48; p = 0,0333 bzw. RR = 1,18; 95 %-KI: 1,02 – 1,37; p = 0,0298). Patienten *mit begleitender emetogener Chemotherapie* wiesen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verum-Gruppe auf (RR = 1,19; 95 %-KI: 1,00 – 1,42; p = 0,0491).

TS-P04834 (AC-Population)

Auf Studienebene gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Auf Subgruppenebene zeigten Patienten mit dem Subgruppenmerkmal *ASA* in der gesamten Phase einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko lag bei 0,6 (95 %-KI: 0,4 – 1,0; p = 0,033).

Zusammenfassung der Ergebnisse für die Dimension „Sicherheit“

Unerwünschte Ereignisse

Weder in den Studien noch in der Meta-Analyse gab es über alle Zyklen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Auf Subgruppenebene wiesen in der Meta-Analyse die Patienten mit begleitender emetogener Chemotherapie einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf. Das Odds Ratio betrug 0,52 (95 %-KI: 0,29 – 0,94; p = 0,0294) während das relative Risiko bei 0,74 lag (95 %-KI: 0,56 – 0,98; p = 0,0360).

Auf Subgruppenebene zeigten sich für die Studie TS-P04834 (AC-Population) keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Meta-Analyse sowie in der Studie TS-P04834 (AC-Population) waren keine statistisch signifikanten Unterschiede festzustellen.

Auf Subgruppenebene zeigten sich für die Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede. Auf Subgruppenebene zeigte sich in der Studie TS-P04834 (AC-Population) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kontroll-Gruppe für Patienten in der Altersgruppe *< 45 Jahre* für Zyklus 1 (RR = 7,7; 95 %-KI: 1,0 – 60,1; p = 0,034) und Zyklus 1 – 6 (RR = 3,5; 95 %-KI: 1,0 – 12,2; p = 0,047).

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschte Ereignissen

Weder in den Studien noch in der Meta-Analyse gab es über alle Zyklen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Auf Subgruppenebene wiesen in der Meta-Analyse Chemotherapie-erfahrene Patienten für Zyklus 1 – 6 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Verum-Gruppe auf (OR = 0,16; 95 %-KI = 0,03 – 0,93; p = 0,0417 bzw. RR = 0,19; 95 %-KI: 0,03 – 1,00; p = 0,0498). Auf Subgruppenebene zeigten sich für die Studie TS-P04834 (AC-Population) keine statistisch signifikanten Unterschiede.

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 4-74: 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 4-75: 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 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

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 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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 4-78: 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 4-79: 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 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

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 4-81: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – 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 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – 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.

4.3.2.3.3.2 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 Studien TS-P04833, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) sind multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudien von Rolapitant bei Patienten mit HEC.

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 Studien als hoch einzustufen.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA entsprechen die hier relevanten Studien TS-P04833, TS-P04833 und TS-P04834 (AC-Population) 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 sowohl auf meta-analytischer Ebene als auch auf Einzelstudienebene.

Zusammenfassend lässt sich ein Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Rolapitant für erwachsene Patienten mit verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie auf Cisplatin-Basis (Meta-Analyse) ableiten. Zudem lässt sich ein Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Rolapitant für erwachsene Patienten mit verzögerter Übelkeit und

Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch emetogenen antineoplastischen Chemotherapie in Form einer AC-Chemotherapie (AC-Population) ableiten.

In Tabelle 4-83 wird die Einschätzung zum (Zusatz-)Nutzen von Rolapitant dargestellt.

Tabelle 4-83: 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**
Mortalität				
TS-P04832	Mortalität	Zyklus 1	3 (1,1) vs. 7 (2,7) p = 0,339 OR 0,4 [0,1; 1,6] RR 0,4 [0,1; 1,6] ARR -1,5 [-3,9; 0,8]	Siehe Meta-Analyse
		Zyklus 1 – 6	8 (3,0) vs. 13 (4,9) p = 0,374 OR 0,6 [0,2; 1,5] RR 0,6 [0,3; 1,5] ARR -1,9 [-5,2; 1,4]	Siehe Meta-Analyse
TS-P04833	Mortalität	Zyklus 1	6 (2,2) vs. 4 (1,5) p = 0,544 OR 1,5 [0,4; 5,5] RR 1,5 [0,4; 5,3] ARR 0,7 [-1,5; 3,0]	Siehe Meta-Analyse
		Zyklus 1 – 6	12 (4,4) vs. 8 (2,9) p = 0,373 OR 1,5 [0,6; 3,8] RR 1,5 [0,6; 3,6] ARR 1,5 [-1,7; 4,6]	Siehe Meta-Analyse

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**
Meta-Analyse	Mortalität	Zyklus 1	p = 0,7577 OR 0,8204 [0,2333; 2,8848] p = 0,7584 RR 0,8238 [0,2397; 2,8320]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	p = 0,9287 OR 0,9591 [0,3842; 2,3943] p = 0,9289 RR 0,9607 [0,3984; 2,3169]	Kein Zusatznutzen
TS-P04834 (AC-Population)	Mortalität	Zyklus 1	0 vs. 0 p n. b. OR n. b. RR n. b. ARR n. b.	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	3 (0,9) vs. 0 p = 0,115 OR n. b. RR n. b. ARR 0,9 [-0,1; 1,8]	Kein Zusatznutzen
Morbidität				
TS-P04832	Rate des vollständigen Ansprechens	Akute Phase	221 (83,7) vs. 262 (73,7) p = 0,005 OR 1,8 [1,2; 2,8] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 10,0 [3,1; 17,0]	Siehe Meta-Analyse

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**
		Verzögerte Phase	192 (72,7) vs. 153 (58,4) p < 0,001 OR 1,9 [1,3; 2,7] RR 1,2 [1,1; 1,4] ARR 14,3 [6,3; 22,4]	
		Gesamte Phase	185 (70,1) vs. 148 (56,5) p = 0,001 OR 1,8 [1,3; 2,6] RR 1,2 [1,1; 1,4] ARR 13,6 [5,4; 21,7]	
TS-P04833	Rate des vollständigen Ansprechens	Akute Phase	226 (83,4) vs. 217 (79,5) p = 0,233 OR 1,3 [0,8; 2,0] RR 1,1 [1,0; 1,1] ARR 3,9 [-2,6; 10,4]	Siehe Meta-Analyse
		Verzögerte Phase	190 (70,1) vs. 169 (61,9) p = 0,043 OR 1,4 [1,0; 2,1] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 8,2 [0,3; 16,1]	
		Gesamte Phase	183 (67,5) vs. 165 (60,4) p = 0,084 OR 1,4 [1,0; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,3]	

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 7,1 [-1,0; 15,1]	
Meta-Analyse	Rate des vollständigen Ansprechens	Akute Phase	p = 0,0124 OR 1,5469 [1,0988; 2,1777] p = 0,0328 RR 1,0891 [1,0070; 1,1778]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte Phase	p = 0,0003 OR 1,6510 [1,2615; 2,1608] p = 0,0003 RR 1,1857 [1,0804; 1,3013]	
		Gesamte Phase	p = 0,0015 OR 1,5629 [1,1861; 2,0594] p = 0,0020 RR 1,1751 [1,0606; 1,3020]	
TS-P04834 (AC-Population)	Rate des vollständigen Ansprechens	Akute Phase	264 (76,7) vs. 276 (76,9) p = 0,966 OR 1,0 [0,7; 1,4] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR -0,1 [-6,4; 6,1]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte Phase	230 (66,9) vs. 214 (59,6) p = 0,047 OR 1,4 [1,0; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 7,3 [1,0; 14,4]	
		Gesamte Phase	216 (62,8) vs. 197 (54,9)	

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**
			p = 0,033 OR 1,4 [1,0; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 7,9 [0,7; 15,2]	
TS-P04832	Kein Erbrechen	Akute Phase	228 (86,4) vs. 199 (76,0) p = 0,002 OR 2,0 [1,3; 3,2] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 10,4 [3,8; 17,0]	Siehe Meta-Analyse
		Verzögerte Phase	206 (78,0) vs. 162 (61,8) p < 0,001 OR 2,2 [1,5; 3,2] RR 1,3 [1,1; 1,4] ARR 16,2 [8,5; 23,9]	
		Gesamte Phase	199 (75,4) vs. 155 (59,2) p < 0,001 OR 2,1 [1,5; 3,1] RR 1,3 [1,1; 1,4] ARR 16,2 [8,3; 24,1]	
TS-P04833	Kein Erbrechen	Akute Phase	232 (85,6) vs. 223 (81,7) p = 0,208 OR 1,3 [0,8; 2,1] RR 1,0 [1,0; 1,1] ARR 3,9 [-2,3; 10,1]	Siehe Meta-Analyse

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**
		Verzögerte Phase	198 (73,1) vs. 178 (65,2) p = 0,046 OR 1,4 [1,0; 2,1] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 7,9 [0,1; 15,6]	
		Gesamte Phase	192 (70,8) vs. 175 (64,1) p = 0,091 OR 1,4 [1,0; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 6,7 [-1,1; 14,6]	
Meta-Analyse	Kein Erbrechen	Akute Phase	p = 0,0155 OR 1,6381 [1,0986; 2,4424] p = 0,0363 RR 1,0892 [1,0054; 1,1800]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte Phase	p = 0,0057 OR 1,7743 [1,1814; 2,6648] p = 0,0036 RR 1,1886 [1,0580; 1,3354]	
		Gesamte Phase	p = 0,0169 OR 1,6913 [1,0989; 2,6033] p = 0,0168 RR 1,1854 [1,0312; 1,3627]	

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**
TS-P04834 (AC-Population)	Kein Erbrechen	Akute Phase	286 (83,1) vs. 287 (79,9) p = 0,276 OR 1,2 [0,8; 1,8] RR 1,0 [1,0; 1,1] ARR 3,2 [-2,5; 8,9]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte Phase	262 (76,2) vs. 240 (66,9) p = 0,006 OR 1,6 [1,1; 2,2] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 9,3 [2,7; 15,9]	
		Gesamte Phase	251 (73,0) vs. 216 (60,2) p < 0,001 OR 1,8 [1,3; 2,5] RR 1,2 [1,1; 1,3] ARR 12,8 [5,9; 19,7]	
TS-P04832	Keine bedeutende Übelkeit	Akute Phase	228 (86,4) vs. 208 (79,4) p = 0,035 OR 1,7 [1,0; 2,6] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 7,0 [0,6; 13,4]	Siehe Meta-Analyse
		Verzögerte Phase	194 (73,5) vs. 170 (64,9) p = 0,034 OR 1,5 [1,0; 2,2] RR 1,1 [1,0; 1,3]	

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 8,6 [0,7; 16,5]	
		Gesamte Phase	189 (71,6) vs. 165 (63,0) p = 0,037 OR 1,5 [1,0; 2,1] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 8,6 [0,6; 16,6]	
TS-P04833	Keine bedeutende Übelkeit	Akute Phase	244 (90,0) vs. 234 (85,7) p = 0,119 OR 1,5 [0,9; 2,6] RR 1,1 [1,0; 1,1] ARR 4,3 [-1,1; 9,8]	Siehe Meta-Analyse
		Verzögerte Phase	202 (74,5) vs. 188 (68,9) p = 0,137 OR 1,3 [0,9; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 5,7 [-1,9; 13,2]	
		Gesamte Phase	197 (72,7) vs. 185 (67,8) p = 0,203 OR 1,3 [0,9; 1,8] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 4,9 [-2,7; 12,6]	

