

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Niraparib

Datum der Veröffentlichung: 15. März 2018

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund	7
1 Einführung	8
2 Nutzenbewertung	10
2.1 Fragestellung	10
2.2 Zulassungsbegründende Studie	10
2.3 Liste der verwendeten Quellen	10
2.4 Studiencharakteristika	11
2.5 Endpunkte und statistische Methoden	20
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte	20
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	22
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz	23
2.5.4 Statistische Methoden	30
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	35
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation	35
2.6.2 Mortalität	40
2.6.3 Morbidität	43
2.6.4 Sicherheit	47
2.6.5 Subgruppenanalysen	56
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	58
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Niraparib	58
3.2 Design und Methodik der Studie	58
3.3 Wirksamkeit	61
3.4 Lebensqualität	63
3.5 Sicherheit	63
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
5 Zusammenfassung der Bewertung	67
Referenzen	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie NOVA.....	11
Tabelle 2:	Relevante Änderungen des Studienprotokolls	18
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention in der Studie NOVA	19
Tabelle 4:	In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte.....	20
Tabelle 5:	Verzerrungspotential der Studie NOVA.....	22
Tabelle 6:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie NOVA.....	22
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität	23
Tabelle 8:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	24
Tabelle 9:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	28
Tabelle 10:	Allgemeine Angaben der NOVA Studie.....	35
Tabelle 11:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie NOVA.....	38
Tabelle 12:	Begleitmedikationen ($\geq 15\%$) während der Studie NOVA, ITT-Population	39
Tabelle 13:	Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie NOVA, ITT-Population.....	41
Tabelle 14:	Ergebnisse zu Rücklaufquoten bzw. Anteil der Patientinnen mit vollständigen Ergebnissen der PRO-Instrumente	44
Tabelle 15:	Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (PFS1) in der Studie NOVA, ITT-Population	45
Tabelle 16:	Exposition zum Studienmedikament in der Studie NOVA, Sicherheitspopulation	47
Tabelle 17:	Zusammenfassung der UE der Studie NOVA, Sicherheitspopulation	49
Tabelle 18:	Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ der Studie NOVA, Sicherheitspopulation.....	50
Tabelle 19:	Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ der Studie NOVA, Sicherheitspopulation	52
Tabelle 20:	Zusammenfassung der Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 2\%$ der Studie NOVA, Sicherheitspopulation	53
Tabelle 21:	Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse gemäß MedDRA Preferred Term der Studie NOVA, Sicherheitspopulation	54
Tabelle 22:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie NOVA.....	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart der Studie NOVA	16
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven für Gesamtüberleben in der gBRCAmut-Kohorte der Studie NOVA (Datenschnitt: 30. Mai 2016)	42
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven für Gesamtüberleben in der non-gBRCAmut-Kohorte der Studie NOVA (Datenschnitt: 30. Mai 2016).....	42
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven für progressionsfreies Überleben (PFS1) in der gBRCAmut-Kohorte der Studie NOVA (Datenschnitt: 30. Mai 2016)	46
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven für progressionsfreies Überleben (PFS1) in der non-gBRCAmut-Kohorte der Studie NOVA (Datenschnitt: 30. Mai 2016)....	46

Abkürzungsverzeichnis

AESI	Adverse Event of Special Interest
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (absolute Neutrophilenzahl)
ARR	Absolute Risk Reduction (absolute Risikoreduktion)
BMI	Body Mass Index
BRCA1/2	Breast Cancer 1/2
CFI	Chemotherapy-Free Interval (Chemotherapie-freies Intervall)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EK	Expertenkonsens
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen
FACT-O	Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian
FOSI	FACT-Ovarian Symptom Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCA	germline Breast Cancer gene (Keimbahn-BRCA)
gBRCAmut	germline Breast Cancer gene mutation (Keimbahn-BRCA-Mutation)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GoR	Grade of Recommendations (Empfehlungsgrad)
HGSC	High-grade Serous Carcinoma (high-grade seröse Karzinom)
HR	Hazard Ratio
HRD	Homologous Recombination Deficiency (homologe Rekombinations-Defizienz)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee (unabhängiges Reviewkomitee)
ITT	Intention-to-Treat
IWRS	Interactive Web Response System (interaktives webbasiertes Dialogsystem)
KI	Konfidenzintervall
LGSC	Low-grade Serous Carcinoma (low-grade seröse Karzinome)
LoE	Level of Evidence (Evidenzgrad)
MDS	Myelodysplastische/s Syndrom/e
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Model of Repeated Measures

n.b.	nicht berechenbar/berechnet
n.e.	nicht erreicht
n.z.	nicht zutreffend
non-gBRCAmut	non germline Breast Cancer gene mutation (ohne Keimbahn-BRCA-Mutation)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PARP	Poly(ADP-Ribose)-Polymerase
PFS1	Progression-Free Survival 1 (progressionsfreies Überleben)
PFS2	Progression-Free Survival 2 (Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression)
PRO	Patient Reported Outcome/s (patientenberichtete/s Outcome/s)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relative Risk (relatives Risiko)
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TFST	Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie)
TSST	Time to Second Subsequent Therapy (Zeit bis zur zweiten Folgetherapie)
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
VAS	Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	World Health Organization

Hintergrund

Niraparib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Niraparib zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Niraparib in seiner Sitzung am 5. März 2018 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 15. Dezember 2017 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. März 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Einführung

2014 erkrankten in Deutschland 7.250 Frauen an einem Ovarialkarzinom. Mit 3,2 % aller bösartigen Neubildungen bei Frauen und 5,3 % dadurch bedingter Krebssterbefälle gilt Eierstockkrebs nach Brustkrebs als häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren. Beim überwiegenden Anteil der bösartigen Ovarialtumore handelt es sich histologisch um mäßig bis schlecht differenzierte seröse Adenokarzinome, wobei vor allem junge Frauen auch von eher seltenen Formen wie Keimzelltumoren betroffen sein können [6].

Ein bekannter Risikofaktor für die Entstehung von Ovarialtumoren ist eine Mutation der BRCA (BRCAst Cancer)-Gene 1 und 2. Das kumulative Risiko für Ovarialkrebs wird auf 39 % für Trägerinnen einer BRCA1-Mutation und auf 11–22 % für Trägerinnen einer BRCA2-Mutation geschätzt [8]. Bei der BRCA1-Mutation ist ein Gen auf dem Chromosom 17, bei der BRCA2-Mutation ein Gen auf dem Chromosom 13 betroffen. Mit der Umstellung der WHO-Klassifikation von Tumoren der weiblichen Reproduktionsorgane im Jahr 2014 werden die Karzinome von Ovar, Tube und Peritoneum gemeinsam klassifiziert. Die häufigen serösen Karzinome werden nun in low-grade (LGSC) und high-grade (HGSC) seröse Karzinome eingeteilt, wobei moderat und gering differenzierte seröse Tumore als HGSC gelten. Es wird davon ausgegangen, dass LGSC durch eine BRAF- oder KRAS-Mutation, HGSC hingegen durch eine p53-Mutation entstehen [8].

Frühe Stadien des Ovarialkarzinoms verlaufen häufig asymptomatisch. Aufgrund der auch im späteren Verlauf unspezifischen Symptome (z. B. Schmerzen im Bauchraum) kommt es zudem zu Fehldiagnosen [3]. 60 % der Diagnosen werden daher erst im T3-Stadium gestellt, sodass das relative 5-Jahres-Überleben derzeit 41 % beträgt [6].

Die Therapie des Ovarialkarzinoms besteht in der Regel aus einer operativen Entfernung des Tumors sowie, je nach Tumorstadium, aus einer platinhaltigen Chemotherapie. Laut der deutschen S3-Leitlinie folgt die systemische Therapie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in der Regel einer operativen Resektion, die möglichst vollständig sein soll ([8], EK, GoR A, LoE 1+). Für Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IC oder IA/B und Grad 3 wird eine platinhaltige Chemotherapie über 6 Zyklen empfohlen ([8]; GoR A, LoE 1+). Für Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IA G2, IB G1/2 wird für eine platinhaltige Chemotherapie eine schwache Empfehlung ausgesprochen ([8]; GoR 0, LoE 1+).

Im fortgeschrittenen Stadium (IIB–IV) ist die Erstlinientherapie eine Chemotherapie aus Carboplatin und Paclitaxel für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen ([8]; GoR A, LoE 1++). Diese kann ggf. in Verbindung mit Bevacizumab erfolgen ([8]; GoR 0, LoE 1+). „Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien nach Abschluss der Primärtherapie sollen nicht durchgeführt werden“ ([8]; GoR A, LoE 1+).

