

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Niraparib (Zejula[®])

TESARO Bio Germany GmbH

Modul 4A

Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	14
4.2 Methodik	20
4.2.1 Fragestellung	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	20
4.2.3 Informationsbeschaffung	24
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	24
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	24
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	25
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	26
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	28
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	28
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	29
4.2.5.3 Meta-Analysen	37
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	38
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	39
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	41
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	43
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	43
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	44
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	45
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	47
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	58
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	60
4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT	61
4.3.1.3.2 Progressionsfreies Überleben – RCT	69
4.3.1.3.3 Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression – RCT	84
4.3.1.3.4 Zeit bis zur ersten Folgetherapie – RCT	91
4.3.1.3.5 Chemotherapie-freies Intervall – RCT	96
4.3.1.3.6 Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS – RCT	101

4.3.1.3.7	Gesundheitszustand mittels FOSI – RCT	108
4.3.1.3.8	Unerwünschte Ereignisse – RCT	116
4.3.1.3.9	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT.....	127
4.3.1.3.10	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – RCT...	135
4.3.1.3.11	Subgruppenanalysen – RCT.....	138
4.3.1.3.12	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	156
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	162
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	162
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	162
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	163
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	163
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	163
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	166
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	166
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	166
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	167
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	167
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	167
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	169
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	169
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	169
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	170
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	170
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	170
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	171
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	171
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	171
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	171
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	172
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	173
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	173
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	173
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	173
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	174
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	174
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	175
4.7	Referenzliste.....	175
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		178
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		181

**Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente
mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 183**

**Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in
Studienregistern)..... 185**

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 190

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 204

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien	22
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (demografische Charakteristika, Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)	49
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheits- und Behandlungscharakteristika, Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)	50
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-12: Operationalisierung von „Gesamtüberleben (OS)“	62
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-14: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)	63
Tabelle 4-15: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)	66
Tabelle 4-16: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben (PFS1)“	69
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-18: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set).....	72
Tabelle 4-19: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)	74
Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2)“	84

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)	85
Tabelle 4-23: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set).....	88
Tabelle 4-24: Ergebnisse für „PFS2 – PFS1“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)	89
Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)“	91
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set).....	92
Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Chemotherapie-freies Intervall (CFI)“	96
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Chemotherapie-freies Intervall“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Chemotherapie-freies Intervall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set).....	97
Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“.....	101
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-33: Anteil der Patienten mit Bewertung des EQ-5D VAS (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)	102
Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set).....	104
Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels FOSI“	108
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand mittels FOSI“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-37: Anteil der Patienten mit Bewertung des FOSI (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)	110
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels FOSI“ aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)	112
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)	115
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“	116
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“	117
Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set).....	118

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)	120
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“	127
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“	127
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)	129
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set).....	131
Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“	135
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“	136
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)	137
Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte (NOVA, ITT/PRO, gBRCAmut-Kohorte).....	143
Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Sicherheitsendpunkte (NOVA, Safety-Analysis-Set, gBRCAmut-Kohorte)	144
Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte (NOVA, ITT/PRO-Analysis-Set, non-gBRCAmut-Kohorte).....	145
Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Sicherheitsendpunkte (NOVA, Safety-Analysis-Set, non-gBRCAmut-Kohorte).....	146
Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set, non-gBRCAmut-Kohorte)	147
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set, non-gBRCAmut-Kohorte).....	149
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)	153
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)	155
Tabelle 4-59: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie NOVA	157
Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	163
Tabelle 4-61: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	164

Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	164
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	165
Tabelle 4-64: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	165
Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	167
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	168
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	168
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	170
Tabelle 4-69: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	173
Tabelle 4-70: Liste der eingeschlossenen Studien	175
Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NOVA (PR-30-5011-C) .	190
Tabelle 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NOVA	205

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „OS“ in der gBRCAmut-Kohorte ...	64
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „OS“ in der non-gBRCAmut-Kohorte.....	65
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „OS“ in der gBRCAmut-Kohorte	67
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „OS“ in der non-gBRCAmut-Kohorte	67
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1“ in der gBRCAmut-Kohorte.....	73
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1“ in der non-gBRCAmut-Kohorte.....	73
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „Unstratifizierte Analyse“ des Endpunkts „PFS1“ in der gBRCAmut-Kohorte.....	77
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „Analyse des IRC nur unter der Betrachtung von radiologischer Bewertung (RECIST-Kriterien Version 1.1) als Progression“ des Endpunkts „PFS1“ in der gBRCAmut-Kohorte.....	78
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „PFS1-Beurteilung des Prüfarztes“ des Endpunkts „PFS1“ in der gBRCAmut-Kohorte	78
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „IRC-Analyse, die Zensur aufgrund der Antikrebstherapie, Therapieabbruch aus jeglichem Grund sowie verpasste Tumor-Beurteilungen als Ereignisse betrachtet“ des Endpunkts „PFS1“ in der gBRCAmut-Kohorte	79
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „Verwendung des geplanten Bewertungsdatums (wenn die tatsächliche Bewertung nach dem geplanten Datum durchgeführt wurde und eine Progressionserkrankung gezeigt wurde)“ des Endpunkts „PFS1“ in der gBRCAmut-Kohorte.....	79
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „Unstratifizierte Analyse“ des Endpunkts „PFS1“ in der non-gBRCAmut-Kohorte	80
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „Analyse des IRC nur unter der Betrachtung von radiologischer Bewertung (RECIST-Kriterien Version 1.1) als Progression“ des Endpunkts „PFS1“ in der non-gBRCAmut-Kohorte	80
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „PFS1-Beurteilung des Prüfarztes“ des Endpunkts „PFS1“ in der non-gBRCAmut-Kohorte	81
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „IRC-Analyse, die Zensur aufgrund der Antikrebstherapie, Therapieabbruch aus jeglichem Grund sowie verpasste Tumor-Beurteilungen als Ereignisse betrachtet“ des Endpunkts „PFS1“ in der non-gBRCAmut-Kohorte	81

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „Verwendung des geplanten Bewertungsdatums (wenn die tatsächliche Bewertung nach dem geplanten Datum durchgeführt wurde und eine Progressionserkrankung gezeigt wurde)“ des Endpunkts „PFS1“ in der non-gBRCAmut-Kohorte	82
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2“ in der gBRCAmut-Kohorte.....	86
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2“ in der non-gBRCAmut-Kohorte.....	87
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2 – PFS1“.....	89
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ in der gBRCAmut-Kohorte	93
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ in der non-gBRCAmut-Kohorte	94
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall“ in der gBRCAmut-Kohorte	98
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall“ in der non-gBRCAmut-Kohorte.....	99
Abbildung 4-25: Flow-Chart der Studie NOVA	203

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
ANC	Absolute Neutrophil Count (absolute Neutrophilenzahl)
ARR	Absolute Risk Reduction (absolute Risikoreduktion)
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
BRCA1/2	Breast Cancer 1/2
CA	Cancer Antigen
CFI	Chemotherapy-Free Interval (Chemotherapie-freies Intervall)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (komplette Remission)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	electronic Case Report Form
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EQ-5D	European Quality of Life-Five Dimensions
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACT-O	Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian
FOSI	FACT Ovarian Symptom Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCA	germline Breast Cancer gene
gBRCAmut	germline Breast Cancer gene mutation
GCIG	Gynecologic Cancer Intergroup
HR	Hazard Ratio
HRD	Homologe Rekombinations-Defizienz
HRQoL	Health-Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICF	Informed Consent Form (Einverständniserklärung)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee (unabhängiges Reviewkomitee)

Abkürzung	Bedeutung
ITT	Intention-to-treat
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
KM-Schätzer	Kaplan-Meier-Schätzer
LSM	Least Squares Mean
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MLD	Myelodysplastisches Syndrom
MMRM	Mixed Model of Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
n. b.	Nicht berechenbar
n. z.	Nicht zutreffend
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NE	Nicht erreicht
ONG	Obere Normgrenze
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PARP	Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS1	Progression-Free Survival 1 (progressionsfreies Überleben)
PFS2	Progression-Free Survival 2 (Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression)
PR	Partial Response (partielle Remission)
PRO	Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Outcome)
PT	Preferred Term
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relative Risk (relatives Risiko)
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SMD	Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFST	Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSST	Time to Second Subsequent Therapy (Zeit bis zur zweiten Folgetherapie)
TSW	Time to Symptom Worsening (Zeit bis zur Symptomverschlechterung)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 4.3.2)
- 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

Niraparib ist als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, zugelassen.

Niraparib wurde bereits am 04.08.2010 als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden durch die European Medicines Agency (EMA) ausgewiesen. Am 04.12.2017 wurde die Aufrechterhaltung dieses Status im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [1; 2]. Gemäß § 35a (1) S. 10 SGB V und § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der Zusatznutzen von Niraparib durch die Zulassung und die Einordnung als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden damit als belegt [3]. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nicht zu erbringen.

Das Dossier dient der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Niraparib bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden und eine Erhaltungstherapie benötigen.

Gemäß § 35a (1) S. 10 SGB V sind für die erstmalige Bewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen zum Zeitpunkt der Markteinführung grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. Die Bewertung wird anhand der Zulassungsstudie NOVA, die gegenüber Placebo durchgeführt wurde, vorgenommen.

Datenquellen

Die dargestellte empirische Evidenz beruht auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie NOVA. Als Datenquelle wurde der Studienbericht der Studie NOVA herangezogen. Die Studie NOVA ließ sich auch im Rahmen einer systematischen Suche in Studienregistern identifizieren.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien orientieren sich an der Zulassung von Niraparib und sind in Tabelle 4-1 aufgeführt.

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 VerfO des G-BA

beschrieben [3; 4]. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch extrahiert und bewertet.

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

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der VerFO des G-BA entspricht die randomisierte Studie NOVA der Evidenzstufe Ib [3]. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft. Für die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte ist eine relevante Verzerrung ebenfalls unwahrscheinlich.

Die eingeschlossene randomisierte kontrollierte Studie (RCT) NOVA wurde anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)-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

Bei der Studie NOVA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Niraparib in der Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierter Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, untersucht.

Für die zusammenfassende Tabelle wurden die zwei vordefinierten Patientenpopulationen der Studie NOVA, die ITT- und die Safety-Population, herangezogen. Bei der ITT-Population handelt es sich um alle randomisierten Patienten. In der gBRCAmut (germline Breast Cancer gene mutation)-Kohorte wurden 138 Patienten in der Niraparib-Gruppe und 65 Patienten in der Placebo-Gruppe eingeschlossen. In der non-gBRCAmut-Kohorte betrug die Zahl der randomisierten Patienten 234 in der Niraparib-Gruppe und 116 in der Placebo-Gruppe. Die Safety-Population schließt alle Patienten ein, die die Studienbehandlung eingenommen haben. Die Zahl der Patienten in der gBRCAmut-Kohorte lag in dieser Population bei 136 Patienten in der Niraparib-Gruppe und 65 Patienten in der Placebo-Gruppe. In der non-gBRCAmut-Kohorte haben 231 Patienten in der Niraparib-Gruppe und 114 Patienten in der Placebo-Gruppe mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen.

Zusammenfassung der Ergebnisse für die Dimension „Mortalität“

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Die Analyse des OS zeigt in beiden Kohorten (gBRCAmut und non-gBRCAmut) eine numerische Verbesserung des OS, die jedoch zum letzten Auswertungsstand vor Dossiereinreichung noch nicht die vom Gemeinsamen Bundesausschuss geforderte Schwelle der statistischen Signifikanz erreicht haben. Das mediane Überleben wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in der laufenden Studie NOVA in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren über 80 % der Patienten noch am Leben. Daher sind die Daten zum Gesamtüberleben noch als unreif zu betrachten.

Die neu zu erwartenden Daten zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ werden im Rahmen der dafür vorgesehenen Möglichkeiten eingereicht.

Zusammenfassung der Ergebnisse für die Dimension „Morbidität“

Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival 1, PFS1)

Beim progressionsfreien Überleben handelte es sich um die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Für beide Kohorten zeigte sich eine signifikante Verbesserung des PFS1 unter der Behandlung mit Niraparib. In der gBRCAmut-Kohorte betrug das Hazard Ratio (HR) 0,27 (95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,173; 0,410]) bei einem p-Wert von $< 0,0001$, während das HR in der non-gBRCAmut-Kohorte bei 0,45 lag (95 %-KI [0,338; 0,607]; $p < 0,0001$). Das mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane PFS1 beträgt in der gBRCAmut-Kohorte mit Niraparib 21,0 Monate, in der Vergleichsgruppe 5,5 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des PFS1 um 15,5 Monate. In der non-gBRCAmut-Kohorte ist eine mediane Verlängerung des PFS1 um 5,4 Monate zu beobachten. Dabei beträgt das mediane PFS1 im Niraparib-Arm 9,3 Monate und im Vergleichsarm 3,9 Monate.

Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (Progression-Free Survival 2, PFS2)

Die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression ist die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression nach der nächsten Antikrebstherapie nach der Studienbehandlung oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Mit $p = 0,0062$ zeigte sich in der gBRCAmut-Kohorte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Niraparib (HR = 0,48; 95 %-KI [0,280; 0,821]). In der non-gBRCAmut-Kohorte ergab sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil für Niraparib (HR = 0,69; 95 %-KI [0,494; 0,964]; $p = 0,0293$). PFS2 wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden 72 % der Patienten in der Verum-Gruppe und 57 % der Patienten in der Kontroll-Gruppe zensiert. Daher sind die Daten als noch unreif zu betrachten.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy, TFST)

Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie war folgendermaßen definiert: Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum Tag der Aufnahme der ersten nachfolgenden antineoplastischen Therapie. Es zeigte sich in beiden Kohorten eine signifikante Verbesserung der TFST unter der Behandlung mit Niraparib. In der gBRCAmut-Kohorte betrug das HR 0,31 (95 %-KI [0,205; 0,481]; $p < 0,0001$) und in der non-gBRCAmut-Kohorte 0,55 (95 %-KI [0,412; 0,721]; $p < 0,0001$).

Chemotherapie-freies Intervall (Chemotherapy-Free Interval, CFI)

Unter dem Chemotherapie-freien Intervall wird die Zeit vom Ende der letzten Platin-basierten Therapie bis zum Beginn der nächsten Antikrebstherapie (ausgenommen Erhaltungstherapie) verstanden. Neben der statistisch signifikanten Verlängerung des PFS1 bietet Niraparib im Vergleich zu Placebo sowohl für Patienten in der gBRCAmut-Kohorte als auch für Patienten in der non-gBRCAmut-Kohorte eine klinisch bedeutsame sowie statistisch signifikante Verlängerung des CFI. Dadurch ergibt sich für die Patienten ein längerer Zeitraum ohne die Toxizitäten einer Chemotherapie.

Für beide Kohorten ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Niraparib. In der gBRCAmut-Kohorte betrug das HR 0,26 (95 %-KI [0,166; 0,409]; $p < 0,0001$) und in der non-gBRCAmut-Kohorte 0,50 (95 %-KI [0,370; 0,666]; $p < 0,0001$).

Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Die visuelle Analogskala (Visual Analog Scale, VAS) des EQ-5D (European Quality of Life-Five Dimensions) dient zur Selbstberichterung des Wohlbefindens der Patienten zwischen 0 („schlecht“) und 100 („hervorragend“). Sie erlaubt eine allgemeine Bewertung des momentanen Gesundheitszustands unabhängig von den Antworten auf die fünf Dimensionen des Fragebogens EQ-5D. Es ergab sich in keiner der Kohorten ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Da es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt, ist darauf hinzuweisen, dass in diesem Fall ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands ist. Demzufolge stellt die Nicht-Verschlechterung des Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar. Dies zeigt, dass Niraparib keinen nachteiligen Effekt auf den Gesundheitszustand der Patienten hat.

Gesundheitszustand mittels FOSI

Der FOSI (FACT Ovarian Symptom Index) basiert auf einem Teil der Fragen des FACT-O (Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian)-Fragebogens und besteht aus acht validierten Items zur Messung der symptomatischen Reaktion auf Behandlungen des Ovarialkarzinoms. Es zeigte sich in beiden Kohorten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Da es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt, ist darauf hinzuweisen, dass in diesem Fall ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands ist. Demzufolge stellt die Nicht-Verschlechterung des

Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar. Dies zeigt, dass Niraparib keinen nachteiligen Effekt auf den Gesundheitszustand der Patienten hat.

Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI

Es zeigte sich in beiden Kohorten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Da es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt, ist darauf hinzuweisen, dass in diesem Fall ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands ist. Demzufolge stellt die Nicht-Verschlechterung des Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar.

Zusammenfassung der Ergebnisse für die Dimension „Sicherheit“

Niraparib hat ein vorhersehbares sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil. Hämatologische Nebenwirkungen waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 . Diese traten vorwiegend in den ersten drei Zyklen der Behandlung auf und konnten durch Dosisreduktionen behandelt werden.

Unerwünschte Ereignisse

Für beide Kohorten ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Niraparib. In der gBRCAmut-Kohorte betrug das relative Risiko (Relative Risk, RR) 1,1 (95 %-KI [1,0; 1,1]; $p = 0,0455$) und in der non-gBRCAmut-Kohorte 1,0 (95 %-KI [1,0; 1,1]; $p = 0,0455$). In der Studie NOVA zeigte sich, dass die unerwünschten Ereignisse vorübergehender Natur waren und ihre Inzidenz nach Dosisreduktion deutlich abnahm.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für beide Kohorten ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Niraparib. In der gBRCAmut-Kohorte betrug das RR 2,9 (95 %-KI [1,4; 6,0]; $p = 0,0055$) und in der non-gBRCAmut-Kohorte 1,7 (95 %-KI [1,1; 2,6]; $p = 0,0227$). In der Studie NOVA zeigte sich, dass die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorübergehender Natur waren und ihre Inzidenz nach Dosisreduktion deutlich abnahm.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Insgesamt brachen nur wenige Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (Verum-Gruppe 14,7 %, Kontroll-Gruppe 2,2 %; bezogen auf die Safety-Population). Dies bestätigt die Tatsache, dass die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse durch Dosisreduktion sowie Behandlungsunterbrechung behandelt werden konnten. Ein Therapieabbruch aufgrund von Thrombozytopenie, Neutropenie sowie Anämie erfolgte nur bei 3,3 %, 1,9 % bzw. 1,4 % der Patienten.

Für beide Kohorten ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Niraparib. In der gBRCAmut-Kohorte betrug das RR 8,6 (95 %-KI [1,2; 63,1]; $p = 0,0342$) und in der non-gBRCAmut-Kohorte 5,9 (95 %-KI [1,9; 18,8]; $p = 0,0026$).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassend lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Niraparib für erwachsene Patientinnen mit erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden und eine Erhaltungstherapie benötigen, 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.

Niraparib wurde bereits am 04.08.2010 als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden durch die EMA ausgewiesen. Am 04.12.2017 wurde die Aufrechterhaltung dieses Status im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [1; 2]. Gemäß § 35a (1) S. 10 SGB V und § 12 VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen von Niraparib durch die Zulassung und die Einordnung als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden damit als belegt [3]. Das Dossier dient der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Niraparib bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden und eine Erhaltungstherapie benötigen.

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.

Gemäß § 35a (1) S. 10 SGB V sind für die erstmalige Bewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen zum Zeitpunkt der Markteinführung grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. Es wurde eine systematische Literaturrecherche zu Niraparib durchgeführt, um zu ermitteln, ob neben den Zulassungsstudien weitere Evidenz verfügbar ist.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation der zu bewertenden Intervention umfasst gemäß der Zulassung erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden und eine Erhaltungstherapie benötigen.

Intervention und Vergleichstherapie

Die zu bewertende Intervention ist die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden. Die Dosierung des Wirkstoffes Niraparib beträgt bei Studienbeginn für alle Patientinnen 300 mg einmal täglich. Dosisreduktionen in Abhängigkeit von der Verträglichkeit sind möglich sowohl für die Intervention als auch für die Vergleichstherapie. Als Vergleichstherapie dient Placebo.

Endpunkte

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

Mortalität

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival 1, PFS1)
- Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (Progression-Free Survival 2, PFS2)
- Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy, TFST)
- Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Time to Second Subsequent Therapy, TSST)
- Chemotherapie-freies Intervall (Chemotherapy-Free Interval, CFI)
- Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala)
- Gesundheitszustand mittels FOSI (FACT Ovarian Symptom Index) inkl. Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UEs) inkl. UEs von speziellem Interesse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) inkl. SUEs von speziellem Interesse
- Therapieabbrüche aufgrund von UEs

Studientypen

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

Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1 Patientenpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden 	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten unter 18 Jahren • (Krebs-)Erkrankungen außerhalb der Indikation • Platin-resistentes Ovarialkarzinomrezidiv • Abweichende Vorbehandlung • Tierexperimentelle Studien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
2 Intervention	<ul style="list-style-type: none"> Niraparib als Monotherapie 	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung mit Niraparib in Kombination mit anderen Wirkstoffen Keine Erhaltungstherapie
3 Zweckmäßige Vergleichstherapie	Placebo	Aktive Therapien
4 Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) Unerwünschte Ereignisse 	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
5 Studientypen	RCT	<ul style="list-style-type: none"> Meta-Analysen Case Reports Tierexperimentelle Studien Observational Studies Nicht randomisierte Studien
6 Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	<ul style="list-style-type: none"> Keine Vollpublikationen Nicht den CONSORT-Kriterien entsprechende Publikationen Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen Meeting-Abstracts oder Poster zu Studien, zu denen bereits Vollpublikationen vorliegen Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
HRQoL = Health-Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials		

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 11.10.2017 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 Indikationsblock verzichtet. Auf die Einschränkungen der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache wurde ebenfalls verzichtet.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), 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 Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Die Suche für RCTs zu oben genannter Fragestellung wurde entsprechend der Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU ClinicalTrials Register, PharmNet.Bund und über das ICTRP Search Portal durchgeführt. Eine komplette Suche wurde am 11.10.2017 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU ClinicalTrials Register, PharmNet.Bund sowie am 01.11.2017 über das ICTRP Search Portal anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert

werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt gemäß der Dossievorlage zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt.

Für die Studie werden entsprechend der Dossievorlage (insbesondere Anhang 4-F) folgende Punkte extrahiert und bewertet:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Grundlage für die Extraktion ist der Studienbericht. Entsprechend der Bewertung wird das Verzerrungspotenzial der Studie als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden die folgenden Aspekte entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage (insbesondere Anhang 4-F) geprüft:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Auch für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird der Studienbericht herangezogen. Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt richtet sich zudem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

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-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Es wurde die Studie NOVA identifiziert und als relevant für die Bewertung eingeschlossen. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie NOVA wurden in den Abschnitten 4.3.1 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung erfolgt anhand des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Charts) und befindet sich im Anhang 4-E.

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 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)

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.

Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

In der relevanten Studie werden die Patienten anhand der folgenden Patientencharakteristika beschrieben:

- Alter
- Ethnische Zugehörigkeit
- BMI (Body Mass Index)
- ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)
- Geografische Region
- Primärtumorstelle
- Histologischer Subtyp
- gBRCA (germline Breast Cancer gene)-Variante
- Zeit seit der Diagnose
- Zahl der metastasierten Stellen
- Zahl der Chemotherapielinien
- Zahl der Platin-basierten Therapielinien
- Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie
- Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie
- Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie

Patientenrelevante Endpunkte

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

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS1)
- Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2)
- Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)
- Chemotherapie-freies Intervall (CFI)
- Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS
- Gesundheitszustand mittels FOSI inkl. Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI

Die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (TSST) ist prinzipiell ebenfalls patientenrelevant. Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen ist eine Analyse der Daten für diesen Endpunkt zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch nicht möglich.

Sicherheit

- UEs inkl. UEs von speziellem Interesse
- SUEs inkl. SUEs von speziellem Interesse
- Therapieabbrüche aufgrund von UEs

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Gegenwärtig liegen aufgrund der im Rahmen der NOVA-Studie beobachteten relativ langen Überlebenszeiten keine reifen Daten zum Gesamtüberleben vor. In der klinischen Studie NOVA wurde neben der Zeit bis zur Krankheitsprogression unter der Studienmedikation (PFS1) auch die Zeit bis zur Progression nach der ersten auf die Studienmedikation nachfolgenden, vom behandelnden Arzt frei gewählten Chemotherapie erhoben (PFS2). Diese Größe erlaubt es, mögliche Auswirkungen der Studienmedikation auf nachfolgende Therapien zu bewerten. Obgleich zu einer abschließenden Auswertung noch nicht die notwendige Ereignisanzahl erreicht ist, zeichnet sich zum jetzigen Zeitpunkt schon ein signifikanter Vorteil unter Niraparib auch für den Endpunkt PFS2 ab. Ein Vergleich der Differenz aus PFS2 und PFS1 (PFS2-PFS1) zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, d. h., die Behandlung mit Niraparib hat keine negativen Auswirkungen auf die progressionsfreie Überlebenszeit der nachfolgenden Therapie. Diese Ergebnisse lassen unter der Behandlung mit Niraparib auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erwarten.

Sowohl PFS1 als auch TFST und CFI sind wichtige Parameter, die quantitativ den Zeitraum erfassen, in dem die Patienten von einer Stabilisierung der Erkrankung durch die Behandlung profitieren und eine weitere Rezidivtherapie hinausgezögert wird. Diese Rezidivtherapie wird für Patienten mit einem Platin-sensiblen Ovarialkarzinomrezidiv entsprechend den geltenden Behandlungsleitlinien aus einer zytotoxischen, Carboplatin-basierten Kombinations-Chemotherapie bestehen [5]. Während die Platin-basierte Chemotherapie sehr effektiv ist und damit ein großes Interesse besteht, den Platin-sensiblen Zustand der Patienten zu erhalten, sind auf der anderen Seite jedoch auch die Nachteile einer solchen Therapie zu nennen. Sie erfordert teilstationäre Infusionsbehandlungen, die den Patienten mit den bekannten schwerwiegenden, typischen Nebenwirkungen einer Platin-basierten Chemotherapie belasten. Die negativen Auswirkungen dieser Chemotherapie auf die Lebensqualität sind offensichtlich und von medizinischen Experten anerkannt [6]. Daher ist eine Verlängerung des CFI für den Patienten unmittelbar relevant, da ihm auf diesem Wege Nebenwirkungen erspart bleiben. Patienten mit einem platinresistenten Ovarialkarzinomrezidiv erhalten entsprechend der Leitlinie – wenn eine Indikation zur Chemotherapie besteht – eine nicht-Platin-haltige Monotherapie. Dafür kommen folgende Zytostatika in Betracht: pegyliertes liposomales Doxorubicin, Topotecan, Gemcitabin oder Paclitaxel wöchentlich. Eine Kombination aus Bevacizumab und den vorgenannten Zytostatika (mit Ausnahme von Gemcitabin) kann angewendet werden [5].

Während bei dem Endpunkt PFS1 zusätzlich zu der klinischen Beurteilung auch objektive Kriterien zur Feststellung des Krankheitsfortschritts hinzugezogen werden, steht bei den Endpunkten TFST und CFI die Entscheidung zur Aufnahme einer Folgetherapie im Vordergrund. Diese wird gemeinsam von Patient und behandelndem Arzt auf Basis von objektiven Kriterien, aber auch aufgrund subjektiver, jedoch für den Patienten relevanter Kriterien getroffen. Letztere sind aufgrund der Vielfalt der individuellen Patientensituation kaum standardisierbar und in klinischen Studien nur unzureichend erfassbar. Die Erfassung von TFST und CFI stellt somit aber auch eine Möglichkeit dar, die situative Variabilität des Versorgungsalltags der Patienten in einem klinischen Studiensetting objektiviert abzubilden.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Das OS war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Es wird definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Das OS von Patienten, die erwiesenermaßen noch lebten, wurde zu dem letzten bekannten Follow-up Datum zensiert.

Die Dauer des OS war der Zeitpunkt des Todes oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS1)

PFS1 wird definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintritt.

In der Studie NOVA wurde das Fortschreiten der Erkrankung in allen Fällen in einer verblindeten Überprüfung aller klinischen Untersuchungsergebnisse durch eine zentrale Begutachtungsstelle festgestellt. Neben klinischen Zeichen und Symptomen einer fortschreitenden Erkrankung wurden dazu eine radiologische Bewertung nach RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien Version 1.1 sowie weitere diagnostische Testverfahren verwendet. Ein Krankheitsfortschritt wurde festgestellt, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

1. Das Vorhandensein von eindeutigen klinischen Zeichen und Symptomen eines Fortschreitens der Erkrankung, die nicht auf iatrogenen oder mit der Erkrankung nicht im Zusammenhang stehenden Ursachen beruhten. Dies waren behandlungsresistente Tumorschmerzen, tumorbedingter Darmverschluss oder eine zunehmende Beeinträchtigung der Darmfunktion oder die symptomatische Verschlechterung eines Aszites oder Pleuraergusses. Weiterhin musste gleichzeitig ein durch den CA (Cancer Antigen)-125 Marker nach den Kriterien der Gynecologic Cancer Intergroup (GCIIG) festgestellter Krankheitsfortschritt vorliegen.
2. Ein weiteres mögliches Kriterium war ein eindeutiges Fortschreiten der Erkrankung, festgestellt durch eine radiologische Tumorbewertung durch Computertomographie oder Magnetresonanztomographie entsprechend den RECIST-Kriterien Version 1.1.
3. Schließlich war ein Feststellen des Krankheitsfortschritts auch aufgrund zusätzlicher diagnostischer Testverfahren wie histologischer/zytologischer Untersuchungen, Ultraschalluntersuchungen, Endoskopie und Positronen-Emissions-Tomographie möglich, wenn diese neue Läsionen oder ein Wachstum bekannter Läsionen zeigten und gleichzeitig ein durch den CA-125 Marker nach den Kriterien der GCIIG festgestellter Krankheitsfortschritt vorlag.

In keinem Falle war eine alleinige CA-125 Progression ohne eines der anderen oben beschriebenen Kriterien zur Feststellung des Krankheitsfortschritts ausreichend.

Bei der Auswahl der Kriterien für die Feststellung eines Krankheitsfortschritts wurde sehr viel Wert auf die Anwendbarkeit im praktischen Versorgungskontext gelegt. So kann diese sowohl basierend auf dem Vorhandensein von klinischen Zeichen und Symptomen eines Fortschreitens der Erkrankung als auch auf radiologischen/bildgebenden Verfahren und anderen diagnostischen Testverfahren erfolgen. Dies unterstreicht die Patientenrelevanz dieses Endpunktes, da die klinischen Zeichen und Symptome durch den Patienten unmittelbar erfahr- und spürbar sind.

Als Datum des Krankheitsfortschritts wurde der erste Zeitpunkt festgelegt, zu dem eines der oben genannten Kriterien erfüllt war.

Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2)

Hierbei handelt es sich um die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression nach der nächsten Antikrebstherapie, welche auf die Studienbehandlung folgt, oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Falls keine Krankheitsprogression festgestellt werden kann, wird das Startdatum der Zweitlinien-Folgetherapie als Surrogat für das Datum der Krankheitsprogression verwendet. Falls das Datum der Krankheitsprogression, des Todes und des Beginns der Zweitlinien-Folgetherapie unbekannt bleibt, wird PFS2 zum Abschlussdatum der Erstlinien-Folgetherapie zensiert. Falls dieses Datum ebenfalls unbekannt ist, wird PFS2 zum Datum des letzten Kontakts zensiert.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)

Der Endpunkt TFST wird als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum Tag der Aufnahme der ersten nachfolgenden antineoplastischen Therapie definiert. Patienten, die keine Folgetherapie erhalten, werden zum letzten Kontaktdaten zensiert.

Chemotherapie-freies Intervall (CFI)

Das CFI ist die Zeit vom Ende der letzten Platin-basierten Therapie bis zum Beginn der nächsten Antikrebstherapie (ausgenommen Erhaltungstherapie). Die Analyse erfolgte auf dieselbe Art wie für den primären Endpunkt PFS1. Falls keine nächste Antikrebstherapie (ausgenommen Erhaltungstherapie) begonnen wurde, wurde das CFI zum Datum der letzten Behandlung der Studie zensiert.

So lange eine Platin-basierte Chemotherapie in Frage kommt, werden die Patienten typischerweise bei jedem Rezidiv mit erneuten Zyklen einer Platin-basierten Chemotherapie behandelt, bis die Erkrankung letztendlich kein Ansprechen auf Platin mehr zeigt. Entsprechend nimmt mit zunehmenden Behandlungszyklen die Länge des progressionsfreien Überlebens ab [7; 8]. Das Ovarialkarzinom ist eine Erkrankung, welchen die Patienten erheblich belastet. Nicht nur die durch den Tumor bedingten Symptome, auch die Folgen der operativen Behandlung und Nebenwirkungen der Chemotherapie (z. B. Übelkeit, Neurotoxizität,

Lymphödem etc.) schränken die Patienten ein und führen zu einer Reihe von psychosozialen Belastungen.

Patientenberichtete Endpunkte

Im Kontext der Erhaltungstherapie ist darauf hinzuweisen, dass in diesem Fall ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands ist. Demzufolge stellt die Nicht-Verschlechterung des Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar.

Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Der Fragebogen „European Quality of Life-Five Dimensions“ ist ein standardisiertes, generisches Messinstrument zur präferenzbasierten Erfassung der Lebensqualität aus Patientensicht [9]. Der EQ-5D wurde für die deutsche Bevölkerung validiert [10]. Er beinhaltet zwei Komponenten:

- Die visuelle Analogskala (Visual Analog Scale, VAS) stellt das selbstberichtete Wohlbefinden der Patienten zwischen 0 („schlecht“) und 100 („hervorragend“) dar. Die Definition der gesundheitsbezogenen Lebensqualität umfasst auch das Wohlbefinden in seiner Gesamtheit [11]. Die VAS erlaubt eine allgemeine Bewertung des momentanen Gesundheitszustands unabhängig von den Antworten auf die fünf Dimensionen des Fragebogens und ist daher in der vorliegenden Nutzenbewertung als Morbiditätsendpunkt eingeschlossen. Der Gesundheitszustand ist gemäß IQWiG-Methodik [4] und VerfO des G-BA [3] als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.
- Der EQ-5D Index Score umfasst fünf verbal dargestellte Dimensionen (Mobilität, Selbstständigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens, Schmerz/Unwohlsein, Angst/Depression) mit jeweils drei Antwortmöglichkeiten (keine, mäßige und extreme Probleme). Dieser Endpunkt wird nicht dargestellt, obwohl er in der Studie erhoben wurde, in denen der EQ-5D insgesamt Verwendung fand.

Gesundheitszustand mittels FOSI

Der FOSI basiert auf einem Teil der Fragen des FACT-O-Fragebogens und besteht aus acht validierten Items zur Messung der symptomatischen Reaktion auf Behandlungen des Ovarialkarzinoms. Dabei wird jedes Item auf einer Likert-Skala mit fünf Antwortmöglichkeiten gemessen (0 = gar nicht; 4 = sehr viel). Der Gesamtscore des FOSI ist eine Addition der berichteten Werte und kann folglich Werte zwischen 0 (stark symptomatisch) bis 32 (asymptomatisch) annehmen.

Sicherheit

Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse im Rahmen einer Studie hat die Festlegung des Sicherheitsprofils und des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels als Ziel. Die Patientenrelevanz wurde im G-BA-Beratungsgespräch bestätigt [12].

Ein unerwünschtes Ereignis wird 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 muss. Daher kann 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.

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 des Studienpatienten zur Folge hatte,
- als wichtig erachtet wurde. 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.

Alle unerwünschten Ereignisse sollten anhand MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 18.0 kodiert und nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT) zusammengefasst werden. In Tabellen nach Schweregrad der Toxizität geht pro Patient nur das schwerste unerwünschte Ereignis innerhalb einer MedDRA SOC bzw. eines MedDRA PT ein. Der Grad der Toxizität eines unerwünschten Ereignisses wird durch den Prüfarzt anhand NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.02 bewertet.

Insgesamt wird die oben beschriebene Erhebung über MedDRA als hinreichend spezifisch und sensitiv für das Auftreten des jeweiligen UEs angesehen.

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 Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ 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 Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

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.

Da nur eine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert wurde, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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 für den Endpunkt Gesamtüberleben

Ein unstratifizierter Log-Rank-Test und die zugehörige Cox-Regression wurden als Sensitivitätsanalysen vordefiniert.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS1

Es wurden folgende Sensitivitätsanalysen unter Verwendung der ITT-Population durchgeführt:

- Unstratifizierter Log-Rank-Test und zugehörige Cox-Regression (nur unter der Betrachtung von Behandlung)
- Beurteilung des Prüfarztes mittels eines stratifizierten log-Rank-Tests und einer zugehörigen Cox-Regression
- Analyse des unabhängigen Reviewkomitees (Independent Review Committee, IRC) nur unter der Betrachtung der radiologischen Bewertung (RECIST-Kriterien Version 1.1) als Progression
- IRC-Analyse, die Zensur aufgrund der nachfolgenden Antikrebstherapie, Therapieabbruch aus jeglichem Grund sowie verpasste Tumor-Beurteilungen als Ereignisse betrachtet: Für diese Analyse wurde das Datum der Progression als Datum der Einleitung der nachfolgenden Anti-Krebs-Behandlung, des Therapieabbruches oder letzten nicht-fehlenden Tumor-Beurteilung (in Fällen, in denen der Patient keine weiteren Beurteilungen hat) imputiert.

- Es wurde das geplante Bewertungsdatum verwendet, wenn eine Progression vorlag und die tatsächliche Bewertung nach dem geplanten Datum durchgeführt wurde. Dies geschah nur für die Progression, nicht für zensierte Beobachtungen, d. h., wenn die letzte verfügbare Beobachtung nach einer geplanten Bewertung war und darauf hindeutete, dass die Progression nicht stattgefunden hatte, dann wurde diese Beobachtung in dieser Sensitivitätsanalyse verwendet.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS2

Für diesen Endpunkt wurde eine Sensitivitätsanalyse vordefiniert. Wenn das Datum der Progression, des Todes oder das Anfangsdatum der anschließenden Zweitlinien-Antikrebstherapie unbekannt war, wurde PFS2 in der Analyse als ein Ereignis am Ende der Erstlinien-Antikrebstherapie gezählt.

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.

Um die Abhängigkeit der Ergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika und weiteren Faktoren zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen vordefiniert. Diese werden für beide Kohorten (gBRCAmut und non-gBRCAmut) durchgeführt. Folgende, gemäß Dossiervorlage geforderte Faktoren bzw. Stratifizierungsvariablen werden im vorliegenden Dossier im Rahmen der Subgruppenanalysen berücksichtigt:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geografische Region (USA und Kanada, Rest der Welt)
- Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis < 12 Monate, ≥ 12 Monate)
- Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie (komplette Remission, partielle Remission)
- Gesamtzahl der vorherigen Chemotherapiezyklen (2, > 2)

Für den primären Endpunkt PFS1 sowie den sekundären Endpunkt OS werden außerdem folgende präspezifizierte Subgruppen betrachtet:

- Ethnie (weiß, nicht-weiß)
- Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie (ja, nein)
- Zahl der vorherigen Platin-basierten Therapien (2, > 2)
- Dauer der vorletzten Platin-basierten Therapie (< 6 Monate, ≥ 6 bis < 12 Monate, ≥ 12 Monate)

Zusätzlich war die Subgruppe „Platin-basierte begleitende Chemotherapie während der letzten und vorletzten Therapie (ja, nein)“ ebenfalls im statistischen Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP) präspezifiziert, jedoch wurde diese Analyse nicht durchgeführt. Im Rahmen der klinischen Standardbehandlung erhalten die meisten Patienten wenigstens eine andere Chemotherapie in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie zur Behandlung von Ovarialkrebs.