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**
Meta-Analyse	Keine bedeutende Übelkeit	Akute Phase	p = 0,0093 OR 1,5822 [1,1195; 2,2362] p = 0,0116 RR 1,0649 [1,0141; 1,1182]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte Phase	p = 0,0109 OR 1,4094 [1,0821; 1,8357] p = 0,0118 RR 1,1051 [1,0224; 1,1946]	
		Gesamte Phase	p = 0,0175 OR 1,3702 [1,0566; 1,7770] p = 0,0193 RR 1,1014 [1,0158; 1,1943]	
TS-P04834 (AC-Population)	Keine bedeutende Übelkeit	Akute Phase	261 (75,9) vs. 286 (79,7) p = 0,227 OR 0,8 [0,6; 1,1] RR 1,0 [0,9; 1,0] ARR -3,8 [-9,9; 2,4]	Kein Zusatznutzen
		Verzögerte Phase	229 (66,6) vs. 237 (66,0) p = 0,877 OR 1,0 [0,7; 1,4] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR 0,6 [-6,4; 7,5]	
		Gesamte Phase	219 (63,7) vs. 224 (62,4) p = 0,728	

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**
			OR 1,1 [0,8; 1,4] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR 1,3 [-5,9; 8,4]	
TS-P04832	Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	Gesamte Phase	71 (26,9) vs. 100 (38,2) p = 0,003 HR 0,631 [0,466; 0,856]	Siehe Meta-Analyse
TS-P04833	Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	Gesamte Phase	73 (26,9) vs. 100 (36,6) p = 0,017 HR 0,695 [0,514; 0,940]	Siehe Meta-Analyse
Meta-Analyse	Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	Gesamte Phase	p = 0,0002 HR 0,6624 [0,5346; 0,8208]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
TS-P04834 (AC-Population)	Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation	Gesamte Phase	119 (34,6) vs. 157 (43,7) p = 0,032 HR 0,771 [0,608; 0,979]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
TS-P04832	Keine Übelkeit	Akute Phase	180 (68,2) vs. 159 (60,7) p = 0,076 OR 1,4 [1,0; 2,0] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 7,5 [-0,7; 15,7]	Siehe Meta-Analyse
		Verzögerte Phase	140 (53,0) vs. 109 (41,6) p = 0,009 OR 1,6 [1,1; 2,2] RR 1,3 [1,1; 1,5]	

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 11,4 [2,9; 19,9]	
		Gesamte Phase	131 (49,6) vs. 103 (39,3) p = 0,018 OR 1,5 [1,1; 2,2] RR 1,3 [1,0; 1,5] ARR 10,3 [1,9; 18,8]	
TS-P04833	Keine Übelkeit	Akute Phase	197 (72,7) vs. 185 (67,8) p = 0,200 OR 1,3 [0,9; 1,8] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 4,9 [-2,7; 12,6]	Siehe Meta-Analyse
		Verzögerte Phase	158 (58,3) vs. 128 (46,9) p = 0,007 OR 1,6 [1,1; 2,2] RR 1,2 [1,1; 1,5] ARR 11,4 [3,1; 19,8]	
		Gesamte Phase	149 (55,0) vs. 120 (44,0) p = 0,009 OR 1,6 [1,1; 2,2] RR 1,3 [1,1; 1,5] ARR 11,0 [2,7; 19,4]	

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**
Meta-Analyse	Keine Übelkeit	Akute Phase	p = 0,0307 OR 1,3275 [1,0267; 1,7165] p = 0,0342 RR 1,0940 [1,0067; 1,1889]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte Phase	p = 0,0002 OR 1,5844 [1,2443; 2,0174] p = 0,0002 RR 1,2570 [1,1137; 1,4188]	
		Gesamte Phase	p = 0,0005 OR 1,5391 [1,2085; 1,9602] p = 0,0005 RR 1,2558 [1,1044; 1,4280]	
TS-P04834 (AC-Population)	Keine Übelkeit	Akute Phase	189 (54,9) vs. 213 (59,3) p = 0,240 OR 0,8 [0,6; 1,1] RR 0,9 [0,8; 1,1] ARR -4,4 [-12; 2,9]	Kein Zusatznutzen
		Verzögerte Phase	131 (38,1) vs. 143 (39,8) p = 0,634 OR 0,9 [0,7; 1,3] RR 1,0 [0,8; 1,2] ARR -1,8 [-9,0; 5,5]	
		Gesamte Phase	120 (34,9) vs. 130 (36,2) p = 0,713	

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**
			OR 0,9 [0,7; 1,3] RR 1,0 [0,8; 1,2] ARR -1,3 [-8,4; 5,7]	
TS-P04832	Vollständiger Schutz	Akute Phase	212 (80,3) vs. 181 (69,1) p = 0,003 OR 1,8 [1,2; 2,8] RR 1,2 [1,1; 1,3] ARR 11,2 [3,8; 18,6]	Siehe Meta-Analyse
		Verzögerte Phase	173 (65,5) vs. 137 (52,3) p = 0,002 OR 1,7 [1,2; 2,5] RR 1,3 [1,1; 1,4] ARR 13,2 [4,9; 21,6]	
		Gesamte Phase	169 (64,0) vs. 132 (50,4) p = 0,002 OR 1,8 [1,2; 2,5] RR 1,3 [1,1; 1,5] ARR 13,6 [5,3; 22,0]	
TS-P04833	Vollständiger Schutz	Akute Phase	221 (81,5) vs. 212 (77,7) p = 0,250 OR 1,3 [0,8; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,1] ARR 3,9 [-2,9; 10,7]	Siehe Meta-Analyse
		Verzögerte Phase	177 (65,3) vs. 158 (57,9)	

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**
			p = 0,073 OR 1,4 [1,0; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 7,4 [-0,7; 15,6]	
		Gesamte Phase	170 (62,7) vs. 155 (56,8) p = 0,154 OR 1,3 [0,9; 1,8] RR 1,1 [1,0; 1,3] ARR 6,0 [-2,3; 14,2]	
Meta-Analyse	Vollständiger Schutz	Akute Phase	p = 0,0181 OR 1,5313 [1,0754; 2,1807] p = 0,0596 RR 1,1008 [0,9961; 1,2165]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
		Verzögerte Phase	p = 0,0006 OR 1,5397 [1,2031; 1,9705] p = 0,0012 RR 1,1844 [1,0691; 1,3133]	
		Gesamte Phase	p = 0,0100 OR 1,4959 [1,1010; 2,0325] p = 0,0173 RR 1,1810 [1,0299; 1,3543]	

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**
TS-P04834 (AC-Population)	Vollständiger Schutz	Akute Phase	235 (68,3) vs. 256 (71,3) p = 0,387 OR 0,9 [0,6; 1,2] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR -3,0 [-9,8; 3,8]	Kein Zusatznutzen
		Verzögerte Phase	196 (57,0) vs. 196 (54,6) p = 0,526 OR 1,1 [0,8; 1,5] RR 1,0 [0,9; 1,2] ARR 2,4 [-5,0; 9,7]	
		Gesamte Phase	186 (54,1) vs. 181 (50,4) p = 0,333 OR 1,2 [0,9; 1,6] RR 1,1 [0,9; 1,2] ARR 3,7 [-3,7; 11,0]	
Lebensqualität				
TS-P04832	Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen	Gesamte Phase	177 (72,8) vs. 156 (67,8) p = 0,231 OR 1,3 [0,9; 1,9] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 5,0 [-3,2; 13,2]	Siehe Meta-Analyse
TS-P04833	Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen	Gesamte Phase	194 (78,2) vs. 183 (73,5) p = 0,206 OR 1,3 [0,9; 2,0]	Siehe Meta-Analyse

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 [1,0; 1,2] ARR 4,7 [-2,8; 12,2]	
Meta-Analyse	Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen	Gesamte Phase	p = 0,0867 OR 1,2834 [0,9646; 1,7074] p = 0,0877 RR 1,0683 [0,9903; 1,1526]	Kein Zusatznutzen
TS-P04834 (AC-Population)	Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen	Gesamte Phase	198 (63,1) vs. 195 (59,6) p = 0,374 OR 1,2 [0,8; 1,6] RR 1,1 [0,9; 1,2] ARR 3,4 [-4,1; 11,0]	Kein Zusatznutzen
Sicherheit				
TS-P04832	Unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	151 (57,4) vs. 167 (63,5) p = 0,181 OR 0,8 [0,5; 1,1] RR 0,9 [0,8; 1,0] ARR -6,1 [-14,4; 2,3]	Siehe Meta-Analyse
		Zyklus 1 – 6	195 (74,1) vs. 207 (78,7) p = 0,258 OR 0,8 [0,5; 1,2] RR 0,9 [0,9; 1,0] ARR -4,6 [-11,8; 2,7]	Siehe Meta-Analyse

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**
TS-P04833	Unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	178 (65,4) vs. 165 (60,2) p = 0,216 OR 1,3 [0,9; 1,8] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 5,2 [-2,9; 13,3]	Siehe Meta-Analyse
		Zyklus 1 – 6	233 (85,7) vs. 220 (80,3) p = 0,111 OR 1,5 [0,9; 2,3] RR 1,1 [1,0; 1,2] ARR 5,4 [-0,9; 11,7]	Siehe Meta-Analyse
Meta-Analyse	Unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	p = 0,9500 OR 0,9851 [0,6162; 1,5749] p = 0,9393 RR 0,9930 [0,8292; 1,1892]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	p = 0,8597 OR 1,0579 [0,5669; 1,9739] p = 0,9265 RR 1,0058 [0,8891; 1,1379]	Kein Zusatznutzen
TS-P04834 (AC-Population)	Unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	226 (65,3) vs. 245 (67,3) p = 0,579 OR 0,9 [0,7; 1,2] RR 1,0 [0,9; 1,1] ARR -2,0 [-8,9; 5,0]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	289 (83,5) vs. 296 (81,3)	Kein 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**
			p = 0,490 OR 1,2 [0,8; 1,7] RR 1,0 [1,0; 1,1] ARR 2,2 [-3,4; 7,8]	
TS-P04832	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	14 (5,3) vs. 29 (11,0) p = 0,025 OR 0,5 [0,2; 0,9] RR 0,5 [0,3; 0,9] ARR -5,7 [-10,4; -1,0]	Siehe Meta-Analyse
		Zyklus 1 – 6	37 (14,1) vs. 54 (20,5) p = 0,065 OR 0,6 [0,4; 1,0] RR 0,7 [0,5; 1,0] ARR -6,5 [-12,9; -0,0]	Siehe Meta-Analyse
TS-P04833	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	34 (12,5) vs. 39 (14,2) p = 0,615 OR 0,9 [0,5; 1,4] RR 0,9 [0,6; 1,3] ARR -1,7 [-7,4; 4,0]	Siehe Meta-Analyse
		Zyklus 1 – 6	80 (29,4) vs. 65 (23,7) p = 0,146 OR 1,3 [0,9; 2,0] RR 1,2 [0,9; 1,6] ARR 5,7 [-1,7; 13,1]	Siehe Meta-Analyse