Die Autorengruppe der S3-Leitlinie löst die Einteilung in Platin-sensitive und Platin-resistente Ovarialkarzinome durch eine neue Unterteilung in Platin-geeignetes Rezidiv und nicht-platingeeignetes Rezidiv ab, basierend auf folgender Rationale: „Die Art der Rezidivbehandlung wird von verschiedenen Faktoren bestimmt. Neben Patientinnenpräferenz, Alter und Belastbarkeit spielen auch genetische Faktoren, wie BRCA-Mutationsstatus, zurückliegende Gabe von antiangiogenetischen Substanzen oder PARP-Inhibitoren und tumorbiologische Aspekte neben dem therapiefreien Intervall eine Rolle. Die alte kalendarische Einteilung mit einem fixen cut-off von 6 Monaten und ausschliesslicher Berücksichtigung des Platin-freien Intervalls ist für zukünftige Therapieentscheidungen nicht mehr ausreichend und dient vor allem noch der retrospektiven Vergleichbarkeit von Daten“ [8]. Als Therapieziele gemäß S3-Leitlinie stehen beim Platin-sensitiven bzw. Platin-

geeigneten Rezidiv eine Verlängerung des progressionsfreien bzw. des Gesamtüberlebens im Vordergrund [8].

Die Therapie von Patientinnen mit Platin-sensitivem Ovarialkarzinom ist laut S3-Leitlinie bei Indikation zur Chemotherapie eine Rezidivtherapie aus einer platinhaltigen Kombinationstherapie. Dabei gibt es die Optionen:

- Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab (bei Patientinnen mit erstem Rezidiv und ohne vorherige VEGF gerichtete Therapie)
- Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Carboplatin/Paclitaxel
- Carboplatin/Gemcitabin ([8], EK).

Für Patientinnen mit Platin-sensitivem Ovarialkarzinomrezidiv kommt laut aktueller S3-Leitlinie eine platinhaltige Kombinationstherapie in Frage. Als Erhaltungstherapie sollte nach Ansprechen auf die vorherige platinhaltige Therapie bei Patientinnen mit Rezidiv eines HGSC und Nachweis einer BRCA1-/2-Mutation ein Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitor angeboten werden ([8], GoR B, LoE 2+). Der erste Wirkstoff dieser Klasse, der eine mögliche Therapieoption für erwachsene Patientinnen mit bestehender BRCA-Mutation darstellt, ist der seit 2015 zugelassene Wirkstoff Olaparib. Mit Niraparib folgte die zweite Zulassung aus dieser Wirkstofffamilie am 20. November 2017.

Niraparib

Niraparib zielt als PARP-Inhibitor auf eine Unterbrechung von DNA-Reparaturmechanismen. Daraus entstehende Einzel- und Doppelstrangbrüche häufen sich aufgrund gestörter alternativer DNA-Reparaturmechanismen in den Tumorzellen an, wodurch die Apoptose dieser Zellen ausgelöst wird [3].

Niraparib wird oral eingenommen. Laut Fachinformation beträgt die Dosierung drei 100mg-Hartkapseln einmal pro Tag, entsprechend einer Gesamttagesdosis von 300 mg [12].

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Niraparib (Zejula®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen in folgender Indikation eingeschlossen:

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

2.2 Zulassungsbegründende Studie

Pivotale Studie

- **NOVA:** Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Niraparib im Vergleich zu Placebo in zwei unabhängigen Kohorten (gBRCAmut und non-gBRCAmut) bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose untersucht, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden.

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Niraparib wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [3]
- Studienunterlagen der Studie NOVA [10] [11]

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Niraparib basieren auf der pivotalen Zulassungsstudie NOVA (siehe Tabelle 1 bis 2).

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie NOVA

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Bei der Studie NOVA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Niraparib gegenüber Placebo untersucht. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit von Niraparib in zwei unabhängigen Patientengruppen: Die erste Kohorte umfasste Patientinnen mit einer gesicherten Keimbahn-BRCA-Mutation (gBRCAmut), die zweite Kohorte Patientinnen ohne Keimbahn-BRCA-Mutation (non-gBRCAmut). <i>Hinweis: Der Einschluss der Patientinnen erfolgte gemäß Originalprotokoll (21. März 2013) vor der Randomisierung zentralisiert in einem Referenzlabor mittels Bluttest, um die Keimbahn-BRCA-Mutation (gBRCAmut und non-gBRCAmut) zu testen. Mit Amendment 3 (9. April 2014, nach Einschluss der ersten Patientinnen im August 2013) wurde der integrierte BRAC-Analysis®-Test als Diagnosetest zur Bestimmung des Mutationsstatus (gBRCAmut und non-gBRCAmut) eingeführt. Gemäß Studienbericht wurden Gewebeproben von bereits randomisierten Frauen, deren Bestimmung des Mutationsstatus vor Amendment 3 erfolgte, mittels integriertem BRAC-Analysis®-Test überprüft. Mit Amendment 4 (4. Dezember 2014) wurde der myChoice® HRD-Test eingeführt, der Frauen ohne gBRCAmut identifiziert, die lt. Hypothese des pU möglicherweise von einer Therapie mit PARP-Inhibitoren (u. a. Niraparib) profitieren. Hierfür wurden alle Gewebeproben der Patientinnen auf das Vorhandensein einer homologen Rekombinations-Defizienz (HRD [HRDpos oder HRDneg]) getestet. Der pU verweist darauf, dass bislang keine klinischen Daten vorliegen, die die Aussagekraft des myChoice® HRD-Tests beurteilen (nähere Informationen unterhalb der Tabelle).</i> Die Randomisierung erfolgte 2:1 zentral mittels interaktivem webbasiertem Dialogsystem innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Platin-basierten Therapie und wurde innerhalb von 72 Stunden vor der ersten Dosis der Studienmedikation durchgeführt. Sowohl die Patientinnen als auch der Prüfarzt, die Studienkoordinatoren, das Studienteam und die Repräsentanten des Sponsors wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Die Randomisierung 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 vs. ≥ 12 Monate), • bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie (vollständiges vs. partielles Ansprechen) und • Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie (ja vs. nein). Die Studie besteht aus einer Screening-Phase von bis zu 28 Tagen vor der Randomisierung und einer verblindeten Behandlungsphase. In dieser erhielten die Patientinnen durchgehend von Tag 1 des Zyklus 1 an täglich 300 mg Niraparib oder Placebo oral in direkt aufeinanderfolgenden, jeweils 28-tägigen Zyklen. Die Patientinnen verbleiben in ihrem jeweiligen Behandlungsarm bis Krankheitsprogression, unakzeptable Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung, im Follow-up verloren oder Tod, je nachdem was zuerst eintrat. Die Patientinnen wurden nach Behandlungsende alle 3 Monate nachbeobachtet. Zusätzlich werden im Studienbericht zwei Substudien adressiert, die an ausgewählten Standorten in den USA durchgeführt wurden, um die Wirkung von Niraparib auf das pulsfrequenzkorrigierte QT-Intervall (QTc, laut Studienbericht mit ca. 12 Patientinnen) und den Einfluss der Ernährung (Food-Effect-Substudie, laut Studienbericht mit ca.

Charakteristikum	Beschreibung
	20 Patientinnen) auf die Pharmakokinetik von Niraparib zu untersuchen. Der pU verweist im Studienbericht darauf, dass die Ergebnisse dieser Teilstudien in separaten Berichten enthalten sind. Beide Substudien wurden im Open-label-Design durchgeführt und hatten weiter gefasste Einschlusskriterien als NOVA. Es ist unklar, zu welchem Zeitpunkt diese Substudien durchgeführt wurden. In der QTc-Substudie waren Patientinnen der Studie NOVA enthalten. Inwieweit die Verblindung für diese Patientinnen aufrechterhalten werden konnte, wird aus den eingereichten Unterlagen des pU nicht ersichtlich. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die zwei Substudien nicht betrachtet.
Population	<u>Wesentliche Einschlusskriterien</u> • Frauen ≥ 18 Jahre • Einverständnis der Patientinnen, einen Test zur Ermittlung des gBRCA-Status durchzuführen • Histologisch diagnostiziertes Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom • High-grade (oder Grad 3) seröse oder high-grade vorwiegend seröse Histologie oder eine bekannte gBRCA-Mutation • Mindestens zwei vorher abgeschlossene Platin-basierte Therapien (z. B. Carboplatin, Oxaliplatin oder Cisplatin): i. Für die vorletzte Platin-basierte Therapie vor Studieneinschluss muss gelten: – Die Patientin muss eine Platin-sensible Erkrankung nach dieser Therapie aufweisen, d. h. sie sprach auf die Therapie an (vollständig oder partiell) und hatte eine Krankheitsprogression > 6 Monate nach der letzten Dosis der Platin-basierten Therapie (6 bis 12 Monate oder > 12 Monate). ii. Für die letzte Platin-basierte Therapie vor Studieneinschluss muss gelten: – Die Patientin muss mindestens 4 Zyklen der Platin-basierten Therapie erhalten haben. – Die Patientin muss auf die Therapie angesprochen haben (vollständig oder partiell). – Nach der letzten Behandlung muss die Patientin entweder ein CA-125 im normalen Bereich oder eine CA-125-Senkung über 90 % während der letzten Platin-basierten Therapie aufgewiesen haben, welche über mind. 7 Tage stabil war (d. h. keine Zunahme > 15 %). – Nach der letzten Behandlung durfte die Patientin keine messbare Läsion > 2 cm zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses haben. iii. Die Randomisierung muss innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Dosis der Platin-basierten Therapie erfolgen. • Einverständnis während der Studie und einmal 8 Wochen nach Therapieabbruch PRO-Instrumente auszufüllen • Vorhandensein einer formalinfixierten, in Paraffin eingebetteten Tumorprobe des primären Tumors oder des Rezidivs • ECOG-PS von 0 oder 1 • Adäquate Organfunktion: - o Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1.500/\mu\text{l}$ - o Blutblättchen $\geq 100.000/\mu\text{l}$ - o Hämoglobin ≥ 9 g/dl - o Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ obere Normgrenze (ONG) oder berechnete Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/Minute, unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Gleichung - o Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ ONG oder direktes Bilirubin $\leq 1 \times$ ONG - o Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times$ ONG, außer bei vorhandenen Lebermetastasen, dann gilt $\leq 5 \times$ ONG <u>Wesentliche Ausschlusskriterien</u> • Aszitesdrainage während der letzten 2 Zyklen der letzten Chemotherapie • Palliative Radiotherapie, die innerhalb einer Woche > 20 % des Knochenmarks umfasst