Für die unerwünschten Ereignisse werden neben den gemäß Dossievorlage geforderten Faktoren noch folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen gezeigt:

- Ethnie (weiß, nicht-weiß)
- Krebs-Subtyp (seröses epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom)
- Dauer der vorletzten Platin-basierten Therapie (< 6 Monate, ≥ 6 bis < 12 Monate, ≥ 12 Monate)

Wenn das Ergebnis des Interaktionstests $p < 0,05$ lag, lag eine Effektmodifikation vor.

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 möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“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 ist¹¹.

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

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.

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. Lüthmann, D. Boulikhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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 untersuchen¹².

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.*
- *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.*

Nicht zutreffend.

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.

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 4-2: 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
PR-30-5011-C (NOVA)	ja	ja	laufend	Zeitfenster von 35 Monaten	Verum-Gruppe: Niraparib Kontroll-Gruppe: Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 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 01.11.2017.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

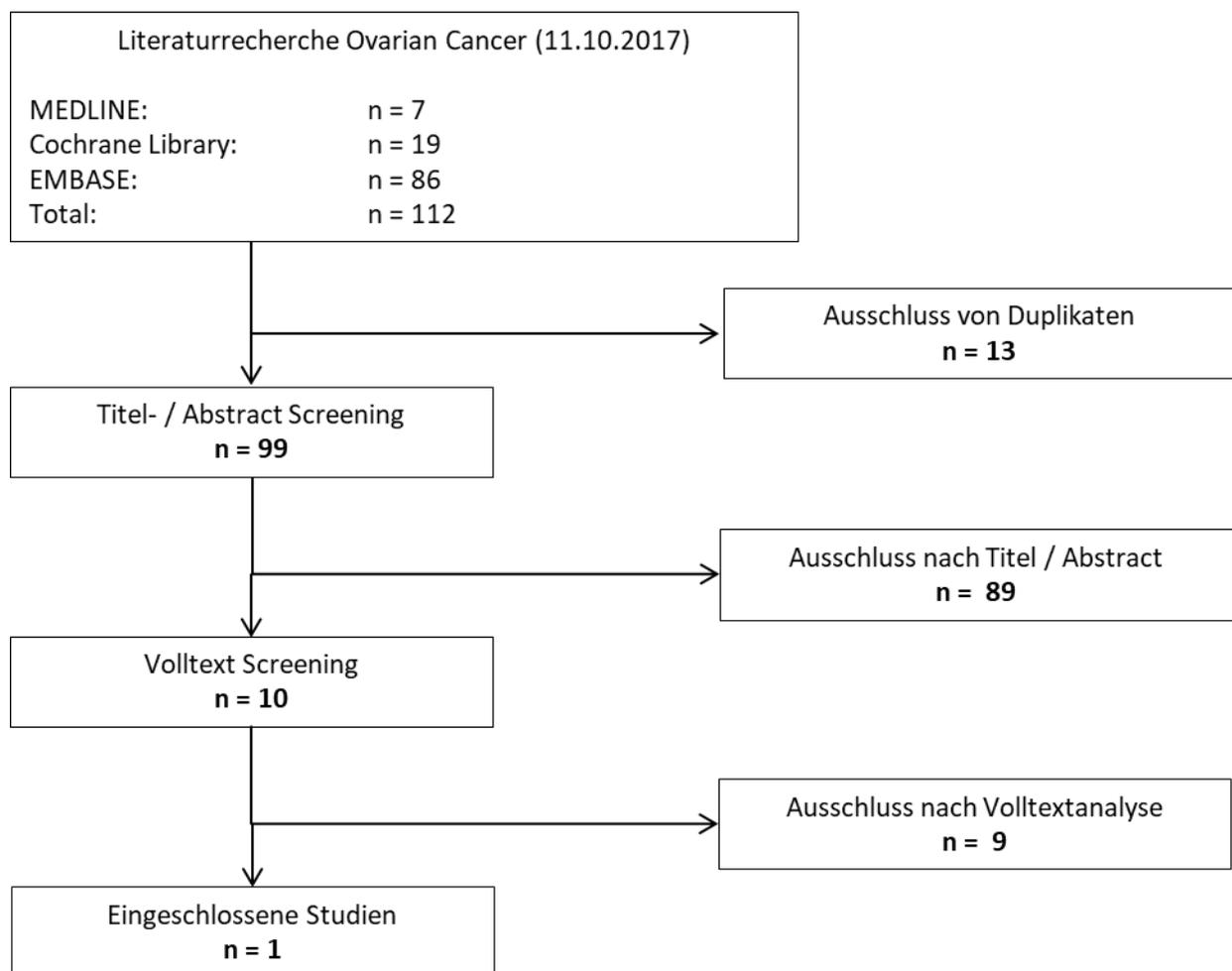


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) 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 4-4: 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)
PR-30- 5011-C (NOVA)	<ul style="list-style-type: none"> • Clinicaltrials.gov NCT01847274 [13] • EUCTR 2013-000685-11 [14] • ICTRP 2013-000685-11 [15] NCT01847274 [16] • PharmNet.Bund 2013-000685-11 [17] 	ja	ja	laufend
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 4-4 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 11.10.2017.

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 Zwischenzeilenüberschriften 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 4-5: 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						
placebokontrolliert						
PR-30-5011-C (NOVA)	ja	ja	nein	ja [18]	ja [13; 14; 16]	ja [19]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-6: 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
NOVA (PR-30-5011- C)	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase-III	Erwachsene (Frauen) mit Platin-sensiblen, rezidivierendem Ovarialkarzinom (vortherapiert)	Randomisierung 2:1 Kohorte 1 (gBRCAmut): Niraparib (n = 138) Placebo (n = 65) Kohorte 2 (non- gBRCAmut) Niraparib (n = 234) Placebo (n = 116)	Behandlung bis eines der folgenden Ereignisse eintritt: Krankheits- progression, Unverträglichkeit, Rückzug der Einverständnis- erklärung, im Follow-up verloren, Tod	128 Zentren in 15 Ländern: USA, Deutschland, Vereinigtes Königreich, Kanada, Israel, Italien, Frankreich, Spanien, Belgien, Polen, Dänemark, Österreich, Ungarn, Schweden, Norwegen Start: August 2013 Ende: Studie läuft noch (Datenschnitt: 30. Mai 2016)	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS1 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> OS PFS2 TFST TSST CFI Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS Gesundheitszustand mittels FOSI UEs SUEs Therapieabbrüche aufgrund von UEs
<p>RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; n = Anzahl der randomisierten Patienten; PFS1 = Progression-Free Survival 1 (progressionsfreies Überleben); OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS2 = Progression-Free Survival 2 (Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression); TFST = Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie); TSST = Time to Second Subsequent Therapy (Zeit bis zur zweiten Folgetherapie); CFI = Chemotherapy-Free Interval (Chemotherapie-freies Intervall); EQ-5D VAS = European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala; FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; (S)UE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Niraparib	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
NOVA (PR-30-5011-C)	28-tägiger Zyklus: Niraparib 300 mg (3 x 100 mg Kapsel), einmal täglich oral Unterbrechung der Dosierung (bis zu 28 Tage) oder Dosisreduktionen (bis zu 2) erlaubt Dosisreduktion: 1. Reduktion auf 200 mg einmal (2 x 100 mg Kapsel) täglich, danach Reduktion auf 100 mg (1 x 100 mg Kapsel) einmal täglich	28-tägiger Zyklus: Placebo (3 Kapseln), einmal täglich oral Unterbrechung der Dosierung (bis zu 28 Tage) oder Dosisreduktionen (bis zu 2) erlaubt Dosisreduktion: 1. Reduktion auf zwei Kapseln einmal täglich, danach Reduktion auf eine Kapsel einmal täglich	Vorbehandlung: mindestens zwei Platin- basierte Chemotherapien, wobei die letzte Behandlung vor Randomisierung Platin-basiert sein muss und die Patienten auf die letzte Behandlung angesprochen haben müssen (vollständiges oder partielles Ansprechen). Die Randomisierung erfolgt innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Dosis der Platin-haltigen Medikation und wird innerhalb von 72 Stunden vor der ersten Studienmedikation durchgeführt. Das Screening erfolgt innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (demografische Charakteristika, Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	gBRCAmut-Kohorte		non-gBRCAmut-Kohorte	
	Niraparib (N = 138)	Placebo (N = 65)	Niraparib (N = 234)	Placebo (N = 116)
Alter in Jahren, n (%)	138	65	234	116
Mittelwert (SD)	56,9 (9,25)	57,2 (9,24)	62,3 (9,25)	61,3 (9,52)
Median (Min; Max)	57,0 (36; 83)	58,0 (38; 73)	63,0 (33; 84)	60,5 (34; 82)
Alter in Jahren, n (%)	138	65	234	116
18 – 64	110 (79,7)	49 (75,4)	130 (55,6)	69 (59,5)
≥ 65	28 (20,3)	16 (24,6)	104 (44,4)	47 (40,5)
65 – 75	24 (17,4)	16 (24,6)	85 (36,3)	39 (33,6)
≥ 75	4 (2,9)	0	19 (8,1)	8 (6,9)
Rasse, n (%)	138	65	234	116
Kaukasisch	123 (89,1)	55 (84,6)	201 (85,9)	101 (87,1)
Schwarz	1 (0,7)	1 (1,5)	4 (1,7)	1 (0,9)
Asiatisch	2 (1,4)	3 (4,6)	10 (4,3)	4 (3,4)

	gBRCAmut-Kohorte		non-gBRCAmut-Kohorte	
	Niraparib (N = 138)	Placebo (N = 65)	Niraparib (N = 234)	Placebo (N = 116)
Indianisch/Ureinwohner Alaskas	1 (0,7)	0	0	0
Hawaiianer/Pazifik-Insulaner	0	0	0	0
Unbekannt	11 (8,0)	6 (9,2)	19 (8,1)	10 (8,6)
BMI (kg/m²), n	138	64	229	114
Mittelwert (SD)	26,06 (5,75)	26,78 (6,00)	26,29 (5,61)	26,31 (4,86)
Median (Min; Max)	24,70 (14,0; 44,6)	25,50 (19,0; 50,4)	25,48 (16,8; 45,6)	25,71 (18,1; 45,7)
ECOG-PS, n (%)	138	65	234	116
0	91 (65,9)	48 (73,8)	160 (68,4)	78 (67,2)
1	47 (34,1)	17 (26,2)	74 (31,6)	38 (32,8)
2	0	0	0	0
Geografische Region, n (%)	138	65	234	116
USA und Kanada	53 (38,4)	28 (43,1)	96 (41,0)	44 (37,9)
Europa und Israel	85 (61,6)	37 (56,9)	138 (59,0)	72 (62,1)
Die Angaben in Prozent erfolgen mit einer Nachkommastelle. Dadurch können in der Summe Rundungsfehler auftreten. RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); ITT = Intention-to-treat; gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); BMI = Body Mass Index; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status				

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheits- und Behandlungscharakteristika, Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	gBRCAmut-Kohorte		non-gBRCAmut-Kohorte	
	Niraparib (N = 138)	Placebo (N = 65)	Niraparib (N = 234)	Placebo (N = 116)
Primärtumorstelle, n (%)	138	65	234	116
Ovarial	122 (88,4)	53 (81,5)	192 (82,1)	96 (82,8)
Primär peritoneal	7 (5,1)	6 (9,2)	24 (10,3)	8 (6,9)
Eileiter	9 (6,5)	6 (9,2)	18 (7,7)	11 (9,5)
Histologischer Subtyp^a	138	65	234	116
Serös	117 (88,6)	59 (90,8)	215 (96,4)	110 (99,1)
Endometrioid	8 (6,1)	3 (4,6)	1 (0,4)	1 (0,9)
Muzinös	0	0	0	0
Andere	13 (9,8)	3 (4,6)	11 (4,9)	3 (2,7)

	gBRCAmut-Kohorte		non-gBRCAmut-Kohorte	
	Niraparib (N = 138)	Placebo (N = 65)	Niraparib (N = 234)	Placebo (N = 116)
gBRCA Variante, n (%)^b	138	65	234	116
BRCA1	85 (61,6)	43 (66,2)	n. z.	n. z.
BRCA2	51 (37,0)	18 (27,7)	n. z.	n. z.
BRCA1/2- Neuanordnung	9 (6,5)	4 (6,2)	n. z.	n. z.
Zeit seit der Diagnose (Jahre), n	135	61	225	109
Mittelwert (SD)	4,37 (2,56)	4,07 (3,00)	3,33 (2,21)	3,59 (1,99)
Median (Min; Max)	3,66 (0,3; 13,6)	3,02 (1,8; 19,5)	2,69 (0,1; 19,2)	2,99 (0,1; 9,3)
Zahl der metastasierten Stellen, n (%)	138	65	234	116
< 3	89 (64,5)	40 (61,5)	157 (67,1)	79 (68,1)
≥ 3	49 (35,5)	25 (38,5)	77 (32,9)	36 (31,0)
Zahl der Chemotherapielinien, n (%)	138	65	234	116
1	1 (0,7)	0	0	0
2	70 (50,7)	30 (46,2)	155 (66,2)	77 (66,4)
3	40 (29,0)	20 (30,8)	55 (23,5)	17 (14,7)
4	13 (9,4)	10 (15,4)	11 (4,7)	12 (10,3)
≥ 5	14 (10,1)	5 (7,7)	13 (5,6)	9 (7,8)
Angabe fehlt	0	0	0	1 (0,9)
Zahl der Platin- basierten Therapielinien, n (%)	138	65	234	116
1	1 (0,7)	0	0	0
2	79 (57,2)	37 (56,9)	174 (74,4)	87 (75,0)
> 2	58 (42,0)	28 (43,1)	60 (25,6)	28 (24,1)
Angabe fehlt	0	0	0	1 (0,9)
Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie, n (%)	138	65	234	116
6 bis 12 Monate	54 (39,1)	26 (40,0)	90 (38,5)	44 (37,9)
≥ 12 Monate	84 (60,9)	39 (60,0)	144 (61,5)	72 (62,1)

	gBRCAmut-Kohorte		non-gBRCAmut-Kohorte	
	Niraparib (N = 138)	Placebo (N = 65)	Niraparib (N = 234)	Placebo (N = 116)
Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie, n (%)	138	65	234	116
Ja	33 (23,9)	17 (26,2)	62 (26,5)	30 (25,9)
Nein	105 (76,1)	48 (73,8)	172 (73,5)	86 (74,1)
Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie, n (%)	138	65	234	116
Komplette Remission	71 (51,4)	33 (50,8)	117 (50,0)	60 (51,7)
Partielle Remission	67 (48,6)	32 (49,2)	117 (50,0)	56 (48,3)
<p>Die Angaben in Prozent erfolgen mit einer Nachkommastelle. Dadurch können in der Summe Rundungsfehler auftreten.</p> <p>^a: Einige Patienten hatten nur zytologische Ergebnisse, die für die Bestätigung der histologischen Subtypen zur Verfügung standen. Patienten können in mehr als eine Kategorie eingeschlossen werden. Die Nenner für die Prozentberechnungen basieren auf der Zahl der Patienten mit verfügbaren Daten.</p> <p>^b: Basierend auf einem zentralisierten Myriad Labortest; Patienten können BRCA1/2-Neuanordnung berichten sowie BRCA1 und BRCA2.</p> <p>RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); ITT = Intention-to-treat; gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; BRCA1/2 = Breast Cancer 1/2; n. z. = nicht zutreffend; SD = Standard Deviation (Standardabweichung)</p>				

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.

Bei der Studie NOVA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Niraparib in der Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, untersucht.

In die Studie wurden weibliche Patienten ab einem Alter von 18 Jahren eingeschlossen. Die Patienten sollten ein histologisch diagnostiziertes Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom aufweisen. Eine weitere Voraussetzung war eine high-grade (oder Grad 3) seröse ODER high-grade vorwiegend seröse Histologie ODER bekannte gBRCA-Mutation. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1.

Die Vorbehandlung der Patienten war von großer Bedeutung für den Einschluss in der Studie. Die Patienten sollten mindestens zwei vorher abgeschlossene (aber nicht zwingend aufeinander folgende) Platin-basierte Therapien in ihrer Patientenakte aufweisen. Für die vorletzte Platin-basierte Therapie vor Studieneinschluss musste gelten: Der Patient muss eine Platin-sensible Erkrankung nach dieser Therapie aufweisen, das heißt, er sprach auf die Therapie an (vollständiges oder partielles Ansprechen) und hatte eine Krankheitsprogression > 6 Monate nach der letzten Dosis der Platin-basierten Therapie (6 bis < 12 Monate oder ≥ 12 Monate). Für die letzte Platin-basierte Therapie vor Studieneinschluss musste gelten: Der Patient musste mindestens 4 Zyklen der Platin-basierten Therapie erhalten und auf die Therapie angesprochen (vollständiges oder partielles Ansprechen) haben. Nach der letzten Behandlung musste der Patient entweder einen CA-125-Spiegel im Normbereich oder eine CA-125-Senkung über mehr als 90 % während der letzten Platin-basierten Therapie erreicht haben, die über mindestens 7 Tage stabil war (d. h. in diesem Zeitraum keine Zunahme > 15 %). Nach der letzten Behandlung durfte der Patient keine messbare Läsion > 2 cm zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses haben. Die Randomisierung musste innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Dose der Platin-basierten Therapie stattgefunden haben.

Bekannte Hypersensitivität gegenüber den Bestandteilen von Niraparib, die Diagnose, Feststellung oder Behandlung eines anderen invasiven Karzinoms außer dem Ovarialkarzinom ≤ 2 Jahre vor Randomisierung (Ausnahme: behandeltes Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut) sowie symptomatische unkontrollierte Hirn- oder Leptomeningealmetastasen führten zum Ausschluss aus der Studie. Ein weiteres Ausschlusskriterium war eine bekannte aktive Hepatitis-Erkrankung (Hepatitis B oder C). Immunsupprimierte, schwangere oder stillende Patienten wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Die Studie untersuchte die Wirksamkeit von Niraparib in zwei unabhängigen Patientenpopulationen: Die erste Kohorte schloss Patienten mit einer gesicherten oder vermuteten Keimbahn-BRCA-Mutation, die mit einem Funktionsverlust auf Proteinebene einhergeht, sowie einer genetischen Variation ein (gBRCAmut). Die zweite Kohorte schloss Patienten ohne Keimbahn-BRCA Mutation ein (non-gBRCAmut). In beiden Kohorten wurden die in die Studie eingeschlossenen Patienten im Verhältnis 2:1 in die beiden Behandlungsarme Niraparib und Placebo randomisiert.

In 128 Zentren wurde jeweils mindestens ein Patient eingeschlossen. In die Kohorte gBRCAmut wurden in den Behandlungsarm Niraparib 138 Patienten und in den Behandlungsarm Placebo 65 Patienten randomisiert, in die Kohorte non-gBRCAmut wurden 234 Patienten in den Behandlungsarm Niraparib und 116 Patienten in den Behandlungsarm Placebo randomisiert.

Die Randomisierung erfolgte innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Platin-basierten Therapie und wurde innerhalb von 72 Stunden vor der ersten Dosis der Studienmedikation durchgeführt. Sie erfolgte in jeder der beiden Kohorten stratifiziert nach den folgenden drei Faktoren: Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate), bestes Ansprechen während der letzten

Platin-basierter Therapie (vollständiges vs. partielles Ansprechen) und Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierter Therapie (ja vs. nein).

Die Studie besteht aus einer Screening-Phase von bis zu 28 Tagen vor der Randomisierung und einer aktiven Behandlungsphase. Patienten erhielten durchgehend von Tag 1 des Zyklus 1 an täglich 300 mg Niraparib oder Placebo oral in direkt aufeinanderfolgenden, jeweils 28-tägigen Zyklen.

Die Dosis kann basierend auf der Verträglichkeit mit Reduktionen auf 200 mg oder 100 mg pro Tag individualisiert werden. Im Studienprotokoll der Studie NOVA war eine entsprechende Reduktion basierend auf der Verträglichkeit bereits vorgesehen und wurde im Rahmen der Studie auch durch die Prüferärzte entsprechend umgesetzt. Dies deckt sich mit der Tatsache, dass die durchschnittliche Dosis in der Studie NOVA über alle Patientinnen und Zyklen hinweg ca. 200 mg (194,98 mg) betrug. Da nur 13 % der Patientinnen mit niedrigem Körpergewicht Niraparib in einer Dosis von 300 mg über Zyklus 3 hinaus erhielten, wurde eine retrospektive, multivariate Analyse zu prädiktiven Faktoren für eine mögliche Dosisreduktion durchgeführt. Die Faktoren Körpergewicht < 77 kg und/oder Thrombozytenzahl < 180.000/ μ l waren mit einer höheren Rate von unerwünschten Ereignissen vom Grad 3/4 assoziiert. Die Auswertung erfolgte basierend auf Quartilen mit 75 % der Patientinnen mit Körpergewicht < 77 kg und 25 % der Patientinnen mit Thrombozytenzahlen bei Studieneintritt < 180.000/ μ l. Dies ist konsistent mit der Zahl der Patientinnen, bei denen Dosisreduktionen in der Studie durchgeführt wurden. Somit ist zu erwarten, dass auch im Versorgungsalltag für einen Großteil der Patientinnen eine entsprechende Dosisreduktion als sehr wahrscheinlich anzusehen ist. Für Patientinnen mit einem Körpergewicht < 58 kg kann gemäß Fachinformation sogar eine Anfangsdosis von 200 mg in Erwägung gezogen werden.

Für die Studie wurden drei Populationen vordefiniert:

- ITT-Population

Die ITT-Population schließt alle randomisierten Patienten ein. Unter allen randomisierten Patienten werden auch die Patienten verstanden, die zu einem Studienarm zugewiesen wurden, jedoch keine Studienmedikation eingenommen haben. Patienten, die während der Randomisierung fälschlicherweise stratifiziert wurden, wurden unter dem Stratum „eingeschlossen während der Randomisierung“ analysiert und ausgewertet. Die Wirksamkeitsanalysen wurden anhand der ITT-Population ausgewertet.

In der gBRCAmut-Kohorte wurden 138 Patienten in der Niraparib-Gruppe und 65 Patienten in der Placebo-Gruppe eingeschlossen. In der non-gBRCAmut-Kohorte betrug die Zahl der randomisierten Patienten 234 in der Niraparib-Gruppe und 116 in der Placebo-Gruppe.

- Per Protokoll-Population

Die Per Protokoll-Population schließt alle randomisierten Patienten ein, die keine bedeutenden Protokollabweichungen, welche die Interpretation der Wirksamkeitsergebnisse erheblich beeinflussen könnten, aufwiesen. Patienten, die während der Randomisierung fälschlicherweise stratifiziert wurden, wurden unter dem korrekten Stratum analysiert und ausgewertet. Die Wirksamkeitsanalysen wurden nach der primären Auswertung anhand der ITT-Population auch anhand der Per Protokoll-Population ausgewertet.

Die Protokollabweichungen einschließlich Verletzungen der Ein- und Ausschlusskriterien sollten als „gering“ oder „schwerwiegend“ eingestuft werden. Als schwerwiegend wurden Protokollabweichungen eingestuft, wenn sie mit großer Wahrscheinlichkeit einen Effekt auf die Wirksamkeit der Studienbehandlung ausübten. Die schwerwiegenden Protokollabweichungen sollten vor der Datenbanksperre und Entblindung der Randomisierung identifiziert und ausgeschlossen werden.

Zu der Per Protokoll-Population in der gBRCAmut-Kohorte zählten 125 Patienten in der Niraparib-Gruppe und 64 Patienten in der Placebo-Gruppe. In der non-gBRCAmut-Kohorte wurden 217 Patienten in der Niraparib-Gruppe und 106 Patienten in der Placebo-Gruppe eingeschlossen

- Safety-Population

Die Safety-Population schließt alle Patienten ein, die die Studienbehandlung eingenommen haben. Die Sicherheitsendpunkte wurden anhand der Safety-Population ausgewertet. Die Patienten sollten entsprechend der eingenommenen Studienmedikation analysiert werden. Ebenso sollten sie anhand des Stratums, auf welches sie randomisiert wurden, sogar wenn dieses nicht korrekt war, ausgewertet werden. Patienten, die in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, jedoch versehentlich Niraparib (unabhängig von der eingenommenen Menge) einnahmen, wurden in der Niraparib-Gruppe analysiert und ausgewertet.

Die Zahl der Patienten in der gBRCAmut-Kohorte lag bei 136 Patienten in der Niraparib-Gruppe und 65 Patienten in der Placebo-Gruppe. In der non-gBRCAmut-Kohorte haben 231 Patienten in der Niraparib-Gruppe und 114 Patienten in der Placebo-Gruppe mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen.

gBRCAmut-Kohorte

Das mittlere Alter der Patienten der gBRCAmut-Kohorte betrug 56,9 Jahre in der Verum-Gruppe und 57,2 Jahre in der Kontroll-Gruppe. Die meisten Patienten waren kaukasischer Herkunft (89,1 % in der Verum-Gruppe vs. 84,6 % in der Kontroll-Gruppe). Der mittlere BMI lag in beiden Behandlungsgruppen bei etwa 26.

Insgesamt wiesen 65,9 % der Patienten der Verum-Gruppe einen ECOG-PS von 0 und 34,1 % einen ECOG-PS von 1 auf. In der Kontroll-Gruppe waren ebenfalls mehr Patienten mit einem ECOG-PS von 0 (73,8 %) als mit einem ECOG-PS von 1 (26,2 %) zu finden.

Aus den USA und Kanada kamen 38,4 % der Patienten in der Verum-Gruppe und 43,1 % der Patienten in der Kontroll-Gruppe. In Zentren in Europa und Israel wurden 61,6 % der Patienten der Verum-Gruppe und 56,9 % der Patienten der Kontroll-Gruppe behandelt.

Der Primärtumor befand sich sowohl in der Verum-Gruppe als auch in der Kontroll-Gruppe überwiegend in den Ovarien (88,4 % bzw. 81,5 %), gefolgt von Eileiter (5,1 % bzw. 9,2 %) und Peritoneum (6,5 % bzw. 9,2 %). Hinsichtlich des histologischen Subtyps waren die beiden Behandlungsgruppen ebenfalls vergleichbar. Ein Großteil der Tumoren wies einen serösen (88,6 % bzw. 90,8 %), gefolgt von einem endometrioiden (6,1 % bzw. 4,6 %) sowie einem anderen als einem serösen oder endometrioiden (9,8 % bzw. 4,6 %) Subtyp auf.

In der Verum-Gruppe hatten 61,6 % der Patienten eine BRCA1-Mutation, 37,0 % der Patienten eine BRCA2-Mutation und 6,5 % der Patienten eine BRCA1/2-Neuanordnung. In der Kontroll-Gruppe zeigte sich ein ähnliches Bild mit 66,2 % BRCA1-Mutationen, 27,7 % BRCA2-Mutationen und 6,2 % BRCA1/2-Neuanordnungen.

Seit der Diagnose sind in beiden Behandlungsgruppen im Mittel etwa 4 Jahre vergangen. Über die Hälfte der Patienten haben weniger als drei metastasierte Stellen (64,5 % bzw. 61,5 %).

In der gBRCAmut-Kohorte hatten etwa die Hälfte (50,7 % bzw. 46,2 %) der Patienten 2 vorhergehende Chemotherapielinien, jeweils etwa 30 % der Patienten hatten 3 vorhergehende Chemotherapielinien, 9,4 % bzw. 15,4 % der Patienten hatten 4 vorhergehende Chemotherapielinien und 10,1 % bzw. 7,7 % der Patienten hatten 5 oder mehr vorhergehende Chemotherapielinien.

Auch hinsichtlich der Zahl der Platin-basierten Therapielinien sind die zwei Behandlungsarme jeweils vergleichbar. Insgesamt hatten ca. 57 % der Patienten zwei und etwa 42 % der Patienten mehr als zwei Platin-basierte Therapielinien.

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie betrug bei knapp 40 % der Patienten zwischen 6 und 12 Monaten und bei etwa 60 % der Patienten mindestens 12 Monate.

Bevacizumab wurde bei 23,9 % der Patienten in der Verum-Gruppe und bei 26,2 % der Patienten in der Kontroll-Gruppe während der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie angewendet.

Insgesamt zeigten in beiden Behandlungsgruppen etwa 50 % der Patienten eine vollständige Remission während der letzten Platin-basierten Therapie und etwa 50 % der Patienten eine partielle Remission.

Die Anzahl der Patienten, die eine nachfolgende Chemotherapie erhielten, war in der Kontroll-Gruppe höher als in der Verum-Gruppe (64,6 % vs. 39,1 %).

In der Studie NOVA ergaben sich für die gBRCAmut-Kohorte mediane Behandlungsdauern von 366,5 Tagen im Niraparib-Arm (Mittelwert 352 Tage) und 170 Tagen im Placebo-Arm (Mittelwert 207,9 Tage). Die mediane Anzahl begonnener Zyklen lag bei 14 (Mittelwert 12,9) im Niraparib-Arm und bei 7 (Mittelwert 7,8) im Placebo-Arm.

non-gBRCAmut-Kohorte

Das mittlere Alter der Patienten der non-gBRCAmut-Kohorte betrug 62,3 Jahre in der Verum-Gruppe und 61,3 Jahre in der Kontroll-Gruppe. Es wurden jeweils mehr kaukasische Patienten (85,9 % vs. 87,1 %) eingeschlossen. Der mittlere BMI lag in beiden Behandlungsgruppen bei etwa 26.

In der non-gBRCAmut-Kohorte wiesen 68,4 % der Patienten in der Verum-Gruppe einen ECOG-PS von 0 und 31,6 % einen ECOG-PS von 1 auf. In der Kontroll-Gruppe zeigten 67,2 % der Patienten einen ECOG-PS von 0 und 32,8 % der Patienten einen ECOG-PS von 1.

Die Mehrheit der Patienten kam aus Europa und Israel (59,0 % vs. 62,1 %). Der Anteil der Patienten, die aus den USA und Kanada kamen, betrug 41,0 % in der Verum-Gruppe und 37,9 % in der Kontroll-Gruppe.

Der Primärtumor war vorwiegend ovarial (82,1 % bzw. 82,8 %), gefolgt von Eileiter (7,7 % bzw. 9,5 %) und Peritoneum (10,3 % bzw. 6,9 %).

Der überwiegende Anteil der Patienten beider Behandlungsarme der non-gBRCAmut-Kohorte wies in der Histologie einen serösen Subtyp auf (96,4 % bzw. 99,1 %). Ein endometrioider histologischer Subtyp wurde bei 0,4 % der Patienten in der Verum-Gruppe und 0,9 % der Patienten in der Kontroll-Gruppe nachgewiesen. Insgesamt fielen 4,9 % der Patienten in der Verum-Gruppe und 2,7 % der Patienten in der Kontroll-Gruppe unter den histologischen Subtyp „andere“.

In der non-gBRCAmut-Kohorte gibt es keine Daten über den gBRCA-Mutationsstatus, da die gBRCA-Varianten hier nicht zutreffend sind. Seit der Diagnose sind in beiden Behandlungsgruppen etwa 3 Jahre vergangen.

Die Mehrheit der Patienten wies weniger als drei metastasierende Stellen (67,1 % vs. 68,1 %) auf. Drei oder mehr metastasierende Stellen wurden bei 32,9 % der Patienten in der Verum-Gruppe und bei 31,0 % der Patienten in der Kontroll-Gruppe festgestellt.

In der non-gBRCAmut-Kohorte hatten in beiden Behandlungsgruppen etwa 66 % der Patienten 2 Chemotherapielinien, 23,5 % bzw. 14,7 % der Patienten hatten 3 Chemotherapielinien, 4,7 % bzw. 10,3 % der Patienten hatten 4 Chemotherapielinien und 5,6 % bzw. 7,8 % der Patienten hatten eine Behandlung mit 5 oder mehr Chemotherapien.

Die Mehrheit der Patienten hatte zwei Platin-basierte Therapielinien erhalten (74,4 % vs. 75,0 %). Mehr als zwei Platin-basierte Therapielinien wurden bei 25,6 % der Patienten in der Verum-Gruppe und 24,1 % der Patienten in der Kontroll-Gruppe durchgeführt.

In beiden Behandlungsgruppen lag die Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie bei etwa 38 % der Patienten zwischen 6 und 12 Monaten und bei etwa 62 % der Patienten bei mindestens 12 Monaten.

Eine Anwendung von Bevacizumab fand bei 26,5 % Patienten in der Verum-Gruppe und bei 25,9 % Patienten in der Kontroll-Gruppe während der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie statt.

Insgesamt zeigten in beiden Behandlungsgruppen etwa 50 % der Patienten eine komplette Remission während der letzten Platin-basierten Therapie und etwa 50 % der Patienten eine partielle Remission.

Wie in der gBRCAmut-Kohorte war die Anzahl der Patienten, die eine nachfolgende Chemotherapie erhielten, in der Kontroll-Gruppe höher als in der Verum-Gruppe (69,8 % vs. 55,6 %).

In der non-gBRCAmut-Kohorte sind kürzere Behandlungsdauern zu beobachten. Die mediane Behandlungsdauer beträgt hier bei den mit Niraparib behandelten Patienten 203 Tage (Mittelwert 269,3 Tage) und bei den mit Placebo behandelten Patienten 144,5 Tage (Mittelwert 215,2 Tage). Dabei ist im Niraparib-Arm eine mediane Anzahl begonnener Zyklen von 8 (Mittelwert 9,9) zu beobachten und im Placebo-Arm von 5 (Mittelwert 8).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation deckt die vorgesehene Zielpopulation ab und erfüllt deren demografische und krankheitsspezifische Charakteristika. Mit 85 % war die Mehrzahl der Patienten kaukasischer Herkunft. Die Patienten wurden in den USA, Kanada, Europa und Israel rekrutiert. Es befanden sich 13 Studienzentren in Deutschland. Es konnten keine Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen eine 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 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie NOVA handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computerbasiert erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte in beiden Kohorten (gBRCAmut und non-gBRCAmut) verdeckt mittels Interactive Web Response System (IWRS). Die Patienten wurden in beiden Kohorten jeweils mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Niraparib (gBRCAmut: 138 Patienten; non-gBRCAmut: 234 Patienten) oder Placebo (gBRCAmut: 65 Patienten; non-gBRCAmut 116 Patienten) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach folgenden Faktoren: Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis < 12 Monate vs. \geq 12 Monate), bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie (vollständiges vs. partielles Ansprechen) und Anwendung von Bevacizumab in Verbindung mit der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie (ja vs. nein). Patienten und behandelnde Personen waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

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 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	OS	PFS1	PFS2	TFST	CFI
NOVA	ja	ja	ja	ja	ja
Studie	Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS	Gesundheitszustand mittels FOSI	UEs	SUEs	Therapieabbrüche aufgrund von UEs
NOVA	ja	ja	ja	ja	ja
RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS1 = Progression-Free Survival 1 (progressionsfreies Überleben); PFS2 = Progression-Free Survival 2 (Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression); TFST = Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie); CFI = Chemotherapy-Free Interval (Chemotherapie-freies Intervall); EQ-5D VAS = European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala; FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis					

4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – 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 4-12: Operationalisierung von „Gesamtüberleben (OS)“

Studie	Operationalisierung
NOVA	<p>Das Gesamtüberleben (OS) war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Es wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache.</p> <p>Das OS von Patienten, die erwiesenermaßen noch lebten, wurde zu dem letzten bekannten Follow-up-Datum zensiert.</p> <p>Die Dauer des OS war der Zeitpunkt des Todes oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate.</p> <p>Die Analyse des Gesamtüberlebens bestand in der Studie NOVA aus einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests. Das Hazard Ratio (HR) des Gesamtüberlebens und das entsprechende zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall (KI) wurden über ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Innerhalb jeder Kohorte (gBRCAmut und non-gBRCAmut) wurde ein einseitiger Test mit einem Signifikanzniveau von 0,025 durchgeführt. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib an. Das mediane OS wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktoren waren die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate), die Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie (ja vs. nein) und das beste Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie (vollständiges vs. partielles Ansprechen).</p>
<p>OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation</p>	

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

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

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie NOVA verblindet (doppelblindes Studiendesign). 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 „Gesamtüberleben“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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

Tabelle 4-14: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	Niraparib	Placebo
gBRCAmut-Kohorte	N = 138	N = 65
Anzahl Ereignisse n (%)	16 (11,6)	8 (12,3)
<i>Stratifizierte Analyse^a</i>		
HR ^b	0,91	
[95 %-KI]	[0,360; 2,282]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,8346	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS (Monate) ^c	NE	NE
[95 %-KI] ^d	[24,5; NE]	[NE; NE]
non-gBRCAmut-Kohorte	N = 234	N = 116
Anzahl Ereignisse n (%)	44 (18,8)	27 (23,3)
<i>Stratifizierte Analyse^a</i>		
HR ^b	0,74	
[95 %-KI]	[0,452; 1,200]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,2181	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS (Monate) ^c	NE	NE
[95 %-KI] ^d	[28,3; NE]	[20,2; NE]
Unter „Ereignis“ ist der Tod eines Patienten zu verstehen. ^a : Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie ^b : Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib ^c : Schließt zensierte Beobachtungen mit ein ^d : Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); ITT = Intention-to-treat; gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); NE = nicht erreicht		

Das mediane Überleben wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren über 80 % der Patienten noch am Leben. Daher sind die Daten zum Gesamtüberleben als unreif zu betrachten. Die Analyse des OS zeigt in beiden Kohorten (gBRCAmut und non-gBRCAmut) eine numerische Verbesserung des OS unter der Behandlung mit Niraparib (HR = 0,91; 95 %-KI [0,360; 2,282] bzw. HR = 0,74; 95 %-KI [0,452; 1,200]). Die Ergebnisse sind jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,8346$ bzw. $p = 0,2181$).

In den folgenden Abbildungen (Abbildung 4-2 und Abbildung 4-3) werden die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Kohorten für den Endpunkt „OS“ dargestellt.