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**
Meta-Analyse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	p = 0,1756 OR 0,6501 [0,3487; 1,2123] p = 0,1923 RR 0,6791 [0,3796; 1,2151]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	p = 0,8503 OR 0,9318 [0,4475; 1,9402] p = 0,8215 RR 0,9352 [0,5227; 1,6733]	Kein Zusatznutzen
TS-P04834 (AC-Population)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zyklus 1	16 (4,6) vs. 17 (4,7) p = 1,000 OR 1,0 [0,5; 2,0] RR 1,0 [0,5; 1,9] ARR -0,0 [-3,1; 3,1]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	40 (11,6) vs. 38 (10,4) p = 0,719 OR 1,1 [0,7; 1,8] RR 1,1 [0,7; 1,7] ARR 1,1 [-3,5; 5,7]	Kein Zusatznutzen
TS-P04832	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Zyklus 1	8 (3,0) vs. 16 (6,1) p = 0,142 OR 0,5 [0,2; 1,2] RR 0,5 [0,2; 1,1] ARR -3,0 [-6,6; 0,5]	Siehe Meta-Analyse
		Zyklus 1 – 6	26 (9,9) vs. 31 (11,8)	Siehe Meta-Analyse

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**
			p = 0,575 OR 0,8 [0,5; 1,4] RR 0,8 [0,5; 1,4] ARR -1,9 [-7,2; 3,4]	
TS-P04833	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Zyklus 1	12 (4,4) vs. 13 (4,7) p = 1,000 OR 0,9 [0,4; 2,1] RR 0,9 [0,4; 2,0] ARR -0,3 [-3,8; 3,2]	Siehe Meta-Analyse
		Zyklus 1 – 6	35 (12,9) vs. 34 (12,4) p = 0,898 OR 1,0 [0,6; 1,7] RR 1,0 [0,7; 1,6] ARR 0,5 [-5,1; 6,0]	Siehe Meta-Analyse
Meta-Analyse	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Zyklus 1	p = 0,2414 OR 0,6843 [0,3627; 1,2908] p = 0,2433 RR 0,6968 [0,3798; 1,2784]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	p = 0,7234 OR 0,9349 [0,6442; 1,3569] p = 0,7286 RR 0,9435 [0,6793; 1,3105]	Kein 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**
TS-P04834 (AC-Population)	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Zyklus 1	2 (0,6) vs. 4 (1,1) p = 0,687 OR 0,5 [0,1; 2,9] RR 0,5 [0,1; 2,9] ARR -0,5 [-1,9; 0,8]	Kein Zusatznutzen
		Zyklus 1 – 6	11 (3,2) vs. 12 (3,3) p = 1,000 OR 1,0 [0,4; 2,2] RR 1,0 [0,4; 2,2] ARR -0,1 [-2,7; 2,5]	Kein Zusatznutzen
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; RR = relatives Risiko; ARR = absolute Risikoreduktion; AC = Kombination aus Anthracyclinen und Cyclophosphamid 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 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische Chemotherapie (HEC) auf Cisplatin-Basis erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erwachsene Patienten, die eine hoch emetogene antineoplastische Chemotherapie (HEC) in Form einer AC-Chemotherapie erhalten und in diesem Rahmen eine Prophylaxe bezüglich verzögerter Übelkeit und Erbrechen benötigen	Nicht quantifizierbarer 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[13], Molenberghs 2010[14]). 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[15]) 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[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

---

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *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.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *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 4-85: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	**Publikation [Quelle]**	**Registriereintrag [Quelle]**	**Studienprotokoll [Quelle]**	**Studienbericht [Quelle]**
TS-P04832	Rapoport et al. Safety and efficacy of Rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomized, active-controlled, double-blind, phase 3 trials Lancet Oncol 2015; 16: 1079-89 [20]	• EU Clinical Trials Register 2010-022742-25 [11] • Clinicaltrials.gov NCT01499849 [10]	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) [19]	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) [19]
TS-P04833	Rapoport et al. Safety and efficacy of Rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomized, active-controlled, double-blind, phase 3 trials Lancet Oncol 2015; 16: 1079-89 [20]	• EU Clinical Trials Register 2010-022743-37 [14] • Clinicaltrials.gov NCT01500213 [13]	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) [21]	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Rolapitant for the Prevention of Chemotherapy-Induces Nausea and Vomitting (CINV) in Subjects receiving Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC) [21]
TS-P04834 (AC-Population)	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 cyclo-phosphamide regimens in patients with cancer: a randomized, active-controlled, double-blind, phase 3 trial Lancet Oncol 2015; 16: 1071-78 [23]	• EU Clinical Trials Register 2010-022746-24 [17] • Clinicaltrials.gov NCT01500226 [16]	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) [22]	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) [22]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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 Merkmals 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 (EMEA) 2006. Guideline on non-clinical and clinical development of medicial products for the prevention of nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy.
8. R Core Team 2016. R: A language and environment for statistical computing [Online]. Verfügbar unter: https://www.r-project.org/.
9. Schwarzer, G. 2016. meta: General Package for Meta-Analysis [Online]. Verfügbar unter: https://CRAN.R-project.org/package=meta.
10. Tesaro Inc 2016. *Ph3 Safety/Efficacy Study of Rolapitant for the Prevention of CINV in Subjects Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy* [Online]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499849.
11. 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)* [Online]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022742-25.
12. Tesaro Inc 2011. *Phase 3 Safety and Efficacy Study of Rolapitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Subjects Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy* [Online]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01499849.
13. Tesaro Inc 2016. *Ph3 Safety/Efficacy Study of Rolapitant for the Prevention of CINV in Subjects Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy* [Online]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500213.

14. 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)* [Online]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022743-37.
15. Tesaro Inc 2011. *A Safety and Efficacy Study of Rolapitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Subjects Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy* [Online]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01500213.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Tesaro Inc 2014b. 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).
20. 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. *Lancet Oncol*, 16**,** 1079-89.
21. Tesaro Inc 2014c. 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).
22. 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).
23. 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.
24. Tesaro Inc 2017. G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung.

25. Tesaro Inc 2017. Meta-Analyse UEs nach SOC.
26. Tesaro Inc 2017. Meta-Analyse.

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):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
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

[17] 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,rn.	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,rn.	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,rn.	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:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	19.04.2017
Suchstrategie	Interventions: Rolapitant OR Varuby OR Varubi
Treffer	11

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	19.04.2017
Suchstrategie	Rolapitant OR Varuby OR Varubi
Treffer	4

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	19.04.2017
Suchstrategie	Rolapitant OR Varuby OR Varubi
Treffer	36 records for 12 trials

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
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 Einschluss-kriterium
1	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.*	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
clinicaltrials.gov		
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	eingeschlossen
10	NCT01500213. Tesaro Inc. Ph3 Safety/Efficacy Study of Rolapitant for the Prevention of CINV in Subjects Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy	eingeschlossen
11	NCT01500226. Tesaro Inc. Ph 3 Safety/Efficacy Study of Rolapitant for Prevention of CINV in Subjects Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy	eingeschlossen
EUCTR		
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)	eingeschlossen
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)	eingeschlossen
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
ICTRP		
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	eingeschlossen
9	NCT01500213. Tesaro Inc. Ph3 Safety/Efficacy Study of Rolapitant for the Prevention of CINV in Subjects Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy	eingeschlossen
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 eingeschlossenen 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
PharmNet.Bund		

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 4-86 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 4-86 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TS-P04832

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel** • 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 (> 24 bis 120 Stunden) bei Patienten mit HEC. Das primäre Ziel basiert auf dem vollständigen Ansprechen (definiert als kein Erbrechen und kein Einsatz von Notfallmedikation gegen Übelkeit und/oder Erbrechen) in der verzögerten Phase des CINV. **Wichtigste sekundäre Ziele** • Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Inzidenz des vollständigen Ansprechens in der akuten (0 – ≤ 24 Stunden) Phase und der Gesamtphase (0 – ≤ 120 Stunden) des CINV. • Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von Rolapitant bei Patienten mit HEC. **Sekundäre Ziele** • 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. • Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Inzidenz von „Keine bedeutende Übelkeit“ in der gesamten Phase des CINV. • Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation. **Tertiäre Ziele** • Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Inzidenz von „Keine bedeutende Übelkeit“ in der akuten und verzögerten Phase des CINV. • Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Inzidenz von „Keine Übelkeit und vollständiger Schutz (kein Erbrechen, keine Notfallmedikation und keine Übelkeit)“ in der akuten, verzögerten sowie der gesamten Phase des CINV. • Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FLIE-Fragebogens. **Pharmakokinetische Ziele** • Bestimmung der Pharmakokinetik-Population von Rolapitant sowie seines primären Metaboliten SCH 720881 bei Patienten mit Chemotherapie.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie TS-P04832 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf Rolapitant in Kombination mit Granisetron und Dexamethason oder Placebo in Kombination mit Granisetron und Dexamethason randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurde eine einzige Änderung im Originalstudienprotokoll (12.10.2011) vor der Rekrutierung der Patienten vorgenommen. Das veränderte Protokoll trägt das Datum 16.12.2011. Der Sponsor entschied, dass die prädefinierte Patientenzahl, die für die Erreichung der Studienziele erforderlich war, am 12.03.2014 erreicht wurde. Die Rekrutierung wurde am 12.03.2014 beendet. Die Patienten, die bereits eingeschlossen wurden, wurden aufgefordert, den aktuellen Zyklus zu beenden. Alle Patienten schlossen die Studie ab mit einer 30-tägigen Nachbeobachtung ab.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien 1. Alter ab 18 Jahre, jegliches Geschlecht und jeglicher Rasse 2. Patient wurde bisher noch nie mit Cisplatin behandelt und soll den ersten Zyklus einer Cisplatin-basierten Chemotherapie (≥ 60 mg/m^2) erhalten 3. Karnofsky-Index ≥ 60 4. Vorhergesagte Lebenserwartung ≥ 4 Monate 5. Adäquate Funktion von Knochenmark, Nieren und Leber, folgendermaßen nachgewiesen: a) Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1 500/mm^3 b) Thrombozytenzahl ≥ 100 000/mm^3 c) AST ≤ 2,5 x ULN. Bei Patienten mit bekannten Lebermetastasen: ≤ 5 x ULN d) ALT ≤ 2,5 x ULN. Bei Patienten mit bekannten Lebermetastasen: ≤ 5 x ULN e) Bilirubin ≤ 1,5 x ULN, außer für Patienten mit Morbus Meulengracht f) Kreatinin ≤ 1,5 x ULN 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. 6. Frauen im gebärfähigen Alter mussten eine medizinisch anerkannte Methode zur Geburtskontrolle vor