Charakteris- tikum	Beschreibung												
	• Andauernder Toxizitätsgrad > 2 der vorhergehenden Krebsbehandlung • Symptomatisch unkontrollierte Hirn- oder Leptomeningealmetastasen • Große chirurgische Eingriffe innerhalb von 3 Wochen nach Studieneinschluss oder die Patientin hat sich von einer großen Operation noch nicht erholt • Diagnose, Feststellung oder Behandlung eines anderen invasiven Karzinoms außer dem Ovarialkarzinom ≤ 2 Jahre vor Randomisierung (außer einem behandelten Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut) • Patientinnen mit ungünstigem Risikoprofil aufgrund einer schweren, nicht kontrollierten Erkrankung, einer nicht-malignen Systemerkrankung oder eines aktiven, nicht kontrollierten Infekts • Anamnese oder aktueller Befund, Therapie oder abnormale Laborwerte, die die Ergebnisse der Studie verfälschen könnten, Auswirkungen auf die Studienteilnahme der Patientin über die komplette Studiendauer hinweg haben könnten oder aufgrund derer eine Studienteilnahme nicht im Interesse der Patientin wäre • Patientinnen dürfen keine Transfusion (Thrombozyten oder Erythrozyten) innerhalb 4 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation erhalten haben • Immunsupprimierte Patientinnen (Patientinnen mit einer Splenektomie sind erlaubt) • Bekannte aktive Hepatitis-Erkrankung • Vorhergehende Behandlung mit einem bekannten PARP-Inhibitor • Patientinnen mit einer Verlängerung des Baseline-QT-Intervalls > 470 ms • Einnahme von Begleitmedikamenten, die das korrigierte QT-Intervall (QTc) verlängern und während der Studie nicht unterbrochen werden können												
Intervention und Zahl der Patienten	Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, wie viele Patientinnen gescreent wurden. • gBRCAmut-Kohorte: geplanter Einschluss n=180 • non-gBRCAmut-Kohorte: geplanter Einschluss n=310 Insgesamt wurden 533 Patientinnen in die Studie NOVA randomisiert, 203 Patientinnen in die <u>gBRCAmut-Kohorte</u> und 350 Patientinnen in die <u>non-gBRCAmut-Kohorte</u> (siehe Abbildung 1). <table><tr><th colspan="2">gBRCAmut-Kohorte</th><th colspan="2">non-gBRCAmut-Kohorte</th></tr><tr><th>Niraparib</th><th>Placebo</th><th>Niraparib</th><th>Placebo</th></tr><tr><td>N=138</td><td>N=65</td><td>N=234</td><td>N=116</td></tr></table> Zum Datenschnitt am 30. Mai 2016 waren in der gBRCAmut-Kohorte noch 51 Patientinnen und in der non-gBRCAmut-Kohorte 58 Patientinnen unter Behandlung (siehe Abbildung 1).	gBRCAmut-Kohorte		non-gBRCAmut-Kohorte		Niraparib	Placebo	Niraparib	Placebo	N=138	N=65	N=234	N=116
gBRCAmut-Kohorte		non-gBRCAmut-Kohorte											
Niraparib	Placebo	Niraparib	Placebo										
N=138	N=65	N=234	N=116										
Ort und Zeitraum der Durchführung	<u>Studiendauer</u> • Einschluss erster Patient: 26. August 2013 • Einschluss letzter Patient: nicht berichtet • Datenschnitt für die Nutzenbewertung: 30. Mai 2016¹⁾ • Datenbanksperre: 20. Juni 2016 Die Behandlung erfolgt so lange, bis eines der folgenden Ereignisse eintritt: Krankheitsprogression, Unverträglichkeit, Rückzug der Einverständniserklärung, im Follow-up verloren oder Tod. Die Studie läuft noch. Das geplante Studienende ist nicht berichtet. <u>Ort der Durchführung</u> Die Studie wurde in 128 Zentren in 15 Ländern initiiert: Vereinigte Staaten von Amerika, Deutschland, Vereinigtes Königreich, Kanada, Israel, Italien, Frankreich, Spanien, Belgien, Polen, Dänemark, Österreich, Ungarn, Schweden, Norwegen. Durchgeführt wurde die Studie in 107 von 128 Zentren. ¹⁾ Progressionsfreies Überleben (PFS1) erreicht (nähere Informationen siehe Kapitel 0).												

Charakteristikum	Beschreibung								
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<u>Primärer Endpunkt</u> • Progressionsfreies Überleben (PFS1) <u>Sekundäre Endpunkte</u> • Übereinstimmung einer begleitenden BRCA-Analyse im Vergleich zum zentralisierten Test, sofern erforderlich¹⁾ • Übereinstimmung einer begleitenden HRD-Analyse im Vergleich zum zentralisierten Test, sofern erforderlich¹⁾ • 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) und EQ-5D-VAS • Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index (FOSI) • Neuropathie-Fragebogen • Sicherheit und Verträglichkeit • Unerwünschte Ereignisse (UE) <u>Explorative Endpunkte (Im Studienbericht berichtet, aber nicht im Protokoll adressiert)</u> • Objektive Ansprechrate (ORR) für die nächste Anti-Krebstherapie nach der Studienbehandlung • Dauer der ORR für die nächste Anti-Krebstherapie nach der Studienbehandlung • Konversionsrate von partiellem zu komplettem Ansprechen ¹⁾ Gemäß Amendement 4 (4. Dezember 2014) wurden diese zwei sekundären Endpunkte eingeführt, jedoch nicht im Studienbericht ausgewertet, da alle Tests zentral auf Keimbahn-BRCA unter Verwendung des integrierten BRACAnalysis®-Tests von Myriad durchgeführt wurden und nur ein einzelner Test, der von Myriad (myChoice® HRD) entwickelt und zentral durchgeführt wurde, zur Beurteilung des HRD-Tumorstatus verwendet wurde.								
Subgruppenanalysen	<u>Subgruppenanalysen für PFS gemäß finalem Studienprotokoll (Amendement 6 vom 9. März 2016, 3 Monate vor Datenschnitt)</u> • Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) • Ethnie (weiß vs. nicht-weiß) • Geographische Region <table border="1"> <thead> <tr> <th>Region</th><th>Länder</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>USA und Kanada</td><td>Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika</td></tr> <tr> <td>Westeuropa, Australasien und Israel</td><td>Österreich, Belgien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Norwegen, Spanien, Schweden, England</td></tr> <tr> <td>Osteuropa, Lateinamerika und Asien</td><td>Griechenland, Polen</td></tr> </tbody> </table> • Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis < 12 vs. ≥ 12 Monate) • Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie (ja vs. nein) • Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie (komplett vs. partiell) • Platin-basierte begleitende Chemotherapie während der letzten und vorletzten Therapie (ja vs. nein) • Anzahl der letzten Platin-basierten Therapien (2 vs. > 2) Im finalen SAP (Version 3.0 vom 17. Juni 2016) werden die genannten Subgruppenanalysen zudem für OS aufgeführt.	Region	Länder	USA und Kanada	Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika	Westeuropa, Australasien und Israel	Österreich, Belgien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Norwegen, Spanien, Schweden, England	Osteuropa, Lateinamerika und Asien	Griechenland, Polen
Region	Länder								
USA und Kanada	Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika								
Westeuropa, Australasien und Israel	Österreich, Belgien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Norwegen, Spanien, Schweden, England								
Osteuropa, Lateinamerika und Asien	Griechenland, Polen								