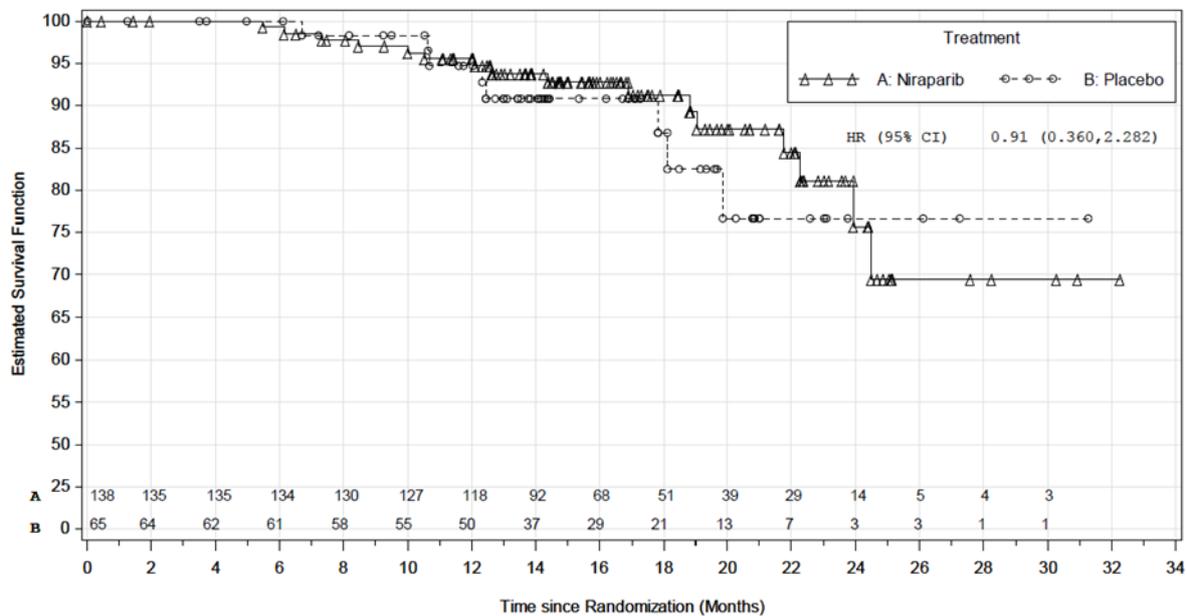


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „OS“ in der gBRCAmut-Kohorte

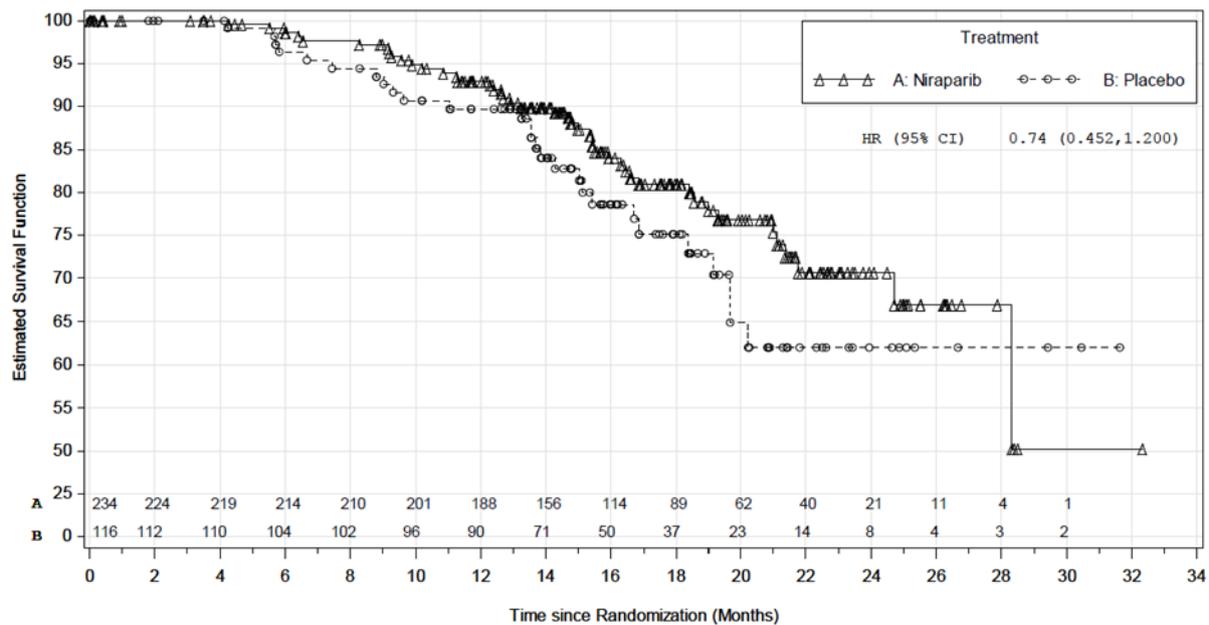


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „OS“ in der non-gBRCAmut-Kohorte

In der gBRCAmut-Kohorte hatten 11,6 % der Patienten im Niraparib-Arm und 12,3 % der Patienten im Placebo-Arm ein entsprechendes Ereignis. In der non-gBRCAmut-Kohorte verstarben 18,8 % der Patienten im Niraparib-Arm und 23,3 % der Patienten im Placebo-Arm.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurde eine Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt OS durchgeführt. Dazu wurde eine unstratifizierte Analyse mit Hilfe eines unstratifizierten Log-Rank-Tests und zugehöriger Cox-Regression durchgeführt.

Tabelle 4-15: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	Niraparib	Placebo
gBRCAmut-Kohorte	N = 138	N = 65
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
Anzahl Ereignisse n (%)	16 (11,6)	8 (12,3)
HR ^a [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test) ^b	0,77 [0,329; 1,813] 0,5520	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS1 (Monate) ^c [95 %-KI] ^d	NE [24,5; NE]	NE [NE; NE]
non-gBRCAmut-Kohorte	N = 234	N = 116
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
Anzahl Ereignisse n (%)	44 (18,8)	27 (23,3)
HR ^a [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test) ^b	0,73 [0,454; 1,185] 0,2044	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS1 (Monate) ^c [95 %-KI] ^d	NE [28,3; NE]	NE [20,2; NE]
Unter „Ereignis“ ist der Tod eines Patienten zu verstehen. ^a : Basierend auf Cox Proportional Hazard Modell abhängig von der Behandlung. Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib ^b : Basierend auf unstratifiziertem log-rank-Test ^c : Schließt zensierte Beobachtungen mit ein ^d : Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation ^e : Basierend auf stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit stratifizierter Randomisierung ^f : Basierend auf stratifiziertem log-rank-Test; innerhalb jeder Kohorte erfolgte eine stratifizierte Randomisierung RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); ITT = Intention-to-treat; gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; PFS1 = Progression-Free Survival 1 (progressionsfreies Überleben); NE = nicht erreicht		

Bei Betrachtung der unstratifizierten Analyse zeigen sich gleiche Ereignishäufigkeiten und Schätzungen des medianen OS wie bei der primären Analyse. Die HR der Sensitivitätsanalysen sind nicht statistisch signifikant.

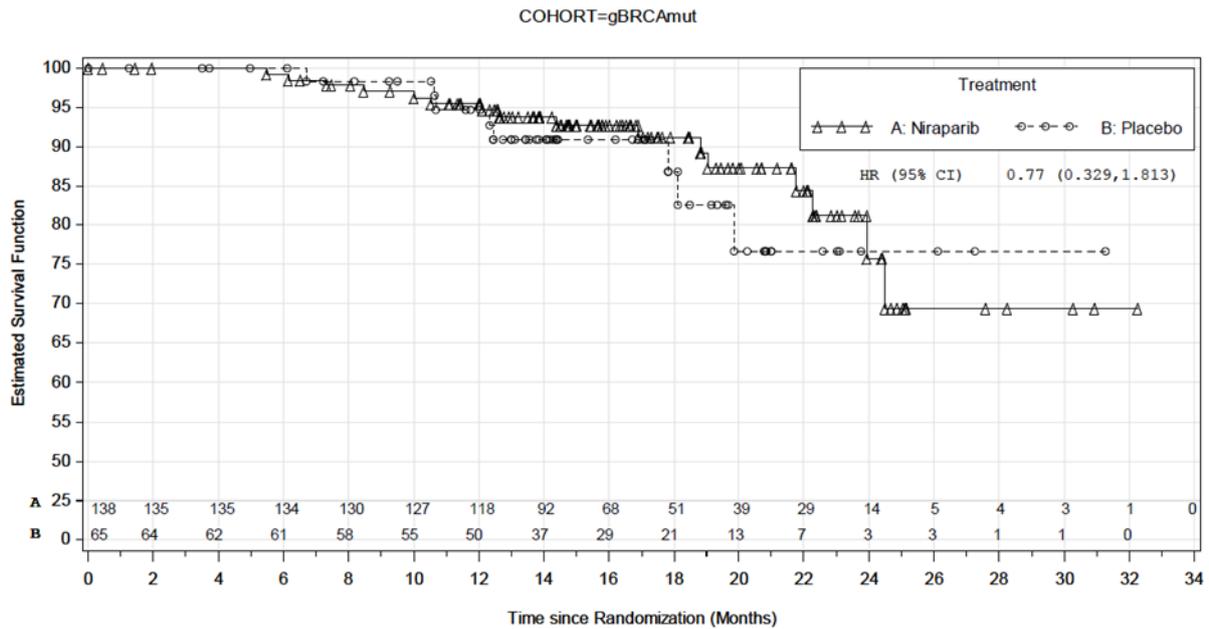


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „OS“ in der gBRCAmut-Kohorte

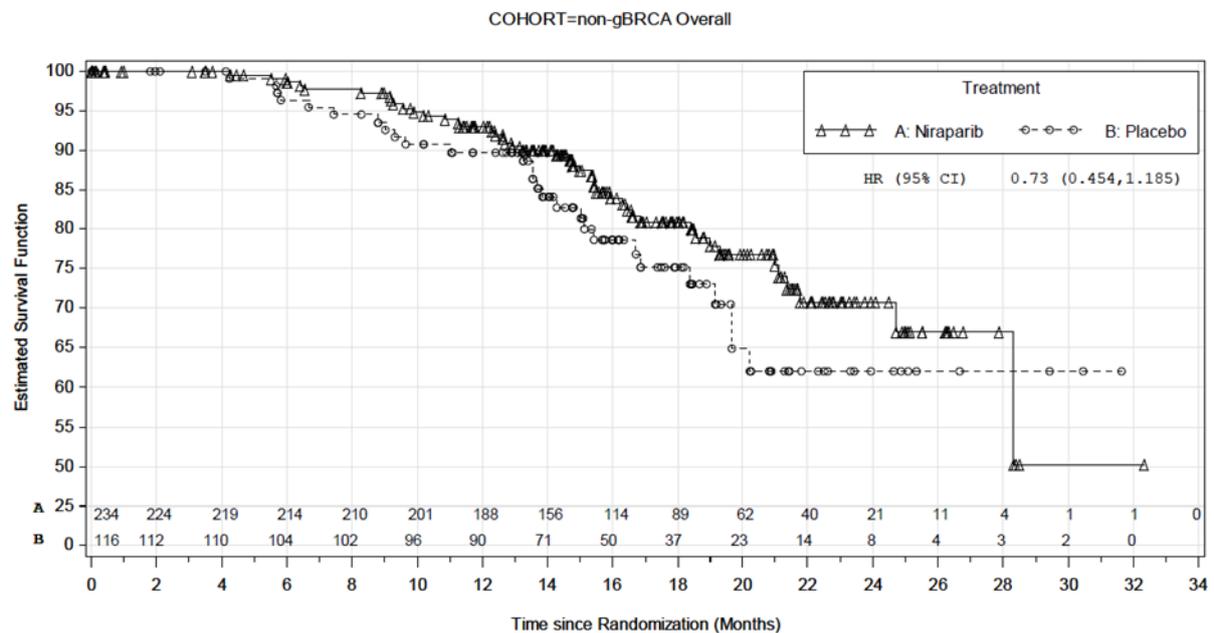


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „OS“ in der non-gBRCAmut-Kohorte

Wie bei der Primäranalyse wurde das mediane Überleben noch nicht erreicht.

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben (PFS1)“

Studie	Operationalisierung
NOVA	<p>Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival 1, PFS1) war der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der Studie und wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintrat.</p> <p>Das Fortschreiten der Erkrankung wurde in allen Fällen in einer verblindeten Überprüfung aller klinischen Untersuchungsergebnisse durch eine zentrale Begutachtungsstelle festgestellt. Neben klinischen Zeichen und Symptomen einer fortschreitenden Erkrankung wurden dazu eine radiologische Bewertung nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien Version 1.1 sowie weitere diagnostische Testverfahren verwendet. Ein Krankheitsfortschritt wurde festgestellt, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Das Vorhandensein von eindeutigen klinischen Zeichen und Symptomen eines Fortschreitens der Erkrankung, die nicht auf iatrogenen oder mit der Erkrankung nicht im Zusammenhang stehenden Ursachen beruhten. Dies waren behandlungsresistente Tumorschmerzen, tumorbedingter Darmverschluss oder eine zunehmende Beeinträchtigung der Darmfunktion oder die symptomatische Verschlechterung eines Aszites oder Pleuraergusses. Weiterhin musste gleichzeitig ein durch den Cancer Antigen (CA)-125 Marker nach den Kriterien der Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) festgestellter Krankheitsfortschritt vorliegen. 2. Ein weiteres mögliches Kriterium war ein eindeutiges Fortschreiten der Erkrankung, festgestellt durch eine radiologische Tumorbewertung durch Computertomographie oder Magnetresonanztomographie entsprechend den RECIST-Kriterien Version 1.1. 3. Schließlich war ein Feststellen des Krankheitsfortschritts auch aufgrund zusätzlicher diagnostischer Testverfahren wie histologischer/zytologischer Untersuchungen, Ultraschalluntersuchungen, Endoskopie und Positronen-Emissions-Tomographie möglich, wenn diese neue Läsionen oder ein Wachstum bekannter Läsionen zeigten und gleichzeitig ein durch den CA-125 Marker nach den Kriterien der GCIg festgestellter Krankheitsfortschritt vorlag. <p>In keinem Fall war eine alleinige CA-125 Progression ohne eines der anderen oben beschriebenen Kriterien zur Feststellung des Krankheitsfortschritts ausreichend.</p> <p>Die Zensurierung des PFS1 wurde folgendermaßen gehandhabt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Keine verwendbare radiologische Messung nach Baseline: PFS1 wurde zum Datum der Randomisierung zensiert, außer bei Tod innerhalb von 17 Wochen nach Randomisierung (in diesem Fall ist Tod ein Ereignis) oder bei Feststellung einer klinischen Krankheitsprogression. 2. Erwiesenermaßen lebende Patienten, die nachgewiesenermaßen keine neue (nicht gemäß Protokoll vorgesehene) Antikrebsbehandlung begonnen haben, progressionsfrei sind und sowohl eine radiologische Baseline- als auch mindestens eine Post-Dosis Messung haben: PFS1 wurde zum Datum der letzten radiologischen Messung ohne Krankheitsprogression zensiert. 3. Patienten, die vor Krankheitsprogression oder Tod eine neue Antikrebsbehandlung begonnen haben: PFS1 wurde zum Datum der letzten radiologischen Messung ohne Krankheitsprogression vor der neuen Therapie zensiert. 4. Dokumentation von Krankheitsprogression oder Tod nach einem inakzeptabel langen Intervall (> 17 Wochen, d. h. zwei aufeinanderfolgende fehlende oder unbestimmte

Studie	Operationalisierung
	<p>Messungen) seit der letzten radiologischen Messung: PFS1 wurde zum Datum der letzten radiologischen Messung ohne Krankheitsprogression zensiert.</p> <p>5. Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von Krankheitsprogression durch den Prüfarzt, der später während des zentralen verblindeten Reviews die Bewertung veränderte: PFS1 wurde zum Datum der letzten radiologischen Messung zensiert.</p> <p>Das Datum der Krankheitsprogression wurde mittels eines zentralen verblindeten Reviews festgelegt. Dieser Review erfolgte vorwiegend, aber nicht ausschließlich, basierend auf einem bildgebenden Verfahren gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1. Wegen der Lage des Primärtumors im Becken und dem gehäuftem Vorkommen einer peritonealen Erkrankung ist ein bildgebendes Verfahren nicht immer geeignet für die Dokumentation der Erkrankung.</p> <p>Die Dauer des PFS1 war der Zeitpunkt des Ereignisses oder des Todes (je nachdem, welches früher eintrat) minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate.</p> <p>Die Analyse des progressionsfreien Überlebens bestand in der Studie NOVA aus einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests. Das Hazard Ratio (HR) des progressionsfreien Überlebens und das entsprechende zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall (KI) wurden über ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Innerhalb jeder Kohorte (gBRCAmut und non-gBRCAmut) wurde ein einseitiger Test mit einem Signifikanzniveau von 0,025 durchgeführt. In der non-gBRCAmut-Kohorte wurde ein hierarchisches Testverfahren unter Anwendung der gleichen Methode verwendet. Zuerst wurden die Patienten, die mittels des Myriad HRD-Tests als non-gBRCAmut mit einer unzureichenden homologen Rekombination definiert wurden (bezeichnet als HRD positiv), auf einen statistisch signifikanten Unterschied in den Behandlungsgruppen über einen stratifizierten einseitigen Test mit einem Signifikanzniveau von 0,025 getestet. Falls dieser Test signifikant war, wurde die gesamte non-gBRCAmut-Kohorte auf dieselbe Weise getestet. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib an. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktoren waren die Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate), die Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie (ja vs. nein) und das beste Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie (vollständiges vs. partielles Ansprechen).</p> <p>Der Prüfarzt musste angeben, welches Kriterium zur Diagnose der Krankheitsprogression verwendet wurde. Das Datum der Krankheitsprogression wurde als frühester Zeitpunkt, an dem eines der Kriterien zutraf, definiert. Wenn es für die Bestimmung der Krankheitsprogression erforderlich war, wurden die CA-125-Spiegel ± 2 Wochen vor bzw. nach der ersten Krankheitsprogressionsbeurteilung (d. h. gemäß diagnostischem Test oder klinischen Parametern) beurteilt und durch eine zweite Bestimmung ≥ 7 Tage später bestätigt. Falls die Beurteilung der CA-125-Spiegel mehr als zwei Wochen nach der ersten Krankheitsprogressionsbeurteilung stattfand, wurde der Zeitpunkt der Krankheitsprogression auf den Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogressionsbeurteilung festgelegt.</p> <p>Der zentral verblindete Onkologe bewertete klinische und radiologische Daten, die eine klinische Krankheitsprogression unterstützten, und bestimmte, ob der Patient eine Krankheitsprogression gemäß Protokoll hatte und wenn ja, zu welchem Zeitpunkt dies der Fall war.</p>
	<p>PFS1 = Progression-Free Survival 1 (progressionsfreies Überleben); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; CA = Cancer Antigen; GCIIG = Gynecologic Cancer Intergroup; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; HRD = homologe Rekombinations-Defizienz</p>

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie NOVA verblindet (doppelblindedes Studiendesign). 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 „Progressionsfreies Überleben“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	Niraparib	Placebo
gBRCAmut-Kohorte	N = 138	N = 65
Anzahl Ereignisse n (%)	59 (42,8)	44 (67,7)
<i>Stratifizierte Analyse^a</i>		
HR ^b	0,27	
[95 %-KI]	[0,173; 0,410]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	< 0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS1 (Monate) ^c	21,0	5,5
[95 %-KI] ^d	[12,9; NE]	[3,8; 7,2]
non-gBRCAmut-Kohorte	N = 234	N = 116
Anzahl Ereignisse n (%)	125 (53,4)	88 (75,9)
<i>Stratifizierte Analyse^a</i>		
HR ^b	0,45	
[95 %-KI]	[0,338; 0,607]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	< 0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS1 (Monate) ^c	9,3	3,9
[95 %-KI] ^d	[7,2; 11,2]	[3,7; 5,5]
Unter „Ereignis“ ist das Überleben eines Patienten ohne Progression zu verstehen. ^a : Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie ^b : Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib ^c : Schließt zensierte Beobachtungen mit ein ^d : Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); ITT = Intention-to-treat; gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; PFS1 = Progression-Free Survival 1 (progressionsfreies Überleben); NE = nicht erreicht		

Die Analyse des PFS1 zeigt in beiden Kohorten eine signifikante Verbesserung des PFS1 unter der Behandlung mit Niraparib. Das HR in der stratifizierten Analyse liegt in der gBRCAmut-Kohorte bei 0,27 (95 %-KI [0,173; 0,410]), der p-Wert bei $p < 0,0001$. In der non-gBRCAmut-Kohorte beträgt das HR 0,45 (95 %-KI [0,338; 0,607]), der p-Wert $p < 0,0001$. Dies entspricht einer Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Versterbens um 73 % in der gBRCAmut-Kohorte bzw. um 55 % in der non-gBRCAmut-Kohorte.

Die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Kohorten werden in Abbildung 4-6 und Abbildung 4-7 dargestellt.

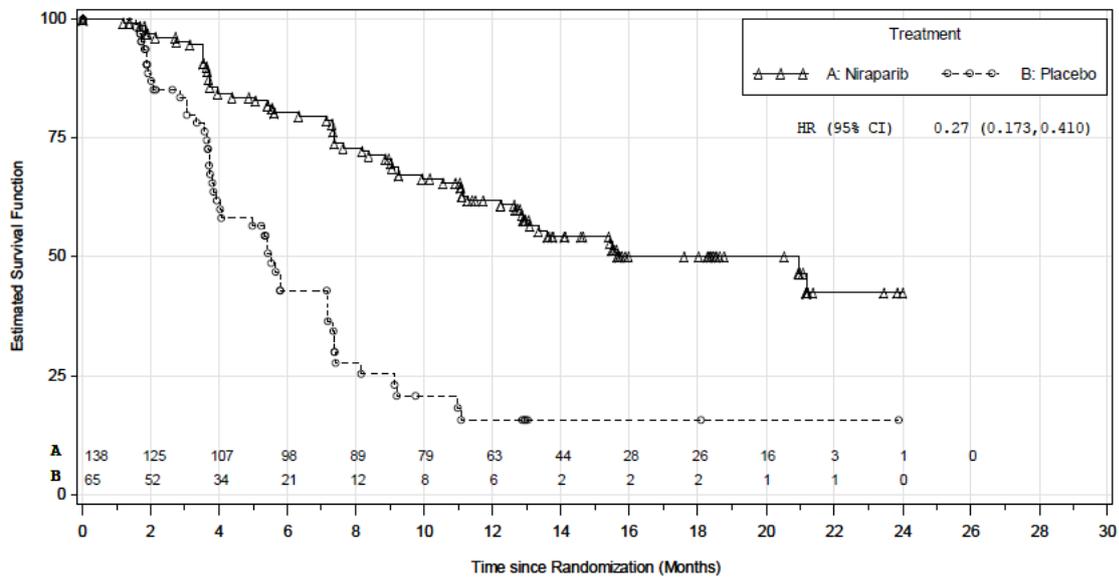


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1“ in der gBRCAmut-Kohorte

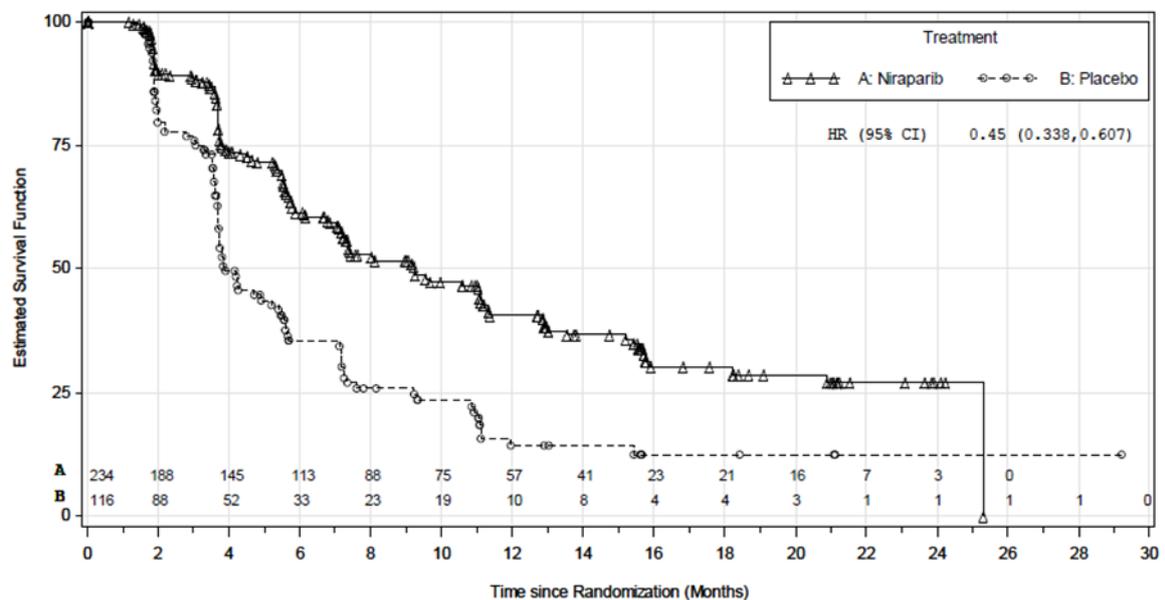


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1“ in der non-gBRCAmut-Kohorte

In Abbildung 4-6 und Abbildung 4-7 verlaufen die Kaplan-Meier-Kurven der Behandlungsgruppen klar separiert voneinander. Es ist zu beachten, dass nach einer Behandlungsdauer von 24 Monaten ein deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen besteht und die Kaplan-Meier-Kurven immer noch deutlich separiert voneinander liegen. In der gBRCAmut-Kohorte hatten 42,8 % der Patienten im Niraparib-Arm und 67,7 % der Patienten im Placebo-Arm ein entsprechendes Ereignis, in der non-gBRCAmut-Kohorte 53,4 % der Patienten im Niraparib-Arm und 75,9 % der Patienten im Placebo-Arm. Das mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane PFS1 beträgt in der gBRCAmut-Kohorte mit Niraparib 21,0 Monate, in der Vergleichsgruppe 5,5 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des PFS1 um 15,5 Monate. In der non-gBRCAmut-Kohorte ist eine mediane Verlängerung des PFS1 um 5,4 Monate zu beobachten. Dabei beträgt das mediane PFS1 im Niraparib-Arm 9,3 Monate und im Vergleichsarm 3,9 Monate. Für beide Kohorten ist zu unterstreichen, dass es zu keiner Überlappung der Konfidenzintervalle von Niraparib und Placebo kommt und somit ein signifikanter Unterschied zugunsten von Niraparib zu beobachten ist.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurden Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt PFS1 durchgeführt. Die Sensitivitätsanalysen wurden im statistischen Analyseplan präspezifiziert.

Tabelle 4-19: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	Niraparib	Placebo
gBRCAmut-Kohorte	N = 138	N = 65
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
Anzahl Ereignisse n (%)	59 (42,8)	44 (67,7)
HR ^a [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test) ^b	0,30 [0,197; 0,445] < 0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS1 (Monate) ^c [95 %-KI] ^d	21,0 [12,9; NE]	5,5 [3,8; 7,2]
<i>Analyse des IRC nur unter der Betrachtung von radiologischer Bewertung (RECIST-Kriterien Version 1.1) als Progression</i>		
Anzahl Ereignisse n (%)	57 (41,3)	43 (66,2)
HR ^e [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test) ^f	0,26 [0,169; 0,407] < 0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS1 (Monate) ^c [95 %-KI] ^d	21,0 [12,9; NE]	5,5 [3,9; 7,4]

	Niraparib	Placebo
<i>PFS1-Beurteilung des Prüfarztes^e</i>		
Anzahl Ereignisse n (%)	77 (55,8)	51 (78,5)
HR ^e [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test) ^f	0,27 [0,182; 0,401] < 0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS1 (Monate) ^c [95 %-KI] ^d	14,8 [12,0; 16,6]	5,5 [4,9; 7,2]
<i>IRC-Analyse, die Zensur aufgrund der Antikrebstherapie, Therapieabbruch aus jeglichem Grund sowie verpasste Tumor-Beurteilungen als Ereignisse betrachtet</i>		
Anzahl Ereignisse n (%)	93 (67,4)	61 (93,8)
HR ^e [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test) ^f	0,35 [0,243; 0,496] < 0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS1 (Monate) ^c [95 %-KI] ^d	11,2 [9,0; 13,6]	5,4 [3,8; 6,1]
<i>Verwendung des geplanten Bewertungsdatums (wenn die tatsächliche Bewertung nach dem geplanten Datum durchgeführt wurde und eine Progressionserkrankung gezeigt wurde)</i>		
Anzahl Ereignisse n (%)	58 (42,0)	44 (67,7)
HR ^e [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test) ^f	0,26 [0,172; 0,407] < 0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS1 (Monate) ^c [95 %-KI] ^d	21,0 [12,9; NE]	5,5 [3,8; 7,2]
non-gBRCAmut-Kohorte	N = 234	N = 116
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
Anzahl Ereignisse n (%)	125 (53,4)	88 (75,9)
HR ^a [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test) ^b	0,50 [0,376; 0,653] < 0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS1 (Monate) ^c [95 %-KI] ^d	9,3 [7,2; 11,2]	3,9 [3,7; 5,5]

	Niraparib	Placebo
<i>Analyse des IRC nur unter der Betrachtung von radiologischer Bewertung (RECIST-Kriterien Version 1.1) als Progression</i>		
Anzahl Ereignisse n (%)	122 (52,1)	85 (73,3)
HR ^e [95 %-KI]	0,46 [0,339; 0,615]	
p-Wert (Log-Rank-Test) ^f	< 0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS1 (Monate) ^c [95 %-KI] ^d	9,3 [7,2; 11,3]	3,9 [3,7; 5,6]
<i>PFS1-Beurteilung des Prüfarztes^e</i>		
Anzahl Ereignisse n (%)	164 (70,1)	101 (87,1)
HR ^e [95 %-KI]	0,53 [0,405; 0,683]	
p-Wert (Log-Rank-Test) ^f	< 0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS1 (Monate) ^c [95 %-KI] ^d	8,7 [7,3; 10,0]	4,3 [3,7; 5,5]
<i>IRC-Analyse, die Zensur aufgrund der Antikrebstherapie, Therapieabbruch aus jeglichem Grund sowie verpasste Tumor-Beurteilungen als Ereignisse betrachtet</i>		
Anzahl Ereignisse n (%)	190 (81,2)	104 (89,7)
HR ^e [95 %-KI]	0,45 [0,338; 0,609]	
p-Wert (Log-Rank-Test) ^f	< 0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS1 (Monate) ^c [95 %-KI] ^d	5,9 [5,5; 7,2]	3,8 [3,7; 5,4]
<i>Verwendung des geplanten Bewertungsdatums (wenn die tatsächliche Bewertung nach dem geplanten Datum durchgeführt wurde und eine Progressionserkrankung gezeigt wurde)</i>		
Anzahl Ereignisse n (%)	124 (53,0)	87 (75,0)
HR ^e [95 %-KI]	0,45 [0,338; 0,609]	
p-Wert (Log-Rank-Test) ^f	< 0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS1 (Monate) ^c [95 %-KI] ^d	9,2 [7,2; 11,2]	3,8 [3,7; 5,6]
^a : Basierend auf Cox Proportional Hazard Modell abhängig von der Behandlung. Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib ^b : Basierend auf unstratifiziertem log-rank-Test ^c : Schließt zensierte Beobachtungen mit ein ^d : Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation		

	Niraparib	Placebo
e:	Basierend auf stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit stratifizierter Randomisierung	
f:	Basierend auf stratifiziertem log-rank-Test; innerhalb jeder Kohorte erfolgte eine stratifizierte Randomisierung	
	RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); ITT = Intention-to-treat; gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; PFS1 = Progression-Free Survival 1 (progressionsfreies Überleben); NE = nicht erreicht; IRC = Independent Review Committee (unabhängiges Reviewkomitee), RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

Die HRs der Sensitivitätsanalysen sind konsistent mit dem HR der Primäranalyse, so dass die Sensitivitätsanalysen in den beiden Kohorten die zugunsten von Niraparib ausfallenden Ergebnisse und die Robustheit der Primäranalyse bestätigen.

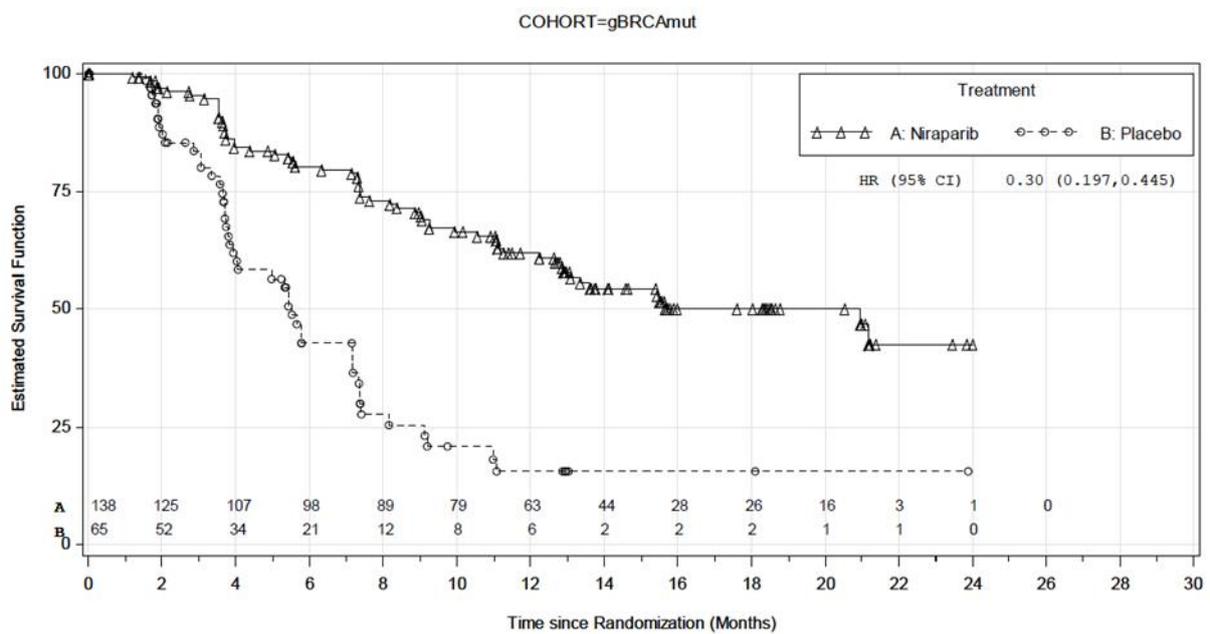


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „Unstratifizierte Analyse“ des Endpunkts „PFS1“ in der gBRCAmut-Kohorte

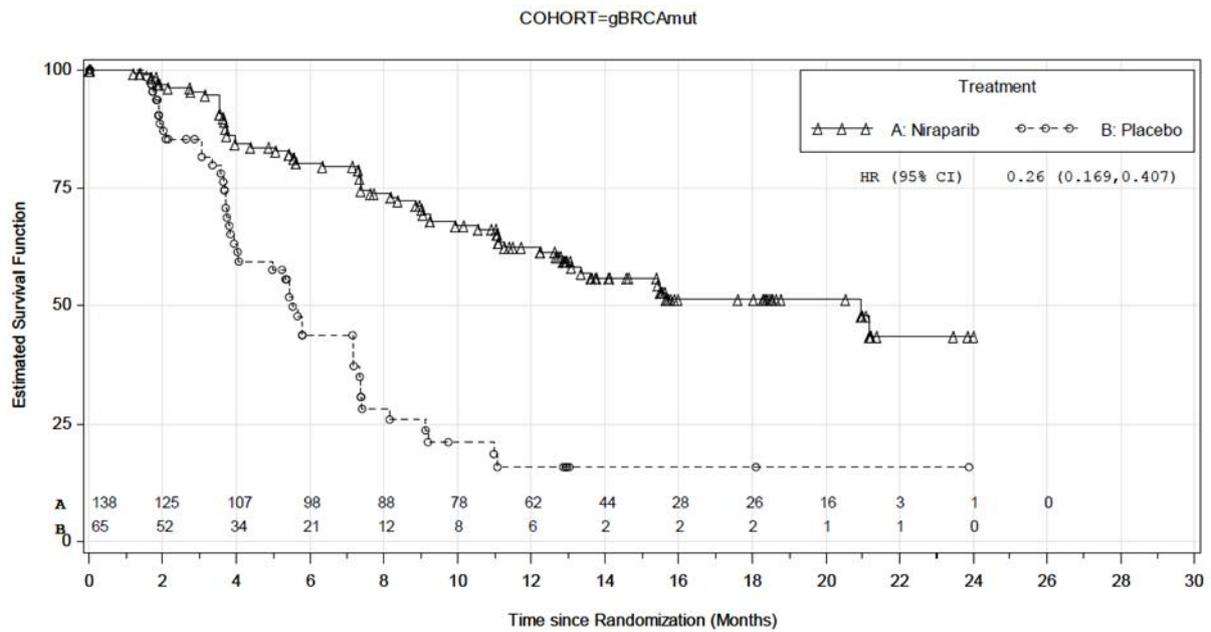


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „Analyse des IRC nur unter der Betrachtung von radiologischer Bewertung (RECIST-Kriterien Version 1.1) als Progression“ des Endpunkts „PFS1“ in der gBRCAmut-Kohorte

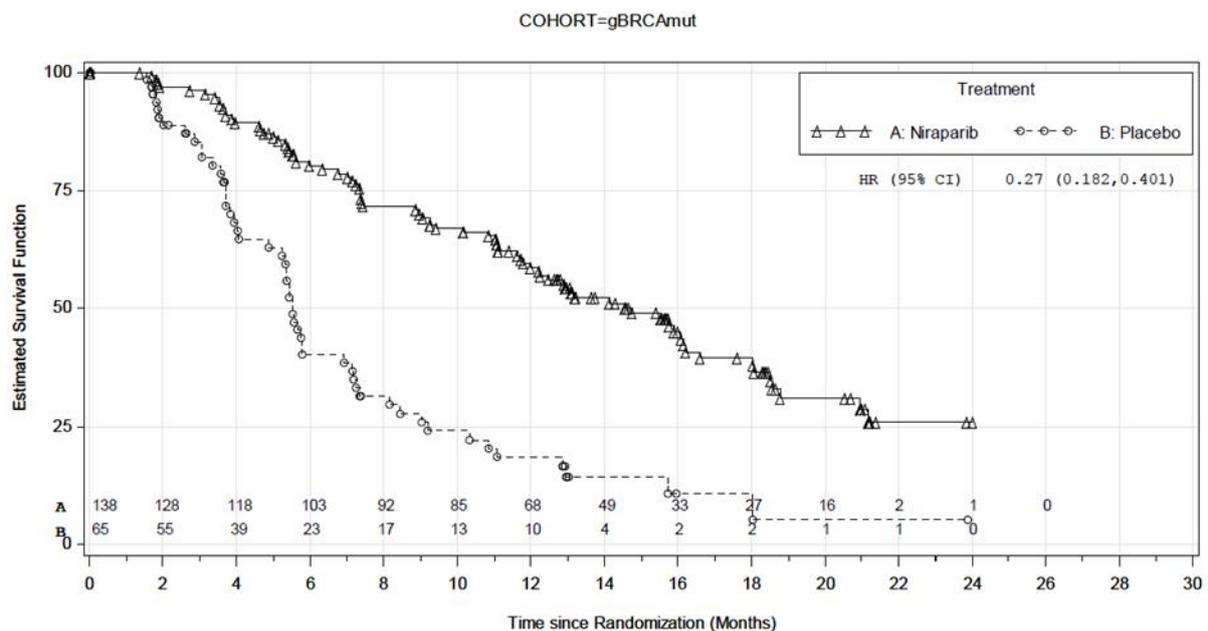


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „PFS1-Beurteilung des Prüfarztes“ des Endpunkts „PFS1“ in der gBRCAmut-Kohorte