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Intrauterinpessar, 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 Cisplatin, Granisetron oder Dexamethason einschließlich, aber nicht begrenzt auf, Vorgeschichte von Hypersensitivität auf die Arzneimittel oder ihre Hilfsstoffe, schwerer Niereninsuffizienz, schwerer Knochenmarksuppression 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. Vorangegangene Behandlung mit Cisplatin oder geplante Behandlung mit Cisplatin für nur einen Zyklus 5. Behandlung mit einer der folgenden Medikationen innerhalb der letzten 48 Stunden vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation: a. $5HT_3$-Antagonisten (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. NK-1-Antagonisten (Aprepitant)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		g. Benzodiazepine (z. B. Lorazepam, Alprazolam). 6. Patienten sollen geplant andere chemotherapeutische Wirkstoffe mit Emetogenitätslevel 4 oder höher (Hesketh-Skala) von Tag 2 bis Tag 6, mit Ausnahme von Tag 1 einnehmen. Es gab keine Einschränkung für Tag 1. 7. Patienten sollen geplant Strahlentherapie an Abdomen oder Becken von Tag 5 bis Tag 6 erhalten. 8. 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. 9. Symptomatische primäre oder metastasierende Erkrankung des Zentralnervensystems. 10. Anhaltendes Erbrechen, Würgereiz oder klinisch bedeutende Übelkeit jeglicher Ätiologie oder Vorgeschichte von antizipatorischer Übelkeit und Erbrechen. 11. Erbrechen und/oder trockenes Würgen/Würgereiz innerhalb von 24 Stunden vor dem Start von Chemotherapie mit Cisplatin an Tag 1 in Zyklus 1. 12. Einnahme von anderen Prüfmedikationen innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung. 13. 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 dazugehörender Studienprozeduren.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Im Protokoll waren insgesamt 111 Studienzentren für die Studie vorgesehen. Das Screening fand in 77 Studienzentren statt und in 76 Studienzentren wurde mindestens ein Patient randomisiert.

Region	Anzahl der Studienzentren	Anzahl der randomisierten Patienten
Europa (EU)	46	269
Asien/Südafrika (ASA)	10	119
Nordamerika	11	87

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(NA) | | | Zentral- und Südamerika (CSA) | 9 | 57
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Das Screening dauerte 30 Tage. Die Dauer der einzelnen Chemotherapiezyklen betrug 21 bis 22 Tage. Die Patienten konnten bis zu 6 Chemotherapiezyklen erhalten. Die Nachbeobachtung dauerte 30 Tage. In der Studie wurde Rolapitanthydrochlorid 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 (10 µg/kg intravenös (i. v.)) und Dexamethason (20 mg peroral (p. o.)) behandelt. Diese wurden an Tag 1 30 Minuten vor der Chemotherapie verabreicht. Die Verabreichung von Dexamethason (16 mg p. o.) wurde an Tag 2, 3 und 4 wiederholt. 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. **Dosisanpassung für Dexamethason bei Verabreichung von Paclitaxel** Tag -1: Dexamethason 20 mg PO, 12 Stunden vor der Verabreichung von Paclitaxel Tag 1: Dexamethason 20 mg PO, 6 Stunden vor der Verabreichung von Paclitaxel Tage 2 – 4: Dexamethason 8 mg PO zweimal täglich **Dosisanpassung für Dexamethason bei Verabreichung von Docetaxel** Tag -1: Dexamethason 8 mg PO zweimal täglich Tag 1: Dexamethason 8 mg PO, 30 Minuten vor der Verabreichung der Chemotherapie und 8 mg am Abend Tage 2 – 4: Dexamethason 8 mg PO zweimal täglich 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	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	**Primärer Endpunkt** • Rate des vollständigen Ansprechens (definiert als kein Erbrechen und kein Einsatz von Notfallmedikation gegen Übelkeit und/oder Erbrechen) in der verzögerten Phase von CINV von > 24 bis 120 Stunden nach Beginn einer Cisplatin-basierten Chemotherapie **Wichtige sekundäre Endpunkte** • Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase des CINV (0 bis ≤ 24 Stunden nach Beginn der HEC) • Rate des vollständigen Ansprechens während der gesamten Phase des CINV (0 bis ≤ 120 Stunden nach Beginn der HEC) **Andere sekundäre Endpunkte** • 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 gesamten Phase des CINV • Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation **Tertiäre Endpunkte** • Keine bedeutende Übelkeit in der akuten und der verzögerten Phase des CINV • Keine Übelkeit (max. VAS < 5 mm) in der akuten, verzögerten sowie der gesamten Phase des CINV • Vollständiger Schutz (kein Erbrechen, keine Notfallmedikation und Übelkeit max. VAS < 25 mm) in der akuten, verzögerten sowie der gesamten Phase des CINV • Kein Einfluss auf das tägliche Leben (Gesamtscore > 108) mittels FLIE-Fragebogen **Pharmakokinetischer Endpunkt** • Einschätzung der pharmakokinetischen Parameter von Rolapitant und seines Metaboliten SCH 720881
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Änderungen unter Punkt 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es sollten 257 Patienten pro Gruppe randomisiert werden, um eine absolute Differenz von 15 % der Raten des vollständigen Ansprechens in der verzögerten Phase zwischen den Behandlungsgruppen bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0{,}05$ (2-seitig) mit 93%iger statistischer Power und mit der Annahme einer Rate des vollständigen Ansprechens von 50 % in der Kontrollgruppe zu liefern. Die Annahmen der Fallzahlen basierten auf den Ergebnissen einer Phase-III-Studie mit Aprepitant, die mit ähnlichem Studiendesign durchgeführt wurde. Unter Einsatz der gleichen Fallzahlen hat die Studie 90%ige

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		statistische Power, um eine absolute Differenz von 12 % beim wichtigsten sekundären Endpunkt „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase des CINV“ mit der Annahme einer Rate des vollständigen Ansprechens von 70 % in der Kontroll-Gruppe zu liefern. Der Annahme der Fallzahlen wurde beim wichtigsten sekundären Endpunkt „Rate des vollständigen Ansprechens in der gesamten Phase des CINV“ verwendet, um 93%ige statistische Power zu liefern. Ein Minimum von 530 Patienten wurde für die Randomisierung im Verhältnis 1:1 geplant, um 257 Patienten pro Gruppe zu gewährleisten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Zwischenanalysen** Es wurden keine Zwischenanalysen vorgenommen. **Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch** Patienten, die die Therapie vorzeitig abbrachen, wurden nicht ersetzt. Die Teilnahme an der Studie konnte vom Patienten selbst und/oder vom Prüfarzt aufgrund eines der folgenden Kriterien beendet werden: • Schwerwiegende oder lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse • Missachtung der Dosierung, der Bewertungen oder der sonstigen Studienanforderungen • Wunsch des Patienten (die Patienten hatten das Recht, die Behandlung zu jedem Zeitpunkt oder aufgrund jeglicher Begründung abzubrechen) • Schwangerschaft • Fortschreiten der Erkrankung 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.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Behandlungszuweisungen wurden zentral durch ein Interaktives Web-Response-System (IWRS) zum Zyklus 1 generiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Geschlecht stratifiziert. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur	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. Für die anschließenden Zyklen wurden die Studiendaten der Patienten zum Studienbeginn vom IWRS angefordert, um die Studienmedikationsnummer zuzuweisen, die mit der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung gewährleistet war	zugeteilten Randomisierung von Zyklus 1 übereinstimmt.
10	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 zugeteilt und er wurde in eine der beiden Gruppen randomisiert. Die Behandlungszuweisungen wurden zentral durch ein IWRS generiert.
11	Verblindung	
11a	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?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet 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.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Rolapitant oder Placebo wurden in Flaschen mit 4 Kapseln à 50 mg Rolapitanthydrochlorid (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.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Mit Ausnahme des FLIE-Fragebogens wurden alle Wirksamkeitsvariablen aus dem Tagebuch abgleitet. 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 mit Hesketh-Stufe 5 eingeleitet wurde. Fehlende Daten in den Tagebüchern wurden als Therapieversagen bei den entsprechenden Wirksamkeitsvariablen eingestuft. Sowohl für die Bestimmung der statistischen Signifikanz als auch für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen wurden nicht adjustierte und adjustierte p-Werte verwendet. **Primärer Endpunkt** 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 ($\alpha \leq 0{,}05$) als

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die Ansprechrate der Kontroll-Gruppe war, wurde das primäre Studienziel als erfüllt angesehen. **Wichtige sekundäre Endpunkte** Für die wichtigen sekundären Endpunkte wurde der gleiche statistische Test wie für den primären Endpunkt angewendet. **Sekundäre Endpunkte** Für die sekundären Endpunkte „Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten sowie der gesamten Phase“ und „Keine bedeutende Übelkeit in der gesamten Phase“ wurde der gleiche statistische Test wie für den primären Endpunkt angewendet. 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.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden plangemäß für den primären Endpunkt sowie für die wichtigsten sekundären Endpunkte durchgeführt. Die Analysen wurden für die folgenden Subgruppen vorgenommen: • Geschlecht (männlich/weiblich) • Region (NA, CSA, EU und ASA) • Alter (< 65, ≥ 65, < 75 und ≥ 75 Jahre) • Rasse (kaukasisch, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch/pazifische Insulaner und andere) • Erhalt einer begleitenden emetogenen Chemotherapie (ja/nein) Es wurde ein exploratives logistisches Regressionsmodell für den primären Endpunkt sowie für die wichtigsten sekundären Endpunkte verwendet, das für die folgenden Kovariaten adjustierte wurde: • Geschlecht • Region • Alter • Hesketh-Level der begleitenden emetogenen Chemotherapie Es wurden keine Interaktionsbegriffe in das Modell aufgenommen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten	a) 532 Patienten Verum-Gruppe: 266 Patienten Kontroll-Gruppe: 266 Patienten b) **Zyklus 1**: 526 Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Verum-Gruppe: 264 Patienten Kontroll-Gruppe: 262 Patienten **Zyklus 2**: 357 Patienten Verum-Gruppe: 181 Patienten Kontroll-Gruppe: 176 Patienten **Zyklus 3**: 254 Patienten Verum-Gruppe: 128 Patienten Kontroll-Gruppe: 126 Patienten **Zyklus 4**: 189 Patienten Verum-Gruppe: 94 Patienten Kontroll-Gruppe: 95 Patienten **Zyklus 5**: 118 Patienten Verum-Gruppe: 61 Patienten Kontroll-Gruppe: 57 Patienten **Zyklus 6**: 82 Patienten Verum-Gruppe: 42 Patienten Kontroll-Gruppe: 40 Patienten c) 526 Patienten Verum-Gruppe: 264 Patienten Kontroll-Gruppe: 262 Patienten s. Abbildung 4-298
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Studienabbrüche der Verum-Gruppe vor der Behandlung (N = 2):** • UE N = 1 • Andere Gründe N = 1 **Studienabbrüche der Kontroll-Gruppe vor der Behandlung (N = 4):** • Einwilligung zurückgezogen N = 1 • UE (N = 2= • Andere Gründe N = 1 **Studienabbrüche der Verum-Gruppe vor Abschluss vom Zyklus 6 (N = 222):** • UE N = 27 • Chemotherapie beendet oder Änderung in der Therapie N = 70 • Einwilligung zurückgezogen N = 43 • Tod N = 5 • Fortschreiten der Erkrankung N = 11 • Missachtung der Studienanforderungen N = 11 • Ausschluss durch Prüfarzt N = 20 • Unbefriedigender therapeutischer Effekt N = 3 • Im Follow-up verloren N = 6 • Andere Gründe N = 26 **Studienabbrüche der Kontroll-Gruppe vor Abschluss vom**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zyklus 6 (N = 222): • UE N = 30 • Chemotherapie beendet oder Änderung in der Therapie N = 67 • Einwilligung zurückgezogen N = 42 • Tod N = 7 • Fortschreiten der Erkrankung N = 10 • Missachtung der Studienanforderungen N = 11 • Ausschluss durch Prüfarzt N = 19 • Unbefriedigender therapeutischer Effekt N = 4 • Im Follow-up verloren N = 3 • Andere Gründe N = 29
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie startete am 06.03.2012 und wurde am 03.04.2014 vom letzten Patienten beendet. Das Screening dauerte 30 Tage. Die Dauer der einzelnen Chemotherapiezyklen betrug 21 bis 22 Tage. Die Patienten konnten bis zu 6 Chemotherapiezyklen erhalten. Die Nachbeobachtung dauerte 30 Tage.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde entsprechend des Protokolls beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 4-298: Flow-Chart der Studie TS-P04832