Charakteris- tikum	Beschreibung
	Als weitere Subgruppe für PFS und OS ist darüber hinaus definiert: • Dauer der vorletzten Platin-basierten Therapie (< 6, ≥ 6 bis < 12, ≥ 12 Monate) <u>Subgruppenanalysen für Sicherheit gemäß finalem SAP:</u> • Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) • Ethnie (weiß vs. nicht-weiß) • Krebs-Subtyp (seröses epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritoneal-karzinom) • Dauer der vorletzten Platin-basierten Therapie (< 6, ≥ 6 bis < 12, ≥ 12 Monate) <u>Post hoc betrachtete Subgruppen für EQ-5D-VAS und FOSI entsprechen den Subgruppenanalysen für PFS.</u>

Bei der Studie NOVA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte zentral mittels interaktivem webbasierten Dialogsystem. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit von Niraparib in zwei unabhängigen Patientenpopulationen: Die erste Kohorte umfasste Patientinnen mit einer gesicherten Keimbahn-BRCA-Mutation (gBRCAmut), die zweite Kohorte Patientinnen ohne Keimbahn-BRCA Mutation (non-gBRCAmut). Das Flowchart der Studie NOVA ist in Abbildung 1 dargestellt.

Der Einschluss der ersten Patientin in die Studie erfolgte am 26. August 2013, der Einschluss der letzten Patientin ist nicht berichtet. Die Studie wurde in 128 Zentren in 15 Ländern initiiert, letztendlich durchgeführt wurde die Studie in 107 Zentren. Die für die Nutzenbewertung vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 30. Mai 2016. Die Studie läuft noch; das geplante Studienende ist ebenfalls nicht berichtet.

Die Behandlung erfolgt so lange, bis eines der folgenden Ereignisse eintritt: Krankheitsprogression, Unverträglichkeit, Rückzug der Einverständniserklärung, im Follow-up verloren oder Tod. Die Patientinnen werden nach Behandlungsende alle 3 Monate nachbeobachtet.

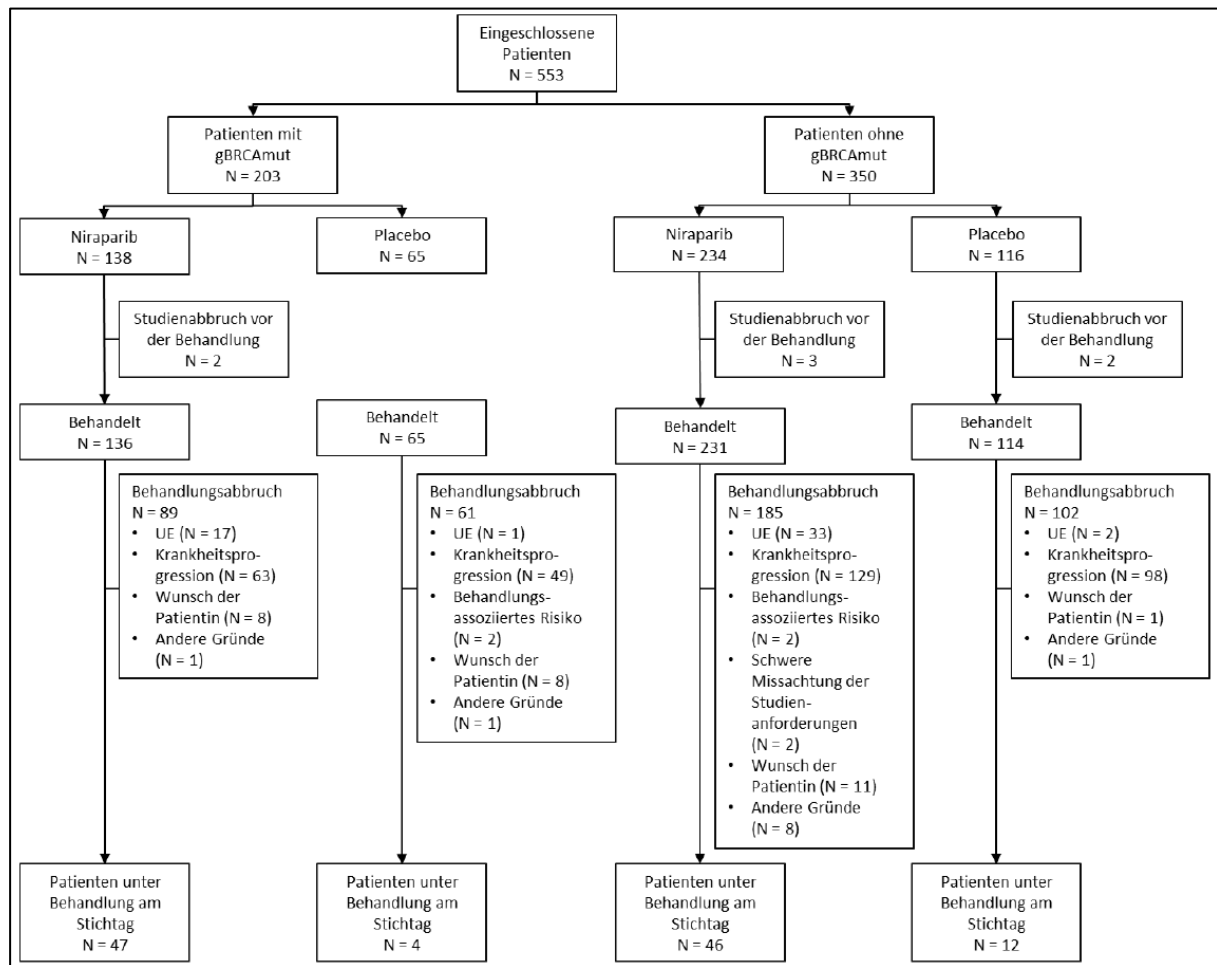


Abbildung 1: Flowchart der Studie NOVA [13]

Studien- und Zulassungspopulation

Ein zentrales Einschlusskriterium war das Vorliegen eines histologisch diagnostizierten Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinom, welches eine high-grade (oder Grad 3) seröse oder high-grade vorwiegend seröse Histologie oder eine bekannte gBRCA-Mutation aufwies. Gemäß Fachinformation [12] wird Niraparib 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, angewendet. Durch die Möglichkeit, auch ohne seröse Tumohistologie an der Studie NOVA teilzunehmen, sofern die Patientinnen eine bekannte gBRCA-Mutation nachweisen konnten, entspricht ein Teil der Studienpopulation nicht der Zulassungspopulation. Der Anteil der Frauen mit nicht-seröser Histologie beläuft sich auf 10,7 % (n=21) in der gBRCAmut-Kohorte und 2,7 % (n=9) in der non-gBRCAmut-Kohorte. Daraus resultierende Konsequenzen für die Nutzenbewertung sind nicht einschätzbar.

BRCA- und HRD-Test

Der Einschluss der Patientinnen erfolgte gemäß Originalprotokoll (21. März 2013) vor der Randomisierung mittels Bluttest zentralisiert in einem Referenzlabor, um auf das Vorhandensein einer gBRCA-Mutation zu testen. Die Patientinnen wurden entsprechend des Testergebnisses in die Kohorten gBRCAmut bzw. non-gBRCAmut in die Studie rekrutiert. Mit Amendment 3 (9. April 2014) wurde der integrierte BRAC-Analysis®-Test als Diagnosetest zur Bestimmung des Mutationsstatus eingeführt. Gemäß Studienbericht wurden Gewebeproben von bereits randomisierten Frauen, deren Bestimmung des Mutationsstatus vor Amendment 3 erfolgte, mittels integriertem BRAC-Analysis®-Test rückwirkend überprüft. Inwiefern der Bluttest vor Amendment 3 mit dem integrierten BRAC-Analysis®-Test hinsichtlich Anwendung und Testgüte vergleichbar ist, ist vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) nicht adressiert. Zudem ist der Umgang mit diskordanten Testergebnissen in den vom pU eingereichten Unterlagen nicht dargestellt. Wie viele Frauen bis zu Amendment 3 bereits in die Studie rekrutiert waren, ist zudem nicht ersichtlich.

Mit Amendment 4 (4. Dezember 2014) wurde darüber hinaus der myChoice®-HRD-Test eingeführt, mit dem Ziel auch Frauen ohne gBRCAmut zu identifizieren, die laut Annahme des pU möglicherweise stärker auf eine Therapie mit PARP-Inhibitoren (wie Niraparib) ansprechen. Hierfür wurden alle Tumorgewebeproben von Patientinnen in beiden Kohorten auch rückwirkend auf das Vorhandensein einer homologen Rekombinations-Defizienz (HRD [HRDpos oder HRDneg]) getestet. Laut Studienbericht liegen bisher keine klinischen Daten vor, die eine Beurteilung der Testgüte des myChoice®-HRD-Tests zulassen.