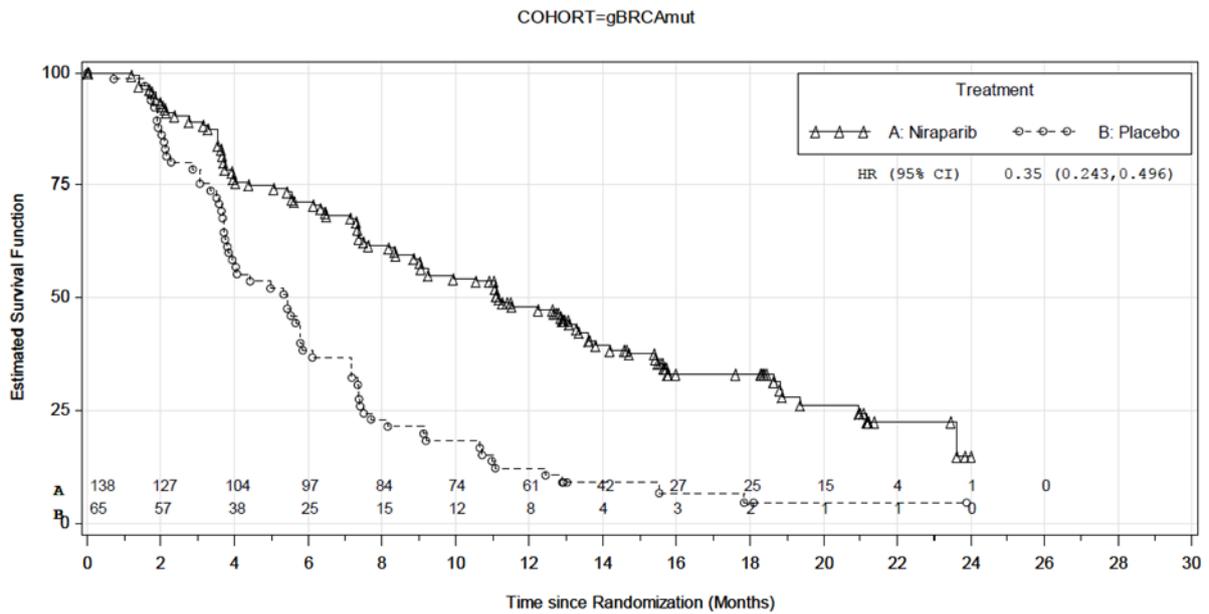


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „IRC-Analyse, die Zensur aufgrund der Antikrebstherapie, Therapieabbruch aus jeglichem Grund sowie verpasste Tumor-Beurteilungen als Ereignisse betrachtet“ des Endpunkts „PFS1“ in der gBRCAmut-Kohorte

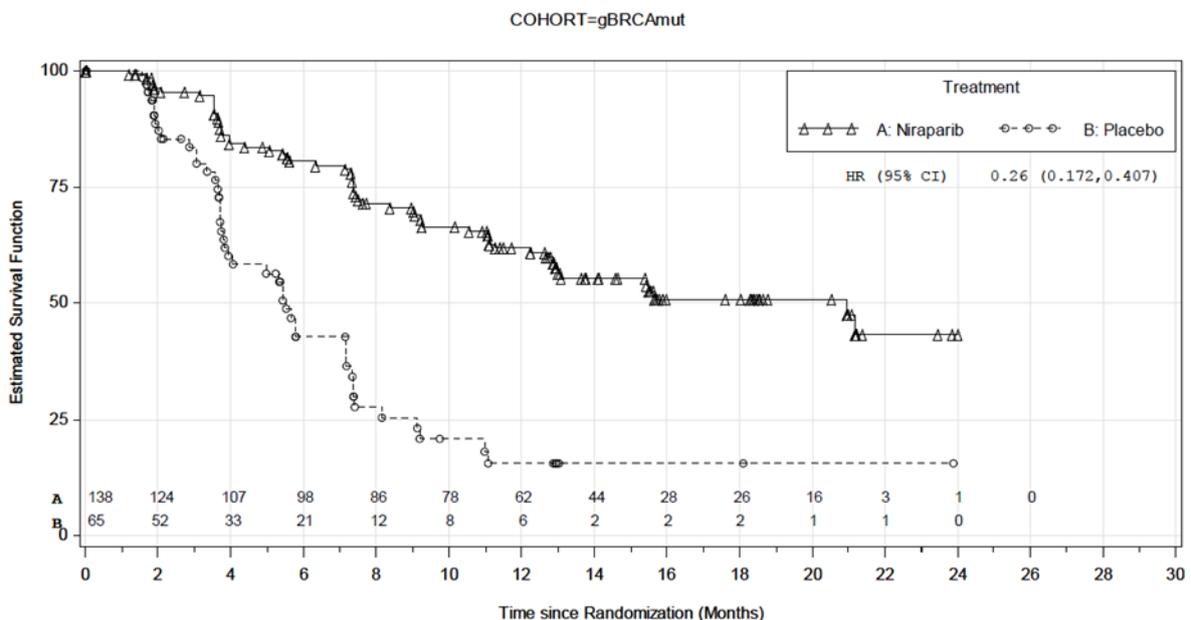


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „Verwendung des geplanten Bewertungsdatums (wenn die tatsächliche Bewertung nach dem geplanten Datum durchgeführt wurde und eine Progressionserkrankung gezeigt wurde)“ des Endpunkts „PFS1“ in der gBRCAmut-Kohorte

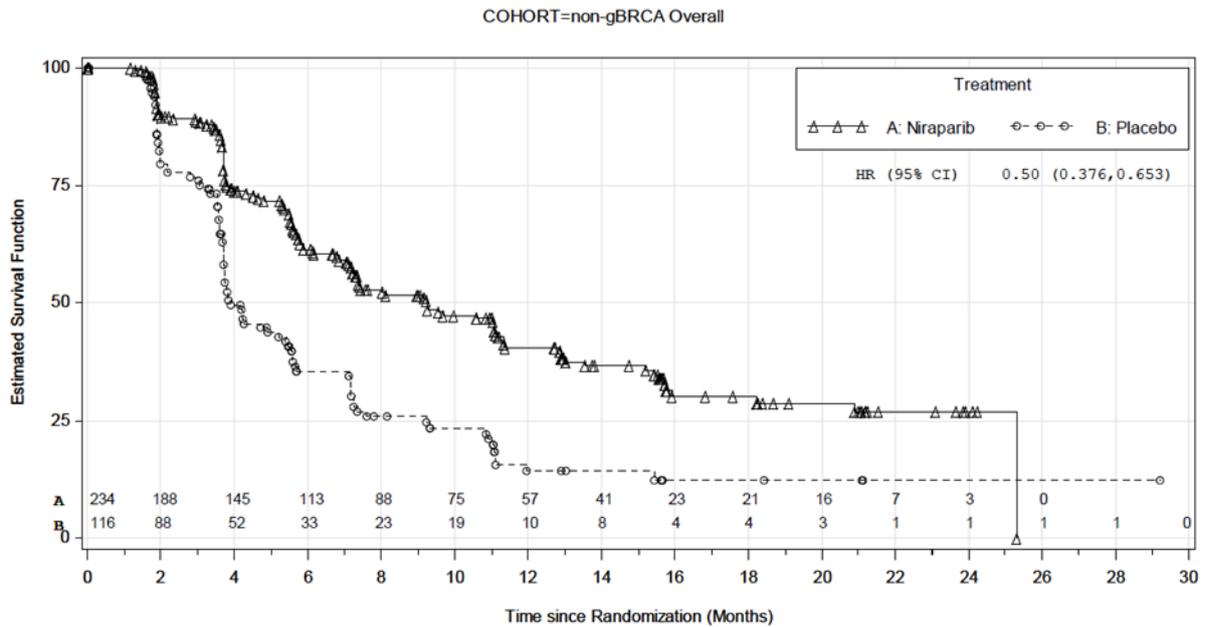


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „Unstratifizierte Analyse“ des Endpunkts „PFS1“ in der non-gBRCAmut-Kohorte

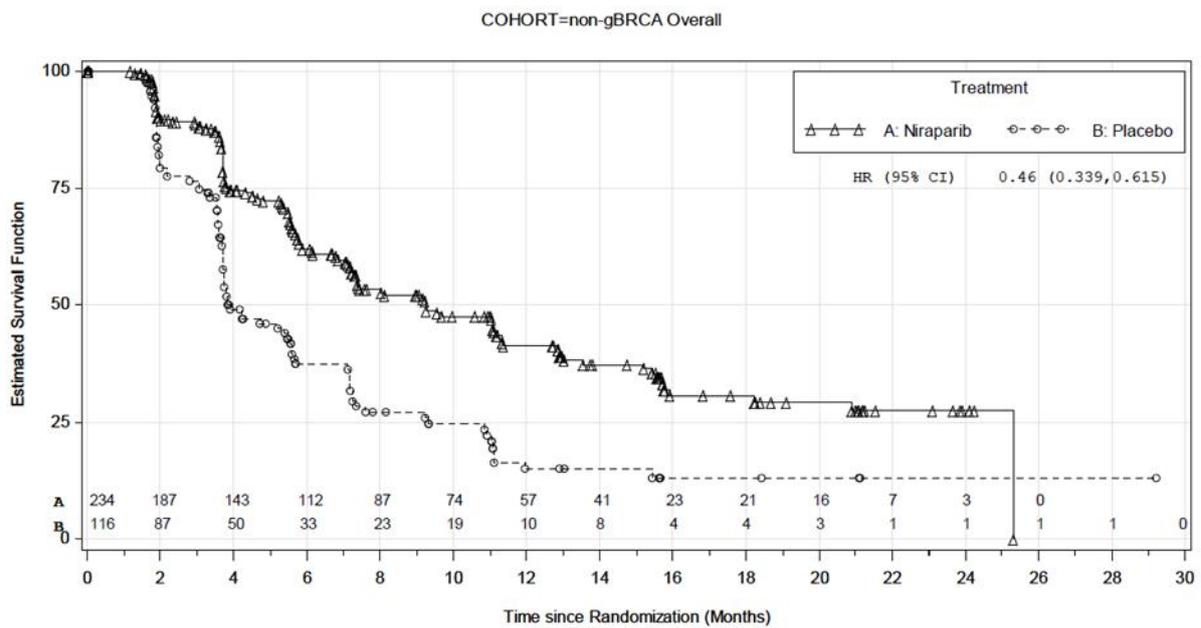


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „Analyse des IRC nur unter der Betrachtung von radiologischer Bewertung (RECIST-Kriterien Version 1.1) als Progression“ des Endpunkts „PFS1“ in der non-gBRCAmut-Kohorte

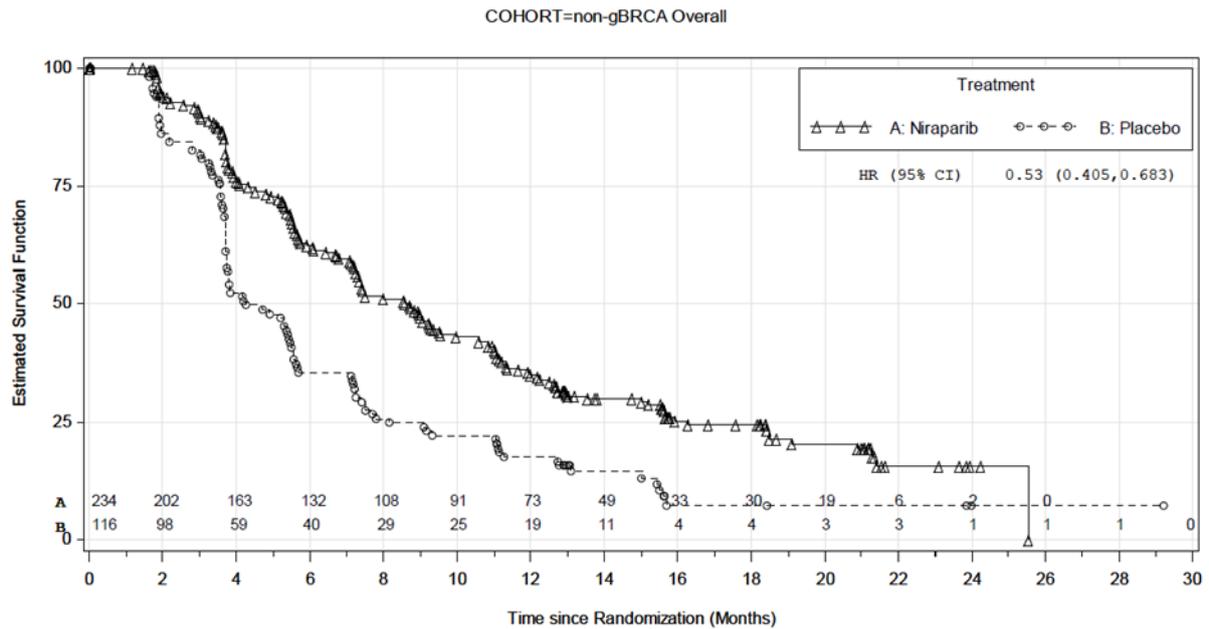


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „PFS1-Beurteilung des Prüfarztes“ des Endpunkts „PFS1“ in der non-gBRCAmut-Kohorte

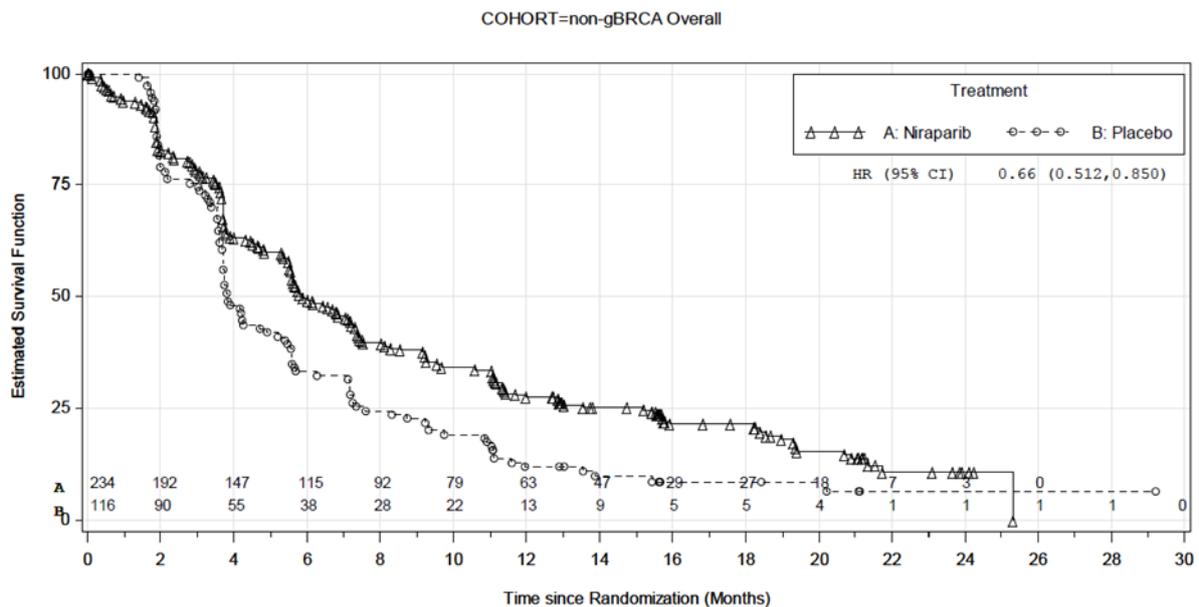


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „IRC-Analyse, die Zensur aufgrund der Antikrebstherapie, Therapieabbruch aus jeglichem Grund sowie verpasste Tumor-Beurteilungen als Ereignisse betrachtet“ des Endpunkts „PFS1“ in der non-gBRCAmut-Kohorte

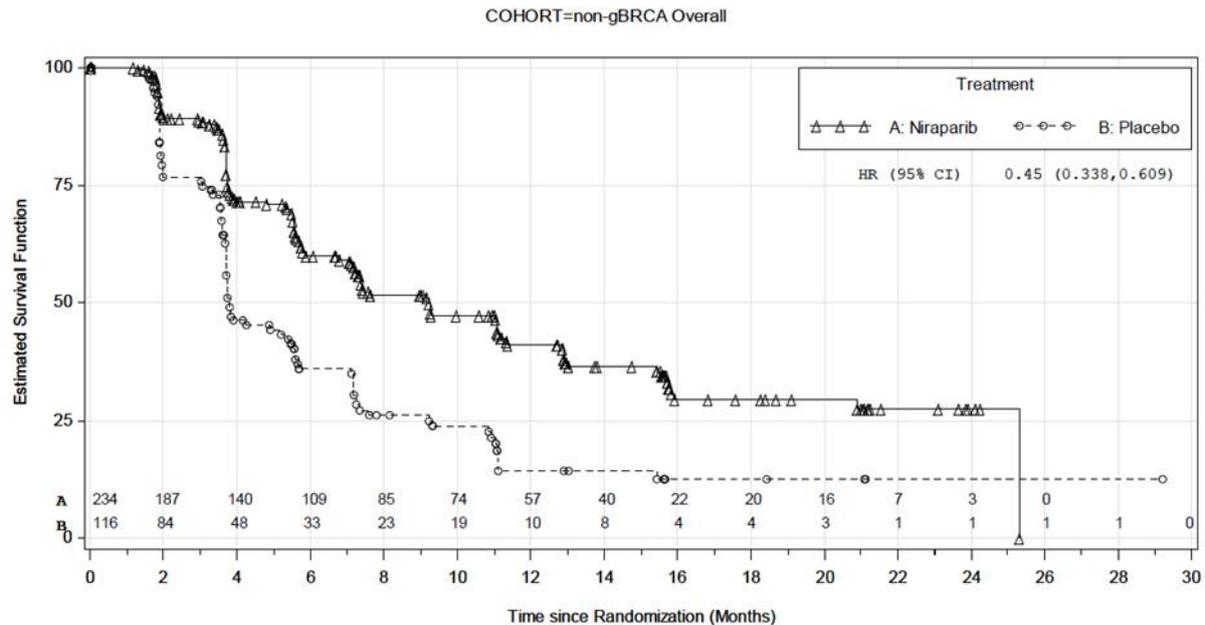


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „Verwendung des geplanten Bewertungsdatums (wenn die tatsächliche Bewertung nach dem geplanten Datum durchgeführt wurde und eine Progressionserkrankung gezeigt wurde)“ des Endpunkts „PFS1“ in der non-gBRCAut-Kohorte

Die Kaplan-Meier-Kurven der Behandlungsgruppen in allen Sensitivitätsanalysen (Abbildung 4-8, Abbildung 4-9, Abbildung 4-10, Abbildung 4-11, Abbildung 4-12, Abbildung 4-13, Abbildung 4-14, Abbildung 4-15, Abbildung 4-16 und Abbildung 4-17) verlaufen klar separiert voneinander. Die mediane Verlängerung des PFS1 in der gBRCAut-Kohorte für die Sensitivitätsanalyse „Unstratifizierte Analyse“, „Analyse des IRC nur unter der Betrachtung von radiologischer Bewertung (RECIST-Kriterien Version 1.1) als Progression“ sowie „Verwendung des geplanten Bewertungsdatums (wenn die tatsächliche Bewertung nach dem geplanten Datum durchgeführt wurde und eine Progressionserkrankung gezeigt wurde)“ beträgt 15,5 Monate, für die Sensitivitätsanalysen „PFS1-Beurteilung des Prüfarztes“ und „IRC-Analyse, die Zensur aufgrund der Antikrebstherapie, Therapieabbruch aus jeglichem Grund sowie verpasste Tumor-Beurteilungen als Ereignisse betrachtet“ 9,3 Monate bzw. 5,8 Monate.

In der non-gBRCAut-Kohorte ist eine mediane Verlängerung des PFS1 für die Sensitivitätsanalysen „Unstratifizierte Analyse“ und „Verwendung des geplanten Bewertungsdatums (wenn die tatsächliche Bewertung nach dem geplanten Datum durchgeführt wurde und eine Progressionserkrankung gezeigt wurde)“ um 5,4 Monate, in der Sensitivitätsanalyse „Analyse des IRC nur unter der Betrachtung von radiologischer Bewertung (RECIST-Kriterien Version 1.1) als Progression“, „PFS1-Beurteilung des Prüfarztes“ des Endpunkts „PFS1“ und „IRC-Analyse, die Zensur aufgrund der Antikrebstherapie, Therapieabbruch aus jeglichem Grund sowie verpasste Tumor-Beurteilungen als Ereignisse betrachtet“ um 2,1 Monate bzw. 4,4 Monate bzw. 2,1 Monate zu beobachten.

Ebenfalls wie bei der Primäranalyse ein deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen sowie eine deutliche Separierung der Kaplan-Meier-Kurven.

Insgesamt bestätigen auch die Kaplan-Meier-Kurven der Sensitivitätsanalysen die zugunsten von Niraparib ausfallenden Ergebnisse und die Robustheit der Primäranalyse.

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.3 Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2)“

Studie	Operationalisierung
NOVA	Die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (Progression-Free Survival 2, PFS2) ist die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression nach der nächsten Antikrebstherapie, welche auf die Studienbehandlung nachfolgt, oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Analyse erfolgte auf dieselbe Art wie für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival 1, PFS1). Falls keine Krankheitsprogression festgestellt werden konnte, wurde das Startdatum der Zweitlinien-Folgetherapie (die Zweitlinien-Behandlung seit Behandlungsende mit Niraparib oder Placebo) als Surrogat für das Datum der Krankheitsprogression verwendet. Falls das Datum der Krankheitsprogression, des Todes und des Beginns der Zweitlinien-Folgetherapie unbekannt war, wurde PFS2 zum Abschlussdatum der Erstlinien-Folgetherapie zensiert. Falls dieses Datum ebenfalls unbekannt war, wurde PFS2 zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Für die Sensitivitätsanalyse galt: Falls das Datum der Krankheitsprogression, des Todes und des Beginns der Zweitlinien-Folgetherapie unbekannt war, wurde PFS2 zum Zeitpunkt des Endes der Erstlinien-Folgetherapie als Ereignis gezählt.
PFS2 = Progression-Free Survival 2 (Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression); PFS1 = Progression-Free Survival 1 (progressionsfreies Überleben)	

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie NOVA verblindet (doppelblindes Studiendesign). 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 zur zweiten Krankheitsprogression“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	Niraparib	Placebo
gBRCAmut-Kohorte	N = 138	N = 65
Anzahl Ereignisse n (%)	39 (28,3)	25 (38,5)
<i>Stratifizierte Analyse^a</i>		
HR ^b	0,48	
[95 %-KI]	[0,280; 0,821]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,0062	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS2 (Monate) ^c	25,8	19,5
[95 %-KI] ^d	[20,3; NE]	[13,3; NE]
non-gBRCAmut-Kohorte	N = 234	N = 116
Anzahl Ereignisse n (%)	102 (43,6)	56 (48,3)
<i>Stratifizierte Analyse^a</i>		
HR ^b	0,69	
[95 %-KI]	[0,494; 0,964]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,0293	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS2 (Monate) ^c	18,6	15,6
[95 %-KI] ^d	[16,2; 21,7]	[13,2; 20,9]
<p>^a: Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie</p> <p>^b: Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib</p> <p>^c: Schließt zensierte Beobachtungen mit ein</p> <p>^d: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation</p> <p>RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); ITT = Intention-to-treat; gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; PFS2 = Progression-Free Survival 2 (Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression); NE = nicht erreicht</p>		

Die Analyse des PFS2 zeigt in beiden Kohorten eine signifikante Verbesserung des PFS2 unter der Behandlung mit Niraparib. Das HR in der stratifizierten Analyse liegt in der gBRCAmut-Kohorte bei 0,48 (95 %-KI [0,280; 0,821]), der p-Wert bei $p = 0,0062$. In der non-gBRCAmut-Kohorte beträgt das HR 0,69 (95 %-KI [0,494; 0,964]), der p-Wert $p = 0,0293$. Dies entspricht einer Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Versterbens nach der nächsten Antikrebstherapie um 52 % in der gBRCAmut-Kohorte bzw. um 31 % in der non-gBRCAmut-Kohorte. PFS2 wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden 72 % der Patienten in der Verum-Gruppe und 57 % der Patienten in der Kontroll-Gruppe zensiert. Daher sind die Daten als noch unreif zu betrachten.

Die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Kohorten werden in Abbildung 4-18 und Abbildung 4-19 dargestellt.

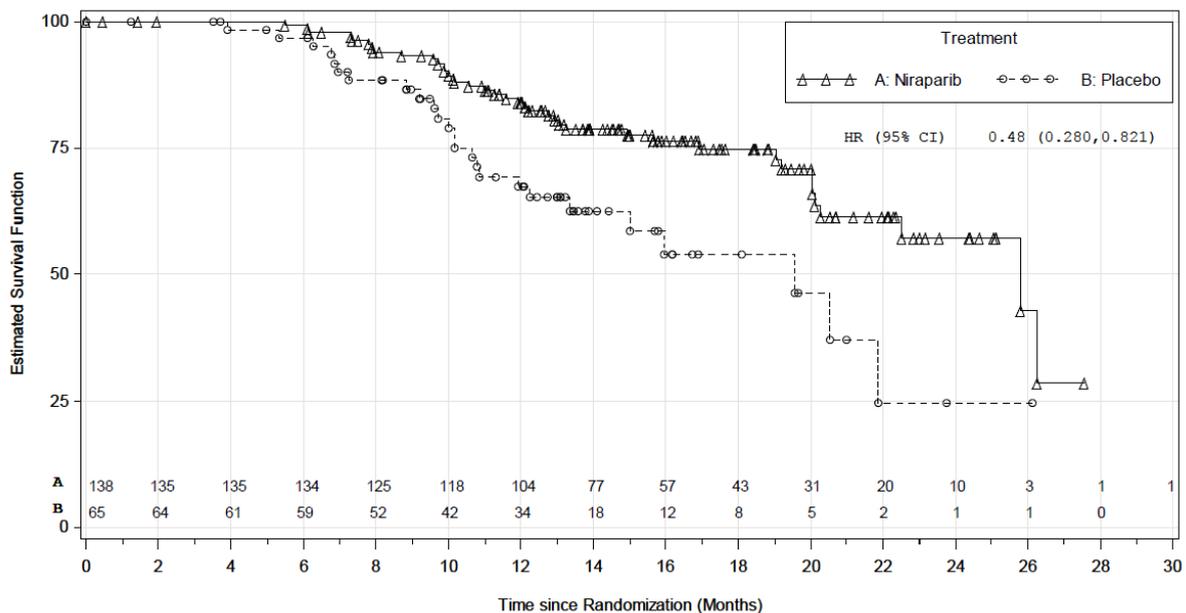


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2“ in der gBRCAmut-Kohorte

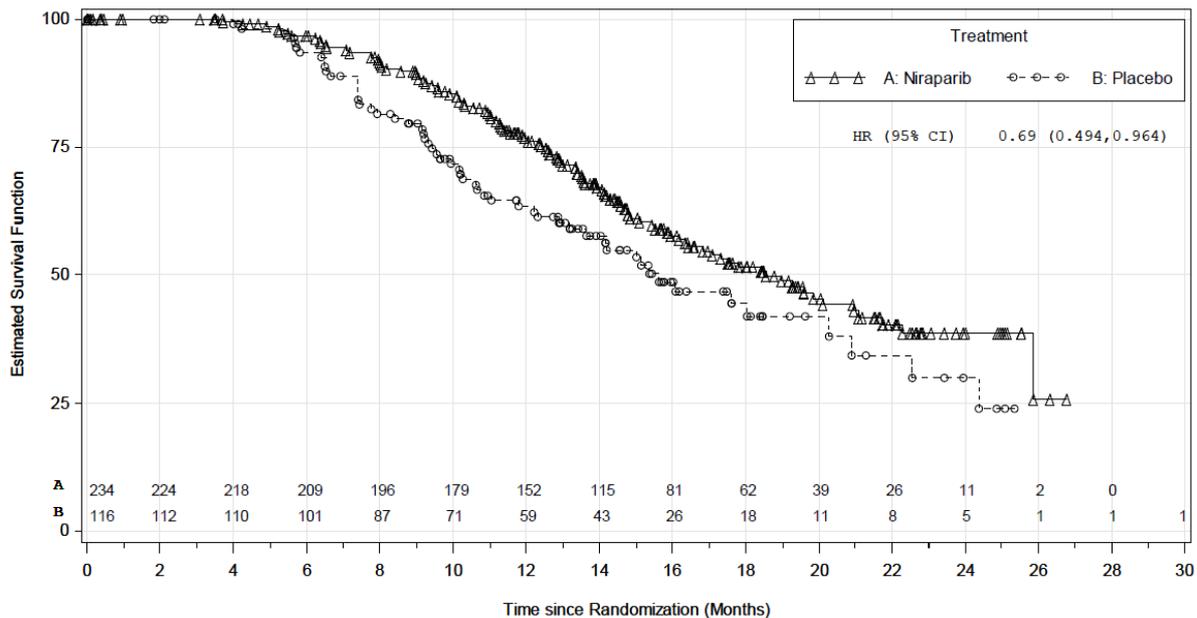


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2“ in der non-gBRCAmut-Kohorte

In Abbildung 4-18 und Abbildung 4-19 verlaufen die Kaplan-Meier-Kurven der Behandlungsgruppen separiert voneinander. In der gBRCAmut-Kohorte hatten 28,3 % der Patienten im Niraparib-Arm und 38,5 % der Patienten im Placebo-Arm ein entsprechendes Ereignis, in der non-gBRCAmut-Kohorte 43,6 % der Patienten im Niraparib-Arm und 48,3 % der Patienten im Placebo-Arm. Das mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane PFS2 beträgt in der gBRCAmut-Kohorte mit Niraparib 25,8 Monate, in der Vergleichsgruppe 19,5 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des PFS2 um 6,3 Monate. In der non-gBRCAmut-Kohorte ist eine mediane Verlängerung des PFS2 um 3 Monate zu beobachten. Dabei beträgt das mediane PFS2 im Niraparib-Arm 18,6 Monate und im Vergleichsarm 15,6 Monate.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurde eine Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt PFS2 durchgeführt. Dazu wurde eine unstratifizierte Analyse durchgeführt. Die Sensitivitätsanalyse wurde im statistischen Analyseplan präspezifiziert.

Tabelle 4-23: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	Niraparib	Placebo
gBRCAmut-Kohorte	N = 138	N = 65
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
Anzahl Ereignisse n (%)	39 (28,3)	25 (38,5)
HR ^a	0,48	
[95 %-KI]	[0,285; 0,791]	
p-Wert (Log-Rank-Test) ^b	0,0035	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS2 (Monate) ^c	25,8	19,5
[95 %-KI] ^d	[20,3; NE]	[13,3; NE]
non-gBRCAmut-Kohorte	N = 234	N = 116
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
Anzahl Ereignisse n (%)	102 (43,6)	56 (48,3)
HR ^a	0,71	
[95 %-KI]	[0,514; 0,988]	
p-Wert (Log-Rank-Test) ^b	0,0418	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS2 (Monate) ^c	18,6	15,6
[95 %-KI] ^d	[16,2; 21,7]	[13,2; 20,9]
^a : Basierend auf Cox Proportional Hazard Modell abhängig von der Behandlung. Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib ^b : Basierend auf unstratifiziertem log-rank-Test ^c : Schließt zensierte Beobachtungen mit ein ^d : Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); ITT = Intention-to-treat; gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; PFS2 = Progression-Free Survival 2 (Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression); NE = nicht erreicht		

In der gBRCAmut-Kohorte ergeben sich aus der unstratifizierten Analyse ähnliche Ereignishäufigkeiten und Schätzungen des medianen PFS2 wie bei der primären Analyse. Das HR der Sensitivitätsanalyse ist statistisch signifikant und liegt bei 0,48 mit einem p-Wert von 0,0035. Sie bestätigt somit das HR von 0,48 der primären Analyse.

In der non-gBRCAmut-Kohorte sind die Ergebnisse der unstratifizierten Analyse nicht signifikant. Das HR liegt bei 0,71 bei einem p-Wert von 0,0418. Da es sich um einen einseitigen Test handelt, müsste der p-Wert für statistische Signifikanz bei $p < 0,025$ liegen.

Aufgrund von niedrigen Ereigniszahlen und die unreifen Daten des Endpunktes „PFS2“ wird die Auswertung „PFS2 – PFS1“ für alle Patienten als eine Kohorte dargestellt.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „PFS2 – PFS1“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	Niraparib	Placebo
gBRCAmut-Kohorte	N = 372	N = 181
Anzahl Ereignisse n (%)	141 (37,9)	25 (44,8)
HR ^a [95 %-KI]	1,02 [0,765; 1,349]	
p-Wert (Log-Rank-Test) ^b	0,9183	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS2 – PFS1 (Monate) ^c [95 %-KI] ^d	9,0 [8,4; 10,3]	10,3 [7,8; 11,3]

^a: Basierend auf Cox Proportional Hazard Modell abhängig von der Behandlung. Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib
^b: Basierend auf unstratifiziertem log-rank-Test
^c: Schließt zensierte Beobachtungen mit ein
^d: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation

RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); ITT = Intention-to-treat; gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; PFS2 = Progression-Free Survival 2 (Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression); PFS1 = Progression-Free Survival 1 (progressionsfreies Überleben)

Es ist kein signifikanter Unterschied aufgetreten. Die Kaplan-Meier-Kurve wird in Abbildung 4-20 dargestellt.

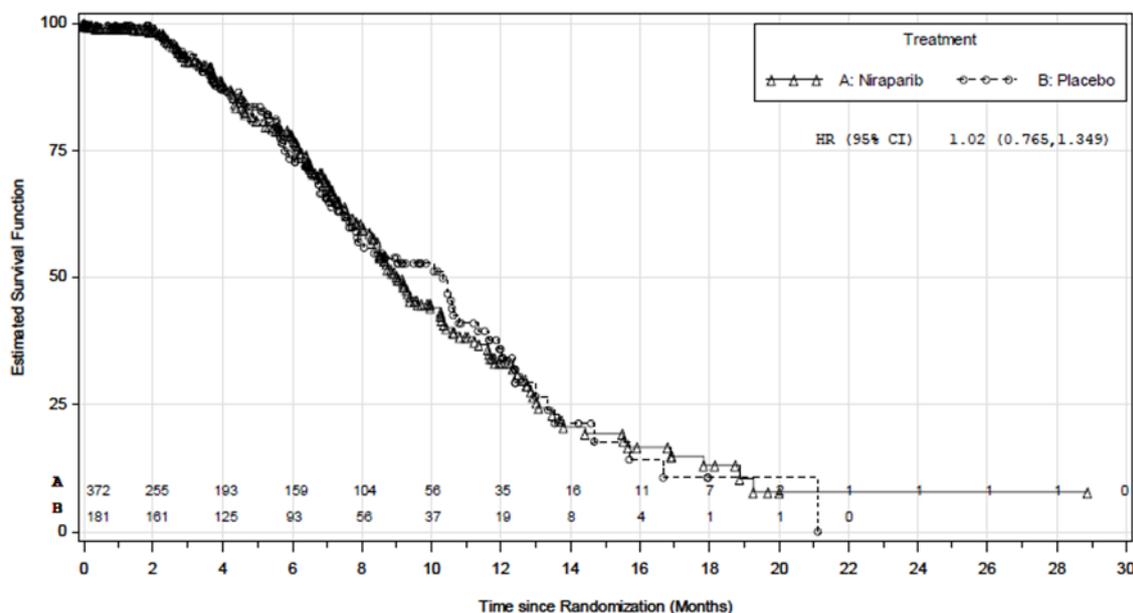


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2 – PFS1“

Der mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane Unterschied zwischen PFS2 und PFS1 beträgt in der Verum-Gruppe 9,0 Monate und in der Kontroll-Gruppe 10,3 Monate. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass eine Erhaltungstherapie mit Niraparib keinen nachteiligen Einfluss auf die Sensibilität gegenüber der nachfolgenden Behandlung hat. Dieser Effekt ist als positiv einzustufen.

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.4 Zeit bis zur ersten Folgetherapie – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)“

Studie	Operationalisierung
NOVA	<p>Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy, TFST) wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierungsdatum und der ersten nachfolgenden Antikrebstherapie oder Tod.</p> <p>Die TFST von Patienten, die keine nachfolgende Antikrebstherapie erhielten, wurde auf den Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.</p> <p>Die Dauer der TFST war der Zeitpunkt der nachfolgenden Antikrebstherapie oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate.</p> <p>Die Analyse der Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestand in der Studie NOVA aus einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests. Das Hazard Ratio (HR) der Zeit bis zur ersten Folgetherapie und das entsprechende Konfidenzintervall (KI) wurden über ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Innerhalb jeder Kohorte (gBRCAmut und non-gBRCAmut) wurde ein einseitiger Test mit Signifikanzniveau 0,025 durchgeführt. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib an. Die mediane TFST wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktoren waren die Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate), die Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie (ja vs. nein) und das beste Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie (vollständiges vs. partielles Ansprechen).</p>
<p>TFST = Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation</p>	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie NOVA verblindet (doppelblindes Studiendesign). 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 zur ersten Folgetherapie“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	Niraparib	Placebo
gBRCAmut-Kohorte	N = 138	N = 65
Anzahl Ereignisse n (%)	58 (42,0)	43 (66,2)
<i>Stratifizierte Analyse^a</i>		
HR ^b	0,31	
[95 %-KI]	[0,205; 0,481]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	< 0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen TFST (Monate) ^c	21,0	8,4
[95 %-KI] ^d	[17,5; NE]	[6,6; 10,6]
non-gBRCAmut-Kohorte	N = 234	N = 116
Anzahl Ereignisse n (%)	138 (59,0)	87 (75,0)
<i>Stratifizierte Analyse^a</i>		
HR ^b	0,55	
[95 %-KI]	[0,412; 0,721]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	< 0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen TFST (Monate) ^c	11,8	7,2
[95 %-KI] ^d	[9,7; 13,1]	[5,7; 8,5]
^a : Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie ^b : Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib ^c : Schließt zensierte Beobachtungen mit ein ^d : Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); ITT = Intention-to-treat; gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; TFST = Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie); NE = nicht erreicht		

Die Analyse der TFST zeigt in beiden Kohorten (gBRCAmut und non-gBRCAmut) eine signifikante Verbesserung der TFST unter der Behandlung mit Niraparib (HR = 0,31; 95 %-KI [0,205; 0,481]; $p < 0,0001$ bzw. HR = 0,55; 95 %-KI [0,412; 0,721]; $p < 0,0001$). Dies entspricht einer Reduktion des Risikos, die erste Folgetherapie beginnen zu müssen, um 69 % bzw. 45 %. In der gBRCAmut-Kohorte hatten 42,0 % der Patienten im Niraparib-Arm der Studie und mehr als die Hälfte der Patienten (66,2 %) im Placebo-Arm ein entsprechendes Ereignis. In der non-gBRCAmut-Kohorte hatten 59,0 % der Patienten im Niraparib-Arm gegenüber 75,0 % der Patienten im Placebo-Arm ein entsprechendes Ereignis.