Tabelle 4-87: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TS-P04833

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel** • 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 (> 24 bis 120 Stunden) bei Patienten mit HEC. Das primäre Ziel basiert auf dem vollständigen Ansprechen (definiert als kein Erbrechen und kein Einsatz von Notfallmedikation gegen Übelkeit und/oder Erbrechen) in der verzögerten Phase des CINV. **Wichtigste sekundäre Ziele** • Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Inzidenz des vollständigen Ansprechens in der akuten (0 – ≤ 24 Stunden) Phase und der Gesamtphase (0 – ≤ 120 Stunden) des CINV. • Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von Rolapitant bei Patienten mit HEC. **Sekundäre Ziele** • 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. • Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Inzidenz von „Keine bedeutende Übelkeit“ in der gesamten Phase des CINV. • Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation. **Tertiäre Ziele** • Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Inzidenz von „Keine bedeutende Übelkeit“ in der akuten und verzögerten Phase des CINV. • Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Inzidenz von „Keine Übelkeit und vollständiger Schutz (kein Erbrechen, keine Notfallmedikation und keine Übelkeit)“ in der akuten, verzögerten sowie der gesamten Phase des CINV. • Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FLIE-Fragebogens. **Pharmakokinetische Ziele** • Bestimmung der Pharmakokinetik-Population von Rolapitant sowie seines primären Metaboliten SCH 720881 bei Patienten mit Chemotherapie.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie TS-P04833 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf Rolapitant in Kombination mit Granisetron und Dexamethason oder Placebo in Kombination mit Granisetron und Dexamethason randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Originalstudienprotokoll trägt das Datum 12.10.2011. Die Nicht-Länder-spezifischen Änderungen wurden vor der Rekrutierung der Patienten durchgeführt. **Protokolländerungen 1 Version 1.5 und 1.6 (09.12.2011 / 16.12.2011)** • Administrative Änderungen, Klarstellung der Ausschlusskriterien, Änderung in der Dosierung der Studienmedikation (z. B. von 1 x 200 mg auf 4 x 50 mg Rolapitant-HCl), Aktualisierung des Flow-Charts der Studie und der Berichterstattung von UE. **Spezifische Änderung für Korea KR Version 1.0 (16.07.2012)** • Aufnahme der PP-Population. Die Änderung legte 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. **Spezifische Änderung für Südafrika SA Version 1.0 (03.10.2012)** • 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 HEC erhalten haben. 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 HEC erhalten haben.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien 1. Alter ab 18 Jahre, jeglichen Geschlechts und jeglicher Rasse 2. Patient wurde bisher noch nie mit Cisplatin behandelt und soll den ersten Zyklus einer Cisplatin-basierten Chemotherapie (≥ 60 mg/m^2) erhalten 3. Karnofsky-Index ≥ 60 4. Vorhergesagte Lebenserwartung ≥ 4 Monate 5. Adäquate Funktion von Knochenmark, Nieren und Leber, folgendermaßen nachgewiesen: a) Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1 500/mm^3

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		b) Thrombozytenzahl ≥ 100 000/mm^3 c) AST ≤ 2,5 x ULN. Bei Patienten mit bekannten Lebermetastasen: ≤ 5 x ULN d) ALT ≤ 2,5 x ULN. Bei Patienten mit bekannten Lebermetastasen: ≤ 5 x ULN e) Bilirubin ≤ 1,5 x ULN, außer für Patienten mit Morbus Meulengracht f) Kreatinin ≤ 1,5 x ULN 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. 6. Frauen im gebärfähigen Alter mussten eine medizinisch 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 Intrauterinpessar, 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 Cisplatin, Granisetron oder Dexamethason, einschließlich aber nicht begrenzt auf, Vorgeschichte von Hypersensitivität auf die Arzneimittel oder ihre Hilfsstoffe, schwerer Niereninsuffizienz, schwerer Knochenmarksuppression 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. Vorangegangene Behandlung mit Cisplatin oder geplante

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung mit Cisplatin für nur einen Zyklus 5. Behandlung mit einer der folgenden Medikationen innerhalb der letzten 48 Stunden vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation: a. $5HT_3$-Antagonisten (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. NK-1-Antagonisten (Aprepitant) g. Benzodiazepine (z. B. Lorazepam, Alprazolam). 6. Plangemäß sollten die Patienten keine anderen chemotherapeutischen Wirkstoffe mit Emetogenitätslevel 4 oder darüber (Hesketh-Skala) von Tag 2 bis Tag 6, mit Ausnahme von Tag 1 einnehmen. Es gab keine Einschränkung für Tag 1. 7. Plangemäß sollten die Patienten keine Strahlentherapie an Abdomen oder Becken von Tag 5 bis Tag 6 erhalten. 8. 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. 9. Symptomatische primäre oder metastasierende Erkrankung des Zentralnervensystems. 10. Anhaltendes Erbrechen, Würgereiz oder klinisch bedeutende Übelkeit jeglicher Ätiologie oder Vorgeschichte von antizipatorischer Übelkeit und Erbrechen. 11. Erbrechen und/oder trockenes Würgen/Würgereiz innerhalb von 24 Stunden vor dem Start von Chemotherapie mit Cisplatin an Tag 1 in Zyklus 1. 12. Einnahme von anderen Prüfmedikationen innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung. 13. 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

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Patienten dar.
2. Zufriedenstellender Abschluss des vorherigen Chemotherapiezyklus und anderer dazugehörender Studienprozeduren.</td></tr>
<tr><td>4b</td><td>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung</td><td>Im Protokoll waren insgesamt 105 Studienzentren für die Studie vorgesehen. Das Screening fand in 80 Studienzentren statt und in 79 Studienzentren wurde mindestens ein Patient randomisiert.
<table>
<tr><th>Region</th><th>Anzahl der Studienzentren</th><th>Anzahl der randomisierten Patienten</th></tr>
<tr><td>Europa (EU)</td><td>39</td><td>345</td></tr>
<tr><td>Asien/Südafrika (ASA)</td><td>15</td><td>92</td></tr>
<tr><td>Nordamerika (NA)</td><td>13</td><td>38</td></tr>
<tr><td>Zentral- und Südamerika (CSA)</td><td>12</td><td>80</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>5</td><td>Interventionen
Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</td><td>Das Screening dauerte 30 Tage. 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. Die Nachbeobachtung dauerte 30 Tage.
In der Studie wurde Rolapitanthydrochlorid 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 (10 µg/kg intravenös (i. v.)) und Dexamethason (20 mg peroral (p. o.)) behandelt. Diese wurden an Tag 1 30 Minuten vor der Chemotherapie verabreicht. Die Verabreichung von Dexamethason (16 mg p. o.) wurde an Tag 2, 3 und 4 wiederholt.
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.
Dosisanpassung für Dexamethason bei Verabreichung von Paclitaxel
Tag -1: Dexamethason 20 mg PO, 12 Stunden vor der Verabreichung von Paclitaxel
Tag 1: Dexamethason 20 mg PO, 6 Stunden vor der</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verabreichung von Paclitaxel Tage 2 – 4: Dexamethason 8 mg PO zweimal täglich **Dosisanpassung für Dexamethason bei Verabreichung von Docetaxel** Tag -1: Dexamethason 8 mg PO zweimal täglich Tag 1: Dexamethason 8 mg PO, 30 Minuten vor der Verabreichung der Chemotherapie und 8 mg am Abend Tage 2 – 4: Dexamethason 8 mg PO zweimal täglich 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.
6	Zielkriterien	
6a	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	**Primärer Endpunkt** • Rate des vollständigen Ansprechens (definiert als kein Erbrechen und kein Einsatz von Notfallmedikation gegen Übelkeit und/oder Erbrechen) in der verzögerten Phase von CINV von > 24 bis 120 Stunden nach Beginn einer Cisplatin-basierten Chemotherapie **Wichtige sekundäre Endpunkte** • Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase des CINV (0 bis ≤ 24 Stunden nach Beginn der HEC) • Rate des vollständigen Ansprechens während der gesamten Phase des CINV (0 bis ≤ 120 Stunden nach Beginn der HEC) **Andere sekundäre Endpunkte** • 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 gesamten Phase des CINV • Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation **Tertiäre Endpunkte** • Keine bedeutende Übelkeit in der akuten und der verzögerten Phase des CINV • Keine Übelkeit (max. VAS < 5 mm) in der akuten, verzögerten sowie der gesamten Phase des CINV • Vollständiger Schutz (kein Erbrechen, keine Notfallmedikation und Übelkeit max. VAS < 25 mm) in der akuten, verzögerten sowie der gesamten Phase des CINV • Kein Einfluss auf das tägliche Leben (Gesamtscore