Die Entscheidung für die Einführung des myChoice®-HRD-Tests basierte laut pU auf Erfahrungen aus ähnlichen Studien mit Niraparib und Olaparib, allerdings zitiert der pU an dieser Stelle ausschließlich Phase-I- und Phase-II-Studien zu Olaparib [4,5,7]. Der pU führt darüber hinaus eine Veröffentlichung des Cancer Genome Atlas an, nach der ca. 50 % aller high-grade serösen Ovarialkarzinome HRDpos sein können. Zusätzlich konnten neben BRCA 1 und 2 weitere Genomveränderungen identifiziert werden, die eine HRD zur Folge haben und Zellen damit anfällig für PARP-Inhibitoren machen könnten [2].

Es ist unklar, wie viele Patientinnen sich zu diesem Zeitpunkt der Einführung des myChoice® HRD-Tests bereits in der Studie befanden (Einschluss erste Patientin: 26. August 2013). So war für 54 Patientinnen der HRD-Status laut Studienbericht nicht verfügbar, da der Test nicht schlüssig war (n=26), die Proben unzureichend waren (n=14) oder fehlten (n=14). Nähere Informationen hierfür fehlen.

Mit der Einführung des myChoice®-HRD-Tests in Amendment 4 wurde zudem die statistische Analyse innerhalb der non-gBRCAmut-Kohorte geändert: Der primäre Endpunkt wurde hierarchisch zunächst in einer Untergruppe der HRDpos-Patientinnen und nur bei signifikantem Ergebnis für die gesamte non-gBRCAmut-Kohorte ausgewertet (siehe Kapitel 2.5.4).

Protokolländerungen

Insgesamt wurden sechs Änderungen am Studienprotokoll (Original vom 21. März 2013) der Studie NOVA vorgenommen, wobei die Änderungen des ersten Amendments am 3. Mai 2013 noch vor Einschluss der ersten Patientin am 26. August 2013 erfolgten. Das zweite Amendment wurde nicht veröffentlicht, die darin vorgenommene Änderungen traten erst mit Amendment 3 (9. April 2014) in Kraft. Der Datenschnitt für diese Nutzenbewertung erfolgte am 30. Mai 2016. Die wichtigsten Änderungen sind in der folgenden Tabelle, differenziert nach Amendment, dargestellt.

Tabelle 2: Relevante Änderungen des Studienprotokolls

Amendement	Eckpunkte der Änderungen
Amendement 3 – 9. April 2014	Der BRACAnalysis®-Test wurde als Diagnosetest zur Bestimmung des Mutationsstatus bestimmt. Eine Tabelle zur Einteilung in die jeweilige gBRCA-Kohorte auf Basis der Testergebnisse wurde ergänzt. In der Beschreibung der Studienpopulation wurden neben Patientinnen mit high-grade seröser Tumorhistologie Patientinnen mit überwiegend seröser Histologie hinzugefügt. Änderung der Ausschlusskriterien: • Immungeschwächte Patientinnen mit Splenektomie dürfen an der Studie teilnehmen. • Vorherige Therapie mit PARP-Inhibitor als Ausschlusskriterium ergänzt. Klärung des Verfahrens zu Änderung und Abbruch der Behandlung im Hinblick auf die Behandlung hämatologischer Toxizitäten.
Amendement 4 – 4. Dezember 2014	Ein zentralisierter Test auf HRD-Status für alle Gewebeproben wurde eingeführt. Daraufhin wurde spezifiziert, dass mittels hierarchischem Testen zunächst das PFS bei HRDpos-Patientinnen analysiert wird, gefolgt von der gesamten non-gBRCAmut-Kohorte (nähere Informationen siehe Kapitel 0). Anpassung der Fallzahlplanung bedingt durch hierarchische Analyse von 180 Patientinnen pro Kohorte auf 180 Patientinnen in der gBRCAmut- und bis zu 310 Frauen in der non-gBRCAmut-Kohorte. Der Endpunkt „Übereinstimmung einer begleitenden HRD-Analyse im Vergleich zum zentralisierten Test, sofern erforderlich“ wurde ergänzt. Streichung der geplanten finalen OS-Analyse, wenn ca. 60 % verstorben sind. Ausschlusskriterium „Transfusion innerhalb von 4 Wochen vor erster Dosis des Studienmedikaments“ hinzugefügt. Änderung in der Erhebung von UE/SUE: • Alle UE und SUE werden ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Behandlungsabbruch erhoben. • Neue SUE (einschließlich Tod) werden für weitere 30 Tage erhoben.
Amendement 5 – 11. September 2015	Hinweise zur Überwachung von Patientinnen auf neue MDS-/AML-Ereignisse und zur Nachbeobachtung von Patientinnen mit Verdacht auf MDS/AML wurden hinzugefügt. Informationen zu weiterführender Diagnostik, Dosisanpassung und Studienabbruch sowie Erhebung nachfolgender Krebstherapien einschließlich Informationen zu neuen Malignomen in Protokoll aufgenommen. Erweiterung des Ausschlusskriteriums „Einnahme von Begleitmedikamenten, die das korrigierte QT-Intervall (QTc) verlängern“ um Patientinnen, die die Einnahme solcher Medikamente auch nicht während der Studie unterbrechen können.
Amendement 6 – 9. März 2016	Änderung des Vorgehens der hierarchischen Analyse. Sekundäre Endpunkte „Zeit bis zur ersten Folgebehandlung (TFST)“ und „Zeit bis zur zweiten Folgebehandlung (TSST)“ wurden aufgenommen. Bestimmung des patientenindividuellen Risikos für Niraparib-bezogene MDS/AML mit Therapieabbruch bei Patientinnen unter Risiko. Streichung der geplanten Interimsanalyse bei Auftreten von 85 PFS-Ereignissen.

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie NOVA

Intervention	Kontrolle
Einmal täglich 300 mg Niraparib (3x 100mg oral) in aufeinanderfolgenden 28-tägigen Zyklen. Es handelt sich hierbei um eine kontinuierliche Anwendung bis Krankheitsprogress.	Einmal täglich 3 Kapseln Placebo in aufeinanderfolgenden 28-tägigen Zyklen.
<u>Dosismodifikationen</u> Dosisanpassungen sind zu jedem Zeitpunkt für jeden Grad an Toxizität vorgesehen, der von Patientinnen als nicht tolerierbar erachtet wird. Nicht mehr als 2 Dosisreduktionen werden pro Patientin zugelassen.	
<u>Regeln zum Abbruch und/oder Aussetzen der Studienmedikation</u> Das Aussetzen der Studienmedikation (nicht länger als 28 Tage) ist zu jedem Zeitpunkt für jeden Grad an Toxizität vorgesehen, der von Patientinnen als nicht tolerierbar erachtet wird. Die Behandlung musste für jedes nicht-hämatologische UE (Grad 3 oder 4) unterbrochen werden, wenn der Prüfarzt das Ereignis als mit der Verabreichung der Studienmedikation in Zusammenhang stehend betrachtete. Wurde die Toxizität innerhalb von 28 Tagen auf den Baselinewert bzw. $\leq$ Grad 1 reduziert, durfte die Patientin die Behandlung mit der Studienmedikation mit zunächst 200 mg täglich (nach der zweiten Dosisreduktion mit 100 mg täglich) wieder aufnehmen. Trat dann wieder ein ähnliches Ereignis auf oder war vom Grad an Toxizität schlechter, so wurde die Behandlung erneut unterbrochen und es erfolgte eine weitere Dosisreduktion (100 mg) ; mehr als 2 Dosisreduktionen waren allerdings nicht erlaubt. Hielt die Toxizität über 28 Tage an und/oder die Patientin hatte bereits zwei Dosisreduktionen durchlaufen, musste die Einnahme der Studienmedikation dauerhaft abgebrochen werden. Bei allen hämatologischen UE war das Aussetzen der Studienmedikation bis zur Normalisierung der Werte erforderlich. Die Studienmedikation konnte anschließend mit reduzierter Dosis fortgeführt werden. Wenn eine Patientin während der Behandlung einer größeren Operation unterzogen wurde, war eine Unterbrechung der Medikamenteneinnahme bis zu 28 Tage erlaubt.	
<u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u> • Andere Krebstherapien. • Palliative Strahlentherapie, die > 20 % des Knochenmarks innerhalb von 1 Woche nach Studienbeginn umfasst. • Prophylaktische Zytokin-Verabreichung im ersten Studienzyklus. • Impfungen.	
<u>Erlaubte Begleitmedikation</u> • Stabile Dosis von Kortikosteroiden, sofern diese mindestens 4 Wochen vor Einschreiben in die Studie initiiert wurden. • Palliative Strahlentherapie für bereits bekannte kleine Bereiche mit schmerzhaften Metastasen, die nicht mit lokalen oder systemischen Analgetika behandelt werden konnten, vorausgesetzt, es gibt keine Anzeichen für ein Fortschreiten der Erkrankung.	