Die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Kohorten werden in Abbildung 4-21 und Abbildung 4-22 dargestellt.

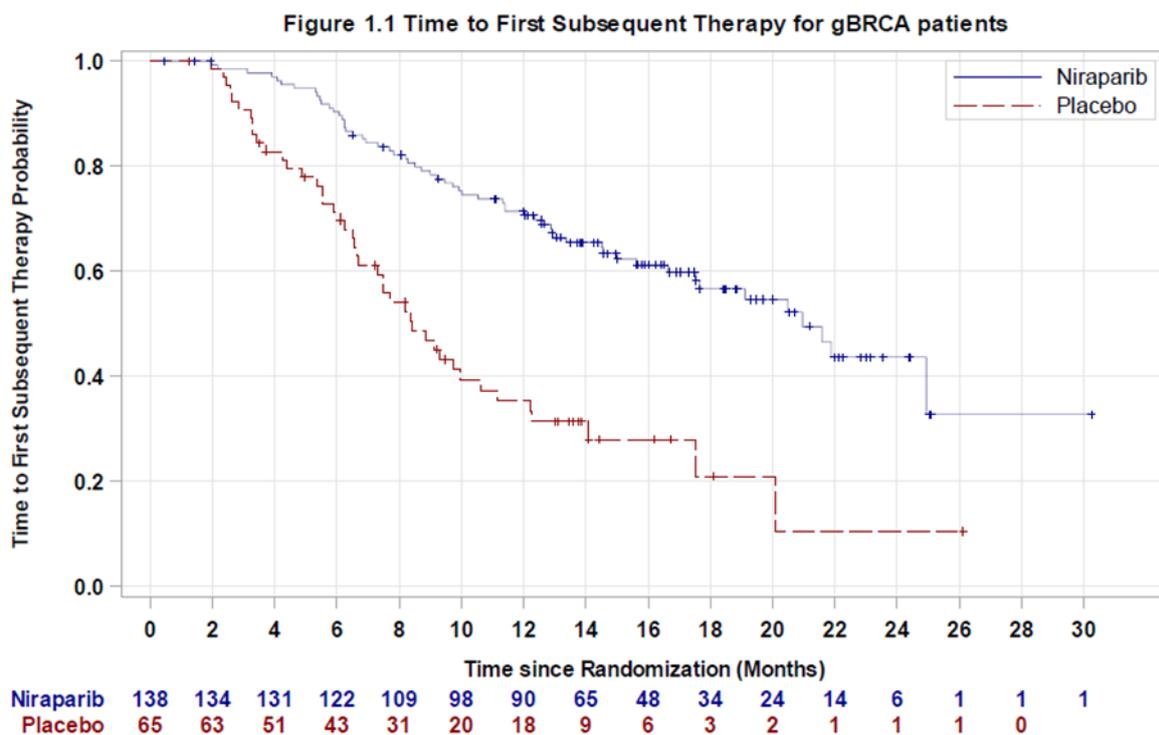


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ in der gBRCAmut-Kohorte

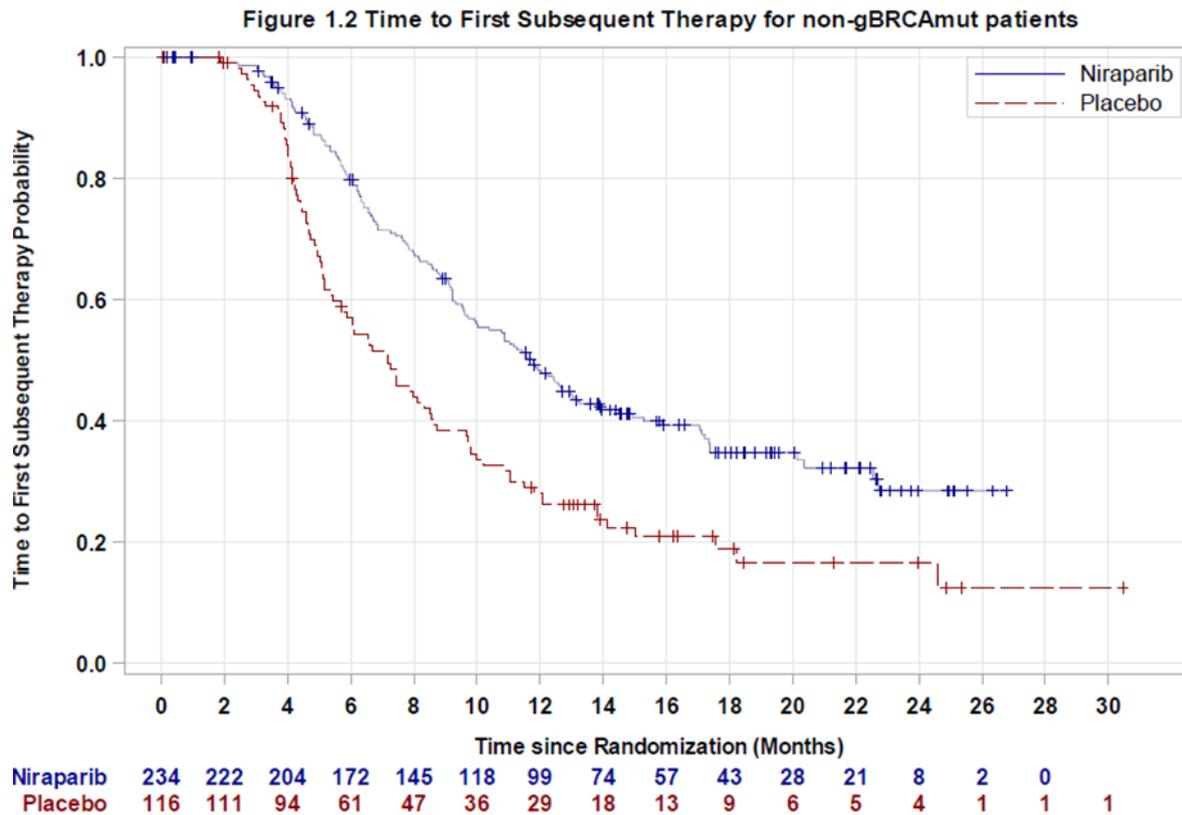


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ in der non-gBRCAmut-Kohorte

Die Kaplan-Meier-Kurven der Behandlungsgruppen verlaufen klar separiert voneinander. Die mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane TFST beträgt in der gBRCAmut-Kohorte mit Niraparib 21,0 Monate, in der Vergleichsgruppe 8,4 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung der TFST unter der Behandlung mit Niraparib um 12,6 Monate. In der non-gBRCAmut-Kohorte ist eine mediane Verlängerung der TFST um 4,6 Monate zu beobachten. Dabei beträgt die mediane TFST im Niraparib-Arm 11,8 Monate und im Vergleichsarm 7,2 Monate. Für beide Kohorten ist zu unterstreichen, dass es zu keiner Überlappung der Konfidenzintervalle von Niraparib und Placebo kommt und somit ein signifikanter Unterschied zugunsten von Niraparib zu beobachten ist.

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.5 Chemotherapie-freies Intervall – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Chemotherapie-freies Intervall (CFI)“

Studie	Operationalisierung
NOVA	<p>Das Chemotherapie-freie Intervall (Chemotherapy-Free Interval, CFI) wurde definiert als die Zeit zwischen dem Ende der letzten Platin-basierten Therapie und dem Beginn der nächsten Antikrebstherapie (ausgenommen Erhaltungstherapie).</p> <p>Das CFI für Patienten, die keine nachfolgende Antikrebstherapie (ausgenommen Erhaltungstherapie) erhielten, wurde auf den Zeitpunkt der letzten Studienbehandlung zensiert.</p> <p>Die Dauer des Chemotherapie-freien Intervalls war der Startzeitpunkt der nächsten Antikrebstherapie minus Endzeitpunkt der letzten vorhergehenden Platin-basierten Therapie plus einen Tag, umgerechnet in Monate.</p> <p>Die Analyse des Chemotherapie-freien Intervalls bestand in der Studie NOVA aus einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests. Das Hazard Ratio (HR) des Chemotherapie-freien Intervalls und das entsprechende Konfidenzintervall (KI) wurden über ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Innerhalb jeder Kohorte (gBRCAmut und non-gBRCAmut) wurde ein einseitiger Test mit Signifikanzniveau 0,025 durchgeführt. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib an. Das mediane Chemotherapie-freie Intervall wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktoren waren die Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate), die Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie (ja vs. nein) und das beste Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie (vollständiges vs. partielles Ansprechen).</p>
CFI = Chemotherapy-Free Interval (Chemotherapie-freies Intervall); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation	

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Chemotherapie-freies Intervall“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie NOVA verblindet (doppelblindes Studiendesign). 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 „Chemotherapie-freies Intervall“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Chemotherapie-freies Intervall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	Niraparib	Placebo
gBRCAmut-Kohorte	N = 138	N = 65
Anzahl Ereignisse n (%)	54 (39,1)	42 (64,6)
<i>Stratifizierte Analyse^a</i>		
HR ^b	0,26	
[95 %-KI]	[0,166; 0,409]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	< 0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen CFI (Monate) ^c	22,8	9,4
[95 %-KI] ^d	[17,9; NE]	[7,9; 10,6]
non-gBRCAmut-Kohorte	N = 234	N = 116
Anzahl Ereignisse n (%)	130 (55,6)	81 (69,8)
<i>Stratifizierte Analyse^a</i>		
HR ^b	0,50	
[95 %-KI]	[0,370; 0,666]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	< 0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen CFI (Monate) ^c	12,7	8,6
[95 %-KI] ^d	[11,0; 14,7]	[6,9; 10,0]
^a : Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie ^b : Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib ^c : Schließt zensierte Beobachtungen mit ein ^d : Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation		

	Niraparib	Placebo
RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); ITT = Intention-to-treat; gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; CFI = Chemotherapy-Free Interval (Chemotherapie-freies Intervall); NE = nicht erreicht		

Die Analyse des CFI zeigt in beiden Kohorten (gBRCAmut und non-gBRCAmut) eine signifikante Verbesserung des CFI unter der Behandlung mit Niraparib (HR = 0,26; 95 %-KI [0,166; 0,409]; $p < 0,0001$ bzw. HR = 0,50; 95 %-KI [0,370; 0,666]; $p < 0,0001$). Dies entspricht einer Reduktion des Risikos einer erneuten Chemotherapie um 74 % bzw. 50 %. In der gBRCAmut-Kohorte hatten 39,1 % der Patienten im Niraparib-Arm der Studie und nahezu zwei Drittel der Patienten (64,6 %) im Placebo-Arm ein entsprechendes Ereignis. In der non-gBRCAmut-Kohorte hatten 55,6 % der Patienten im Niraparib-Arm und 69,8 % der Patienten im Placebo-Arm ein entsprechendes Ereignis.

Die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Kohorten werden in Abbildung 4-23 und Abbildung 4-24 dargestellt.

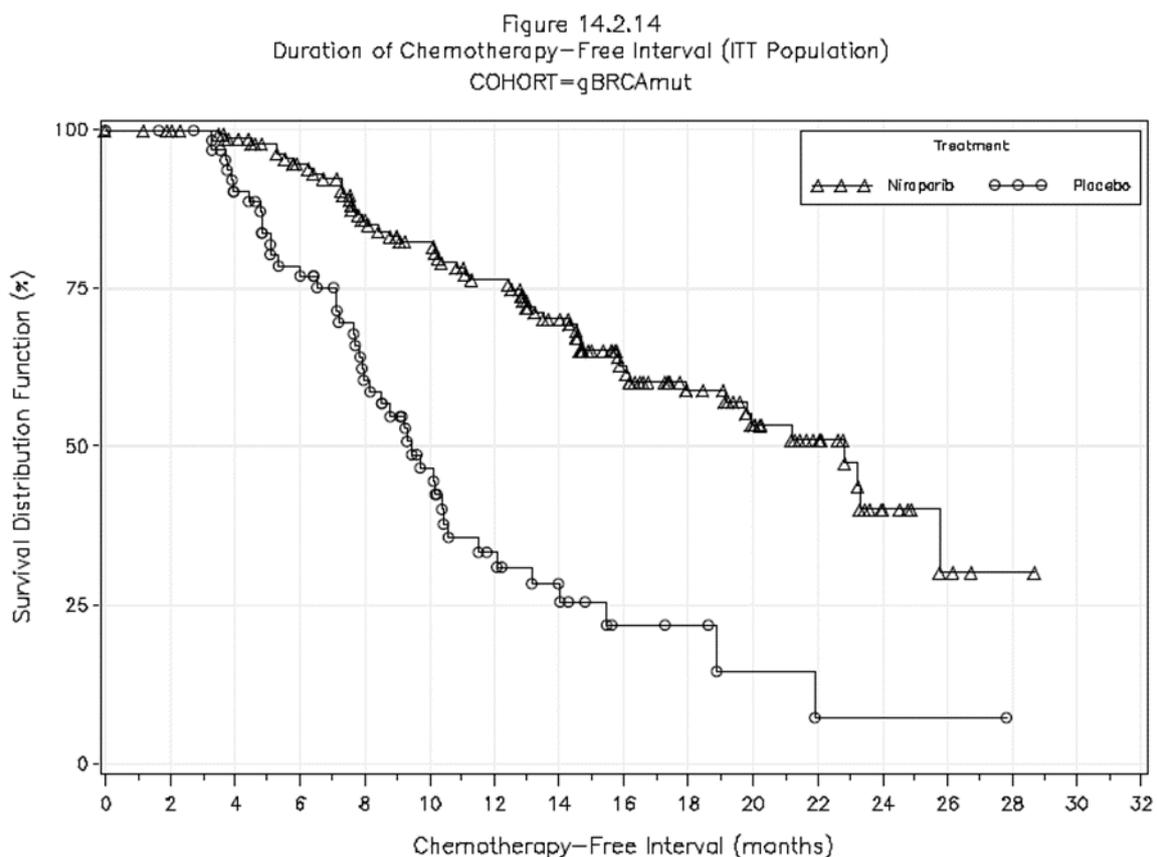


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall“ in der gBRCAmut-Kohorte

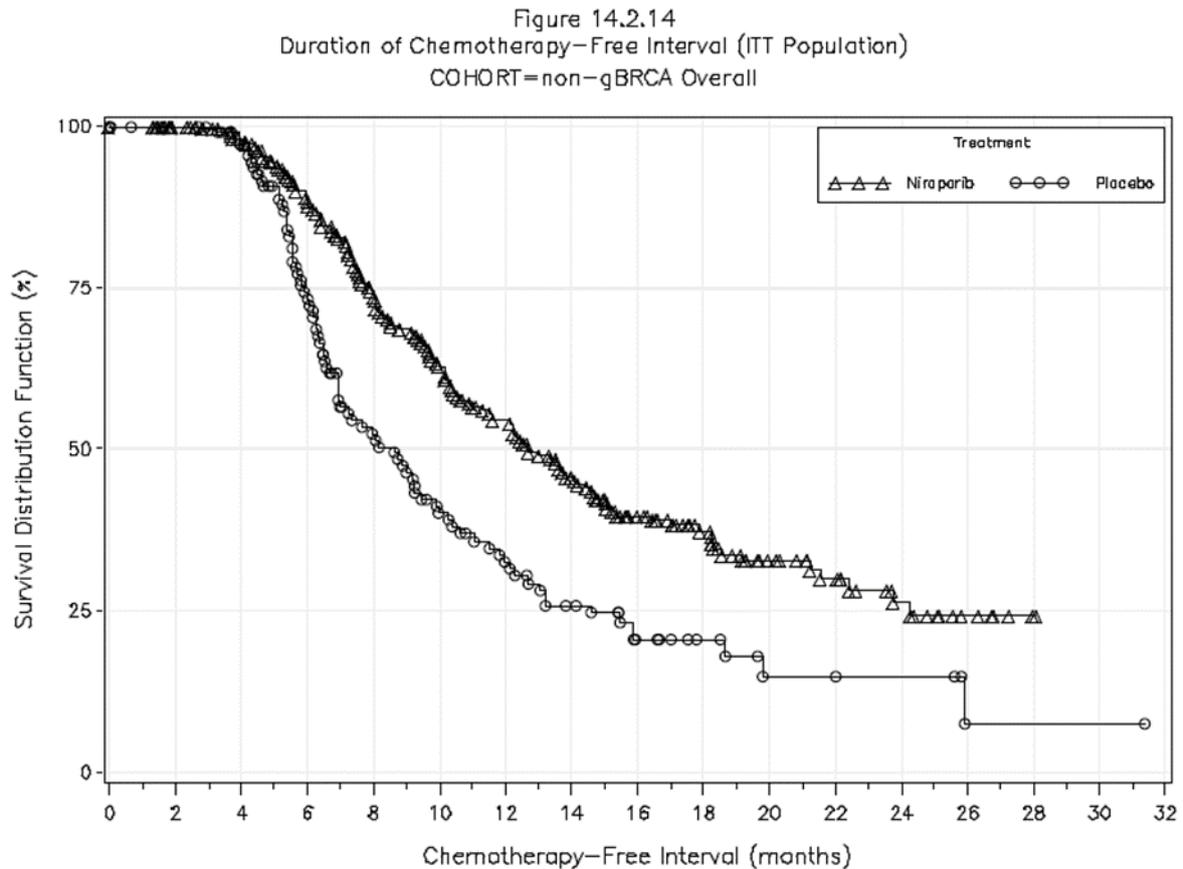


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall“ in der non-gBRCAmut-Kohorte

Die Kaplan-Meier-Kurven der Behandlungsgruppen verlaufen klar separiert voneinander. Das mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane CFI beträgt in der gBRCAmut-Kohorte mit Niraparib 22,8 Monate, in der Vergleichsgruppe 9,4 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des CFI um 13,4 Monate. In der non-gBRCAmut-Kohorte ist eine mediane Verlängerung des CFI um 4,1 Monate zu beobachten. Dabei beträgt das mediane CFI im Niraparib-Arm der non-gBRCAmut-Kohorte 12,7 Monate und im Vergleichsarm 8,6 Monate.

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.6 Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“

Studie	Operationalisierung
NOVA	<p>Der Vergleich des Gesundheitszustands zwischen den Behandlungsarmen war ein sekundärer Endpunkt in der Studie.</p> <p>Der EQ-5D (European Quality of Life-Five Dimensions) ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten. Der Fragebogen umfasst folgende fünf Dimensionen: Mobilität, Selbstständigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens, Schmerz/Unwohlsein und Angst/Depression. Anhand einer visuellen Analogskala (Visual Analog Scale, VAS) können die Patienten ihren Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus) bewerten.</p> <p>Während des 1. Jahres der Studienteilnahme fand eine Erhebung dieses Endpunkts alle 8 Wochen statt, danach alle 12 Wochen solange der Patient die Studienmedikation erhielt. Ferner wurde der Endpunkt ebenfalls beim Studienbesuch zum Abschluss der Studienbehandlung erhoben. Wenn ein Patient die Studienbehandlung abbrach, erfolgte die Bewertung des Fragebogens zu diesem Zeitpunkt sowie zum Zeitpunkt der Post-Krankheitsprogressionsuntersuchung, die 8 Wochen (± 2 Wochen) später stattfand. In die Analyse der EQ-5D VAS zum Zeitpunkt Post-Krankheitsprogression wurden nur Patienten einbezogen, die eine Progression erlitten hatten.</p> <p>Es wird der Gesundheitszustand basierend auf der EQ-5D VAS dargestellt (Baseline und Veränderung zu Baseline mittels Mixed Model of Repeated Measures (MMRM)-Analyse).</p> <p>Patienten der ITT-Population, die keinen Wert zu Baseline aufwiesen, wurden nicht in die Analyse des EQ-5D VAS eingeschlossen.</p>
EQ-5D VAS = European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala; MMRM = Mixed Model of Repeated Measures; ITT = Intention-to-treat	

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NOVA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wird der Gesundheitszustand basierend auf EQ-5D VAS betrachtet. Bezüglich EQ-5D VAS wird eine Mixed Model of Repeated Measures (MMRM)-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline für beide Behandlungsgruppen dargestellt. Die Analyse wird adjustiert durchgeführt für feste (Stratifizierungsfaktoren, Baselinewert, Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufällige Effekte (Individuum).

Der Anteil der Patienten, die eine Bewertung der EQ-5D VAS zu den einzelnen Visiten aufwiesen, ist in Tabelle 4-33 dargestellt. Die Auswertungen erfolgen mittels des PRO-Analysis-Sets. Patienten mit fehlenden Werten zu Baseline wurden nicht in die Analysen eingeschlossen.

Die Anzahl der Patienten mit vorhandener Auswertung zur EQ-5D VAS wurde hier für die Erfassung zu Baseline in Relation zum ITT-Analysis-Set gesetzt. Für alle Zyklen nach Baseline wurde die Anzahl der Patienten mit vorhandener EQ-5D VAS in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt.

Tabelle 4-33: Anteil der Patienten mit Bewertung des EQ-5D VAS (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

Zeitpunkt	Niraparib		Placebo	
	Patienten in der Studie n (%)	Patienten mit Bewertung der EQ-5D VAS*	Patienten in der Studie n (%)	Patienten mit Bewertung der EQ-5D VAS*
gBRCAmut-Kohorte	N = 138		N = 65	
Baseline	138 (100,0)	127 (92,0)	65 (100,0)	62 (95,4)
Zyklus 2 Tag 1	132 (95,7)	113 (85,6)	64 (98,5)	57 (83,1)
Zyklus 4 Tag 1	120 (87,0)	109 (90,8)	54 (83,1)	44 (81,5)
Zyklus 6 Tag 1	104 (75,4)	93 (89,4)	41 (63,1)	36 (87,8)
Zyklus 8 Tag 1	94 (68,1)	82 (87,2)	26 (40,0)	22 (84,6)
Zyklus 10 Tag 1	83 (60,1)	70 (84,3)	15 (23,1)	12 (80,0)
Zyklus 12 Tag 1	78 (56,5)	71 (91,0)	13 (20,0)	11 (84,6)
Zyklus 14 Tag 1	71 (51,4)	56 (78,9)	10 (15,4)	8 (80,0)
Post-Krankheitsprogression	68 (49,3)	47 (69,1)	46 (70,8)	35 (76,1)
non-gBRCAmut-Kohorte	N = 234		N = 116	
Baseline	234 (100,0)	217 (92,7)	116 (100,0)	109 (94,0)
Zyklus 2 Tag 1	212 (90,6)	179 (84,4)	113 (97,4)	94 (82,3)
Zyklus 4 Tag 1	181 (77,4)	146 (80,7)	95 (81,9)	79 (83,2)

Zeitpunkt	Niraparib		Placebo	
	Patienten in der Studie	Patienten mit Bewertung der EQ-5D VAS*	Patienten in der Studie	Patienten mit Bewertung der EQ-5D VAS*
	n (%)		n (%)	
Zyklus 6 Tag 1	144 (61,5)	121 (84,0)	56 (48,3)	50 (89,3)
Zyklus 8 Tag 1	117 (50,0)	103 (88,0)	40 (34,5)	35 (87,5)
Zyklus 10 Tag 1	96 (41,0)	84 (87,5)	31 (26,7)	27 (87,1)
Zyklus 12 Tag 1	85 (36,3)	72 (84,7)	26 (22,4)	24 (92,3)
Zyklus 14 Tag 1	69 (29,5)	62 (89,9)	21 (18,1)	17 (81,0)
Post-Krankheitsprogression	156 (66,7)	118 (75,6)	98 (84,5)	76 (77,6)
* Es wurden keine Patienten mit fehlenden Werten eingeschlossen. EQ-5D VAS = European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala; ITT = Intention-to-treat; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; N = Anzahl der randomisierten Patienten				

Anhand von Tabelle 4-33 wird ersichtlich, dass für den EQ-5D VAS mit Ausnahme der Post-Krankheitsprogression in der gBRCAmut-Kohorte bei den mit Niraparib behandelten Patienten (hier lag die Rücklaufquote bei 69,1 %) zu allen anderen Zeitpunkten in beiden Kohorten mindestens 75 % eine Bewertung der EQ-5D VAS aufwiesen. Die Rücklaufquoten, auf das ITT-Analysis-Set bezogen, entsprechen somit zum überwiegenden Teil den Anforderungen des G-BA an eine Rücklaufquote von ≥ 70 %.

Die Patienten waren in der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM ^a (SE)	n	BL (SD)	n	LSM ^a (SE)	LSM Differenz ^a [95 %-KI] p-Wert	SMD ^b
gBRCAmut-Kohorte										
Zyklus 2 Tag 1	127	74,6 (17,88)	113	-2,5 (1,45)	62	75,2 (16,29)	57	0,7 (1,94)	-3,2 [-7,69; 1,30] 0,1626	
Zyklus 4 Tag 1	127	74,6 (17,88)	109	1,9 (1,48)	62	75,2 (16,29)	44	2,4 (2,16)	-0,5 [-5,34; 4,36] 0,8430	
Zyklus 6 Tag 1	127	74,6 (17,88)	93	1,7 (1,55)	62	75,2 (16,29)	36	0,8 (2,32)	0,9 [-4,32; 6,08] 0,7391	
Zyklus 8 Tag 1	127	74,6 (17,88)	82	3,9 (1,62)	62	75,2 (16,29)	22	-1,7 (2,79)	5,6 [-0,47; 11,69] 0,0704	
Zyklus 10 Tag 1	127	74,6 (17,88)	70	3,3 (1,70)	62	75,2 (16,29)	12	3,0 (3,60)	0,4 [-7,22; 7,95] 0,9247	
Zyklus 12 Tag 1	127	74,6 (17,88)	71	2,7 (1,70)	62	75,2 (16,29)	11	-1,2 (3,75)	3,9 [-3,94; 11,75] 0,3293	
Zyklus 14 Tag 1	127	74,6 (17,88)	56	3,7 (1,84)	62	75,2 (16,29)	8	0,9 (4,28)	2,8 [-6,13; 11,74] 0,5379	

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

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM ^a (SE)	n	BL (SD)	n	LSM ^a (SE)	LSM Differenz ^a [95 %-KI] p-Wert	SMD ^b
Post-Krankheitspro- gression	127	74,6 (17,88)	47	-4,4 (1,93)	62	75,2 (16,29)	35	-2,5 (2,31)	-2,0 [-7,65; 3,74] 0,5011	
non-gBRCAmut-Kohorte										
Zyklus 2 Tag 1	217	75,2 (18,01)	179	-0,2 (1,10)	109	75,3 (18,22)	94	-0,1 (1,48)	-0,1 [-3,51; 3,35] 0,9656	
Zyklus 4 Tag 1	217	75,2 (18,01)	146	1,0 (1,18)	109	75,3 (18,22)	79	-3,3 (1,58)	4,3 [0,66; 8,04] 0,0209	0,138
Zyklus 6 Tag 1	217	75,2 (18,01)	121	2,1 (1,26)	109	75,3 (18,22)	50	-1,3 (1,86)	3,5 [-0,78; 7,69] 0,1093	
Zyklus 8 Tag 1	217	75,2 (18,01)	103	2,6 (1,34)	109	75,3 (18,22)	35	-1,6 (2,14)	4,1 [-0,68; 8,90] 0,0926	
Zyklus 10 Tag 1	217	75,2 (18,01)	84	4,0 (1,44)	109	75,3 (18,22)	27	0,4 (2,38)	3,7 [-1,65; 8,96] 0,1769	
Zyklus 12 Tag 1	217	75,2 (18,01)	72	4,5 (1,52)	109	75,3 (18,22)	24	1,8 (2,50)	2,7 [-2,93; 8,28] 0,3489	

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

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM ^a (SE)	n	BL (SD)	n	LSM ^a (SE)	LSM Differenz ^a [95 %-KI] p-Wert	SMD ^b
Zyklus 14 Tag 1	217	75,2 (18,01)	62	2,3 (1,61)	109	75,3 (18,22)	17	-1,9 (2,86)	4,3 [-2,03; 10,57] 0,1838	
Post-Krankheitspro- gression	217	75,2 (18,01)	118	-5,6 (1,25)	109	75,3 (18,22)	76	-8,5 (1,58)	2,9 [-0,91; 6,65] 0,1369	

^a: Analyse basiert auf einem MMRM mit festen (Stratifizierungsfaktoren, Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie Baseline) und zufälligen (Individuum) Effekten
^b: Basierend auf Hedges' g
EQ-5D VAS = European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala; RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); MMRM = Mixed Model of Repeated Measures; ITT = Intention-to-treat; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; BL = Baseline; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); LSM = Least Squares Mean (estimate); SE = Standard Error (Standardfehler); KI = Konfidenzintervall; SMD = Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz); gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation

Die letzte Erhebung des EQ-5D VAS erfolgte nach Krankheitsprogression oder nach Studienabbruch aus anderen Gründen. Hinsichtlich des Endpunktes „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ ergibt sich in beiden Kohorten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Eine Ausnahme bildet die Messung zum Anfang von Zyklus 4. Hier ist ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu beobachten ($p = 0,0209$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz beträgt 0,138. Da es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt, ist darauf hinzuweisen, dass in diesem Fall ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands ist. Demzufolge stellt die Nicht-Verschlechterung des Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar.

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.7 Gesundheitszustand mittels FOSI – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels FOSI“

Studie	Operationalisierung
NOVA	<p>Der patientenberichtete Endpunkt FOSI war ein sekundärer Endpunkt in der Studie.</p> <p>Der FOSI basiert auf einem Teil der Fragen des FACT-O-Fragebogens und besteht aus acht validierten Items zur Messung der symptomatischen Reaktion auf Behandlungen des Ovarialkarzinoms. Dabei wird jedes Item auf einer Likert-Skala mit fünf Antwortmöglichkeiten gemessen (0 = gar nicht; 4 = sehr viel). Der gesamte Score FOSI nimmt Werte zwischen 0 (stark symptomatisch) bis 32 (asymptomatisch) an.</p> <p>Während des 1. Jahres der Studienteilnahme fand eine Erhebung dieses Endpunkts alle 8 Wochen statt, danach alle 12 Wochen solange der Patient die Studienmedikation erhielt. Ferner wurde der Endpunkt ebenfalls beim Studienbesuch zum Abschluss der Studienbehandlung erhoben. Wenn ein Patient die Studienbehandlung abbrach, erfolgte die Bewertung des Fragebogens zu diesem Zeitpunkt sowie zum Zeitpunkt der Post-Krankheitsprogressionsuntersuchung, die 8 Wochen (± 2 Wochen) später stattfand. In die Analyse des FOSI zum Zeitpunkt Post-Krankheitsprogression wurden nur Patienten einbezogen, die eine Progression erlitten hatten.</p> <p>Folgende Analysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baseline und Veränderung zu Baseline mittels Mixed Model of Repeated Measures (MMRM)-Analyse - Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen <p>Die Analysen wurden für Patienten der ITT-Population durchgeführt, die einen Wert zu Baseline hatten. Patienten, die keinen Wert zu Baseline aufwiesen, wurden nicht in die Analysen eingeschlossen.</p>
<p>FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; FACT-O = Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian; MMRM = Mixed Model of Repeated Measures; ITT = Intention-to-treat</p>	

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand mittels FOSI“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität basierend auf dem FOSI betrachtet. Bezüglich des FOSI wird eine MMRM-Analyse adjustiert für feste (Stratifizierungsfaktoren, Baselinewert, Behandlung, Visite) und zufällige Effekte (Individuum) zur Veränderung des Scores ab Baseline für beide Behandlungsgruppen dargestellt.

Der Anteil der Patienten, die eine Bewertung des FOSI zu den einzelnen Visiten aufwiesen, ist in Tabelle 4-37 dargestellt. Die Auswertungen erfolgen mittels des Patient Reported Outcome (PRO)-Analysis-Sets. Patienten mit fehlenden Werten zu Baseline wurden nicht in die Analysen eingeschlossen. Gemäß SAP gelten die Fragebögen als komplett, wenn mindestens eine Frage beantwortet wurde.

Die Anzahl der Patienten mit vorhandenem FOSI wurde hier für Baseline in Relation zum ITT-Analysis-Set gesetzt. Für alle Zyklen nach Baseline wurde die Anzahl der Patienten mit vorhandenem FOSI in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt.

Tabelle 4-37: Anteil der Patienten mit Bewertung des FOSI (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

Zeitpunkt	Niraparib	Patienten, die mindestens eine Frage beantwortet haben*	Placebo	Patienten, die mindestens eine Frage beantwortet haben*
	Patienten in der Studie n (%)		Patienten in der Studie n (%)	
gBRCAmut-Kohorte	N = 138		N = 65	
Baseline	138 (100,0)	132 (95,7)	65 (100,0)	61 (93,8)
Zyklus 2 Tag 1	132 (95,7)	114 (86,4)	64 (98,5)	55 (85,9)
Zyklus 4 Tag 1	120 (87,0)	109 (90,8)	54 (83,1)	43 (79,6)
Zyklus 6 Tag 1	104 (75,4)	95 (91,3)	41 (63,1)	36 (87,8)
Zyklus 8 Tag 1	94 (68,1)	81 (86,2)	26 (40,0)	22 (84,6)
Zyklus 10 Tag 1	83 (60,1)	73 (88,0)	15 (23,1)	12 (80,0)
Zyklus 12 Tag 1	78 (56,5)	73 (93,6)	13 (20,0)	11 (84,6)
Zyklus 14 Tag 1	71 (51,4)	57 (80,8)	10 (15,4)	8 (80,0)
Post-Krankheitsprogression	68 (49,3)	48 (70,6)	46 (70,8)	35 (76,1)
non-gBRCAmut-Kohorte	N = 234		N = 116	
Baseline	234 (100,0)	224 (95,7)	116 (100,0)	112 (96,6)
Zyklus 2 Tag 1	212 (90,6)	181 (85,4)	113 (97,4)	97 (85,8)
Zyklus 4 Tag 1	181 (77,4)	150 (82,9)	95 (82,0)	77 (81,1)
Zyklus 6 Tag 1	144 (61,5)	124 (86,1)	56 (48,3)	50 (89,3)
Zyklus 8 Tag 1	117 (50,0)	107 (91,5)	40 (34,5)	35 (87,5)
Zyklus 10 Tag 1	96 (41,0)	85 (88,5)	31 (26,7)	28 (90,3)
Zyklus 12 Tag 1	85 (36,3)	74 (87,1)	26 (22,4)	25 (96,2)
Zyklus 14 Tag 1	69 (29,5)	63 (91,3)	21 (18,1)	18 (85,7)
Post-Krankheitsprogression	156 (66,7)	119 (76,3)	98 (84,5)	76 (77,6)
* Es wurden keine Patienten mit fehlenden Werten eingeschlossen.				
FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; ITT = Intention-to-treat; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; N = Anzahl der randomisierten Patienten				

Anhand Tabelle 4-37 wird ersichtlich, dass für den FOSI zu allen Zeitpunkten in beiden Kohorten mindestens 70 % der Fragebögen als beantwortet gelten. Die Rücklaufquoten, auf das ITT-Analysis-Set bezogen, entsprechen bei Behandlungsende somit den Anforderungen des G-BA an eine Rücklaufquote von ≥ 70 %.

Die Patienten waren in der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels FOSI“ nicht

identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels FOSI“ wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels FOSI“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels FOSI“ aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM ^a (SE)	n	BL (SD)	n	LSM ^a (SE)	LSM Differenz ^a [95 %-KI] p-Wert	SMD ^b
gBRCAmut-Kohorte										
Zyklus 2 Tag 1	132	25,1 (4,18)	114	-0,7 (0,39)	61	25,6 (3,84)	55	0,0 (0,54)	-0,7 [-1,96; 0,51] 0,2478	
Zyklus 4 Tag 1	132	25,1 (4,18)	109	-0,2 (0,40)	61	25,6 (3,84)	43	0,1 (0,59)	-0,3 [-1,63; 1,01] 0,6411	
Zyklus 6 Tag 1	132	25,1 (4,18)	95	0,5 (0,42)	61	25,6 (3,84)	36	-0,1 (0,62)	0,6 [-0,79; 1,98] 0,4005	
Zyklus 8 Tag 1	132	25,1 (4,18)	81	0,5 (0,43)	61	25,6 (3,84)	22	0,0 (0,74)	0,5 [-1,10; 2,10] 0,5404	
Zyklus 10 Tag 1	132	25,1 (4,18)	73	0,3 (0,45)	61	25,6 (3,84)	12	-0,2 (0,93)	0,5 [-1,47; 2,45] 0,6261	
Zyklus 12 Tag 1	132	25,1 (4,18)	73	0,6 (0,45)	61	25,6 (3,84)	11	-0,1 (0,97)	0,7 [-1,38; 2,69] 0,5262	
Zyklus 14 Tag 1	132	25,1 (4,18)	57	0,5 (0,48)	61	25,6 (3,84)	8	-0,5 (1,10)	1,1 [-1,24; 3,35] 0,3661	

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

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM ^a (SE)	n	BL (SD)	n	LSM ^a (SE)	LSM Differenz ^a [95 %-KI] p-Wert	SMD ^b
Post-Krankheitspro- gression	132	25,1 (4,18)	48	-1,2 (0,50)	61	25,6 (3,84)	35	-0,9 (0,62)	-0,2 [-1,74; 1,25] 0,7469	
non-gBRCAmut-Kohorte										
Zyklus 2 Tag 1	224	25,4 (3,92)	181	-1,2 (0,29)	112	25,0 (4,07)	97	-0,6 (0,39)	-0,6 [-1,49; 0,35] 0,2227	
Zyklus 4 Tag 1	224	25,4 (3,92)	150	-0,9 (0,31)	112	25,0 (4,07)	77	-1,3 (0,43)	0,3 [-0,68; 1,32] 0,5286	
Zyklus 6 Tag 1	224	25,4 (3,92)	124	-0,6 (0,34)	112	25,0 (4,07)	50	-1,7 (0,51)	1,1 [-0,01; 2,29] 0,0517	
Zyklus 8 Tag 1	224	25,4 (3,92)	107	-0,2 (0,36)	112	25,0 (4,07)	35	-0,7 (0,58)	0,4 [-0,88; 1,72] 0,5262	
Zyklus 10 Tag 1	224	25,4 (3,92)	85	-0,2 (0,39)	112	25,0 (4,07)	28	-1,1 (0,64)	0,9 [-0,49; 2,38] 0,1953	
Zyklus 12 Tag 1	224	25,4 (3,92)	74	-0,4 (0,41)	112	25,0 (4,07)	25	-0,7 (0,67)	0,3 [-1,25; 1,76] 0,7391	
Zyklus 14 Tag 1	224	25,4 (3,92)	63	0,0 (0,44)	112	25,0 (4,07)	18	-1,7 (0,77)	1,7 [0,02; 3,42] 0,0475	0,399

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

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM ^a (SE)	n	BL (SD)	n	LSM ^a (SE)	LSM Differenz ^a [95 %-KI] p-Wert	SMD ^b
Post-Krankheitspro- gression	224	25,4 (3,92)	119	-2,7 (0,34)	112	25,0 (4,07)	76	-2,5 (0,43)	-0,2 [-1,24; 0,81] 0,6799	

^a: Analyse basiert auf einem MMRM mit festen (Stratifizierungsfaktoren, Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie Baseline) und zufälligen (Individuum) Effekten. Bei dem Test handelt es sich um einen einseitigen Test mit einer Signifikanzschwelle von 0,025.