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		> 108) mittels FLIE-Fragebogen **Pharmakokinetischer Endpunkt** • Einschätzung der pharmakokinetischen Parameter von Rolapitant und seines Metaboliten SCH 720881
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Änderungen unter Punkt 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es sollten 257 Patienten pro Gruppe randomisiert werden, um eine absolute Differenz von 15 % der Raten des vollständigen Ansprechens in der verzögerten Phase zwischen den Behandlungsgruppen bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0{,}05$ (2-seitig) mit 93%iger statistischer Power und mit der Annahme einer Rate des vollständigen Ansprechens von 50 % in der Kontrollgruppe zu liefern. Die Annahmen der Fallzahlen basierten auf den Ergebnissen einer Phase-III-Studie mit Aprepitant, die mit ähnlichem Studiendesign durchgeführt wurde. Unter Einsatz der gleichen Fallzahlen hat die Studie 90%ige statistische Power, um eine absolute Differenz von 12 % beim wichtigsten sekundären Endpunkt „Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase des CINV“ mit der Annahme einer Rate des vollständigen Ansprechens von 70 % in der Kontroll-Gruppe zu liefern. Der Annahme der Fallzahlen wurde beim wichtigsten sekundären Endpunkt „Rate des vollständigen Ansprechens in der gesamten Phase des CINV“ verwendet, um 93%ige statistische Power zu liefern. Ein Minimum von 530 Patienten wurde für die Randomisierung im Verhältnis 1:1 geplant, um 257 Patienten pro Gruppe zu gewährleisten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Zwischenanalysen** Es wurden keine Zwischenanalysen vorgenommen. **Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch** Patienten, die die Therapie vorzeitig abbrachen, wurden nicht ersetzt. Die Teilnahme an der Studie konnte vom Patienten selbst und/oder vom Prüfarzt aufgrund eines der folgenden Kriterien beendet werden: • Schwerwiegende oder lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse • Missachtung der Dosierung, der Bewertungen oder der sonstigen Studienanforderungen • Wunsch des Patienten (die Patienten hatten das Recht, die Behandlung zu jedem Zeitpunkt oder aufgrund jeglicher Begründung abzubrechen) • Schwangerschaft • Fortschreiten der Erkrankung 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		beherrschbare Faktoren gab, die die Studienprozeduren oder die Interpretation der Studienergebnisse signifikant beeinträchtigen konnten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Behandlungszuweisungen wurden zentral durch ein Interaktives Web-Response-System (IWRS) zum Zyklus 1 generiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Geschlecht stratifiziert. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert.
9	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 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 zugeteilten Randomisierung von Zyklus 1 übereinstimmt.
10	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 zugeteilt und er wurde in eine der beiden Gruppen randomisiert. Die Behandlungszuweisungen wurden zentral durch ein IWRS generiert.
11	Verblindung	
11a	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?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet 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.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Rolapitant oder Placebo wurden in Flaschen mit 4 Kapseln à 50 mg Rolapitanthydrochlorid (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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Mit Ausnahme des FLIE-Fragebogens wurden alle Wirksamkeitsvariablen aus dem Tagebuch abgleitet. 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 mit Hesketh-Stufe 5 eingeleitet wurde. Fehlende Daten in den Tagebüchern wurden als Therapieversagen bei den entsprechenden Wirksamkeitsvariablen eingestuft. Sowohl für die Bestimmung der statistischen Signifikanz als auch für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen wurden nicht adjustierte und adjustierte p-Werte verwendet. **Primärer Endpunkt** 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 ($\alpha \leq 0{,}05$) als die Ansprechrate der Kontroll-Gruppe war, wurde das primäre Studienziel als erfüllt angesehen. **Wichtige sekundäre Endpunkte** Für die wichtigen sekundären Endpunkte wurde der gleiche statistische Test wie für den primären Endpunkt angewendet. **Sekundäre Endpunkte** Für die sekundären Endpunkte „Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten sowie der gesamten Phase“ und „Keine bedeutende Übelkeit in der gesamten Phase“ wurde der gleiche statistische Test wie für den primären Endpunkt angewendet. 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.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden plangemäß für den primären Endpunkt sowie für die wichtigsten sekundären Endpunkte durchgeführt. Die Analysen wurden für die folgenden Subgruppen vorgenommen: • Geschlecht (männlich/weiblich) • Region (NA, CSA, EU und ASA) • Alter (< 65, ≥ 65, < 75 und ≥ 75 Jahre) • Rasse (kaukasisch, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch/pazifische Insulaner und andere) • Erhalt einer begleitenden emetogenen Chemotherapie (ja/nein) Es wurde ein exploratives logistisches Regressionsmodell für den primären Endpunkt sowie für die wichtigsten sekundären Endpunkte verwendet, das für die folgenden Kovariaten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		adjustierte wurde: • Geschlecht • Region • Alter • Hesketh-Level der begleitenden emetogenen Chemotherapie Es wurden keine Interaktionsbegriffe in das Modell aufgenommen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	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	a) 555 Patienten Verum-Gruppe: 278 Patienten Kontroll-Gruppe: 277 Patienten b) **Zyklus 1**: 546 Patienten Verum-Gruppe: 272 Patienten Kontroll-Gruppe: 274 Patienten **Zyklus 2**: 421 Patienten Verum-Gruppe: 214 Patienten Kontroll-Gruppe: 207 Patienten **Zyklus 3**: 328 Patienten Verum-Gruppe: 171 Patienten Kontroll-Gruppe: 157 Patienten **Zyklus 4**: 219 Patienten Verum-Gruppe: 112 Patienten Kontroll-Gruppe: 107 Patienten **Zyklus 5**: 145 Patienten Verum-Gruppe: 78 Patienten Kontroll-Gruppe: 67 Patienten **Zyklus 6**: 117 Patienten Verum-Gruppe: 61 Patienten Kontroll-Gruppe: 56 Patienten c) 544 Patienten Verum-Gruppe: 271 Patienten Kontroll-Gruppe: 273 Patienten s. Abbildung 4-299
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Studienabbrüche der Verum-Gruppe vor der Behandlung (N = 6):** • Einwilligung zurückgezogen N = 2 • Protokollkriterien nicht erfüllt N = 3 • Andere Gründe N = 1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienabbrüche der Kontroll-Gruppe vor der Behandlung (N = 3): • Einwilligung zurückgezogen N = 1 • Protokollkriterien nicht erfüllt N = 2 **Studienabbrüche der Verum-Gruppe vor Abschluss vom Zyklus 6 (N = 211):** • UE N = 35 • Chemotherapie beendet oder Änderung in der Therapie N = 84 • Einwilligung zurückgezogen N = 26 • Tod N = 7 • Fortschreiten der Erkrankung N = 13 • Missachtung der Studienanforderungen N = 16 • Ausschluss durch Prüfarzt N = 12 • Unbefriedigender therapeutischer Effekt N = 9 • Im Follow-up verloren N = 3 • Andere Gründe N = 6 **Studienabbrüche der Kontroll-Gruppe vor Abschluss vom Zyklus 6 (N = 221):** • UE N = 35 • Chemotherapie beendet oder Änderung in der Therapie N = 81 • Einwilligung zurückgezogen N = 35 • Tod N = 3 • Fortschreiten der Erkrankung N = 21 • Missachtung der Studienanforderungen N = 18 • Ausschluss durch Prüfarzt N = 10 • Unbefriedigender therapeutischer Effekt N = 7 • Im Follow-up verloren N = 6 • Andere Gründe N = 5
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie startete am 20.02.2012 und wurde am 24.01.2014 vom letzten Patienten beendet. Das Screening dauerte 30 Tage Die Dauer der einzelnen Chemotherapiezyklen betrug 21 bis 22 Tage für die Rolapitant-Gruppe und 21 bis 23 Tage für die Kontrollgruppe. Die Nachbeobachtung dauerte 30 Tage.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde entsprechend des Protokolls beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 4-299: Flow-Chart der Studie TS-P04833

Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TS-P04834

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel** • 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 (> 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. **Wichtigste sekundäre Ziele** • 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. • Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von Rolapitant bei Patienten mit MEC. **Sekundäre Ziele** • 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. • Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Inzidenz von „Keine bedeutende Übelkeit“ in der gesamten Phase des CINV. • Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation. **Tertiäre Ziele** • Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Inzidenz von „Keine bedeutende Übelkeit“ in der akuten und verzögerten Phase des CINV. • 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. • Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FLIE-Fragebogen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie TS-P04834 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Placebo in Kombination mit Granisetron und Dexamethason randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Spezifische Änderung für Korea KR Version 1.0 (16.07.2012)** • 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. **Spezifische Änderung für Südafrika SA Version 1.0 (03.10.2012)** • 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. • 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. **Spezifische Änderung für Thailand TH Version 1.0 (12.12.2012)** • 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. • 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. **Studienzentrum-spezifische Änderung (Monter Cancer Center) Version 1.0 (18.04.2013)** • 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Patientenanzahl 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.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** 9. Alter ab 18 Jahre, jeglichen Geschlechts und jeglicher Rasse 10. 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 mg/m^2), Doxorubicin, Epirubicin, Carboplatin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Daunorubicin, Cytarabin i. v. (> 1 g/m^2). Die Dauer jedes Chemotherapiezyklus durfte nicht weniger als zwei Wochen betragen. 11. Karnofsky-Index ≥ 60 12. Vorhergesagte Lebenserwartung ≥ 4 Monate 13. Adäquate Funktion von Knochenmark, Nieren und Leber, folgendermaßen nachgewiesen: g) Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1 500/mm^3 h) Thrombozytenzahl ≥ 100 000/mm^3 i) AST ≤ 2,5 x ULN. Bei Patienten mit bekannten Lebermetastasen: ≤ 5 x ULN j) ALT ≤ 2,5 x ULN. Bei Patienten mit bekannten Lebermetastasen: ≤ 5 x ULN k) Bilirubin ≤ 1,5 x ULN, außer für Patienten mit Morbus Meulengracht l) Kreatinin ≤ 1,5 x ULN 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. 14. Frauen im gebärfähigen Alter mussten eine medizinisch

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Intrauterinpessar, 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. 15. Fähigkeit, alle studienrelevanten Dokumente zu lesen und zu verstehen 16. Unterschriebene Einwilligungserklärung **Ausschlusskriterien** 14. 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. 15. 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. 16. Frauen im gebärfähigen Alter mit positivem Schwangerschaftstest (Serum oder Urin) innerhalb von 3 Tagen vor der Verabreichung der Studienmedikation oder stillende Frauen. 17. Behandlung mit einer der folgenden Medikationen innerhalb der letzten 48 Stunden vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation: a. $5\text{-}HT_3$-Antagonisten (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. NK-1-Antagonisten (Aprepitant) g. Benzodiazepine (z. B. Lorazepam, Alprazolam).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		18. 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. 19. Patienten sollen geplant Strahlentherapie an Abdomen oder Becken von Tag 5 bis Tag 6 erhalten. 20. 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. 21. Symptomatische primäre oder metastasierende Erkrankung des Zentralnervensystems. 22. Anhaltendes Erbrechen, Würgereiz oder klinisch bedeutende Übelkeit jeglicher Ätiologie oder Vorgeschichte von antizipatorischer Übelkeit und Erbrechen. 23. Erbrechen und/oder trockenes Würgen/Würgereiz innerhalb von 24 Stunden vor dem Start von MEC an Tag 1 in Zyklus 1. 24. Einnahme von anderen Prüfmedikationen innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung. 25. 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: 3. Teilnahme an der Studie während des zusätzlichen Chemotherapiezyklus musste vom Prüfarzt genehmigt werden und stellte kein ungerechtfertigtes Risiko für die Patienten dar. 4. Zufriedenstellender Abschluss des vorherigen Chemotherapiezyklus und anderer dazugehörender Studienprozeduren.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	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.