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In Tabelle 4 sind die vom pU als patientenrelevant angesehenen Endpunkte der Studie NOVA den bewertungsrelevanten Endpunkten gegenübergestellt.

Tabelle 4: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Gesamtüberleben	Mortalität	•	•
Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1) ¹⁾	Morbidität	•	○
Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)		•	-
Zeit bis zur ersten Folgetherapie		•	-
Chemotherapie-freies Intervall		•	-
EQ-5D-VAS		•	•
Neuropathie-Fragebogen ²⁾		x	•
FOSI ³⁾	Lebensqualität	•	-
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Sicherheit	•	•
Schwerwiegende UE		•	•
Therapieabbrüche aufgrund von UE		•	•
UE von besonderem Interesse		•	•

- Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.
 - Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft aber ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.
 - Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft.
 - x Entgegen der Einschätzung des pU wird der Endpunkt als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.
- ¹⁾ Nicht als bewertungsrelevant eingestuft. Da es sich beim PFS um den primären Endpunkt der Studie NOVA handelt, werden die Ergebnisse nachfolgend ergänzend dargestellt.
- ²⁾ Sekundärer Endpunkt der Studie NOVA. Entgegen der Einschätzung des pU wird der Fragebogen, welche Chemotherapie-induzierte Neuropathie adressiert und damit Symptome der Patientin adressiert, als bewertungsrelevant eingestuft.
- ³⁾ Sekundärer Endpunkt der Studie NOVA. Der FOSI (FACT Ovarian Symptom Index, 8 Items) basiert auf einer Teilmenge des Fragebogens FACT-O (Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian) und adressiert krankheits- und/oder therapiebezogenen Symptome. Für den FOSI wurden die Item-Werte aggregiert; eine Auswertung der Einzelitems liegt nicht vor (nähere Informationen siehe unten).

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; FOSI: FACT-Ovarian Symptom Index; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Progressionsfreies Überleben 2

Das Progressionsfreie Überleben 2 (PFS2) ist die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression und war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression nach der nächsten Anti-Krebstherapie, nach der Studienbehandlung oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Falls keine Krankheitsprogression festgestellt werden konnte, wurde das Startdatum der Zweitlinien-Folgetherapie (die Zweitlinienbehandlung 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 ersten Folgetherapie zensiert. Falls dieses Datum ebenfalls

unbekannt war, wurde PFS2 zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Es werden fast ausschließlich morphologische bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes bzw. -wachstums berücksichtigt. Die von der Patientin wahrnehmbare Symptomatik bleibt dabei jedoch unbeachtet. Es lassen sich keine direkten Auswirkungen auf die Patientin ableiten. Um anhand der PFS-Ergebnisse konkrete Aussagen zum Fortschreiten der Erkrankung zu treffen, muss die Validität des PFS als Surrogatparameter für entsprechende Endpunkte gegeben sein. Der Endpunkt PFS wird abschließend als nicht patientenrelevant eingestuft. Da es sich bei PFS2 um den sekundären Endpunkt der pivotalen Studie NOVA handelt, werden die Ergebnisse nachfolgend als nicht patienten- und bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie und Chemotherapie-freies Intervall

Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierungsdatum und der ersten nachfolgenden Anti-Krebstherapie oder Tod. Patientinnen, die keine nachfolgende Anti-Krebstherapie erhielten, wurden zu ihrem letzten Kontaktdatum zensiert. Das Chemotherapie-freie Intervall (CFI) wurde definiert als die Zeit zwischen dem Ende der letzten Platin-basierten Therapie und dem Beginn der nächsten Anti-Krebstherapie (ausgenommen Erhaltungstherapie). Das CFI für Patientinnen, die keine nachfolgende Anti-Krebstherapie (ausgenommen Erhaltungstherapie) erhielten, wurde auf den Zeitpunkt der letzten Behandlung der Studie zensiert. Die Patientenrelevanz der Endpunkte TFST und CFI können nicht abschließend eingeschätzt werden. Es liegen keine Informationen zur Operationalisierung vor. Dies betrifft insbesondere die Gründe für eine erneute Therapiebedürftigkeit und die Umstände wie Allgemeinzustand, Patientinnenwunsch oder Arztentscheidung, die zu einem Therapiebeginn führten. Zum anderen betrifft dies auch den Zeitpunkt, wann die Folgetherapie begonnen werden sollte. Zudem ist fraglich, inwieweit ein hinauszögern einer Folgetherapie in dem vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant einzustufen ist. Diese Endpunkte werden daher nicht in die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib eingeschlossen.

FACT-Ovarian Symptom Index

Der FACT-Ovarian Symptom Index (FOSI; 8 Items) basiert auf einer Teilmenge des Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian (FACT-O; 39 Items) und adressiert krankheits- und/oder therapiebezogene Symptome. Beim FOSI wird jedes Items 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. Es liegt keine Studie zur Bestimmung der psychometrischen Güte vor. Bei der vom pU eingereichten Literatur handelt es sich ausschließlich um einen Abstract zur Validierung des FOSI, aus dem nicht genügend Informationen zur Einschätzung dieser Validierung gewonnen werden können [1]. Darüber hinaus kann abschließend nicht beurteilt werden, wie die Auswahl der Items erfolgte und ob der FOSI tatsächlich alle für die Erkrankung relevanten Symptome erfasst, was von einer krankheitsspezifischen Symptomskala zu erwarten ist. Die Skala erfasst weder die Häufigkeit noch deren patientinnenspezifische Bedeutung. In der Skala befindet sich ein Item (GE6, „I worry that my condition will get worse“), welches nicht ein wahrgenommenes körperliches Symptom, sondern ein psychisches Befinden erfasst. Zudem wurden für den FOSI ausschließlich aggregierte Ergebnisse in Form des Gesamtscores vorgelegt; eine Auswertung der Einzelitems liegt nicht vor. Da der Gesamtscore aufgrund der dargelegten Einschränkungen jedoch nicht interpretierbar ist, wird dieser nicht in die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib eingeschlossen.

2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Bei der Studie NOVA handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie, in der die Patientinnen zufällig und zentral randomisiert und im Verhältnis von 2:1 den Behandlungsarmen zugeordnet wurden. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt über ein interaktives webbasiertes Dialogsystem. Studienteilnehmer und Studienpersonal waren während der Studienphase verblindet. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte. Insgesamt wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingeschätzt (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Verzerrungspotential der Studie NOVA

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
NOVA	Ja	Ja	Ja ¹⁾	Ja	Nein	Nein	Niedrig

¹⁾ Es ist unklar, inwieweit die Verblindung für die Patientinnen in der Studie NOVA durch die QTc-Substudie aufrechterhalten werden konnte. Dies wird aus den eingereichten Unterlagen des pU nicht ersichtlich. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird diese Substudie nicht betrachtet.

Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte für Studie NOVA wird in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie NOVA

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtüberleben	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Progressionsfreies Überleben (PFS1)	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
EQ-5D-VAS ¹⁾	Ja	Nein	Ja	Nein	Hoch
Neuropathie-Fragebogen ¹⁾	Ja	Nein	Ja	Nein	Hoch
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Ja	Ja	Nein	Ja ²⁾	Hoch
Schwerwiegende UE	Ja	Ja	Nein	Ja ²⁾	Hoch
Therapieabbrüche aufgrund von UE	Ja	Ja	Nein	Ja ²⁾	Hoch
UE von besonderem Interesse	Ja	Ja	Nein	Ja ²⁾	Hoch