^b: Basierend auf Hedges'g

FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); MMRM = Mixed Model of Repeated Measures; ITT = Intention-to-treat; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; BL = Baseline; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); LSM = Least Squares Mean (estimate); SE = Standard Error (Standardfehler); KI = Konfidenzintervall; SMD = Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz); gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation

Die letzte Erhebung des FOSI erfolgte nach Krankheitsprogression oder nach Studienabbruch aus anderen Gründen. Hinsichtlich des Endpunktes „Gesundheitszustand mittels FOSI“ ergibt sich in beiden Kohorten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Veränderung von Baseline zu Post-Krankheitsprogression. Da es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt, ist darauf hinzuweisen, dass in diesem Fall ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands ist. Demzufolge stellt die Nicht-Verschlechterung des Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar. Bei dem Test handelt es sich um einen einseitigen Test mit einer Signifikanzschwelle von 0,025.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	Niraparib	Placebo
gBRCAmut-Kohorte	N = 138	N = 65
Anzahl Ereignisse n (%)	70 (50,7)	35 (53,8)
<i>Stratifizierte Analyse^a</i>		
HR ^b		0,844
[95 %-KI]		[0,561; 1,271]
p-Wert (Log-Rank-Test)		0,399
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen TSW (Monate) ^c	8,3	6,1
[95 %-KI] ^d	[4,73; NE]	[4,63; 10,28]
non-gBRCAmut-Kohorte	N = 234	N = 116
Anzahl Ereignisse n (%)	135 (57,7)	61 (52,6)
<i>Stratifizierte Analyse^a</i>		
HR ^b		1,158
[95 %-KI]		[0,854; 1,570]
p-Wert (Log-Rank-Test)		0,215
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen TSW (Monate) ^c	5,6	7,3
[95 %-KI] ^d	[3,84; 6,80]	[4,60; 10,15]
^a : Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie. Der letzte Messpunkt war die Post-Krankheitsprogression. ^b : Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib ^c : Schließt zensierte Beobachtungen mit ein ^d : Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); ITT = Intention-to-treat; gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; N = Anzahl der randomisierten Patienten; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; TSW = Time to Symptom Worsening (Zeit bis zur Symptomverschlechterung); NE = nicht erreicht		

Hinsichtlich der Auswertung „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ ergibt sich in beiden Kohorten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung. Da es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt, ist darauf hinzuweisen, dass in diesem Fall ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands ist. Demzufolge stellt die Nicht-Verschlechterung des Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar.

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.8 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 4-40: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
NOVA	<p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei einem Patienten, der die Studienmedikation erhält, wobei das Ereignis nicht notwendigerweise einen ursächlichen Zusammenhang zur Studienmedikation haben musste. Daher konnte ein UE jedes nachteilige und ungewollte Zeichen (inkl. abnormaler Laborergebnisse), jedes Symptom oder jede Erkrankung sein, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation steht. Die Erfassung erfolgt unabhängig von der Einstufung des kausalen Zusammenhangs.</p> <p>Alle UEs wurden in den Krankenakten oder im elektronischen Case Report Form (eCRF) des Patienten erfasst. Das Anfangs- und Enddatum, der Schweregrad und der Zusammenhang mit der Studienmedikation wurden für jedes UE erhoben.</p> <p>UEs wurden gemäß MedDRA Version 18.0 kodiert. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden nach Häufigkeit und nach NCI-CTCAE-Grad, Version 4.02, dargestellt.</p> <p>Die UEs wurden während der Behandlung, die SUEs wurden während der Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.</p>
<p>(S)UE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; eCRF = elektronische Case Report Form; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI = National Cancer Institute; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events</p>	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber und die Patienten waren in der Studie NOVA verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in der Studie NOVA als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	Niraparib	Placebo	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert
gBRCAmut-Kohorte	N = 136	N = 65			
UEs	136 (100,0)	61 (93,8)	NE [NE; NE] -	1,1 [1,0; 1,1] 0,0455	6,2 [0,3; 12,0] 0,0390
UEs CTCAE-Grad 3 und 4	108 (79,4)	14 (21,5)	14,1 [6,8; 28,9] < 0,0001	3,7 [2,3; 5,9] < 0,0001	57,9 [45,8; 70,0] < 0,0001
non-gBRCAmut-Kohorte	N = 231	N = 114			
UEs	231 (100,0)	110 (96,5)	NE [NE; NE] -	1,0 [1,0; 1,1] 0,0455	3,5 [0,1; 6,9] 0,0417
UEs CTCAE-Grad 3 und 4	164 (71,0)	27 (23,7)	7,9 [4,7; 13,2] < 0,0001	3,0 [2,1; 4,2] < 0,0001	47,3 [37,6; 57,1] < 0,0001
RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = Relative Risk (relatives Risiko); ARR = Absolute Risk Reduction (absolute Risikoreduktion); gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; N = Anzahl der Patienten im Safety-Analysis-Set; UE = unerwünschtes Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events					

gBRCAmut-Kohorte

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis liegt bei 136 (100,0 %) in der Verum-Gruppe und bei 61 (93,8 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko beträgt 1,1 (95 %-KI: [1,0; 1,1]; $p = 0,0455$). Der Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten der Verum-Gruppe. Ebenso gibt es mehr Patienten in der Verum-Gruppe (108 (79,4 %)) mit mindestens einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad 3 und 4 im Vergleich zu der Kontroll-Gruppe (14 (21,5 %)). Das relative Risiko liegt bei 3,7 (95 %-KI: [2,3; 5,9]; $p < 0,0001$). Der Unterschied war auch hier statistisch signifikant zuungunsten der Verum-Gruppe.

non-gBRCAmut-Kohorte

Insgesamt haben 231 (100,0 %) Patienten in der Verum-Gruppe und 110 (96,5 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichtet. Das relative Risiko beträgt 1,0 (95 %-KI: [1,0; 1,1]; $p = 0,0455$). Der Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten der Verum-Gruppe. Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad 3 und 4 liegt bei 164 (71,0 %) in der Verum-Gruppe und bei 27 (23,7 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko beträgt 3,0 (95 %-KI: [2,1; 4,2]; $p < 0,0001$). Der Unterschied war ebenfalls statistisch signifikant zuungunsten der Verum-Gruppe.

In der Studie NOVA zeigte sich, dass die unerwünschten Ereignisse vorübergehender Natur waren und ihre Inzidenz nach Dosisreduktion deutlich abnahm.

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	Niraparib	Placebo	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert
gBRCAmut-Kohorte	N = 136	N = 65			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	127 (93,4)	48 (73,8)	5,0 [2,1; 12,0] 0,0003	1,3 [1,1; 1,5] 0,0024	19,5 [8,1; 31,0] 0,0008
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	104 (76,5)	11 (16,9)	16,0 [7,5; 34,1] < 0,0001	4,5 [2,6; 7,8] < 0,0001	59,5 [48,0; 71,1] < 0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	101 (74,3)	31 (47,7)	3,2 [1,7; 5,9] 0,0003	1,6 [1,2; 2,0] 0,0015	26,6 [12,4; 40,8] 0,0002
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	63 (46,3)	27 (41,5)	1,2 [0,7; 2,2] 0,5236	1,1 [0,8; 1,6] 0,5302	4,8 [-9,8; 19,4] 0,5212
Untersuchungen	64 (47,1)	15 (23,1)	3,0 [1,5; 5,8] 0,0014	2,0 [1,3; 3,3] 0,0035	24,0 [10,7; 37,2] 0,0004
Erkrankungen des Nervensystems	84 (61,8)	17 (26,2)	4,6 [2,4; 8,8] < 0,0001	2,4 [1,5; 3,6] 0,0001	35,6 [22,2; 49,1] < 0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	64 (47,1)	25 (38,5)	1,4 [0,8; 2,6] 0,2519	1,2 [0,9; 1,7] 0,2659	8,6 [-5,9; 23,1] 0,2452
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	62 (45,6)	13 (20,0)	3,4 [1,7; 6,7] 0,0007	2,3 [1,4; 3,8] 0,0019	25,6 [12,8; 38,4] 0,0001

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

NOVA	Niraparib	Placebo	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	52 (38,2)	19 (29,2)	1,5 [0,8; 2,8] 0,2129	1,3 [0,8; 2,0] 0,2257	9,0 [-4,7; 22,8] 0,1992
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	53 (39,0)	7 (10,8)	5,3 [2,2; 12,5] 0,0001	3,6 [1,7; 7,5] 0,0006	28,2 [17,1; 39,3] < 0,0001
Psychiatrische Erkrankungen	40 (29,4)	11 (16,9)	2,0 [1,0; 4,3] 0,0601	1,7 [1,0; 3,2] 0,0702	12,5 [0,6; 24,4] 0,0398
Gefäßerkrankungen	43 (31,6)	11 (16,9)	2,3 [1,1; 4,8] 0,0304	1,9 [1,0; 3,4] 0,0387	14,7 [2,7; 26,7] 0,0165
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	25 (18,4)	3 (4,6)	4,7 [1,4; 16,0] 0,0148	4,0 [1,2; 12,7] 0,0196	13,8 [5,5; 22,0] 0,0011
Herzkrankungen	25 (18,4)	1 (1,5)	14,4 [1,9; 108,9] 0,0097	11,9 [1,7; 86,3] 0,0139	16,8 [9,7; 24,0] < 0,0001
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (11,0)	2 (3,1)	3,9 [0,9; 17,6] 0,0763	3,6 [0,8; 15,2] 0,0835	8,0 [1,2; 14,7] 0,0206
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	12 (8,8)	3 (4,6)	2,0 [0,5; 7,3] 0,2965	1,9 [0,6; 6,5] 0,3018	4,2 [-2,8; 11,2] 0,2375
Augenerkrankungen	12 (8,8)	1 (1,5)	6,2 [0,8; 48,7] 0,0831	5,7 [0,8; 43,2] 0,0899	7,3 [1,7; 12,9] 0,0112
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	11 (8,1)	4 (6,2)	1,3 [0,4; 4,4] 0,6265	1,3 [0,4; 4,0] 0,6280	1,9 [-5,5; 9,4] 0,6096

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

NOVA	Niraparib	Placebo	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7 (5,1)	2 (3,1)	1,7 [0,3; 8,5] 0,5114	1,7 [0,4; 7,8] 0,5135	2,1 [-3,5; 7,7] 0,4691
Erkrankungen des Immunsystems	5 (3,7)	1 (1,5)	2,4 [0,3; 21,3] 0,4194	2,4 [0,3; 20,0] 0,4220	2,1 [-2,2; 6,5] 0,3358
Chirurgische und medizinische Eingriffe	3 (2,2)	1 (1,5)	1,4 [0,1; 14,2] 0,7526	1,4 [0,2; 13,5] 0,7529	0,7 [-3,2; 4,5] 0,7359
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	1 (0,7)	1 (1,5)	0,5 [0,0; 7,7] 0,5997	0,5 [0,0; 7,5] 0,5996	-0,8 [-4,1; 2,5] 0,6353
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0,0)	1 (1,5)	NE [NE; NE] -	0,0 [NE; NE] -	-1,5 [-4,5; 1,5] 0,3136
non-gBRCAmut-Kohorte	N = 231	N = 114			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	209 (90,5)	81 (71,1)	3,9 [2,1; 7,0] < 0,0001	1,3 [1,1; 1,4] 0,0001	19,4 [10,3; 28,6] < 0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	155 (67,1)	65 (57,0)	1,5 [1,0; 2,4] 0,0676	1,2 [1,0; 1,4] 0,0815	10,1 [-0,8; 21,0] 0,0704
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	158 (68,4)	14 (12,3)	15,5 [8,3; 28,9] < 0,0001	5,6 [3,4; 9,2] < 0,0001	56,1 [47,6; 64,6] < 0,0001
Untersuchungen	105 (45,5)	23 (20,2)	3,3 [1,9; 5,6] < 0,0001	2,3 [1,5; 3,3] < 0,0001	25,3 [15,5; 35,1] < 0,0001

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

NOVA	Niraparib	Placebo	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	96 (41,6)	53 (46,5)	0,8 [0,5; 1,3] 0,3846	0,9 [0,7; 1,1] 0,3779	-4,9 [-16,1; 6,2] 0,3857
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	107 (46,3)	41 (36,0)	1,5 [1,0; 2,4] 0,0683	1,3 [1,0; 1,7] 0,0782	10,4 [-0,6; 21,3] 0,0628
Erkrankungen des Nervensystems	114 (49,4)	37 (32,5)	2,0 [1,3; 3,2] 0,0032	1,5 [1,1; 2,0] 0,0054	16,9 [6,2; 27,6] 0,0021
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	99 (42,9)	29 (25,4)	2,2 [1,3; 3,6] 0,0018	1,7 [1,2; 2,4] 0,0033	17,4 [7,2; 27,6] 0,0008
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	98 (42,4)	32 (28,1)	1,9 [1,2; 3,1] 0,0102	1,5 [1,1; 2,1] 0,0142	14,4 [3,9; 24,8] 0,0070
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	97 (42,0)	31 (27,2)	1,9 [1,2; 3,2] 0,0079	1,5 [1,1; 2,2] 0,0114	14,8 [4,4; 25,2] 0,0051
Psychiatrische Erkrankungen	91 (39,4)	19 (16,7)	3,3 [1,9; 5,7] < 0,0001	2,4 [1,5; 3,7] 0,0001	22,7 [13,4; 32,0] < 0,0001
Gefäßerkrankungen	73 (31,6)	12 (10,5)	3,9 [2,0; 7,6] < 0,0001	3,0 [1,7; 5,3] 0,0001	21,1 [12,8; 29,3] < 0,0001
Herzkrankungen	48 (20,8)	6 (5,3)	4,7 [2,0; 11,4] 0,0006	3,9 [1,7; 9,0] 0,0010	15,5 [8,9; 22,2] < 0,0001
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	20 (8,7)	11 (9,6)	0,9 [0,4; 1,9] 0,7622	0,9 [0,4; 1,8] 0,7618	-1,0 [-7,5; 5,5] 0,7658

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

NOVA	Niraparib	Placebo	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20 (8,7)	6 (5,3)	1,7 [0,7; 4,4] 0,2660	1,6 [0,7; 4,0] 0,2699	3,4 [-2,1; 8,9] 0,2241
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (7,4)	6 (5,3)	1,4 [0,5; 3,7] 0,4649	1,4 [0,6; 3,5] 0,4670	2,1 [-3,2; 7,4] 0,4386
Augenerkrankungen	16 (6,9)	7 (6,1)	1,1 [0,5; 2,8] 0,7832	1,1 [0,5; 2,7] 0,7835	0,8 [-4,7; 6,3] 0,7790
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	13 (5,6)	3 (2,6)	2,2 [0,6; 7,9] 0,2242	2,1 [0,6; 7,4] 0,2278	3,0 [-1,2; 7,2] 0,1600
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7 (3,0)	3 (2,6)	1,2 [0,3; 4,6] 0,8356	1,2 [0,3; 4,4] 0,8358	0,4 [-3,3; 4,1] 0,8317
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (1,7)	3 (2,6)	0,7 [0,1; 3,0] 0,5798	0,7 [0,2; 2,9] 0,5794	-0,9 [-4,3; 2,5] 0,6024
Erkrankungen des Immunsystems	5 (2,2)	2 (1,8)	1,2 [0,2; 6,5] 0,7997	1,2 [0,2; 6,3] 0,7999	0,4 [-2,6; 3,5] 0,7924
Chirurgische und medizinische Eingriffe	2 (0,9)	1 (0,9)	1,0 [0,1; 11,0] 0,9914	1,0 [0,1; 10,8] 0,9914	-0,0 [-2,1; 2,1] 0,9915
Endokrine Erkrankungen	1 (0,4)	0 (0,0)	NE [NE; NE] -	NE [NE; NE] -	0,4 [-0,4; 1,3] 0,3163

RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = Relative Risk (relatives Risiko); ARR = Absolute Risk Reduction (absolute Risikoreduktion); gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; N = Anzahl der Patienten im Safety-Analysis-Set; NE = Not Estimable (nicht schätzbar)

Auf der Ebene des relativen Risikos für die gBRCAmut-Kohorte wurde bei den folgenden SOC ein Effekt zuungunsten von Niraparib festgestellt:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
- Untersuchungen
- Erkrankungen des Nervensystems
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
- Gefäßerkrankungen
- Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
- Herzerkrankungen

Für die non-gBRCAmut-Kohorte wurden auf der Ebene des relativen Risikos folgende SOC mit einem für Niraparib ungünstigen Effekt identifiziert:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
- Untersuchungen
- Erkrankungen des Nervensystems
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
- Psychiatrische Erkrankungen
- Gefäßerkrankungen
- Herzerkrankungen

In der Studie NOVA zeigte sich, dass die unerwünschten Ereignisse vorübergehender Natur waren und ihre Inzidenz nach Dosisreduktion deutlich abnahm.

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.9 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 4-44: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
NOVA	<p>Ein SUE ist ein unerwünschtes Ereignis, das dosisunabhängig:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 des Studienpatienten zur Folge hatte, • als wichtig erachtet wurde. Dies war dann der Fall, wenn nach angemessener klinischer Beurteilung festgestellt wurde, dass diese den Patienten gefährden könnten und möglicherweise medizinische oder chirurgische Eingriffe erforderten, um ein SUE zu verhindern. <p>Mit Zustimmung zur Teilnahme an der Studie bis 30 Tage nach dem letzten Behandlungsbesuch oder nach Studienabbruch mussten alle SUEs gemeldet werden.</p> <p>Die UEs wurden während der Behandlung, die SUEs wurden während der Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.</p>
(S)UE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber sowie die Patienten waren in der Studie NOVA verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in der Studie NOVA als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	Niraparib	Placebo	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert
gBRCAmut-Kohorte	N = 136	N = 65			
SUEs	42 (30,9)	7 (10,8)	3,7 [1,6; 8,8] 0,0030	2,9 [1,4; 6,0] 0,0055	20,1 [9,3; 30,9] 0,0003
non-gBRCAmut-Kohorte	N = 231	N = 114			
SUEs	68 (29,4)	20 (17,5)	2,0 [1,1; 3,4] 0,0183	1,7 [1,1; 2,6] 0,0227	11,9 [2,8; 21,0] 0,0106

RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = Relative Risk (relatives Risiko); ARR = Absolute Risk Reduction (absolute Risikoreduktion); gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; N = Anzahl der Patienten im Safety-Analysis-Set; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

In der gBRCAmut-Kohorte liegt die Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis bei 42 (30,9 %) in der Verum-Gruppe und bei 7 (10,8 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko beträgt 2,9 (95 %-KI: [1,4; 6,0]; $p = 0,0055$). Der Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten der Verum-Gruppe.

In der non-gBRCAmut-Kohorte wurde bei 68 (29,4 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 20 (17,5 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gemeldet. Das relative Risiko liegt bei 1,7 (95 %-KI: [1,1; 2,6]; $p = 0,0227$). Der Unterschied war ebenfalls statistisch signifikant zuungunsten der Verum-Gruppe.

In der Studie NOVA zeigte sich, dass die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorübergehender Natur waren und ihre Inzidenz nach Dosisreduktion deutlich abnahm.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	Niraparib	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)			
gBRCAmut-Kohorte	N = 136	N = 65			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	22 (16,2)	0 (0,0)	NE [NE; NE] -	NE [NE; NE] -	16,2 [10,0; 22,4] < 0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (7,4)	2 (3,1)	2,5 [0,5; 11,8] 0,2460	2,4 [0,5; 10,6] 0,2515	4,3 [-1,8; 10,3] 0,1675
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (2,9)	1 (1,5)	1,9 [0,2; 17,7] 0,5572	1,9 [0,2; 16,8] 0,5586	1,4 [-2,7; 5,5] 0,5051
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (2,9)	1 (1,5)	1,9 [0,2; 17,7] 0,5572	1,9 [0,2; 16,8] 0,5586	1,4 [-2,7; 5,5] 0,5051
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (2,9)	0 (0,0)	NE [NE; NE] -	NE [NE; NE] -	2,9 [0,1; 5,8] 0,0423
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (2,2)	1 (1,5)	1,4 [0,1; 14,2] 0,7526	1,4 [0,2; 13,5] 0,7529	0,7 [-3,2; 4,5] 0,7359
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (1,5)	1 (1,5)	1,0 [0,1; 10,7] 0,9704	1,0 [0,1; 10,4] 0,9704	-0,1 [-3,7; 3,5] 0,9706
Herzerkrankungen	2 (1,5)	0 (0,0)	NE [NE; NE] -	NE [NE; NE] -	1,5 [-0,6; 3,5] 0,1542

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

NOVA	Niraparib	Placebo	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (1,5)	0 (0,0)	NE [NE; NE] -	NE [NE; NE] -	1,5 [-0,6; 3,5] 0,1542
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,7)	1 (1,5)	0,5 [0,0; 7,7] 0,5997	0,5 [0,0; 7,5] 0,5996	-0,8 [-4,1; 2,5] 0,6353
Untersuchungen	1 (0,7)	0 (0,0)	NE [NE; NE] -	NE [NE; NE] -	0,7 [-0,7; 2,2] 0,3155
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,7)	0 (0,0)	NE [NE; NE] -	NE [NE; NE] -	0,7 [-0,7; 2,2] 0,3155
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0 (0,0)	1 (1,5)	NE [NE; NE] -	0,0 [NE; NE] -	-1,5 [-4,5; 1,5] 0,3136
Gefäßerkrankungen	1 (0,7)	0 (0,0)	NE [NE; NE] -	NE [NE; NE] -	0,7 [-0,7; 2,2] 0,3155
non-gBRCAmut-Kohorte	N = 231	N = 114			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	31 (13,4)	0 (0,0)	NE [NE; NE] -	NE [NE; NE] -	13,4 [9,0; 17,8] < 0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (5,2)	12 (10,5)	0,5 [0,2; 1,1] 0,0725	0,5 [0,2; 1,1] 0,0715	-5,3 [-11,7; 1,0] 0,0982
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (3,5)	4 (3,5)	1,0 [0,3; 3,3] 0,9827	1,0 [0,3; 3,2] 0,9827	-0,0 [-4,2; 4,1] 0,9827
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (3,0)	1 (0,9)	3,5 [0,4; 29,1] 0,2407	3,5 [0,4; 27,7] 0,2435	2,2 [-0,6; 4,9] 0,1312

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

NOVA	Niraparib	Placebo	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (1,7)	1 (0,9)	2,0 [0,2; 18,0] 0,5400	2,0 [0,2; 17,5] 0,5409	0,9 [-1,5; 3,3] 0,4853
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,4)	3 (2,6)	0,2 [0,0; 1,6] 0,1154	0,2 [0,0; 1,6] 0,1162	-2,2 [-5,3; 0,9] 0,1588
Herzerkrankungen	3 (1,3)	0 (0,0)	NE [NE; NE] -	NE [NE; NE] -	1,3 [-0,2; 2,8] 0,0813
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,9)	0 (0,0)	NE [NE; NE] -	NE [NE; NE] -	0,9 [-0,3; 2,1] 0,1555
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (1,3)	0 (0,0)	NE [NE; NE] -	NE [NE; NE] -	1,3 [-0,2; 2,8] 0,0813
Untersuchungen	2 (0,9)	0 (0,0)	NE [NE; NE] -	NE [NE; NE] -	0,9 [-0,3; 2,1] 0,1555
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,9)	0 (0,0)	NE [NE; NE] -	NE [NE; NE] -	0,9 [-0,3; 2,1] 0,1555
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,4)	1 (0,9)	0,5 [0,0; 7,9] 0,6165	0,5 [0,0; 7,8] 0,6164	-0,4 [-2,4; 1,5] 0,6484
Chirurgische und medizinische Eingriffe	1 (0,4)	1 (0,9)	0,5 [0,0; 7,9] 0,6165	0,5 [0,0; 7,8] 0,6164	-0,4 [-2,4; 1,5] 0,6484
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,4)	0 (0,0)	NE [NE; NE] -	NE [NE; NE] -	0,4 [-0,4; 1,3] 0,3163

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

NOVA	Niraparib	Placebo	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	1 (0,9)	NE [NE; NE] -	0,0 [NE; NE] -	-0,9 [-2,6; 0,8] 0,3152
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0)	1 (0,9)	NE [NE; NE] -	0,0 [NE; NE] -	-0,9 [-2,6; 0,8] 0,3152
Gefäßerkrankungen	1 (0,4)	0 (0,0)	NE [NE; NE] -	NE [NE; NE] -	0,4 [-0,4; 1,3] 0,3163

RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = Relative Risk (relatives Risiko); ARR = Absolute Risk Reduction (absolute Risikoreduktion); gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; N = Anzahl der Patienten im Safety-Analysis-Set; NE = Not Estimable (nicht schätzbar)

Auf der Ebene des relativen Risikos wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt.

In der Studie NOVA zeigte sich, dass die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorübergehender Natur waren und ihre Inzidenz nach Dosisreduktion deutlich abnahm.

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.10 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 4-48: Operationalisierung von „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“

Studie	Operationalisierung
NOVA	Bei „Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ handelt es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines UE erfolgten.
UE = unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber sowie die Patienten waren in der Studie NOVA verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ in der Studie NOVA als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	Niraparib	Placebo	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n (%)	n (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert
gBRCAmut-Kohorte	N = 136	N = 65			
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	18 (13,2)	1 (1,5)	9,8 [1,3; 74,8] 0,0283	8,6 [1,2; 63,1] 0,0342	11,7 [5,3; 18,1] 0,0004
non-gBRCAmut-Kohorte	N = 231	N = 114			
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	36 (15,6)	3 (2,6)	6,8 [2,1; 22,7] 0,0017	5,9 [1,9; 18,8] 0,0026	13,0 [7,4; 18,5] < 0,0001

RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = Relative Risk (relatives Risiko); ARR = Absolute Risk Reduction (absolute Risikoreduktion); gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; N = Anzahl der Patienten im Safety-Analysis-Set

In der gBRCAmut-Kohorte betrug die Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen 18 (13,2 %) in der Verum-Gruppe und 1 (1,5 %) in der Kontroll-Gruppe. Das relative Risiko beträgt 8,6 (95 %-KI: [1,2; 63,1]; $p = 0,0342$). Der Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten der Verum-Gruppe.

In der non-gBRCAmut-Kohorte wurde bei 36 (15,6 %) Patienten in der Verum-Gruppe und bei 3 (2,6 %) Patienten in der Kontroll-Gruppe ein Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen gemeldet. Das relative Risiko liegt bei 5,9 (95 %-KI: [1,9; 18,8]; $p = 0,0026$). Der Unterschied war ebenfalls statistisch signifikant zuungunsten 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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.11 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 werden für beide Kohorten (gBRCAmut und non-gBRCAmut) durchgeführt. Folgende, gemäß Dossievorlage geforderte Faktoren bzw. Stratifizierungsvariablen werden im vorliegenden Dossier im Rahmen der Subgruppenanalysen berücksichtigt:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geografische Region (USA und Kanada, Rest der Welt)
- Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis < 12 Monate, ≥ 12 Monate)
- Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie (komplette Remission, partielle Remission)
- Gesamtzahl der vorherigen Chemotherapiezyklen (2, > 2)

Für den primären Endpunkt PFS1 sowie den sekundären Endpunkt OS werden außerdem folgende präspezifizierte Subgruppen betrachtet:

- Ethnie (weiß, nicht-weiß)
- Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie (ja, nein)
- Zahl der vorherigen Platin-basierten Therapien (2, > 2)
- Dauer der vorletzten Platin-basierten Therapie (< 6 Monate, ≥ 6 bis < 12 Monate, ≥ 12 Monate)

Zusätzlich war die Subgruppe „Platin-basierte begleitende Chemotherapie während der letzten und vorletzten Therapie (ja, nein)“ ebenfalls im SAP präspezifiziert, jedoch wurde diese Analyse nicht durchgeführt. Im Rahmen der klinischen Standardbehandlung erhalten die meisten Patienten wenigstens eine andere Chemotherapie in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie zur Behandlung von Ovarialkrebs.

Für die unerwünschten Ereignisse werden neben den gemäß Dossievorlage geforderten Faktoren noch folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen gezeigt:

- Ethnie (weiß, nicht-weiß)
- Krebs-Subtyp (seröses epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom)
- Dauer der vorletzten Platin-basierten Therapie (< 6 Monate, ≥ 6 bis < 12 Monate, ≥ 12 Monate)

Im Folgenden wird die Wahl der Trennpunkte bei den Variablen begründet.

Alter

Der Trennpunkt für den Faktor Alter wird bei 65 Jahre gesetzt (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre). Dieser Trennpunkt ist üblich, um die unterschiedlichen Effekte auf eine jüngere bzw. ältere Patientenpopulation abschätzen zu können.

Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss

Der Trennpunkt für den Faktor Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss wird bei 12 Monaten gesetzt (6 bis < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate).

Historisch ist eine strikte kalendarische Einteilung der Rezidive anhand der Zeit bis zum Progress üblich in „Platin-resistent“ (Rezidiv innerhalb der ersten 6 Monate nach Abschluss der Platin-haltigen Chemotherapie) bzw. „Platin-refraktär“ (kein Ansprechen auf die Platin-haltige Chemotherapie oder Progression innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Therapie) sowie „Platin-sensible“ (Rezidiv frühestens 6 Monate nach deren Abschluss). Bei letzterer Kategorie bildet das „partiell Platin-sensible“ Rezidiv eine Untergruppe (Rezidiv frühestens 6 Monate, aber innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Platin-haltigen Chemotherapie) [5].

Die aktuelle S3-Leitlinie beschreibt diese Einteilung als nicht mehr alleinig ausreichend für zukünftige Therapieentscheidungen, da die Art der Rezidivbehandlung durch verschiedene Faktoren bestimmt wird. Neben der Länge des therapiefreien Intervalls spielen Patientinnenpräferenz, Alter und Belastbarkeit sowie genetische Faktoren, die zurückliegende Gabe von antiangiogenetischen Substanzen oder Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase (PARP)-Inhibitoren und tumorbiologische Aspekte eine Rolle. Nichtsdestotrotz wird die Terminologie (Platin-sensibel bzw. -resistent) in der aktuellen Leitlinienfassung weiterhin verwendet. Sowohl die Art der Therapie als auch die Therapieziele sind abhängig von einem Ansprechen des Tumors auf Platin [5].

Gesamtzahl der vorherigen Chemotherapiezyklen

Für den Faktor Gesamtzahl der vorherigen Chemotherapiezyklen wird der Trennpunkt bei 2 gesetzt (2 vorherige Chemotherapiezyklen vs. > 2 vorherige Chemotherapiezyklen).

Solange eine Platin-basierte Chemotherapie in Frage kommt, werden die Patientinnen typischerweise bei jedem Rezidiv mit erneuten Zyklen einer Platin-basierten Chemotherapie behandelt, bis die Erkrankung letztendlich kein Ansprechen auf Platin mehr zeigt. Entsprechend nimmt mit zunehmenden Behandlungszyklen die Länge des progressionsfreien Überlebens ab.

Zahl der vorherigen Platin-basierten Therapien

Für den Faktor Zahl der vorherigen Platin-basierten Therapien wird der Trennpunkt bei 2 gesetzt (2 vorherige Platin-basierte Therapien vs. > 2 vorherige Platin-basierte Therapien).

Wie oben beschrieben, steigt mit zunehmender Zahl der Platin-haltigen Chemotherapien das Risiko der Entstehung von Platin-resistenten Tumoren und die Länge des progressionsfreien Überlebens nimmt ab.

Dauer der vorletzten Platin-basierten Therapie

Die Trennpunkte für den Faktor Dauer der vorletzten Platin-basierten Therapie wird bei 6 Monaten und bei 12 Monaten gesetzt.

Für die kategorialen Variablen gelten folgende Betrachtungen:

Geografische Region

Die geografische Region wurde in die Regionen USA/Kanada und Rest der Welt unterteilt.

Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie

Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie wird kategorisiert in vollständiges vs. partielles Ansprechen untersucht.

Ethnie

Ethnie wird kategorisiert in weiß vs. nicht-weiß (inklusive unbekannt) untersucht.

Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie

Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie wird kategorisiert in ja vs. nein untersucht.

Bei einer Behandlung des ersten Rezidivs mit Bevacizumab ist zu beachten, dass eine Anwendung nur dann möglich ist, wenn zuvor in der Primärtherapie nicht mit Bevacizumab oder einem Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Inhibitor behandelt wurde. In der

Regel wird die Anwendung in Deutschland in der Erstlinientherapie durchgeführt. Damit steht für die Mehrzahl der Patientinnen Bevacizumab in der Erhaltungstherapie nach Rezidivbehandlung nicht mehr als Alternative zur Verfügung.

In den folgenden Tabellen sind die p-Werte der Interaktionstests der NOVA-Studie der gBRCAmut- und der non-gBRCAmut-Kohorte dargestellt. Wenn eine Effektmodifikation ($p < 0,05$) vorliegt, wird die Subgruppenbetrachtung entsprechend des IQWiG-Methodenpapiers detailliert für den entsprechenden Endpunkt in den nachfolgenden Abschnitten dargestellt [4].

Krebs-Subtyp (seröses epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom)

Die Unterteilung des Krebs-Subtyps in „seröses epitheliales Ovarialkarzinom“, „Eileiterkarzinom“ und „primäres Peritonealkarzinom“ ist bedingt durch die Indikation von Niraparib für alle drei Subtypen.

Aufgrund von niedrigen Ereigniszahlen und der Unreife der Ergebnisse werden keine Subgruppenanalysen für die Endpunkte „OS“ und „PFS2“ durchgeführt.

Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte (NOVA, ITT/PRO, gBRCAmut-Kohorte)

Subgruppenmerkmal Endpunkt	Alter	Geografische Region	Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss	Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie	Zahl der vorherigen Platin-basierten Therapien	Gesamtzahl der vorherigen Chemotherapien	Rasse	Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten Platinbasierten Therapie
	Effektmodifikation p-Wert							
PFS1	0,1290 ^a	0,3002 ^a	0,3224 ^a	0,6061 ^a	0,5078 ^a	0,2194 ^a	0,8912 ^a	0,2296 ^a
TFST	0,3207 ^a	0,4075 ^a	0,7247 ^a	0,4965 ^a	0,7004 ^a	0,3828 ^a	0,2854 ^a	0,7777 ^a
CFI	0,6265 ^a	0,8960 ^a	0,9570 ^a	0,2548 ^a	0,7764 ^a	0,4702 ^a	0,2797 ^a	0,5463 ^a
EQ-5D VAS	0,0674 ^b	0,3522 ^b	0,6900 ^b	0,6510 ^b	0,4659 ^b	0,5621 ^b	0,9728 ^b	0,3851 ^b
FOSI	0,2933 ^b	0,2025 ^b	0,6438 ^b	0,5716 ^b	0,3602 ^b	0,7157 ^b	0,3597 ^b	NE

^a Basierend auf stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit stratifizierter Randomisierung
^b Basierend auf longitudinalem Modell mit Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe

ITT = Intention-to-treat; PRO = Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Outcome); gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; PFS1 = Progression-Free Survival 1 (progressionsfreies Überleben); TFST = Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie); CFI = Chemotherapy-Free Interval (Chemotherapie-freies Intervall); EQ-5D VAS = European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala; FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; NE = not estimable (nicht schätzbar)

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Sicherheitsendpunkte (NOVA, Safety-Analysis-Set, **gBRCAmut-Kohorte**)

Subgruppenmerkmal Endpunkt	Alter	Geografische Region	Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss	Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie	Zahl der vorherigen Platin-basierten Therapien	Gesamtzahl der vorherigen Chemotherapien	Rasse	Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten Platin-basierten Therapie	Krebs-Subtyp
	Effektmodifikation p-Wert ^a								
UEs	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
UEs mit CTCAE-Grad 3 und 4	0,1719	0,1660	0,5959	0,5828	0,0877	0,1628	0,1769	0,2253	0,8526
SUEs	0,5994	0,0304	0,5392	0,7546	0,3191	0,0511	0,2233	0,2474	0,3722
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	0,0310	0,2718	0,3652	0,3145	0,2340	0,3163	0,6702	0,6471	0,0202
^a Basierend auf Breslow-Day-Test gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events									

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte (NOVA, ITT/PRO-Analyse-Set, **non-gBRCAmut-Kohorte**)

Subgruppenmerkmal Endpunkt	Alter	Geografische Region	Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platinbasierten Therapie vor Studieneinschluss	Bestes Ansprechen während der letzten Platinbasierten Therapie	Zahl der vorherigen Platinbasierten Therapien	Gesamtzahl der vorherigen Chemotherapien	Rasse	Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten Platinbasierten Therapie
	Effektmodifikation p-Wert							
PFS1	0,4261 ^a	0,4014 ^a	0,8865 ^a	0,1126 ^a	0,2538 ^a	0,0501 ^a	0,2894 ^a	0,8806 ^a
TFST	0,5436 ^a	0,7005 ^a	0,1578 ^a	0,0640 ^a	0,4156 ^a	0,5345 ^a	0,2128 ^a	0,9789 ^a
CFI	0,7974 ^a	0,8831 ^a	0,6012 ^a	0,0260^a	0,1587 ^a	0,1398 ^a	0,2087 ^a	0,7917 ^a
EQ-5D VAS	0,0998 ^b	0,0072^b	0,0652 ^b	0,8162 ^b	0,9238 ^b	0,7205 ^b	0,9597 ^b	0,6769 ^b
FOSI	0,5971 ^b	0,1047 ^b	0,2123 ^b	0,7919 ^b	0,9167 ^b	0,6013 ^b	0,9384 ^b	0,7188 ^b
^a Basierend auf stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit stratifizierter Randomisierung ^b Basierend auf longitudinalem Modell mit Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe ITT = Intention-to-treat; PRO = Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Outcome); gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; PFS1 = Progression-Free Survival 1 (progressionsfreies Überleben); TFST = Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie); CFI = Chemotherapy-Free Interval (Chemotherapie-freies Intervall); EQ-5D VAS = European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala; FOSI = FACT Ovarian Symptom Index								

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Sicherheitsendpunkte (NOVA, Safety-Analysis-Set, **non-gBRCAmut-Kohorte**)

Subgruppenmerkmal Endpunkt	Alter	Geografische Region	Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss	Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie	Zahl der vorherigen Platin-basierten Therapien	Gesamtzahl der vorherigen Chemotherapien	Rasse	Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten Platin-basierten Therapie	Krebs-Subtyp
	Effektmodifikation p-Wert ^a								
UEs	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
UEs mit CTCAE-Grad 3 und 4	0,8373	0,9063	0,6053	0,1675	0,5405	0,9858	0,5358	0,3179	0,0550
SUEs	0,9189	0,5009	0,6640	0,3593	0,2810	0,5677	0,1852	0,5602	0,0033
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	0,5004	0,9155	0,6826	0,0449	0,4219	0,7157	0,3978	0,6262	0,5460

^a Basierend auf Breslow-Day-Test
gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set, **non-gBRCAmut-Kohorte**)

	Niraparib N = 234	Placebo N = 116
Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie – CR		
Anzahl Ereignisse n (%)	64 (54,7)	37 (61,7)
<i>Stratifizierte Analyse^a</i>		
HR ^b		0,69
[95 %-KI]		[0,452; 1,047]
p-Wert (Log-Rank-Test)		0,0801
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen CFI (Monate) ^c	13,6	11,8
[95 %-KI] ^d	[10,4; 18,3]	[8,9; 14,6]
Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie – PR		
Anzahl Ereignisse n (%)	66 (56,4)	44 (78,6)
<i>Stratifizierte Analyse^a</i>		
HR ^b		0,36
[95 %-KI]		[0,239; 0,541]
p-Wert (Log-Rank-Test)		< 0,0001
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen CFI (Monate) ^c	12,5	6,5
[95 %-KI] ^d	[10,2; 14,8]	[5,7; 8,2]
^a : Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie ^b : Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib ^c : Schließt zensierte Beobachtungen mit ein ^d : Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); ITT = Intention-to-treat; gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; N = Anzahl der randomisierten Patienten; CR = Complete Response (komplette Remission); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; CFI = Chemotherapy-Free Interval (Chemotherapie-freies Intervall); PR = Partial Response (partielle Remission)		

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall“**non-gBRCAmut-Kohorte***Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie*

Für Patienten mit einer kompletten Remission zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hingegen wurde bei Patienten unter Niraparib mit einer partiellen Remission ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (HR = 0,36; 95 %-KI [0,239; 0,541]; $p < 0,0001$). Die mediane Verlängerung des CFI entspricht 6 Monaten.