Region	Anzahl der Studienzentren	Anzahl der randomisierten Patienten
Nordamerika (NA)*	57	437
Zentral- und Südamerika (CSA)	9	63

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Europa (EU) 70 634 Asien/Südafrika (ASA) 34 215 * In dieser Studie: Nordamerika = USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	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. In der Studie wurde Rolapitanthydrochlorid 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. 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. **Dosisanpassung für Dexamethason bei Verabreichung von Paclitaxel** Tag -1: Dexamethason 20 mg PO, 12 Stunden vor der Verabreichung von Paclitaxel Tag 1: Dexamethason 20 mg PO, 6 Stunden vor der Verabreichung von Paclitaxel **Dosisanpassung für Dexamethason bei Verabreichung von Docetaxel** Tag -1: Dexamethason 8 mg PO zweimal täglich Tag 1: Dexamethason 8 mg PO, 30 Minuten vor der Verabreichung der Chemotherapie und 8 mg am Abend Tag 2: Dexamethason 8 mg PO zweimal täglich 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	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	**Primärer Endpunkt** • Rate des vollständigen Ansprechens (definiert als kein Erbrechen und kein Einsatz von Notfallmedikation) in der verzögerten Phase des CINV von > 24 bis 120 Stunden nach Beginn einer MEC **Wichtige sekundäre Endpunkte** • Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase des CINV (0 bis ≤ 24 Stunden nach Beginn der MEC) • Rate des vollständigen Ansprechens während der gesamten Phase des CINV (0 bis ≤ 120 Stunden nach Beginn der MEC) **Andere sekundäre Endpunkte** • 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 gesamten Phase des CINV • Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation **Tertiäre Endpunkte** • Keine bedeutende Übelkeit in der akuten und der verzögerten Phase des CINV • Keine Übelkeit (max. VAS < 5 mm) und vollständiger Schutz (kein Erbrechen, keine Notfallmedikation und Übelkeit max. VAS < 25 mm) in der akuten, verzögerten sowie der gesamten Phase des CINV • Kein Einfluss auf das tägliche Leben (Gesamtscore > 108) mittels FLIE-Fragebogen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Änderungen unter Punkt 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	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 $\alpha = 0{,}05$ (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. 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Phase mit der Annahme einer CR-Rate von 42 % in der Kontroll-Gruppe zu zeigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Zwischenanalysen** Es wurden keine Zwischenanalysen vorgenommen. **Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch** Patienten, die die Therapie vorzeitig abbrachen, wurden nicht ersetzt. Die Teilnahme an der Studie konnte vom Patienten selbst und/oder vom Prüfarzt aufgrund eines der folgenden Kriterien beendet werden: • Schwerwiegende oder lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse • Missachtung der Dosierung, der Bewertungen oder der sonstigen Studienanforderungen • Wunsch des Patienten (die Patienten hatten das Recht, die Behandlung zu jedem Zeitpunkt oder aufgrund jeglicher Begründung abzubrechen) • Schwangerschaft • Fortschreiten der Erkrankung 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.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Behandlungszuweisungen wurden zentral durch ein Interaktives Web-Response-System (IWRS) zum Zyklus 1 generiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Geschlecht stratifiziert. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert.
9	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 zugeteilten Randomisierung von Zyklus 1 übereinstimmt.
10	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 zugeteilt und er wurde in eine der beiden Gruppen randomisiert. Die Behandlungszuweisungen wurden zentral durch ein IWRS generiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	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?	d) verblindet e) verblindet f) verblindet 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.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Rolapitant oder Placebo wurden in Flaschen mit 4 Kapseln à 50 mg Rolapitanthydrochlorid (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.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Mit Ausnahme des FLIE-Fragebogens wurden alle Wirksamkeitsvariablen aus dem Tagebuch abgleitet. 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 ≥ 3 eingeleitet wurde. Fehlende Daten in den Tagebüchern wurden als Therapieversagen bei den entsprechenden Wirksamkeitsvariablen eingestuft. Sowohl für die Bestimmung der statistischen Signifikanz als auch für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen wurden nicht adjustierte und adjustierte p-Werte verwendet. **Primärer Endpunkt** 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 ($\alpha = 0{,}05$) als die Ansprechrate der Kontroll-Gruppe war, wurde das primäre Studienziel als erfüllt angesehen. **Wichtige sekundäre Endpunkte** Für die wichtigen sekundären Endpunkte wurde der gleiche statistische Test wie für den primären Endpunkt angewendet. **Sekundäre Endpunkte** Für die sekundären Endpunkte „Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten sowie der gesamten Phase“ und „Keine bedeutende Übelkeit in der gesamten Phase“ wurde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der gleiche statistische Test wie für den primären Endpunkt angewendet. 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.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden plangemäß für den primären Endpunkt sowie für die wichtigsten sekundären Endpunkte durchgeführt. Die Analysen wurden für die folgenden Subgruppen vorgenommen: • Geschlecht (männlich/weiblich) • Region (NA einschließlich Puerto Rico, CSA, EU und ASA) • Alter (< 65, ≥ 65, < 75 und ≥ 75 Jahre) • Rasse (kaukasisch, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch/pazifische Insulaner und andere) • Therapie mit Anthracyclinen und Cyclophosphamid (AC-Therapie) (ja/nein) Es wurde ein exploratives logistisches Regressionsmodell für den primären Endpunkt sowie für die wichtigsten sekundären Endpunkte verwendet, das für die folgenden Kovariaten adjustierte wurde: • Geschlecht • Region • Alter • AC-Therapie
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	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	d) 1 369 Patienten Verum-Gruppe: 684 Patienten Kontroll-Gruppe: 685 Patienten e) **Zyklus 1**: 1 344 Patienten Verum-Gruppe: 670 Patienten Kontroll-Gruppe: 674 Patienten **Zyklus 2**: 1 103 Patienten Verum-Gruppe: 555 Patienten Kontroll-Gruppe: 548 Patienten **Zyklus 3**: 995 Patienten Verum-Gruppe: 492 Patienten Kontroll-Gruppe: 503 Patienten **Zyklus 4**: 903 Patienten Verum-Gruppe: 446 Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kontroll-Gruppe: 457 Patienten **Zyklus 5**: 445 Patienten Verum-Gruppe: 223 Patienten Kontroll-Gruppe: 222 Patienten **Zyklus 6**: 401 Patienten Verum-Gruppe: 199 Patienten Kontroll-Gruppe: 202 Patienten f) 1 344 Patienten Verum-Gruppe: 670 Patienten Kontroll-Gruppe: 674 Patienten s. Abbildung 4-298
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Studienabbrüche der Verum-Gruppe vor der Behandlung (N = 14):** • Einwilligung zurückgezogen N = 6 • Protokollkriterien nicht erfüllt N = 7 • Andere Gründe N = 1 **Studienabbrüche der Kontroll-Gruppe vor der Behandlung (N = 11):** • Einwilligung zurückgezogen N = 7 • Protokollkriterien nicht erfüllt N = 4 **Studienabbrüche der Verum-Gruppe vor Abschluss von Zyklus 6 (N = 499):** • UE N = 31 • Chemotherapie beendet oder Änderung in der Therapie N = 235 • Einwilligung zurückgezogen N = 93 • Tod N = 12 • Fortschreiten der Erkrankung N = 16 • Missachtung der Studienanforderungen N = 53 • Ausschluss durch Prüfarzt N = 17 • Unbefriedigender therapeutischer Effekt N = 14 • Im Follow-up verloren N = 9 • Andere Gründe N = 19 **Studienabbrüche der Kontroll-Gruppe vor Abschluss von Zyklus 6 (N = 494):** • UE N = 38 • Chemotherapie beendet oder Änderung in der Therapie N = 237 • Einwilligung zurückgezogen N = 96 • Tod N = 4 • Fortschreiten der Erkrankung N = 14 • Missachtung der Studienanforderungen N = 39 • Ausschluss durch Prüfarzt N = 15

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Unbefriedigender therapeutischer Effekt N = 30 • Im Follow-up verloren N = 5 • Andere Gründe N = 16
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie startete am 02.03.2012 und wurde am 22.01.2014 vom letzten Patienten beendet. 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.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde entsprechend des Protokolls beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel** • 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 (> 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. **Wichtigste sekundäre Ziele** • 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. • Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von Rolapitant bei Patienten mit MEC. **Sekundäre Ziele** • 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. • Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Inzidenz von „Keine bedeutende Übelkeit“ in der gesamten Phase des CINV. • Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation. **Tertiäre Ziele** • Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die Inzidenz von „Keine bedeutende Übelkeit“ in der akuten und verzögerten Phase des CINV. • 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. • Bestimmung der Wirksamkeit von Rolapitant auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FLIE-Fragebogen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie TS-P04834 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Spezifische Änderung für Korea KR Version 1.0 (16.07.2012)** • 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. **Spezifische Änderung für Südafrika SA Version 1.0 (03.10.2012)** • 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. • 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. **Spezifische Änderung für Thailand TH Version 1.0 (12.12.2012)** • 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. • 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. **Studienzentrum-spezifische Änderung (Monter Cancer Center) Version 1.0 (18.04.2013)** • 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. Es wurde erwartet, dass mindestens 50 % der Patienten Anthracycline in Kombination mit Cyclophosphamid (AC)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Patientenanzahl 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.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**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 mg/m^2), Doxorubicin, Epirubicin, Carboplatin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Daunorubicin, Cytarabin i. v. (> 1 g/m^2). Die Dauer jedes Chemotherapiezyklus durfte nicht weniger als zwei Wochen betragen. 3. Karnofsky-Index ≥ 60 4. Vorhergesagte Lebenserwartung ≥ 4 Monate 5. Adäquate Funktion von Knochenmark, Nieren und Leber, folgendermaßen nachgewiesen: a) Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1 500/mm^3 b) Thrombozytenzahl ≥ 100 000/mm^3 c) AST ≤ 2,5 x ULN. Bei Patienten mit bekannten Lebermetastasen: ≤ 5 x ULN d) ALT ≤ 2,5 x ULN. Bei Patienten mit bekannten Lebermetastasen: ≤ 5 x ULN e) Bilirubin ≤ 1,5 x ULN, außer für Patienten mit Morbus Meulengracht f) Kreatinin ≤ 1,5 x ULN 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. 6. Frauen im gebärfähigen Alter mussten eine medizinisch anerkannte Methode zur Geburtskontrolle vor Studienbesuch 1 verwenden und deren Anwendung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Intrauterinpessar, 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 Knochenmarksuppression 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_3-Antagonisten (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. NK-1-Antagonisten (Aprepitant) g. Benzodiazepine (z. B. Lorazepam, Alprazolam). 5. Patienten sollen geplant andere chemotherapeutische Wirkstoffe mit Emetogenitätslevel 3 oder höher

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(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 dazugehörender Studienprozeduren.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	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.