¹⁾ Das Verzerrungspotential der EQ-5D-VAS und des Neuropathie-Fragebogens werden als hoch eingestuft. Die Rücklaufquoten werden in Relation zu den unter Behandlung stehenden Patientenpopulationen gesetzt und nicht wie a priori geplant in Rela-

tion zur ITT-Population. Es bleibt u. a. unklar, aus welchen Gründen die Patientinnen zum jeweiligen Zyklus ausgeschieden sind. Weiterhin wurde a priori festgelegt, dass für alle Patientinnen, die die Therapie abgebrochen haben, eine Follow-up-Studienvsiste (nach 8 Wochen) stattfinden sollte. Tatsächlich erfolgte dies ausschließlich bei Patientinnen mit Tumorprogress.
²⁾ Es liegen unterschiedliche Behandlungszeiten in den beiden Gruppen vor. Adäquate expositionsadjustierte Analysen (wie z. B. Time-to-Event-Analysen) wurden vom pU nicht vorgelegt. Ein direkter Vergleich der UE anhand von unadjustierten Raten bzw. Effektschätzern ist kritisch zu sehen. Das Verzerrungspotential der Sicherheitsendpunkte wird demnach als hoch angesehen.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; ITT: Intention-to-Treat; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der statistische Analyseplan (SAP) und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 7 bis 9.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben
Operationalisierung	Das Gesamtüberleben (OS) war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie und war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache. <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Die Erhebung des Endpunktes schloss den gesamten Studien-zeitraum ein. Darüber hinaus wird das Gesamtüberleben gemäß Studienprotokoll nach Abbruch der Behandlung für alle Patientinnen alle 3 Monate (90 ± 7 Tage) erfasst. Im Rahmen dieser Bewertung werden auch Informationen zu neuen Malignitäten erfasst. <u>Zensierungen:</u> Das OS von Patientinnen, die erwiesenermaßen noch lebten, wurde zum letzten bekannten Follow-up-Datum zensiert. <u>Analyse:</u> Die Patientinnen werden nach der PFS-Analyse zu OS weiter beobachtet. Aufgrund der zu kurzen Beobachtungszeit wird die finale OS-Analyse nach Analyse des primären Endpunktes (PFS1) und nachdem alle Patientendaten übermittelt und bereinigt wurden durchgeführt. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis der ITT-Population für den Datenschnitt vom 30. Mai 2016.
Bewertung	Operationalisierung: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Die finale OS-Analyse wurde mit Amendement 4 (4. Dezember 2014) gestrichen. Zuvor war eine finale OS-Analyse geplant, wenn etwa 60 % Todesfälle aufgetreten sind. Der pU adressiert im Studienbericht, dass die finale Analyse zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Datenbank durchgeführt wird. In Modul 4 des Herstellerdossiers heißt es weiter: „Die neu zu erwartenden Daten zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ werden im Rahmen der dafür vorgesehenen Möglichkeiten eingereicht“. Somit liegt zum vorliegenden Datenschnitt keine finale OS-Analyse vor. Ferner ist aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich, wann die finale OS-Analyse erfolgen soll. Validität und Patientenrelevanz: Der Endpunkt ist valide, wird als patientenrelevant eingestuft und für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Niraparib herangezogen.

Mortalität	
	Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u> , der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	Progressionsfreies Überleben (PFS1)
Operationalisierung	Progressionsfreies Überleben (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. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population und wurde supportiv für die PP-Population wiederholt. 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. <u>Feststellung einer Krankheitsprogression:</u> Das Fortschreiten der Erkrankung wurde in allen Fällen in einer verblindeten Überprüfung aller klinischen Untersuchungsergebnisse durch eine zentrale Begutachtungsstelle festgestellt. Neben der radiologischen Bewertung nach RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Version 1.1, wurden mit Amendement 1 klinische Kriterien hinzugefügt, definiert als ein erhöhter CA-125-Spiegel gemäß den Kriterien der GCIG (Gynecologic Cancer Intergroup) sowie als klinische Anzeichen einer Progression der Eierstockkrebskrankung. Somit wurde das Fortschreiten der Erkrankung bestimmt, wenn mindestens eines der folgenden 3 Kriterien erfüllt war: • Feststellung durch eine radiologische Tumorbewertung durch Computer- oder Magnetresonanztomographie entsprechend RECIST (Version 1.1). • Feststellung aufgrund diagnostischer Testverfahren (wie histologischer/zytologischer Untersuchungen, Ultraschalluntersuchungen, Endoskopie und Positronen-Emissions-Tomographie) möglich, wenn diese neue Läsionen oder ein Wachstum bekannter Läsionen zeigten <u>und</u> gleichzeitig ein durch den CA-125-Marker nach den Kriterien der GCIG festgestellter Krankheitsfortschritt vorlag. • Vorhandensein von eindeutigen klinischen Zeichen und Symptomen eines Fortschreitens der Erkrankung unabhängig von nicht-malignen oder iatrogenen Ursachen. Dies waren behandlungsresistente Tumorschmerzen, tumorbedingter Darmverschluss oder eine zunehmende Beeinträchtigung der Darmfunktion oder die symptomatische Verschlechterung eines Aszites oder Pleuraergusses <u>und</u> gleichzeitiges Vorliegen ein durch den CA-125 Marker nach den Kriterien der GCIG festgestellter Krankheitsfortschritt. <i>Hinweis: Eine alleinige CA-125 Progression wurde nicht als Krankheitsprogression gewertet. Dafür musste mindestens eins der oben genannten Kriterien erfüllt sein.</i> 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 der CA-125-Spiegel $\pm$ 2 Wochen vor bzw. nach der ersten Krankheitsprogressionsbeurteilung (d. h. gemäß diagnostischem Test oder klinischen Parametern) beurteilt und durch eine zweite Bestimmung $\geq$ 7 Tage später bestätigt. Falls die Beurteilung der CA-125-Spiegel mehr als 2 Wochen nach der ersten Krankheitsprogressionsbeurteilung stattfand, wurde der Zeitpunkt der Krankheitsprogression auf den Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogressionsbeurteilung festgelegt.

Morbidity	
	<u>Erhebungszeitpunkte:</u> Die Beurteilung von RECIST mittels Computer- oder Magnetresonanztomographie von Abdomen/Becken und klinisch indizierten Bereichen erfolgte zu Beginn der Studie, dann jeweils nach 2 Zyklen (d. h. 8 Wochen mit einem Zeitfenster von ± 7 Tagen ab dem Tag der Visite) bis zu Zyklus 14 (56 Wochen) und dann nach jeweils 3 Zyklen (12 Wochen mit einem Zeitfenster von ± 7 Tagen) bis zum Abbruch der Studie. Darüber hinaus erfolgte eine Beurteilung von RECIST mittels Computer- oder Magnetresonanztomographie zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs. Die Tumorbeurteilung sollte gemäß diesem Zeitplan erfolgen, unabhängig davon, ob die Studienbehandlung unterbrochen wurde. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis der ITT-Population für den Datenschnitt vom 30. Mai 2016. <u>Zensierungen:</u> Die Zensierung des PFS1 wurde folgendermaßen gehandhabt: 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 Patientinnen, die bekanntermaßen keine neue (nicht gemäß Protokoll vorgesehene) Anti-Krebsbehandlung begonnen haben, progressionsfrei sind und sowohl eine radiologische Baseline- als auch mindestens eine Post-Dosismessung haben: PFS1 wurde zum Datum der letzten radiologischen Messung ohne Krankheitsprogression zensiert. 3. Patientinnen, die vor Krankheitsprogression oder Tod eine neue Anti-Krebsbehandlung 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 Messungen) seit der letzten radiologischen Messung: PFS1 wurde zum Datum der letzten radiologischen Messung ohne Krankheitsprogression zensiert. 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.
Bewertung	Operationalisierung: Der Endpunkt PFS1 ist der primäre Endpunkt der Studie NOVA. Es handelt sich um einen zusammengesetzten Endpunkt (Zeit bis zum Auftreten einer radiologisch bestimmten Krankheitsprogression, klinischer Symptome in Verbindung mit dem Tumormarker CA-125 oder bis zum Tod). Die Operationalisierung und Erhebung ist nachvollziehbar beschrieben. Klinische Kriterien zur Bestimmung von Krankheitsprogression wurden mit Amendement 1 (3. Mai 2013) und somit vor Einschluss der ersten Patientin hinzugefügt. Validität und Patientenrelevanz: Die Bewertung des Endpunktes erfolgte mittels radiologischer Methoden, die ausschl. morphologische Merkmale des Tumors erfassen. Es lassen sich daraus keine direkten Auswirkungen auf die Patientin ableiten. Die von der Patientin wahrnehmbare Symptomatik wurde nur in Verbindung mit dem Tumormarker CA-125 nach den Kriterien der GCIG berücksichtigt. Allerdings ist die Validität des Surrogatparameters CA-125 für patientenrelevante Endpunkte nicht belegt. Der pU legt keine überzeugende Argumentation bzw. entsprechende aussagekräftige Validierungsstudien vor. Um anhand der PFS-Ergebnisse konkrete Aussagen zum Fortschreiten der Erkrankung zu treffen, muss die Validität des PFS als Surrogatparameter für entsprechende Endpunkte gegeben sein. Der pU hat keine Nachweise diesbezüglich vorgelegt. Somit kann eine Patientenrelevanz für die vorliegende Nutzenbewertung nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse zum PFS werden ergänzend dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt handelt.