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set, **non-gBRCAmut-Kohorte**)

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM ^a (SE)	n	BL (SD)	n	LSM ^a (SE)	LSM Differenz ^a [95 %-KI] p-Wert	SMD ^b
Region – USA und Kanada										
Zyklus 2 Tag 1	83	80,3 (15,91)	66	1,4 (1,71)	40	80,9 (16,03)	31	3,2 (2,48)	-1,8 [-7,75; 4,05] 0,5387	
Zyklus 4 Tag 1	83	80,3 (15,91)	56	3,6 (1,80)	40	80,9 (16,03)	32	-0,7 (2,46)	4,3 [-1,66; 10,26] 0,1572	
Zyklus 6 Tag 1	83	80,3 (15,91)	46	1,9 (1,94)	40	80,9 (16,03)	18	4,1 (3,00)	-2,2 [-9,20; 4,80] 0,5373	
Zyklus 8 Tag 1	83	80,3 (15,91)	36	0,4 (2,14)	40	80,9 (16,03)	12	2,8 (3,57)	-2,4 [-10,56; 5,78] 0,5662	
Zyklus 10 Tag 1	83	80,3 (15,91)	30	5,7 (2,32)	40	80,9 (16,03)	9	7,4 (4,05)	-1,7 [-10,86; 7,48] 0,7179	
Zyklus 12 Tag 1	83	80,3 (15,91)	24	3,6 (2,54)	40	80,9 (16,03)	9	6,0 (4,09)	-2,4 [-11,86; 7,03] 0,6158	
Zyklus 14 Tag 1	83	80,3 (15,91)	23	-0,8 (2,60)	40	80,9 (16,03)	6	8,6 (4,76)	-9,5 [-20,08; 1,18] 0,0813	

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

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM ^a (SE)	n	BL (SD)	n	LSM ^a (SE)	LSM Differenz ^a [95 %-KI] p-Wert	SMD ^b
Post-Krankheitspro- gression	83	80,3 (15,91)	44	-6,4 (2,00)	40	80,9 (16,03)	24	-3,3 (2,75)	-3,0 [-9,69; 3,65] 0,3740	
Region – Rest der Welt										
Zyklus 2 Tag 1	134	72,1 (18,56)	113	0,1 (1,32)	69	72,1 (18,75)	63	-0,6 (1,76)	0,7 [-3,59; 5,02] 0,7449	
Zyklus 4 Tag 1	134	72,1 (18,56)	90	0,6 (1,42)	69	72,1 (18,75)	47	-3,5 (1,94)	4,2 [-0,53; 8,86] 0,0820	
Zyklus 6 Tag 1	134	72,1 (18,56)	75	3,5 (1,53)	69	72,1 (18,75)	32	-2,9 (2,26)	6,3 [1,01; 11,67] 0,0198	0,310
Zyklus 8 Tag 1	134	72,1 (18,56)	67	5,1 (1,60)	69	72,1 (18,75)	23	-3,1 (2,60)	8,1 [2,15; 14,11] 0,0077	0,575
Zyklus 10 Tag 1	134	72,1 (18,56)	54	4,4 (1,74)	69	72,1 (18,75)	18	-2,1 (2,90)	6,4 [-0,19; 13,08] 0,0570	
Zyklus 12 Tag 1	134	72,1 (18,56)	48	6,1 (1,83)	69	72,1 (18,75)	15	0,0 (3,14)	6,0 [-1,09; 13,18] 0,0966	
Zyklus 14 Tag 1	134	72,1 (18,56)	39	5,3 (1,95)	69	72,1 (18,75)	11	-6,7 (3,50)	12,1 [4,21; 19,93] 0,0026	0,982

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

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM ^a (SE)	n	BL (SD)	n	LSM ^a (SE)	LSM Differenz ^a [95 %-KI] p-Wert	SMD ^b
Post-Krankheitspro- gression	134	72,1 (18,56)	74	-3,7 (1,55)	69	72,1 (18,75)	52	-9,6 (1,89)	5,9 [1,13; 10,69] 0,0154	0,345
^a : Analyse basiert auf einem MMRM mit festen (Stratifizierungsfaktoren, Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie Baseline) und zufälligen (Individuum) Effekten ^b : Basierend auf Hedges' g EQ-5D VAS = European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala; RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); PRO = Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Outcome); gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; BL = Baseline; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); LSM = Least Squares Mean (estimate); SE = Standard Error (Standardfehler); KI = Konfidenzintervall; SMD = Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz); MMRM = Mixed Model of Repeated Measures										

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“**non-gBRCAmut-Kohorte***Geografische Region*

Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal „Rest der Welt“ ergibt sich in Zyklus 6, 8, 14 und Post-Krankheitsprogression ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (entsprechend $p = 0,0198$, $p = 0,0077$, $p = 0,0026$ bzw. $p = 0,0154$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz beträgt entsprechend 0,310, 0,575, 0,982 bzw. 0,345.

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	Niraparib	Placebo	p-Wert	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)				
gBRCAmut-Kohorte	N = 136	N = 65				
<i>Region</i>						
USA und Kanada	15/51 (29,4)	0/28 (0,0)	0,0007	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	29,4 [16,9; 41,9]
Rest der Welt	27/85 (31,8)	7/37 (18,9)	0,1889	2,0 [0,8; 5,1]	1,7 [0,8; 3,5]	12,8 [-3,2; 28,9]
non-gBRCAmut-Kohorte	N = 231	N = 114				
<i>Krebs-Subtyp</i>						
Seröses epitheliales Ovarialkarzinom	59/189 (31,2)	12/96 (12,5)	0,0005	3,2 [1,6; 6,3]	2,5 [1,4; 4,4]	18,7 [9,4; 28,1]
Eileiterkarzinom	4/18 (22,2)	6/10 (60,0)	0,0974	0,2 [0,0; 1,0]	0,4 [0,1; 1,0]	-37,8 [-73,7; -1,8]
Primäres Peritonealkarzinom	5/24 (20,8)	2/8 (25,0)	1,0000	0,8 [0,1; 5,2]	0,8 [0,2; 3,5]	-4,2 [-38,3; 30,0]
RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten im Safety-Analysis-Set; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = Relative Risk (relatives Risiko); ARR = Absolute Risk Reduction (absolute Risikoreduktion); gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; NE = Not Estimable (nicht schätzbar)						

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“**gBRCAmut-Kohorte***Geografische Region*

Für Patienten aus der Region USA und Kanada ist ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Verum-Gruppe aufgetreten. Ein relatives Risiko ist nicht schätzbar. Die absolute Risikoreduktion liegt bei 29,4 (95 %-KI: [16,9; 41,9]; $p = 0,0007$). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal Rest der Welt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

non-gBRCAmut-Kohorte*Krebs-Subtyp*

Für Patienten mit serösem epitheliale Ovarialkarzinom zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko liegt bei 2,5 (95 %-KI: [1,4; 4,4]; $p = 0,0005$). Für Patienten mit Eileiterkarzinom und primärem Peritonealkarzinom ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufgetreten.

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	Niraparib	Placebo	p-Wert	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)				
gBRCAmut-Kohorte	N = 136	N = 65				
<i>Alter</i>						
< 65 Jahre	16/109 (14,7)	0/49 (0,0)	0,0030	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	14,7 [8,0; 21,3]
≥ 65 Jahre	2/27 (7,4)	1/16 (6,3)	1,0000	1,2 [0,1; 14,4]	1,2 [0,1; 12,1]	1,2 [-14,3; 16,6]
<i>Krebs-Subtyp</i>						
Seröses epitheliales Ovarialkarzinom	17/120 (14,2)	0/53 (0,0)	0,0018	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	14,2 [7,9; 20,4]
Eileiterkarzinom	0/9 (0,0)	0/6 (0,0)	NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	0,0 [NE; NE]
Primäres Peritonealkarzinom	1/7 (14,3)	1/6 (16,7)	1,0000	0,8 [0,0; 17,0]	0,9 [0,1; 11,0]	-2,4 [-41,9; 37,1]
non-gBRCAmut-Kohorte	N = 231	N = 114				
<i>Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie</i>						
CR	21/116 (18,1)	0/58 (0,0)	0,0001	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	18,1 [11,1; 25,1]
PR	15/115 (13,0)	3/56 (5,4)	0,1839	2,7 [0,7; 9,6]	2,4 [0,7; 8,1]	7,7 [-0,8; 16,2]
RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten im Safety-Analysis-Set; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = Relative Risk (relatives Risiko); ARR = Absolute Risk Reduction (absolute Risikoreduktion); gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); CR = Complete Response (komplette Remission); PR = Partial Response (partielle Remission)						

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“

gBRCAmut-Kohorte

Alter

Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal < 65 Jahre ist ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Verum-Gruppe aufgetreten. Ein relatives Risiko ist nicht schätzbar. Die absolute Risikoreduktion liegt bei 14,7 (95 %-KI: [8,0; 21,3]; p = 0,0030). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Krebs-Subtyp

Für Patienten mit serösem epitheliale Ovariakarzinom zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Verum-Gruppe. Ein relatives Risiko ist nicht schätzbar. Die absolute Risikoreduktion liegt bei 14,2 (95 %-KI: [7,9; 20,4]; p = 0,0018). Kein Patient mit Eileiterkarzinom hatte einen Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Für Patienten mit primärem Peritonealkarzinom ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufgetreten.

non-gBRCAmut-Kohorte

Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie

Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal CR zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Verum-Gruppe. Ein relatives Risiko ist nicht schätzbar. Die absolute Risikoreduktion liegt bei 18,1 (95 %-KI: [11,1; 25,1]; p = 0,0001). Für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal PR ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufgetreten.

4.3.1.3.12 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 4.3.1.3.1 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.

Basierend auf der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie NOVA wurde der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Niraparib bewertet. Es wurden die

Wirksamkeit und Sicherheit von Niraparib bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, untersucht.

Es wurden Daten zu den Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit erfasst. Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Tabelle 4-59.

Tabelle 4-59: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie NOVA

Dimension Endpunkt	Kohorte (N)	Ereignisanteil Niraparib vs. Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	gBRCAmut Niraparib N = 138 Placebo N = 65	16 (11,6) vs. 8 (12,3) p = 0,8346 HR = 0,91 [0,360; 2,282] KM-Schätzer des medianen OS (Monate) = NE [24,5; NE] vs. NE [NE; NE]
	non-gBRCAmut Niraparib N = 234 Placebo N = 116	44 (18,8) vs. 27 (23,3) p = 0,2181 HR = 0,74 [0,452; 1,200] KM-Schätzer des medianen OS (Monate) = NE [28,3; NE] vs. NE [20,2; NE]
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS1)	gBRCAmut Niraparib N = 138 Placebo N = 65	59 (42,8) vs. 44 (67,7) p < 0,0001 HR = 0,27 [0,173; 0,410] KM-Schätzer des medianen PFS1 (Monate) = 21,0 [12,9; NE] vs. 5,5 [3,8; 7,2]
	non-gBRCAmut Niraparib N = 234 Placebo N = 116	125 (53,4) vs. 88 (75,9) p < 0,0001 HR = 0,45 [0,338; 0,607] KM-Schätzer des medianen PFS1 (Monate) = 9,3 [7,2; 11,2] vs. 3,9 [3,7; 5,5]
Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2)	gBRCAmut Niraparib N = 138 Placebo N = 65	39 (28,3) vs. 25 (38,5) p = 0,0062 HR = 0,48 [0,280; 0,821] KM-Schätzer des medianen PFS2 (Monate) = 25,8 [20,3; NE] vs. 19,5 [13,3; NE]
	non-gBRCAmut Niraparib N = 234 Placebo N = 116	102 (43,6) vs. 56 (48,3) p = 0,0293 HR = 0,69 [0,494; 0,964] KM-Schätzer des medianen PFS2 (Monate) = 18,6 [16,2; 21,7] vs. 15,6 [13,2; 20,9]

Dimension Endpunkt	Kohorte (N)	Ereignisanteil Niraparib vs. Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)	gBRCAmut Niraparib N = 138 Placebo N = 65	58 (42,0) vs. 43 (66,2) p < 0,0001 HR = 0,31 [0,205; 0,481] KM-Schätzer der medianen TFST (Monate) = 21,0 [17,5; NE] vs. 8,4 [6,6; 10,6]
	non-gBRCAmut Niraparib N = 234 Placebo N = 116	138 (59,0) vs. 87 (75,0) p < 0,0001 HR = 0,55 [0,412; 0,721] KM-Schätzer der medianen TFST (Monate) = 11,8 [9,7; 13,1] vs. 7,2 [5,7; 8,5]
Chemotherapie-freies Intervall (CFI)	gBRCAmut Niraparib N = 138 Placebo N = 65	54 (39,1) vs. 42 (64,6) p < 0,0001 HR = 0,26 [0,166; 0,409] KM-Schätzer des medianen CFI (Monate) = 22,8 [17,9; NE] vs. 9,4 [7,9; 10,6]
	non-gBRCAmut Niraparib N = 234 Placebo N = 116	130 (55,6) vs. 81 (69,8) p < 0,0001 HR = 0,50 [0,370; 0,666] KM-Schätzer des medianen CFI (Monate) = 12,7 [11,0; 14,7] vs. 8,6 [6,9; 10,0]
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (Zyklus 14 Tag 1)	gBRCAmut Niraparib N = 127 ^a Placebo N = 62 ^a	56 (44,1) vs. 8 (12,9) p = 0,5379 LSM Differenz = 2,8 [-6,13; 11,74]
	non-gBRCAmut Niraparib N = 217 ^a Placebo N = 109 ^a	62 (28,6) vs. 17 (15,6) p = 0,1838 LSM Differenz = 4,3 [-2,03; 10,57]
Gesundheitszustand mittels FOSI (Zyklus 14 Tag 1)	gBRCAmut Niraparib N = 132 ^a Placebo N = 61 ^a	57 (43,2) vs. 8 (13,1) p ^b = 0,3661 LSM Differenz = 1,1 [-1,24; 3,35]
	non-gBRCAmut Niraparib N = 224 ^a Placebo N = 112 ^a	63 (28,1) vs. 18 (16,1) p ^b = 0,0475 LSM Differenz = 1,7 [0,02; 3,42]

Dimension Endpunkt	Kohorte (N)	Ereignisanteil Niraparib vs. Placebo, n (%) p-Wert Effektschätzer [95 %-KI]
Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI	gBRCAmut Niraparib N = 138 Placebo N = 65	70 (50,7) vs. 35 (53,8) p = 0,399 HR = 0,844 [0,561; 1,271] KM-Schätzer der Zeit bis zur Verschlechterung (Monate) = 8,3 [4,73; NE] vs. 6,1 [4,63; 10,28]
	non-gBRCAmut Niraparib N = 234 Placebo N = 116	135 (57,7) vs. 61 (52,6) p = 0,215 HR = 1,158 [0,854; 1,570] KM-Schätzer der Zeit bis zur Verschlechterung (Monate) = 5,6 [3,84; 6,80] vs. 7,3 [4,60; 10,15]
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse (UEs)	gBRCAmut Niraparib N = 136 Placebo N = 65	136 (100,0) vs. 61 (93,8) p = 0,0455 RR = 1,1 [1,0; 1,1]
	non-gBRCAmut Niraparib N = 231 Placebo N = 114	231 (100,0) vs. 110 (96,5) p = 0,0455 RR = 1,0 [1,0; 1,1]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)	gBRCAmut Niraparib N = 136 Placebo N = 65	42 (30,9) vs. 7 (10,8) p = 0,0055 RR = 2,9 [1,4; 6,0]
	non-gBRCAmut Niraparib N = 231 Placebo N = 114	68 (29,4) vs. 20 (17,5) p = 0,0227 RR = 1,7 [1,1; 2,6]
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	gBRCAmut Niraparib N = 136 Placebo N = 65	18 (13,2) vs. 1 (1,5) p = 0,0342 RR = 8,6 [1,2; 63,1]
	non-gBRCAmut Niraparib N = 231 Placebo N = 114	36 (15,6) vs. 3 (2,6) p = 0,0026 RR = 5,9 [1,9; 18,8]
<p>^a Patienten der ITT-Population, die keinen Wert zu Baseline aufwiesen, wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>^b Es wurde ein einseitiger Test mit dem Signifikanzniveau 0,025 durchgeführt.</p> <p>N = Anzahl Patienten in der Analyse; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; KI = Konfidenzintervall; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation; HR = Hazard Ratio; KM-Schätzer = Kaplan-Meier-Schätzer; NE = nicht erreicht; PFS1 = Progression-Free Survival 1 (progressionsfreies Überleben); PFS2 = Progression-Free Survival 2 (Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression); TFST = Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie); CFI = Chemotherapy-Free Interval (Chemotherapie-freies Intervall); EQ-5D VAS = European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala; LSM = Least Squares Mean (estimate); FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; (S)UE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; RR = Relative Risk (relatives Risiko)</p>		

Zusammenfassung der Ergebnisse für die Dimension „Mortalität“

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Die Analyse des OS zeigt in beiden Kohorten eine numerische Verbesserung des OS, jedoch ohne Erreichen einer statistischen Signifikanz. Es ist aber zu beachten, dass es sich insgesamt um noch unreife Daten handelt, da zum Zeitpunkt des Datenschnitts über 80 % der Patienten noch am Leben waren.

Zusammenfassung der Ergebnisse für die Dimension „Morbidität“

Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival 1, PFS1)

Für beide Kohorten zeigte sich eine signifikante Verbesserung des PFS1 unter der Behandlung mit Niraparib. In der gBRCAmut-Kohorte betrug das HR 0,27 (95 %-KI [0,173; 0,410]) bei einem p-Wert von $< 0,0001$, während das HR in der non-gBRCAmut-Kohorte bei 0,45 lag (95 %-KI [0,338; 0,607]; $p < 0,0001$).

Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (Progression-Free Survival 2, PFS2)

Mit $p = 0,0062$ zeigte sich in der gBRCAmut-Kohorte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Niraparib (HR = 0,48; 95 %-KI [0,280; 0,821]). In der non-gBRCAmut-Kohorte ergab sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil für Niraparib (HR = 0,69; 95 %-KI [0,494; 0,964]; $p = 0,0293$). PFS2 wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden 72 % der Patienten in der Verum-Gruppe und 57 % der Patienten in der Kontroll-Gruppe zensiert. Daher sind die Daten als noch unreif zu betrachten.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy, TFST)

Es zeigte sich in beiden Kohorten eine signifikante Verbesserung der TFST unter der Behandlung mit Niraparib. In der gBRCAmut-Kohorte betrug das HR 0,31 (95 %-KI [0,205; 0,481]; $p < 0,0001$) und in der non-gBRCAmut-Kohorte 0,55 (95 %-KI [0,412; 0,721]; $p < 0,0001$).

Chemotherapie-freies Intervall (Chemotherapy-Free Interval, CFI)

Für beide Kohorten ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Niraparib. In der gBRCAmut-Kohorte betrug das HR 0,26 (95 %-KI [0,166; 0,409]; $p < 0,0001$) und in der non-gBRCAmut-Kohorte 0,50 (95 %-KI [0,370; 0,666]; $p < 0,0001$). In der Subgruppe „Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierenden Therapie“ zeigte sich für Patienten mit einer kompletten Remission kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hingegen wurde bei Patienten unter Niraparib mit einer partiellen Remission ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (HR = 0,36; 95 %-KI [0,239; 0,541]; $p < 0,0001$). Die mediane Verlängerung des CFI entspricht 6 Monaten.

Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Es ergab sich in keiner der Kohorten ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Da es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt, ist darauf hinzuweisen, dass in diesem Fall ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustandes ist. Demzufolge stellt die Nicht-Verschlechterung des Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar.

In der Subgruppe „Geografische Region“ ergibt sich für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal „Rest der Welt“ in Zyklus 6, 8, 14 und Post-Krankheitsprogression ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (entsprechend $p = 0,0198$, $p = 0,0077$, $p = 0,0026$ bzw. $p = 0,0154$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz beträgt entsprechend 0,310, 0,575, 0,982 bzw. 0,345.

Gesundheitszustand mittels FOSI

Es zeigte sich in beiden Kohorten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Da es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt, ist darauf hinzuweisen, dass in diesem Fall ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustandes ist. Demzufolge stellt die Nicht-Verschlechterung des Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar.

Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI

Es zeigte sich in beiden Kohorten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Da es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt, ist darauf hinzuweisen, dass in diesem Fall ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustandes ist. Demzufolge stellt die Nicht-Verschlechterung des Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar.

Zusammenfassung der Ergebnisse für die Dimension „Sicherheit“

Unerwünschte Ereignisse

Für beide Kohorten ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Niraparib. In der gBRCAmut-Kohorte betrug das RR 1,1 (95 %-KI [1,0; 1,1]; $p = 0,0455$) und in der non-gBRCAmut-Kohorte 1,0 (95 %-KI [1,0; 1,1]; $p = 0,0455$). In der Studie NOVA zeigte sich, dass die unerwünschten Ereignisse vorübergehender Natur waren und ihre Inzidenz nach Dosisreduktion deutlich abnahm.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für beide Kohorten ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Niraparib. In der gBRCAmut-Kohorte betrug das RR 2,9 (95 %-KI [1,4; 6,0]; $p = 0,0055$) und in der non-gBRCAmut-Kohorte 1,7 (95 %-KI [1,1; 2,6]; $p = 0,0227$). In der Studie NOVA

zeigte sich, dass die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorübergehender Natur waren und ihre Inzidenz nach Dosisreduktion deutlich abnahm.

In der gBRCAmut-Kohorte ist für Patienten aus der Region USA und Kanada ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Verum-Gruppe aufgetreten. Ein relatives Risiko ist nicht schätzbar. Die absolute Risikoreduktion liegt bei 29,4 (95 %-KI: [16,9; 41,9]; $p = 0,0007$).

In der non-gBRCAmut-Kohorte zeigte sich für Patienten mit serösem epitheliale Ovarialkarzinom ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Verum-Gruppe. Das relative Risiko liegt bei 2,5 (95 %-KI: [1,4; 4,4]; $p = 0,0005$).

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Für beide Kohorten ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Niraparib. In der gBRCAmut-Kohorte betrug das RR 8,6 (95 %-KI [1,2; 63,1]; $p = 0,0342$) und in der non-gBRCAmut-Kohorte 5,9 (95 %-KI [1,9; 18,8]; $p = 0,0026$).

In der gBRCAmut-Kohorte ist für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Verum-Gruppe aufgetreten. Ein relatives Risiko ist nicht schätzbar. Die absolute Risikoreduktion liegt bei 14,7 (95 %-KI: [8,0; 21,3]; $p = 0,0030$). Auch für Patienten mit serösem epitheliale Ovarialkarzinom zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Verum-Gruppe. Ein relatives Risiko ist nicht schätzbar. Die absolute Risikoreduktion liegt bei 14,2 (95 %-KI: [7,9; 20,4]; $p = 0,0018$).

In der non-gBRCAmut-Kohorte ist für Patienten mit dem Subgruppenmerkmal CR ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Verum-Gruppe aufgetreten. Ein relatives Risiko ist nicht schätzbar. Die absolute Risikoreduktion liegt bei 18,1 (95 %-KI: [11,1; 25,1]; $p = 0,0001$).

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 4-60: 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 4-61: 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 4-62: 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 4-63: 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 4-64: 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 4.3.1.3.11.

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 4-65: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	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 4-66: 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 4-67: 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 4.3.1.3.11.

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 4-68: 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.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.11.***

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.

Für die Nutzenbewertung von Niraparib liegt für die vorliegende Indikation „Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden“ die Studie NOVA vor. Bei der Studie handelt es sich um eine internationale, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie. Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die hier relevante Studie NOVA der Evidenzstufe Ib.

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in Studienregistern bestätigt (Abschnitt 4.2.3.3). In der RCT NOVA wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit erhoben. 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. Das Verzerrungspotenzial war sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide.

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.

Zusammenfassend lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Niraparib für erwachsene Patientinnen mit erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierter Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden und eine Erhaltungstherapie benötigen, ableiten.

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 4-69: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platinsensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	Beträchtlicher 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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). 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 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

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.

- 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 4-70: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Publikation [Quelle]	Registriereintrag [Quelle]	Studienprotokoll [Quelle]	Studienbericht [Quelle]
NOVA	Mirza et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum- Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer NEJM 2016 [19]	<ul style="list-style-type: none"> • Clinicaltrials.gov NCT01847274 [13] • EUCTR 2013-000685-11 [14] • ICTRP 2013-000685-11 [15] • NCT01847274 [16] • PharmNet.Bund 2013-000685-11 [17] 	A Phase 3 Randomized Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum Sensitive Ovarian Cancer [20]	A Phase 3 Randomized Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum Sensitive Ovarian Cancer [18]

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) 2013. Public summary of opinion on orphan designation - (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonyl)-2H-indazol-2-yl] phenyl} piperidine tosylate monohydrate salt for the treatment of ovarian cancer.
2. European Medicines Agency (EMA) 2017. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF) 2017. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.1 2017, AWMF-Registernummer: 032/035OL.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Olaparib.
7. Fotopoulou, C. 2014. Limitations to the use of carboplatin-based therapy in advanced ovarian cancer. *EJC supplements : EJC : official journal of EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer ... [et al.]*, 12, 13-6.
8. Hanker, L. C., Loibl, S., Burchardi, N., Pfisterer, J., Meier, W., Pujade-Lauraine, E., Ray-Coquard, I., Sehouli, J., Harter, P. & du Bois, A. 2012. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 23, 2605-12.
9. EuroQol Group 1990. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*, 16, 199-208.
10. Greiner, W., Claes, C., Busschbach, J. J. & von der Schulenburg, J. M. 2005. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*, 6, 124-30.
11. European Medicines Agency (EMA) 2005. Reflection paper on the regulatory guidance for healthrelated quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Vorläufige Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-213 - Niraparib zur Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem platinsensitiven Rezidiv eines Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms.
13. ClinicalTrials.gov 2013. A Maintenance Study With Niraparib Versus Placebo in Patients With Platinum Sensitive Ovarian Cancer. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01847274>.
14. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2013. A Phase 3 Randomized Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum Sensitive Ovarian Cancer. 2013-000685-11. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000685-11.
15. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013a. A Maintenance Study With Niraparib Versus Placebo in Patients With Platinum Sensitive Ovarian Cancer.

- https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000685-11
16. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013b. A Maintenance Study With Niraparib Versus Placebo in Patients With Platinum Sensitive Ovarian Cancer. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01847274>
 17. PharmNetBund A Phase 3 Randomized Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum Sensitive Ovarian Cancer. 2013-000685-11.
 18. TESARO Inc. 2016. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib versus Placebo in Patients with Platinum-Sensitive Ovarian Cancer – Main Clinical Study Report.
 19. Mirza, M. R., Monk, B. J., Herrstedt, J., Oza, A. M., Mahner, S., Redondo, A., Fabbro, M., Ledermann, J. A., Lorusso, D., Vergote, I., Ben-Baruch, N. E., Marth, C., Madry, R., Christensen, R. D., Berek, J. S., Dorum, A., Tinker, A. V., du Bois, A., Gonzalez-Martin, A., Follana, P., Benigno, B., Rosenberg, P., Gilbert, L., Rimel, B. J., Buscema, J., Balser, J. P., Agarwal, S. & Matulonis, U. A. 2016. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*, 375, 2154-64.
 20. TESARO Inc. & Tesaro UK Limited 2016. Clinical Study Protocol PR-30-5011-C Amendment 6 - A Phase 3 Randomized Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum Sensitive Ovarian Cancer.

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	PubMed	
Datum der Suche	11.10.2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Handbook sen/pre-max.	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Niraparib[Supplementary Concept]	19
#2	Niraparib[tiab] OR MK-4827[tiab]	46
#3	#1 OR #2	49
#4	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])	1028240
#5	#3 AND #4	7

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	11.10.2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Niraparib:ti,ab or MK-4827:ti,ab	21

All results	21
Cochrane Reviews	0
Other Reviews	0
Trials	19
Methods Studies	0
Technology Assessment	2
Economic Evaluations	0
Cochrane Groups	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	embase.com	
Datum der Suche	11.10.2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Wong sen/pre-max.	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Niraparib/exp	414
#2	Niraparib:ti,ab OR 'mk 4827':ti,ab	123
#3	#1 OR #2	422
#4	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti)	1462126
#5	#3 AND #4	86

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](http://www.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	11.10.2017
Suchstrategie	Interventions: Niraparib OR MK-4827
Treffer	24

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	11.10.2017
Suchstrategie	Niraparib OR MK-4827
Treffer	7

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	01.11.2017
Suchstrategie	Niraparib OR MK-4827
Treffer	69 Einträge für 30 Studien

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	11.10.2017
Suchstrategie	Niraparib(Active substance) OR Niraparib(Title) OR MK-4827(Active substance) OR MK-4827(Title)
Treffer	3

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	Autor	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
1	Anonymous	Niraparib Slows Ovarian Cancer Progression	A6
2	Anonymous	A randomized, double-blind phase 3 trial of maintenance therapy with niraparib vs placebo in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (ENGOT-OV16/NOVA trial)	A6
3	Del Campo, J.M., et al.	The successful phase 3 niraparib ENGOT-OV16/NOVA trial included a substantial number of patients with platinum resistant ovarian cancer (OC)	A6
4	Gonzalez, A., et al.	A randomized, double-blind phase III trial of niraparib maintenance treatment in patients with HRD+ advanced ovarian cancer after response to front-line platinum-based chemotherapy	A6
5	Gonzalez-Martin, A., et al.	A randomized, double-blind phase III trial of niraparib maintenance treatment in patients with HRD+ advanced ovarian cancer after response to front-line platinum-based chemotherapy	A6
6	Matulonis, U., et al.	A phase 3 randomized double-blind trial of maintenance with niraparib versus placebo in patients with platinum-sensitive ovarian cancer (ENGOT-OV16/NOVA trial)	A6
7	Matulonis, U.A., et al.	Long-term benefit of niraparib treatment of recurrent ovarian cancer (OC)	A6
8	Mirza, M., et al.	Engot-ov16/nova: A phase 3 randomized double-blind trial of maintenance with PARP-inhibitor niraparib versus placebo in patients with platinum-sensitive ovarian cancer	A6
9	Mirza, M.R., et al.	PR A randomized, double-blind phase 3 trial of maintenance therapy with niraparib vs placebo in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (ENGOT-OV16/NOVA trial)	A6

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 Einschlusskriterium
ClinicalTrials.gov		
NCT00749502	A Study of MK4827 in Participants With Advanced Solid Tumors or Hematologic Malignancies (MK-4827-001 AM8).	A5
NCT01110603	A Study of MK-4827 in Combination With Standard Chemotherapy in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-4827-008 AM1).	A2
NCT01226901	A Phase I Study of MK-4827 for Treatment of Solid Tumors (MK-4827-005).	A5
NCT01227941	MK-4827 in Combination With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Participants With Advanced Solid Tumors and Ovarian Cancer (MK-4827-011).	A2
NCT01244009	A Study of MK-4827 for the Treatment of Mantle Cell Lymphoma (MK-4827-002).	A1
NCT01294735	Study of the Safety and Efficacy of MK-4827 Given With Temozolomide in Participants With Advanced Cancer (MK-4827-014 AM1).	A2
NCT01905592	A Phase III Trial of Niraparib Versus Physician's Choice in HER2 Negative, Germline BRCA Mutation-positive Breast Cancer Patients.	A1
NCT02044120	ESP1/SARC025 Global Collaboration: A Phase I Study of a Combination of the PARP Inhibitor, Niraparib and Temozolomide or Irinotecan in Patients With Previously Treated, Incurable Ewing Sarcoma.	A1
NCT02354131	Niraparib Versus Niraparib-bevacizumab Combination in Women With Platinum-sensitive Epithelial Ovarian Cancer.	A6
NCT02354586	A Study of Niraparib in Patients With Ovarian Cancer Who Have Received Three or Four Previous Chemotherapy Regimens.	A5
NCT02476552	Absorption, Metabolism, Excretion, and the Determination of Absolute Bioavailability of Niraparib in Subjects With Cancer.	A5

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
NCT02500901	Enzalutamide and Niraparib in the Treatment of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.04.2017].	A1
NCT02655016	A Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients With Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy.	A1
NCT02657889	Study of Niraparib in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Triple-negative Breast Cancer or Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.04.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657889	A2
NCT02826512	A Feasibility Study of Niraparib for Advanced, BRCA1-like, HER2-negative Breast Cancer Patients.	A1
NCT02854436	An Efficacy and Safety Study of Niraparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and DNA-Repair Anomalies.	A1
NCT02924766	A Safety and Pharmacokinetics Study of Niraparib Plus Apalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.	A1
NCT03016338	Study of Niraparib in Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.04.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016338	A1
NCT03025867	Expanded Access Protocol for Niraparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer.	A5
NCT03076203	Phase IB Trial of Radium-223 and Niraparib in Patients With Castrate Resistant Prostate Cancer (NiraRad)	A1
NCT03154281	Evaluation of the Safety and Tolerability of Niraparib With Everolimus in Ovarian and Breast	A2
NCT03207347	A Trial of Niraparib in BAP1 and Other DNA Damage Response (DDR) Deficient Neoplasms (UF-STO-ETI-001)	A1
NCT03209401	Niraparib Plus Carboplatin in Patients With Homologous Recombination Deficient Advanced Solid Tumor Malignancies	A2
ICTRP		
EUCTR2013-000684-85-IS	A controlled study with Niraparib versus physician's choice in patients with previously-treated, HER2 negative, BRCA mutation-positive breast cancer.	A1
EUCTR2015-000952-11-FI	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients with Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy.	A1
EUCTR2016-001852-23-NL	A feasibility study of niraparib for advanced, BRCA1-like, HER2-negative breast cancer patients	A1
NCT00749502	A Study of MK4827 in Participants With Advanced Solid Tumors or Hematologic Malignancies (MK-4827-001 AM8).	A5

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
NCT01110603	A Study of MK-4827 in Combination With Standard Chemotherapy in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-4827-008 AM1).	A2
NCT01226901	A Phase I Study of MK-4827 for Treatment of Solid Tumors (MK-4827-005).	A5
NCT01227941	MK-4827 in Combination With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Participants With Advanced Solid Tumors and Ovarian Cancer (MK-4827-011).	A2
NCT01244009	A Study of MK-4827 for the Treatment of Mantle Cell Lymphoma (MK-4827-002).	A1
NCT01294735	Study of the Safety and Efficacy of MK-4827 Given With Temozolomide in Participants With Advanced Cancer (MK-4827-014 AM1).	A2
NCT01905592	A Phase III Trial of Niraparib Versus Physician's Choice in HER2 Negative, Germline BRCA Mutation-positive Breast Cancer Patients.	A1
NCT02044120	ESP1/SARC025 Global Collaboration: A Phase I Study of a Combination of the PARP Inhibitor, Niraparib and Temozolomide or Irinotecan in Patients With Previously Treated, Incurable Ewing Sarcoma.	A1
NCT02354131	Niraparib and/or Niraparib-Bevacizumab Combination Against Bevacizumab Alone in HRD Platinum Sensitive Ovarian Cancer.	A6
NCT02354586	A Study of Niraparib in Patients With Ovarian Cancer Who Have Received Three or Four Previous Chemotherapy Regimens.	A5
NCT02476552	Absorption, Metabolism, Excretion, and the Determination of Absolute Bioavailability of Niraparib in Subjects With Cancer.	A5
NCT02500901	Enzalutamide and Niraparib in the Treatment of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC).	A1
NCT02655016	A Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients With Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy.	A1
NCT02657889	Study of Niraparib in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Triple-negative Breast Cancer or Ovarian Cancer.	A2
NCT02826512	A Feasibility Study of Niraparib for Advanced, BRCA1-like, HER2-negative Breast Cancer Patients.	A1
NCT02854436	An Efficacy and Safety Study of Niraparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and DNA-Repair Anomalies.	A1
NCT02924766	A Safety and Pharmacokinetics Study of Niraparib Plus Apalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.	A1
NCT03016338	Study of Niraparib in Recurrent Endometrial Cancer.	A1
NCT03025867	Expanded Access Protocol for Niraparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer.	A5