Region	Anzahl der Studienzentren	Anzahl der randomisierten Patienten
Nordamerika (NA)*	57	437
Zentral- und Südamerika (CSA)	9	63
Europa (EU)	70	634

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Asien/Südafrika (ASA) | 34 | 215 * In dieser Studie: Nordamerika = USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	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. In der Studie wurde Rolapitanthydrochlorid 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. 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. **Dosisanpassung für Dexamethason bei Verabreichung von Paclitaxel** Tag -1: Dexamethason 20 mg PO, 12 Stunden vor der Verabreichung von Paclitaxel Tag 1: Dexamethason 20 mg PO, 6 Stunden vor der Verabreichung von Paclitaxel **Dosisanpassung für Dexamethason bei Verabreichung von Docetaxel** Tag -1: Dexamethason 8 mg PO zweimal täglich Tag 1: Dexamethason 8 mg PO, 30 Minuten vor der Verabreichung der Chemotherapie und 8 mg am Abend Tag 2: Dexamethason 8 mg PO zweimal täglich 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	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	**Primärer Endpunkt** • Rate des vollständigen Ansprechens (definiert als kein Erbrechen und kein Einsatz von Notfallmedikation) in der verzögerten Phase des CINV von > 24 bis 120 Stunden nach Beginn einer MEC **Wichtige sekundäre Endpunkte** • Rate des vollständigen Ansprechens in der akuten Phase des CINV (0 bis ≤ 24 Stunden nach Beginn der MEC) • Rate des vollständigen Ansprechens während der gesamten Phase des CINV (0 bis ≤ 120 Stunden nach Beginn der MEC) **Andere sekundäre Endpunkte** • 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 gesamten Phase des CINV • Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation **Tertiäre Endpunkte** • Keine bedeutende Übelkeit in der akuten und der verzögerten Phase des CINV • Keine Übelkeit (max. VAS < 5 mm) und vollständiger Schutz (kein Erbrechen, keine Notfallmedikation und Übelkeit max. VAS < 25 mm) in der akuten, verzögerten sowie der gesamten Phase des CINV • Kein Einfluss auf das tägliche Leben (Gesamtscore > 108) mittels FLIE-Fragebogen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Änderungen unter Punkt 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	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 $\alpha = 0{,}05$ (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. 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Phase mit der Annahme einer CR-Rate von 42 % in der Kontroll-Gruppe zu zeigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Zwischenanalysen** Es wurden keine Zwischenanalysen vorgenommen. **Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch** Patienten, die die Therapie vorzeitig abbrachen, wurden nicht ersetzt. Die Teilnahme an der Studie konnte vom Patienten selbst und/oder vom Prüfarzt aufgrund eines der folgenden Kriterien beendet werden: • Schwerwiegende oder lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse • Missachtung der Dosierung, der Bewertungen oder der sonstigen Studienanforderungen • Wunsch des Patienten (die Patienten hatten das Recht, die Behandlung zu jedem Zeitpunkt oder aufgrund jeglicher Begründung abzubrechen) • Schwangerschaft • Fortschreiten der Erkrankung 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.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Behandlungszuweisungen wurden zentral durch ein Interaktives Web-Response-System (IWRS) zum Zyklus 1 generiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Geschlecht stratifiziert. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert.
9	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 zugeteilten Randomisierung von Zyklus 1 übereinstimmt.
10	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 zugeteilt und er wurde in eine der beiden Gruppen randomisiert. Die Behandlungszuweisungen wurden zentral durch ein IWRS generiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	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?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet 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.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Rolapitant oder Placebo wurden in Flaschen mit 4 Kapseln à 50 mg Rolapitanthydrochlorid (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.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Mit Ausnahme des FLIE-Fragebogens wurden alle Wirksamkeitsvariablen aus dem Tagebuch abgleitet. 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 ≥ 3 eingeleitet wurde. Fehlende Daten in den Tagebüchern wurden als Therapieversagen bei den entsprechenden Wirksamkeitsvariablen eingestuft. Sowohl für die Bestimmung der statistischen Signifikanz als auch für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen wurden nicht adjustierte und adjustierte p-Werte verwendet. **Primärer Endpunkt** 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 ($\alpha = 0{,}05$) als die Ansprechrate der Kontroll-Gruppe war, wurde das primäre Studienziel als erfüllt angesehen. **Wichtige sekundäre Endpunkte** Für die wichtigen sekundären Endpunkte wurde der gleiche statistische Test wie für den primären Endpunkt angewendet. **Sekundäre Endpunkte** Für die sekundären Endpunkte „Kein Erbrechen in der akuten, der verzögerten sowie der gesamten Phase“ und „Keine bedeutende Übelkeit in der gesamten Phase“ wurde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der gleiche statistische Test wie für den primären Endpunkt angewendet. 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.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden plangemäß für den primären Endpunkt sowie für die wichtigsten sekundären Endpunkte durchgeführt. Die Analysen wurden für die folgenden Subgruppen vorgenommen: • Geschlecht (männlich/weiblich) • Region (NA einschließlich Puerto Rico, CSA, EU und ASA) • Alter (< 65, ≥ 65, < 75 und ≥ 75 Jahre) • Rasse (kaukasisch, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch/pazifische Insulaner und andere) • Therapie mit Anthracyclinen und Cyclophosphamid (AC-Therapie) (ja/nein) Es wurde ein exploratives logistisches Regressionsmodell für den primären Endpunkt sowie für die wichtigsten sekundären Endpunkte verwendet, das für die folgenden Kovariaten adjustierte wurde: • Geschlecht • Region • Alter • AC-Therapie
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	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	a) 1 369 Patienten Verum-Gruppe: 684 Patienten Kontroll-Gruppe: 685 Patienten b) **Zyklus 1**: 1 344 Patienten Verum-Gruppe: 670 Patienten Kontroll-Gruppe: 674 Patienten **Zyklus 2**: 1 103 Patienten Verum-Gruppe: 555 Patienten Kontroll-Gruppe: 548 Patienten **Zyklus 3**: 995 Patienten Verum-Gruppe: 492 Patienten Kontroll-Gruppe: 503 Patienten **Zyklus 4**: 903 Patienten Verum-Gruppe: 446 Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kontroll-Gruppe: 457 Patienten **Zyklus 5**: 445 Patienten Verum-Gruppe: 223 Patienten Kontroll-Gruppe: 222 Patienten **Zyklus 6**: 401 Patienten Verum-Gruppe: 199 Patienten Kontroll-Gruppe: 202 Patienten c) 1 344 Patienten Verum-Gruppe: 670 Patienten Kontroll-Gruppe: 674 Patienten s. Abbildung 4-300
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Studienabbrüche der Verum-Gruppe vor der Behandlung (N = 14):** • Einwilligung zurückgezogen N = 6 • Protokollkriterien nicht erfüllt N = 7 • Andere Gründe N = 1 **Studienabbrüche der Kontroll-Gruppe vor der Behandlung (N = 11):** • Einwilligung zurückgezogen N = 7 • Protokollkriterien nicht erfüllt N = 4 **Studienabbrüche der Verum-Gruppe vor Abschluss von Zyklus 6 (N = 499):** • UE N = 31 • Chemotherapie beendet oder Änderung in der Therapie N = 235 • Einwilligung zurückgezogen N = 93 • Tod N = 12 • Fortschreiten der Erkrankung N = 16 • Missachtung der Studienanforderungen N = 53 • Ausschluss durch Prüfarzt N = 17 • Unbefriedigender therapeutischer Effekt N = 14 • Im Follow-up verloren N = 9 • Andere Gründe N = 19 **Studienabbrüche der Kontroll-Gruppe vor Abschluss von Zyklus 6 (N = 494):** • UE N = 38 • Chemotherapie beendet oder Änderung in der Therapie N = 237 • Einwilligung zurückgezogen N = 96 • Tod N = 4 • Fortschreiten der Erkrankung N = 14 • Missachtung der Studienanforderungen N = 39 • Ausschluss durch Prüfarzt N = 15

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Unbefriedigender therapeutischer Effekt N = 30 • Im Follow-up verloren N = 5 • Andere Gründe N = 16
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie startete am 02.03.2012 und wurde am 22.01.2014 vom letzten Patienten beendet. 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.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde entsprechend des Protokolls beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 4-300: 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 4-89 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TS-P04832

Studie: TS-P04832

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
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), 2011	A
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); 2014	B
Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, Urban L, Modiano MR, Schnadig ID, Poma A, Arora S, Kansra V, Schwartzberg LS, Navari RM. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. Lancet Oncol. 2015 Sep;16(9):1079-89. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00035-2.	C
Clinicaltrials.gov; Ph3 Safety/Efficacy Study of Rolapitant for the Prevention of CINV in Subjects Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy; Aufgerufen am: 23.01.2017	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 Subjects Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC); Aufgerufen am: 23.01.2017	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-P04832 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC.
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** ☐ **nein**

Angaben 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 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.
A; B; C; D; E

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben 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** ☐ **nein**

Angaben 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** ☐ **nein**

Angaben 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-04832 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC. 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 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 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 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** ☐ **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-04832 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC. 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** ☐ **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** ☐ **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-04832 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC. 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** ☐ **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** ☐ **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-04832 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC. 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: Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation

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** ☐ **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-04832 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC. 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** ☐ **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-04832 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC. 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** ☐ **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** ☐ **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-04832 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC. 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** ☐ **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** ☐ **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-04832 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC. 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** ☐ **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** ☐ **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-04832 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC. 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: Schwerwiegende 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** ☐ **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** ☐ **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-04832 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC. 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** ☐ **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-04832 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC. 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

Tabelle 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TS-P04833

Studie: TS-P04833

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
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); 2011	A
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); 2014	B
Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, Urban L, Modiano MR, Schnadig ID, Poma A, Arora S, Kansra V, Schwartzberg LS, Navari RM. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. Lancet Oncol. 2015 Sep;16(9):1079-89. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00035-2.	C
Clinicaltrials.gov; Ph3 Safety/Efficacy Study of Rolapitant for the Prevention of CINV in Subjects Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC); Aufgerufen am: 23.01.2017	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 Subjects Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC); Aufgerufen am: 23.01.2017	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-P04833 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC.
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** ☐ **nein**

Angaben 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 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.
A; B; C; D; E

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben 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 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.
A, B, C, D, E

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben 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** ☐ **nein**

Angaben 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-04833 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC. 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 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 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

5. 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

6. 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

7. 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

8. 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-04833 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC. 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

5. 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

6. 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

7. 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

8. 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-04833 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC. 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

5. 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

6. 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

7. 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

8. 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-04833 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC. 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: Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation

5. 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

6. 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

7. 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

8. 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-04833 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC. 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

5. 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

6. 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

7. 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

8. 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-04833 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC. 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

5. 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

6. 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

7. 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

8. 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-04833 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC. 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

5. 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

6. 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

7. 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

8. 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-04833 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC. 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

5. 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

6. 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

7. 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

8. 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-04833 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC. 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: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

5. 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

6. 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

7. 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

8. 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-04833 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC. 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

5. 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

6. 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

7. 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

8. 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-04833 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie von Rolapitant bei Patienten mit HEC. 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

Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TS-P04834 (AC-Population)

Studie: TS-P04834 (AC-Population)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue 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. Lancet Oncol. 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** ☐ **nein**

Angaben 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 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.
A; B; C; D; E

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben 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 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.
A, B, C, D, E

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben 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** ☐ **nein**

Angaben 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 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 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 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** ☐ **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: Kein Erbrechen 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** ☐ **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** ☐ **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** ☐ **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: Zeit bis zum ersten Erbrechen oder bis zum ersten Einsatz von Notfallmedikation

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** ☐ **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 Übelkeit in der akuten, 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** ☐ **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: Vollständiger Schutz 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** ☐ **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: Kein Einfluss auf das tägliche Leben mittels FLIE-Fragebogen

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** ☐ **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** ☐ **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** ☐ **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: Schwerwiegende 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** ☐ **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** ☐ **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: 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** ☐ **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