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
NCT03076203	Radium Ra 223 Dichloride and Niraparib in Treating Patients With Hormone- Resistant Prostate Cancer Metastatic to the Bone.	A1
EUCTR2016-001852-23-NL	A feasibility study of niraparib for advanced, BRCA1-like, HER2-negative breast cancer patients	A1
NCT03154281	Evaluation of the Safety and Tolerability of Niraparib With Everolimus in Ovarian and Breast	A2
NCT03207347	A Trial of Niraparib in BAP1 and Other DNA Damage Response (DDR) Deficient Neoplasms (UF-STO-ETI-001)	A1
NCT03209401	Niraparib Plus Carboplatin in Patients With Homologous Recombination Deficient Advanced Solid Tumor Malignancies	A2
NCT03307785	Study of Niraparib or Carboplatin-Paclitaxel in Combination With TSR-042	A2
NCT03308942	Phase 2, Multi-Arm Study of Niraparib Administered Alone and in Combination With PD-1 Inhibitor in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer	A1
EU-CTR		
2013-000684-85	A phase III, randomized, open label, multicenter, controlled trial of niraparib versus physician's choice in previously-treated, HER2 negative, germline BRCA mutation-positive breast cancer patients.	A1
2014-004269-26	Niraparib versus niraparib-bevacizumab combination in Women with platinum-sensitive epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer. Part 1: AVANOVA1 - A phase I study to evaluate the safety and tolerability of bevacizumab-niraparib combination therapy and determine the Recommended Phase 2 Dose (RP2D) in Women with platinum-sensitive epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer. Part 2: AVANOVA2 - A two-arm, open-label, phase II randomized study to evaluate the efficacy of niraparib versus niraparib-bevacizumab combination in Women with platinum-sensitive epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer.	A1
2014-005541-50	ESP1/SARC025 Global Collaboration: A Phase I Study of a Combination of the PARP inhibitor, Niraparib and Temozolomide or Irinotecan in Patients with Previously Treated, incurable Ewing Sarcoma.	A1
2015-000952-11	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients with Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy	A1
2016-001852-23	A feasibility study of niraparib for advanced, BRCA1-like, HER2-negative breast cancer patients	A1
2016-002057-38	A Phase 2 Efficacy and Safety Study of Niraparib in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and DNA-Repair Anomalies.	A1

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
PharmNet.Bund		
2015-000952-11	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients with Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy.	A1
2016-002057-38	A Phase 2 Efficacy and Safety Study of Niraparib in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and DNA-Repair Anomalies.	A1

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 4-71 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 4-71 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NOVA (PR-30-5011-C)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Ziel:</u> Beurteilung der Wirksamkeit von Niraparib als Erhaltungstherapie für Patienten mit Platin-sensiblen, rezidivierendem Ovarialkarzinom (die auf Platin-basierte Chemotherapien ansprechen) anhand der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung weiterer Messungen des klinischen Nutzens anhand von PROs (EQ-5D-5L, FOSI, Neuropathie-Fragebogen), der Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST), des Chemotherapie-freien Intervalls (CFI), der Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2), der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) sowie anhand des Gesamtüberlebens (OS) - Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Niraparib im Vergleich zu Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Internationale, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie.</p> <p>Zentrale Randomisierung im Verhältnis 2:1 (Niraparib : Placebo).</p> <p>Die Randomisierung erfolgt für jede Kohorte getrennt und stratifiziert nach folgenden Faktoren: Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate), Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie (ja vs. nein) und bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie (vollständiges vs. partielles Ansprechen).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-	03. Mai 2013 – Amendment 1:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • Ausschlusskriterium 4 wurde um die Definition einer behandelten Erkrankung des zentralen Nervensystems erweitert. • Einschlusskriterium 5a1 wurde durch die Definition/Klärung von Platin-Empfindlichkeit und CFI aktualisiert. • Die PROs werden auch nach Therapieabbruch unabhängig vom Status der Krankheitsprogression gesammelt. <p>03. März 2014 – Amendment 2 (Änderungen erst mit Amendment 3):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschlusskriterium 11 für immungeschwächte Patienten wurde modifiziert, um Patienten mit einer Splenektomie zuzulassen, da sie geimpft und nicht immunkompromittiert wurden. • Ausschlusskriterium 5b wurde erweitert durch den Zusatz, dass der CA-125-Spiegel während der letzten Platin-basierten Therapie nicht nur um > 90 % gesunken, sondern auch für mindestens 7 Tage stabil gewesen sein muss. • Der integrierte BRCAAnalysis[®]-Test wurde als Diagnosetest zur Bestimmung des Mutationsstatus bestimmt. <p>11. September 2015 – Amendment 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschlusskriterium 15 wurde erweitert, um nur Patienten, die begleitende Medikamente nehmen, die bekanntlich das QT-Intervall verlängern, auszuschließen, die diese Medikamente während der Studie nicht absetzen können.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Weiblich, 18 Jahre und älter 2. Einverständnis des Patienten, einen Test zu seinem gBCRA-Status durchzuführen. (Der Test muss vor der Randomisierung abgeschlossen sein, dabei kann die Probe jederzeit vor der Screening-Phase eingereicht werden, wenn der Eindruck besteht, dass der Patient die anderen Kriterien erfüllt. Um einen frühen Test zu ermöglichen, gibt es eine separate Einverständniserklärung (Informed Consent Form, ICF) für den gBRCA Test, die vorab unterschrieben werden kann.) 3. Histologisch diagnostiziertes Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom 4. High-grade (oder Grad 3) seröse oder high-grade vorwiegend seröse Histologie oder eine bekannte gBRCA-Mutation 5. Mindestens zwei vorher abgeschlossene (aber nicht zwingend direkt aufeinander folgende) Platin-basierte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Therapien (z. B. Carboplatin, Oxaliplatin oder Cisplatin):</p> <p>a) Für die vorletzte Platin-basierte Therapie vor Studieneinschluss muss gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Patient muss eine Platin-sensible Erkrankung nach dieser Therapie aufweisen, d. h., er sprach auf die Therapie an (vollständiges vs. partielles Ansprechen) und hatte eine Krankheitsprogression > 6 Monate nach der letzten Dosis der Platin-basierten Therapie (6 bis 12 Monate oder > 12 Monate) <p>b) Für die letzte Platin-basierte Therapie vor Studieneinschluss muss gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Patient muss mindestens 4 Zyklen der Platin-basierten Therapie erhalten haben - Der Patient muss auf die Therapie angesprochen haben (vollständiges vs. partielles Ansprechen) - Nach der letzten Behandlung muss der Patient entweder ein CA-125 im normalen Bereich oder eine CA-125-Senkung über 90 % während der letzten Platin-basierten Therapie, welche über mindestens 7 Tage stabil war (d. h. keine Zunahme > 15 %), gehabt haben - Nach der letzten Behandlung durfte der Patient keine messbare Läsion > 2 cm zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses haben <p>c) Die Randomisierung muss innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Dosis der Platin-basierten Therapie stattgefunden haben</p> <p>6. Einverständnis während der Studie und einmal 8 Wochen nach Therapieabbruch PROs auszufüllen</p> <p>7. Vorhandensein einer formalinfixierten, in Paraffin eingebetteten Tumorprobe des primären Tumors oder des Rezidivs</p> <p>8. ECOG-PS von 0 oder 1</p> <p>9. Adäquate Organfunktion, definiert durch folgende Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1\,500/\mu\text{l}$ b) Blutblättchen $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ c) Hämoglobin $\geq 9\text{ g/dl}$ d) Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ obere Normgrenze (ONG) oder berechnete Kreatinin-Clearance $\geq 60\text{ ml/Minute}$, unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Gleichung e) Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ ONG oder direktes Bilirubin $\leq 1 \times$ ONG

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>f) Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times \text{ONG}$, außer es gibt Lebermetastasen, dann gilt $\leq 5 \times \text{ONG}$</p> <p>10. Fähigkeit, Medikamente oral einzunehmen</p> <p>11. Ausreichende Schwangerschaftsverhütung während der Studienteilnahme bei gebärfähigen Frauen</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aszitesdrainage während der letzten 2 Zyklen der letzten Chemotherapie 2. Palliative Radiotherapie, die innerhalb einer Woche $> 20\%$ des Knochenmarks umfasst 3. Andauernder Toxizitätsgrad > 2 der vorhergehenden Antikrebstherapie 4. Symptomatisch unkontrollierte Hirn- oder Leptomeningealmetastasen (kontrolliert bedeutet hier, dass die Erkrankung des zentralen Nervensystems mindestens einen Monat vor Studieneintritt behandelt worden sein muss (z. B. Bestrahlung oder Chemotherapie) und der Patient keine neuen oder fortschreitenden Anzeichen oder Symptome einer Erkrankung des zentralen Nervensystems haben darf und eine gleichbleibende Dosis von Steroiden oder Nicht-Steroiden nehmen muss); eine Untersuchung, um Hirnmetastasen auszuschließen, wird nicht verlangt; Patienten mit einer Rückenmarkskompression können in Betracht gezogen werden, wenn diese endgültig behandelt wurde und nachweislich über 28 Tage klinisch stabil ist. 5. Bekannte Hypersensibilität gegenüber Inhaltsstoffen von Niraparib 6. Eine große Operation innerhalb von 3 Wochen nach Studieneinschluss oder der Patient hat sich von einer großen Operation noch nicht erholt 7. Diagnose, Feststellung oder Behandlung eines anderen invasiven Karzinoms außer dem Ovarialkarzinom ≤ 2 Jahre vor Randomisierung (außer einem behandelten Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut) 8. Patienten mit einem schlechten Risiko auf Grund einer schweren, nicht kontrollierten medizinischen Erkrankung, einer nichtmalignen Systemerkrankung oder eines aktiven, nicht kontrollierten Infekts 9. Vergangene oder aktuelle Anzeichen jedes Zustandes, jede Therapie oder abnormaler Laborwerte, die die Ergebnisse der Studie verfälschen könnten, Auswirkungen auf die Studienteilnahme der Patientin über die komplette Studiendauer hinweg haben könnten oder eine Studienteilnahme deshalb nicht im Interesse des Patienten wäre <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten sollten keine Transfusion (Thrombozyten oder Erythrozyten) innerhalb

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation erhalten haben</p> <p>10. Schwangere oder stillende Patienten oder Patienten, die erwarten im Laufe der Studie schwanger zu werden</p> <p>11. Immunsupprimierte Patienten (Patienten mit einer Splenektomie sind erlaubt)</p> <p>12. Eine bekannte aktive Hepatitis-Erkrankung (hier Hepatitis B oder C)</p> <p>13. Eine vorhergehende Behandlung mit einem bekannten Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase (PARP)-Inhibitor</p> <p>14. Patienten mit einer Verlängerung des Baseline QT-Intervalls > 470 ms</p> <p>15. Einnahme von Begleitmedikamenten, die das korrigierte QT-Intervall (QTc) verlängern und während der Studie nicht unterbrochen werden können</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p><u>Studienmanagement:</u> TESARO, Inc. (Sponsor)</p> <p><u>Zentren:</u> 128 Zentren weltweit</p> <p>Länder: 15 beteiligte Länder: USA, Deutschland, Vereinigtes Königreich, Kanada, Israel, Italien, Frankreich, Spanien, Belgien, Polen, Dänemark, Österreich, Ungarn, Schweden, Norwegen</p> <p><u>Unabhängige Reviewkomitees:</u></p> <p>Datenmonitoringkomitee: Ein unabhängiges Datenmonitoringkomitee wurde zur Beurteilung der Sicherheitsdaten eingesetzt, um Empfehlungen bezüglich der Studienführung geben zu können. Das Komitee trat an den folgenden Terminen zu folgenden Themen zusammen:</p> <p>25.07.2013 Einführung</p> <p>18.03.2014 Review der Daten</p> <p>30.03.2014 Ad hoc Meeting</p> <p>25.07.2014 Review der Daten</p> <p>02.12.2014 Review der Daten</p> <p>22.07.2015 Review der Daten</p> <p>23.12.2015 Ad hoc Meeting</p> <p>07.04.2016 Review der Daten</p> <p>Reviewkomitee: Ein unabhängiges Reviewkomitee wurde von PAREXEL unter der Leitung des Sponsors gegründet, um einen objektiven, unverzerrten, unabhängigen Review sachdienlicher radiologischer und klinischer Daten zur Bestimmung von Wirksamkeits-Endpunkten zu liefern.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Darreichungsform:</u></p> <p>Niraparib 300 mg (3 x 100 mg Niraparib-Kapseln) oder Placebo (3 gleich aussehende Kapseln wie bei Niraparib) werden einmal täglich oral in ununterbrochenen 28-Tage-Zyklen eingenommen (doppelblind).</p> <p><u>Dosierung Überblick:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Startdosis: 300 mg einmal täglich</p> <p>1. Dosisreduzierung bei behandlungsbedingten SUE/UE mit NCI-CTCAE Grad 3 oder 4, für die eine Prophylaxe als nicht machbar eingeschätzt wird: 200 mg einmal täglich</p> <p>2. Dosisreduzierung bei behandlungsbedingten SUE/UE mit NCI-CTCAE Grad 3 oder 4, für die eine Prophylaxe als nicht machbar eingeschätzt wird: 100 mg einmal täglich</p> <p>Anhaltende behandlungsbedingte SUE/UE mit NCI-CTCAE Grad 3 oder 4 \geq 28 Tage: Absetzen des Studienmedikaments</p> <p><u>Dosierung und Einnahmemodalitäten Details:</u></p> <p>Die Patienten sollten ihre Dosis immer zur selben Tageszeit nehmen, vorzugsweise am Morgen, und die Kapseln komplett schlucken, ohne zu kauen. Es war erlaubt, Wasser bei der Einnahme zu trinken. Die erste Dosis wurde im jeweiligen Studienzentrum verabreicht. Eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion konnte zu jedem Zeitpunkt bei jedem Grad der Toxizität, wenn der Patient sie als unerträglich ansah, umgesetzt werden. Eine Unterbrechung der Behandlung wurde bei jedem nicht hämatologischen UE NCI-CTCAE Grad 3 oder 4, das der Prüfer als behandlungsbedingt ansieht, gefordert. Konnte die Toxizität innerhalb von 28 Tagen behoben werden auf den Baselinewert, Grad 1 oder weniger, durfte der Patient die Studienbehandlung wieder anfangen, jedoch mit einer Dosisreduzierung gemäß dem obigen Überblick, falls eine Prophylaxe als nicht machbar angesehen wurde. Trat das Ereignis nochmal mit demselben Schweregrad oder schlimmer auf, wurde die Behandlung nochmal unterbrochen. Nach Behebung des Ereignisses war eine weitere Dosisreduzierung erforderlich. Pro Patient waren nicht mehr als 2 Dosisreduzierungen erlaubt. Konnte eine Behandlungsunterbrechung die Toxizität nicht komplett beheben oder zum NCI-CTCAE Grad 1 oder weniger innerhalb der maximal 28 Tage Unterbrechung führen und/oder der Patient hatte bereits die maximal erlaubten 2 Dosisreduzierungen (auf die minimale Dosis von 100 mg pro Tag), wurde der Patient angewiesen, die Studienbehandlung dauerhaft zu beenden.</p> <p><u>Dauer der Behandlung:</u></p> <p>Die Patienten erhielten ihre zugeteilte Behandlung bis Krankheitsprogression, unakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung, im Follow-up verloren oder Tod, je nachdem was zuerst eintrat. Die Patienten wurden nach Behandlungsende alle 3 Monate nachbeobachtet, um Folgetherapien und dessen Ergebnisse, jegliche neue Malignitäten und den Überlebensstatus zu erfassen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte,	<u>Primärer Endpunkt:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS1) <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) • Chemotherapie-freies Intervall (CFI) • Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2) • Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) • Zeit bis zur CA-125-Krankheitsprogression • Gesamtüberleben (OS) • European Quality of Life-Five Dimensions-Five Level (EQ-5D-5L) • Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index (FOSI) • Neuropathie-Fragebogen • Unerwünschte Ereignisse (UE) <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Das Screening fand innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Behandlungsdosis statt. Während des ersten Zyklus gab es wöchentliche Untersuchungen. Die Untersuchungen fanden in jedem Zyklus (alle 4 Wochen \pm 3 Tage) statt. Die Zyklen wurden nicht aufgrund von Behandlungsunterbrechungen verzögert. Nach Behandlungsabbruch wurde eine Untersuchung innerhalb von 7 Tagen nach der letzten Behandlungsdosis durchgeführt und 8 Wochen (\pm 2 Wochen) nach Behandlungsende gab es eine letzte PRO-Messung. Alle Patienten wurden nach Behandlungsende alle 3 Monate nachbeobachtet, um folgende Antikrebsbehandlungen, jegliche neue Malignitäten und den Überlebensstatus zu erfassen.</p> <p><u>Optimierung der Ergebnisqualität:</u></p> <p>Wenn mindestens eins der folgenden Kriterien zutraf, lag eine Krankheitsprogression vor:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Tumorbeurteilung mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie zeigt gemäß den RECIST-Kriterien v.1.1 eindeutig eine Krankheitsprogression. 2. Zusätzliche diagnostische Tests (z. B. histologisch/zytologisch, Ultraschall, Endoskopie, Positronen-Emissions-Tomographie (PET)) identifizieren neue Läsionen oder bestimmen, dass bestehende Läsionen eindeutig für die Einstufung als Krankheitsprogression UND als eine CA-125-Krankheitsprogression gemäß GCIG (Gynecologic Cancer Intergroup)-Kriterien in Frage kommen. 3. Eindeutige klinische Anzeichen und Symptome einer Krankheitsprogression unabhängig von nicht malignen oder iatrogenen Ursachen (a:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>hartnäckige krebsbedingte Schmerzen; b: maligner Darmverschluss/verschlimmerte Funktionsstörung; oder c: eindeutige symptomatische Verschlechterung von Aszites oder Pleuraerguss) UND CA-125-Krankheitsprogression gemäß GCIG-Kriterien (nur in Verbindung mit 3a, 3b oder 3c).</p> <p>Das Datum der Krankheitsprogression wurde durch die Verwendung von Informationen des zentral verblindeten radiologischen Reviews, des zentral verblindeten klinischen Reviews und in manchen Fällen, wenn Uneinigkeit zwischen diesen beiden bestand, auch Betrachtung des Urteils des Prüfarztes, bestimmt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>03. Mai 2013 – Amendment 1: Erweiterung der Definition von Krankheitsprogression (neben RECIST-Kriterien v1.1 jetzt auch klinische Kriterien), um sicherzustellen, dass eine progressive Erkrankung objektiv und mit Sicherheit bestimmt werden kann.</p> <p>03. März 2014 – Amendment 2 (Änderungen erst mit Amendment 3): Die sekundären Ziele wurden geklärt, um die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren Zeitpunkt der Bewertung der Krankheitsprogression auf die nächste Antikrebsbehandlung unmittelbar nach der Studienbehandlung oder Tod durch irgendeine Ursache (bezeichnet als PFS2) zu erklären.</p> <p>09. März 2016 – Amendment 6: TFST und TSST wurden zu den sekundären Endpunkten hinzugefügt</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die gBCRAMut- und non-gBCRAMut-Kohorten wurden als zwei unabhängige Kohorten betrachtet, jeweils mit einem einseitigen $\alpha = 0,025$. Jede Kohorte wurde separat randomisiert und die Analysen des primären Endpunktes PFS1 fanden getrennt statt. Die Größe der Kohorten wurde bezüglich PFS1 so gewählt, dass das Vorliegen einer ausreichenden Menge an Daten zur Betrachtung von Safety-Daten und OS sichergestellt ist. Die Stichprobengröße der gBCRAMut-Kohorte wurde unter der Annahme, dass Niraparib eine Verbesserung des medianen PFS1 von 4,8 auf 9,6 Monate (dies entspricht einem HR von 0,50 von Niraparib gegenüber Placebo) bringen wird. Die Power wurde auf 90 % festgelegt. Die resultierende Stichprobengröße für diesen Test betrug ca. 98 PFS1-Ereignisse in der gBCRAMut-Kohorte, um eine Power von 90 % ausgehend von einer 2:1 Randomisierung (einseitiger Test $\alpha = 0,025$) einzuhalten. Die PFS1-Stichprobengröße für die HRD positive Gruppe basierte auf denselben Annahmen wie bei der gBCRAMut-Kohorte. Unter der Annahme, dass etwa 40 % der non-gBCRAMut-Kohorte als HRD positiv klassifiziert wird, wurde geplant, zusätzlich 130 Patienten in die non-gBCRAMut-Kohorte einzuschließen, um sicherzustellen, dass eine ausreichende Anzahl an Events in der HRD</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		positiven Gruppe erzielt wird. Somit wurden insgesamt 310 Patienten in die non-gBRCAmut-Kohorte eingeschlossen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden per IWRS (Interactive Web Response System) randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nach der Screening-Phase wurden geeignete Patienten innerhalb der jeweiligen Kohorte basierend auf dem gBRCA-Test im Verhältnis 2:1 Niraparib oder Placebo zugeordnet. Die Randomisierung fand innerhalb von 72 Stunden vor der ersten Dosis statt. Die Randomisierung wurde in jeder Kohorte stratifiziert nach folgenden Faktoren durchgeführt: Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate), Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie (ja vs. nein) und Grad des besten Ansprechens auf die letzte Platin-basierte Therapie (vollständiges vs. partielles Ansprechen). Patienten, die dem Placebo-Arm zugeteilt wurden, war es nicht erlaubt, in den Niraparib-Arm zu wechseln.
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	Die Patienten wurden zentral mittels IWRS randomisiert. Dabei gab es für jede Kohorte eine separate Randomisierungsliste.
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 Patienten wurden mittels IWRS randomisiert.
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?	Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde Studie: <ul style="list-style-type: none"> a) die Patienten waren verblindet b) diejenigen, die die Behandlung durchführten, waren verblindet c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet Sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt, die Studienkoordinatoren sowie das Studienteam und die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Repräsentanten des Sponsors wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet.</p> <p>Eine Entblindung wurde gemäß Protokoll nur im Notfall oder aufgrund eines unerwünschten Ereignisses vorgenommen, wenn es notwendig war, die Studienbehandlung zu kennen, um eine geeignete Therapie einzuleiten. Ein Arzt musste 24 Stunden am Tag und 7 Tage in der Woche bereit sein, um im Notfall bei einer Entblindung zu assistieren.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Verblindung wurde mittels gleich aussehendem Placebo, identischer Verpackung und Etikettierung sowie einheitlicher Verabreichungsform und -anweisung aufrechterhalten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Der primäre Endpunkt sowie die sekundären Endpunkte basieren auf Time-to-Event-Analysen und wurden mit Hilfe eines stratifizierten log-Rank-Tests analysiert. Das HR mit zweiseitigem 95 %-KI wurde mittels stratifizierter Cox(-Proportional-Hazard)-Regression berechnet. Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Kurven, mediane Ereigniszeiten, Anzahl der Ereignisse, zensierte Beobachtungen sowie zweiseitige Konfidenzintervalle (basierend auf der Brookmeyer-Crowley-Methode) durchgeführt und berechnet. Die Überlebensfunktion mittels Kaplan-Meier-Schätzer wurde im Abstand von 6, 12, 18, 24 und 30 Monaten beurteilt.</p> <p>Innerhalb jeder Kohorte (gBRCAmut und non-gBRCAmut) wurde ein einseitiger Test mit Signifikanzniveau 0,025 zur Kontrolle des Fehlers 1. Art (family-wise-error rate) durchgeführt. Ein hierarchisches Vorgehen wurde beim Testen in der non-gBRCAmut-Kohorte gewählt. Zuerst wurde in der Gruppe der non-gBRCAmut und HRD positiven Patienten ein einseitiger stratifizierter log-Rank-Test mit $\alpha = 0,025$ durchgeführt, um auf einen signifikanten Behandlungsunterschied bei PFS1 zu testen. War dieser Test statistisch signifikant, wurde die gesamte non-gBRCAmut-Kohorte durch dieselbe Testmethode (einseitiger Test mit Alpha-Niveau 0,025) beurteilt.</p> <p>Mehrere Sensitivitätsanalysen (zusammen mit Forest Plots zur grafischen Darstellung der Ergebnisse) wurden für PFS1 unter Verwendung der ITT-Population durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unstratifizierte Analyse • Betrachtung der PFS1-Beurteilung des Prüfarztes mittels stratifiziertem log-Rank-Test und zugehöriger Cox-Regression • IRC (unabhängiges Reviewkomitee)-Analyse, die nur Krankheitsprogressionen aufgrund von radiologischen Messungen (RECIST Version 1.1) verwendet • IRC-Analyse bezüglich Zensierungen aufgrund von Folgetherapien, Abbruch aus jeglichen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gründen oder fehlender Tumormessungen. Für diese Analyse wurde das Datum der Krankheitsprogression durch das Datum des Beginns der Folgetherapie, des Abbruchs oder der letzten nicht-fehlenden Tumormessung imputiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung des Datums der planmäßigen Messung, um Krankheitsprogression zu zeigen, falls die tatsächliche Messung nach dem geplanten Datum stattfand und eine Krankheitsprogression aufzeigte: Dies wurde nur für Krankheitsprogressionen, aber nicht für zensierte Beobachtungen durchgeführt, d. h., falls die letzte verfügbare Beobachtung nach dem geplanten Zeitpunkt lag und anzeigte, dass keine Krankheitsprogression eingetreten ist, dann wurde diese Beobachtung in der Sensitivitätsanalyse verwendet. <p>Bei den Endpunkten FOSI, EQ-5D-5L und Neuropathie-Fragebogen wurden für stetige Variablen die Veränderungen bezüglich Baseline in den Gesamtscores deskriptiv nach Behandlung für alle Subgruppen analysiert. Für fehlende Gesamtscores wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der fehlende Werte durch den am schlechtesten möglichen Wert ersetzt wurden. Patienten ohne Baseline-Werte wurden nicht in die Analyse der PROs eingeschlossen. Für jeden Behandlungsarm und für jeden Messzeitpunkt wurde eine Übersichtstabelle mit der Anzahl und den relativen Häufigkeiten der Patienten, die die Fragebögen ausgefüllt haben, sowie den Gründen für ein Nicht-Ausfüllen erstellt. Ein Fragebogen gilt als ausgefüllt, wenn mindestens ein Item durch den Patienten beantwortet wurde. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der fehlenden Daten der PRO-Endpunkte wurden zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. Unterschiede in den Anteilen an Dropouts (definiert als Rücktritt des Patienten aus anderen Gründen als Krankheitsprogression oder Tod) zwischen den Behandlungsgruppen wurden anhand exaktem Fisher-Test getestet. Es wurde ein longitudinales Wachstumskurvenmodell (adjustiert auf feste und zufällige Kovariaten) für den Endpunkt FOSI durchgeführt. Die einzelnen Items des Neuropathie-Fragebogen wurden anhand eines Pearson-Chi-Quadrat-Tests ausgewertet.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse wurden anhand MedDRA Version 18.0 kodiert und nach SOC und PT zusammengefasst. In Tabellen nach Schweregrad der Toxizität ging je Patient nur das schwerste unerwünschte Ereignis innerhalb einer MedDRA SOC oder eines MedDRA PT ein. Der Grad der Toxizität eines unerwünschten Ereignisses wurde durch den Prüfarzt anhand NCI-CTCAE Version 4.02 bewertet. Subgruppenanalysen wurden für Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), Rasse (weiß vs. nicht-weiß), Anzahl</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		vorhergehender Platin-basierter Therapien (2 vs. > 2), Dauer der vorletzten Platin-basierten Therapie (6 bis < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate) und Subtyp des Krebses (serös epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom) durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Explorative Analysen bezüglich PFS1 und OS wurden für folgende Subgruppen durchgeführt: Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), Rasse (weiß vs. nicht-weiß), geografische Region (US/Kanada vs. Rest der Welt), Zeit bis Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate), kombinierte Behandlung mit Bevacizumab während der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie (ja vs. nein), Grad des besten Ansprechens auf die letzte Platin-basierte Therapie (vollständiges vs. partielles Ansprechen), Anzahl früherer Platin-basierter Therapien (2 vs. > 2) und Anzahl früherer Chemotherapien (2 vs. > 2).</p> <p>Für jede Gruppe wurde ein Cox-Modell unter der Annahme proportionaler Hazards geschätzt und Tabellen mit den Hazard Ratios und den 95 % Konfidenzintervallen innerhalb jeder Subkategorie erstellt. Statistische Tests zu Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe wurden durch Hinzufügen des Interaktionsterms in das primäre Analysemodell in Form einer Cox-Regression durchgeführt. Das Signifikanzlevel wurde dabei auf 10 % ($p < 0,10$) festgelegt. Kaplan-Meier-Kurven und explorative deskriptive Analysen von PFS1, OS und allen anderen sekundären Endpunkten (Wirksamkeit) wurden durchgeführt, um zu bestimmen, ob es Unterschiede im Ansprechen auf Niraparib bezüglich der verschiedenen Mutationsuntergruppen der non-gBRCAmut-Kohorte gibt. Speziell wurden die Untergruppen der HRD positiven Patienten mit somatischer BRCA-Mutation oder dem BRCA-Wildtyp betrachtet.</p>
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	<p>1. <u>Kohorte: gBRCAmut</u> a) + c) Randomisierte Patienten - Niraparib: 138 - Placebo: 65 b) Behandelte Patienten - Niraparib: 136 - Placebo: 65</p> <p>2. <u>Kohorte: non-gBRCAmut</u> a) + c) Randomisierte Patienten - Niraparib: 234 - Placebo: 116</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		b) Behandelte Patienten - Niraparib: 231 - Placebo: 114
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Therapieabbruch aufgrund: 1. Kohorte: gBRCAmut: <ul style="list-style-type: none"> • Niraparib: <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis: 17 - Krankheitsprogression: 63 - Wunsch des Patienten: 8 - Andere Gründe: 1 • Placebo: <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis: 1 - Krankheitsprogression: 49 - Behandlungsassoziiertes Risiko: 2 - Wunsch des Patienten: 8 - Andere Gründe: 1 2. Kohorte: non-gBRCAmut: <ul style="list-style-type: none"> • Niraparib: <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis: 33 - Krankheitsprogression: 129 - Behandlungsassoziiertes Risiko: 2 - Schwere Missachtung der Studienanforderungen: 2 - Wunsch des Patienten: 11 - Andere Gründe: 8 • Placebo: <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis: 2 - Krankheitsprogression: 98 - Wunsch des Patienten: 1 - Andere Gründe: 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studieneinschluss des ersten Patienten: 26. August 2013 Letzter Patient: Studie läuft noch Datenschnitt: 30. Mai 2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

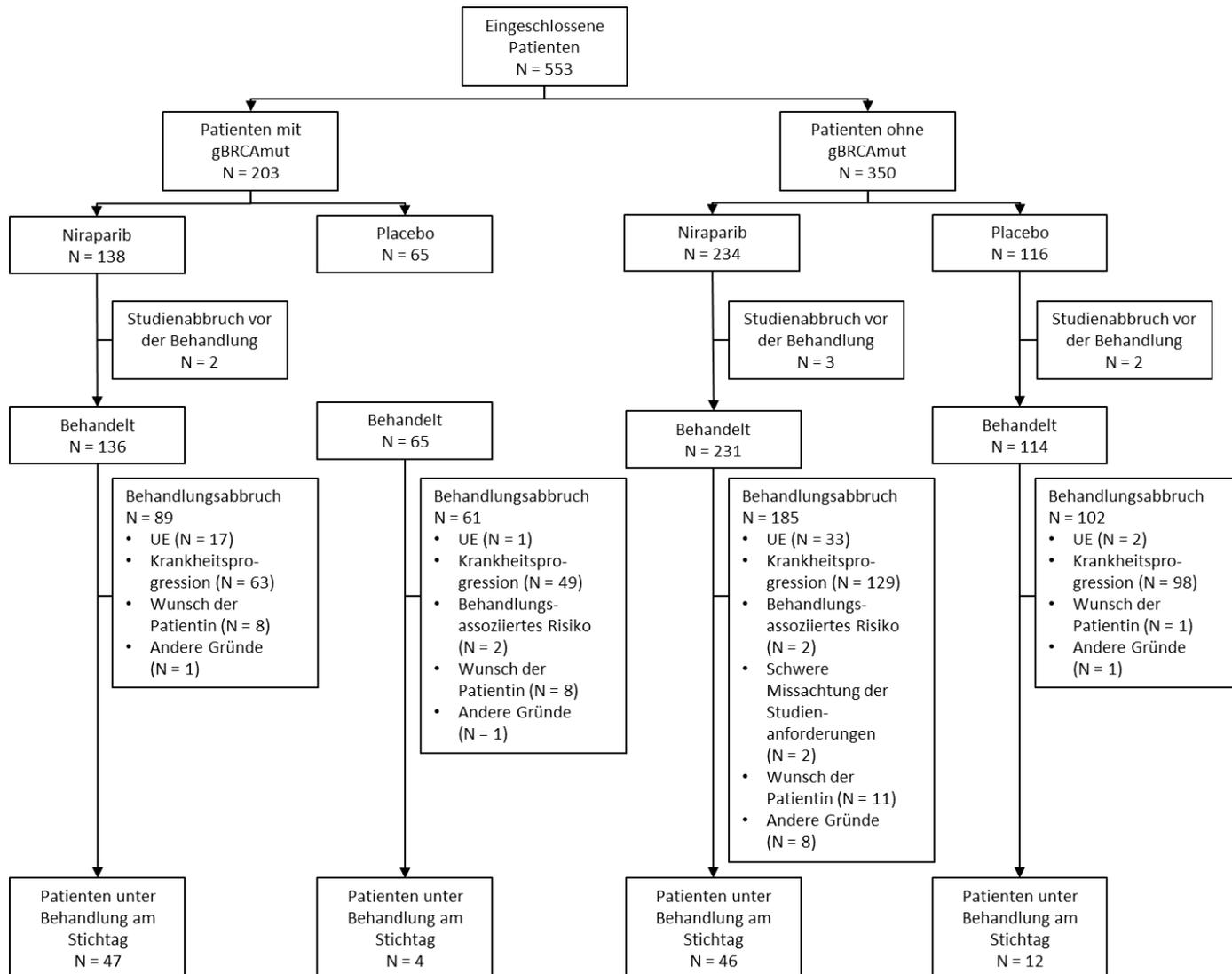


Abbildung 4-25: Flow-Chart der Studie NOVA

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 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NOVA

Studie: NOVA**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Protocol – PR-30-5011-C Amendment 6 A Phase 3 Randomized Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum Sensitive Ovarian Cancer 09.03.2016	A
Clinical Study Report – PR-30-5011-C A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum-Sensitive Ovarian Cancer 24.09.2016	B
Mirza et al.; Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer NEJM 2016	C
Clinicaltrials.gov; A Maintenance Study with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum Sensitive Ovarian Cancer Aufgerufen am 10.10.2017	D
EU Clinical Trials Register; A Phase 3 Randomized Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum Sensitive Ovarian Cancer Aufgerufen am 10.10.2017	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:

Bei der Studie NOVA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie.
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 Randomisierung erfolgte zentral mittels eines IWRS. Für jede Kohorte gab es eine separate Randomisierungsliste.
A, B

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 Randomisierung erfolgte zentral mittels eines IWRS. Für jede Kohorte gab es eine separate Randomisierungsliste.
A, B

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:

Sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt, die Studienkoordinatoren sowie das Studienteam und die Repräsentanten des Sponsors wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet.
A, B, C, D, E, F

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt, die Studienkoordinatoren sowie das Studienteam und die Repräsentanten des Sponsors wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet.

A, B, C, D, E, F

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.

A, B, C, D, E, F

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei NOVA handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines IWRS erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Patienten und Behandler waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

A, B, C, D, E, F

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt, die Studienkoordinatoren sowie das Studienteam und die Repräsentanten des Sponsors wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet.

A, B, C, D, E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen traten weder Protokollverletzer noch Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) auf.

B, C

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

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 Endpunkterheber und die Patienten waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die in die Behandlungsgruppe eingeteilt wurden, in die sie randomisiert wurden. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als niedrig eingeschätzt.

A, B, C

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt, die Studienkoordinatoren sowie das Studienteam und die Repräsentanten des Sponsors wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet.

A, B, C, D, E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen traten weder Protokollverletzer noch Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) auf.

B, C

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

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 Endpunkterheber und die Patienten waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die in die Behandlungsgruppe eingeteilt wurden, in die sie randomisiert wurden. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das

Verzerrungspotenzial für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ als niedrig eingeschätzt.

A, B, C

Endpunkt: Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt, die Studienkoordinatoren sowie das Studienteam und die Repräsentanten des Sponsors wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet.

A, B, C, D, E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen traten weder Protokollverletzer noch Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) auf.

B, C

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

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 Endpunkterheber und die Patienten waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die in die Behandlungsgruppe eingeteilt wurden, in die sie randomisiert wurden. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ als niedrig eingeschätzt.

A, B, C

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt, die Studienkoordinatoren sowie das Studienteam und die Repräsentanten des Sponsors wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet.

A, B, C, D, E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen traten weder Protokollverletzer noch Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) auf.

B, C

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

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 Endpunkterheber und die Patienten waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die in die Behandlungsgruppe eingeteilt wurden, in die sie randomisiert wurden. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ als niedrig eingeschätzt.

A, B, C

Endpunkt: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt, die Studienkoordinatoren sowie das Studienteam und die Repräsentanten des Sponsors wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet.

A, B, C, D, E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen traten weder Protokollverletzer noch Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) auf.

B, C

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber und die Patienten waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die in die Behandlungsgruppe eingeteilt wurden, in die sie randomisiert wurden. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt „Zeit bis zur zweiten Folgetherapie“ als niedrig eingeschätzt.
A, B, C

Endpunkt: Chemotherapie-freies Intervall**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt, die Studienkoordinatoren sowie das Studienteam und die Repräsentanten des Sponsors wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet.
A, B, C, D, E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen traten weder Protokollverletzer noch Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) auf.
B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.
B, C

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 Endpunkterheber und die Patienten waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die in die Behandlungsgruppe eingeteilt wurden, in die sie randomisiert wurden. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall“ als niedrig eingeschätzt.

A, B, C

Endpunkt: Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt, die Studienkoordinatoren sowie das Studienteam und die Repräsentanten des Sponsors wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet.

A, B, C, D, E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen traten weder Protokollverletzer noch Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) auf.

B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.
B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber und die Patienten waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die in die Behandlungsgruppe eingeteilt wurden, in die sie randomisiert wurden. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ als niedrig eingeschätzt.
A, B, C

Endpunkt: Gesundheitszustand mittels FOSI inkl. Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt, die Studienkoordinatoren sowie das Studienteam und die Repräsentanten des Sponsors wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet.
A, B, C, D, E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen traten weder Protokollverletzer noch Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) auf.

B, C

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

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 Endpunkterheber und die Patienten waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die in die Behandlungsgruppe eingeteilt wurden, in die sie randomisiert wurden. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels FOSI“ als niedrig eingeschätzt.

A, B, C

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse inkl. unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt, die Studienkoordinatoren sowie das Studienteam und die Repräsentanten des Sponsors wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet.

A, B, C, D, E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen traten weder Protokollverletzer noch Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) auf.

B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber und die Patienten waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die in die Behandlungsgruppe eingeteilt wurden, in die sie randomisiert wurden. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ als niedrig eingeschätzt.

A, B, C

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt, die Studienkoordinatoren sowie das Studienteam und die Repräsentanten des Sponsors wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet.

A, B, C, D, E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen traten weder Protokollverletzer noch Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) auf.

B, C

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

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 Endpunkterheber und die Patienten waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die in die Behandlungsgruppe eingeteilt wurden, in die sie randomisiert wurden. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ als niedrig eingeschätzt.

A, B, C

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt, die Studienkoordinatoren sowie das Studienteam und die Repräsentanten des Sponsors wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet.

A, B, C, D, E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Laut Studienunterlagen traten weder Protokollverletzer noch Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (< 5 %) auf.

B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber und die Patienten waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die in die Behandlungsgruppe eingeteilt wurden, in die sie randomisiert wurden. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das

Verzerrungspotenzial für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ als niedrig eingeschätzt.

A, B, C