Morbidität	
Endpunkt	EQ-5D-VAS
Operationalisierung	Der Vergleich des Gesundheitszustands zwischen den Behandlungsarmen war ein sekundärer Endpunkt in der Studie. Anhand einer visuellen Analogskala (VAS) können die Patientinnen ihren Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus) bewerten. <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Während des ersten Jahres der Studienteilnahme fand eine Erhebung dieses Endpunkts alle 8 Wochen statt, danach alle 12 Wochen solange die Patientin die Studienmedikation erhielt. Wenn eine Patientin die Studienbehandlung abbrach, erfolgte die Bewertung des Fragebogens zu diesem Zeitpunkt sowie 8 Wochen (± 2 Wochen) später. Weiter heißt es, dass der Endpunkt darüber hinaus erfasst werden soll. <u>Analyse:</u> Gemäß Modul 4 des Herstellerdossiers wird der Gesundheitszustand basierend auf der EQ-5D-VAS dargestellt (Baseline und Veränderung zu Baseline mittels Mixed Model of Repeated Measures (MMRM)-Analyse), adjustiert für feste (Stratifizierungsfaktoren, Baselinewert, Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufällige Effekte (Individuum). Für die Analyse zum Zeitpunkt Post-Krankheitsprogression wurden nur Patientinnen einbezogen, die eine Progression erlitten hatten. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis der ITT-Population für den Datenschnitt vom 30. Mai 2016. <u>Fehlende Werte:</u> Patientinnen der ITT-Population, die keinen Wert zu Baseline aufwiesen, wurden nicht in die Analyse des EQ-5D-VAS eingeschlossen.
Bewertung	Operationalisierung: Die Operationalisierung ist bedingt nachvollziehbar, da einerseits die Angaben in den Studienunterlagen hinsichtlich der geplanten Analysen und den Ergebnissen zwischen Studienbericht und Herstellerdossier inkonsistent sind und andererseits die Erhebung nach Abbruch der Studienbehandlung gemäß Angaben im SAP nach 8 Wochen (± 2 Wochen) erfolgen soll bzw. eine Erhebung darüber hinaus stattfinden sollte. Unklar ist, was die Nachbeobachtung in diesem Fall genau umfasst und wie diese definiert ist. Hierzu finden sich in den Studienunterlagen keine Angaben. Die EQ-5D-VAS wurde bis zum 14. Zyklus zu jedem zweiten Zyklus erhoben und danach zu jedem dritten Zyklus. Patientinnen, die die Therapie abbrachen, sollten laut finalen SAP 3.0 (vom 17. Juni 2016) nochmals zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs und weiterhin einmalig nach 8 Wochen (± 2 Wochen) befragt werden. Dem entgegen gesetzt wird im PRO-Studienbericht dargestellt, dass eine Follow-up-Studienvisite nach Therapieabbruch <u>ausschließlich bei Frauen mit Tumorprogress</u> stattfinden sollte. Im PRO-Studienbericht sind analog dazu nur Daten zum Follow-Up-Erhebungszeitpunkt für diejenigen Frauen berichtet, bei denen der Studienarzt einen Progress attestierte. Daten aus dem Follow-up für alle Frauen, die die Therapie abgebrochen haben, liegen nicht vor. Die dafür zugrundeliegende Rationale wird vom pU nicht adressiert. Darüber hinaus wird im finalen SAP beschrieben, dass die Analyse der EQ-5D-VAS gemäß einem Mixed-Effects-Wachstumskurvenmodell für feste und zufällige Kovariaten (Individuum, Richtung der Änderung, Baselinewert, Stratifizierungsfaktoren) durchgeführt wurde. Demgegenüber wird im Herstellerdossier beschrieben, dass eine MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline für beide Behandlungsgruppen dargestellt wird und die Analyse adjustiert für feste (Stratifizierungsfaktoren, Baselinewert, Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufällige Effekte (Individuum) durchgeführt wurde. Zum einen unterscheiden sich die festen und zufälligen Effekte in den Modellen; zum anderen unterscheiden sich die Ergebnisse

Morbidität	
	zwischen Herstellerdossier und Studienbericht. Diese Abweichungen werden vom pU nicht adressiert. Validität und Patientenrelevanz: Die EQ-5D-VAS wird als valide angesehen. Mittels verteilungs- und ankerbasierter Untersuchungen in einer Querschnittsstudie mit 534 Patienten mit Krebserkrankungen, davon ca. 50 mit Lymphomen, wurden Spannen an Werten für eine MID von 7 bis 10 bzw. 8 bis 11 Punkten (je nach Anker) identifiziert. Eingeschlossen waren Patienten mit fortgeschrittenem Krebs der Blase, des Gehirns, der Brust (nur weibliche Patienten), Kolon/Rektum, Kopf/Hals, Leber/Pankreas, Niere, Lunge, Lymphom, Eierstock (nur weibliche Patienten) und Prostata (Stadium 3 oder 4) (nur männliche Patienten) [9]. Zur Ermittlung einer intraindividuellen Relevanzschwelle, die zur sinnvollen Interpretation von Ergebnissen von Responderanalysen benötigt wird, wäre eine Analyse mittels longitudinaler Daten besser geeignet als eine Analyse von Querschnitsdaten. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die mittels Querschnitsdaten berechnete Spanne an Werten für eine MID jedoch herangezogen, da der verwendete Anker bereits in vorhergehenden Studien validiert wurde. Es gilt allerdings zu beachten, dass die Verwendung von Querschnitsdaten zur Berechnung von Relevanzschwellen nicht generell akzeptiert werden kann. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass eine intra-individuelle Veränderung der EQ-5D-VAS um 10 Punkte eine klinisch relevante Veränderung bedeutet. Der Gesundheitsstatus, der mittels EQ-5D-VAS gemessen wird, ist patientenrelevant. Die Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D-VAS werden in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Niraparib eingeschlossen. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“
Endpunkt	Neuropathie-Fragebogen
Operationalisierung	Neuropathien wurden in der Studie NOVA durch den Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy Questionnaire („Neuropathie-Fragebogen“) als patientenberichtetes Outcome (PRO) erhoben; dieser besteht aus zwei Items. Durch den Einsatz des Fragebogens sollten Symptome einer Neuropathie erhoben werden, da gemäß Angaben des pU alle Patientinnen zuvor eine Platintherapie erhalten hatten, ein bekannter Risikofaktor für diese Erkrankung. Der Neuropathie-Fragebogen diente der Erfassung von Symptomen der Patientinnen in den letzten 7 Tagen mit einer 5-Punkte-Likert-Skala von "gar nicht" (0) bis "sehr viel" (4). Über zwei Items wurde erhoben, ob Taubheitsgefühle oder Kribbeln in den Füßen (Punkt 1) oder Händen (Punkt 2) der Patientin auftraten. <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Während des ersten Jahres der Studienteilnahme fand eine Erhebung dieses Endpunkts alle 8 Wochen statt, danach alle 12 Wochen solange die Patientin die Studienmedikation erhielt. Wenn ein Patientin die Studienbehandlung abbrach, erfolgte die Bewertung des Fragebogens zu diesem Zeitpunkt sowie 8 Wochen ($\pm$ 2 Wochen) später. Weiter heißt es, dass der Endpunkt darüber hinaus erfasst werden soll. <u>Analyse:</u> Die einzelnen Items des Neuropathie-Fragebogens werden mit dem Pearson-Chi-Quadrat-Test auf Assoziationen zwischen Behandlung und ordinaler Antwort getestet (0 = gar nicht, 4 = sehr viel). Die Anzahl und der Prozentsatz der Patientinnen mit Angabe einer Antwort werden zusammen mit dem p-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test präsentiert.

Morbidität	
	Zusätzlich werden die Anzahl und die Prozentsätze der Patientinnen mit Neuropathien nach den Kategorien „verbessert“, „stabil“ und „verschlechtert“ nach Behandlungsgruppe und Kohorte aufgeschlüsselt. <u>Fehlende Werte:</u> Patientinnen der ITT-Population, die keinen Wert zu Baseline aufwiesen, wurden nicht in die Analyse des Neuropathie-Fragebogens eingeschlossen.
Bewertung	Operationalisierung: Die Operationalisierung ist bedingt nachvollziehbar, da die Erhebung nach Abbruch der Studienberhandlung gemäß Angaben im SAP nach 8 Wochen ($\pm$ 2 Wochen) erfolgen soll bzw. eine Erhebung darüber hinaus stattfinden sollte. Unklar ist, was die Nachbeobachtung in diesem Fall genau umfasst und wie diese definiert ist. Hierzu finden sich in den Studienunterlagen keine Angaben. Validität und Patientenrelevanz: Die Validität des Fragebogens lässt sich nicht abschließend beurteilen. Von Seiten des pU wurden keine Validierungsstudien vorgelegt. Dennoch werden die Erfassung der Symptome als patientenrelevant eingestuft, auch wenn nur die Dimension der Symptommhäufigkeit abgebildet werden, aber nicht die der Schwere innerhalb des Erhebungszeitraums. Unklar ist, warum nicht ein bereits etabliertes Instrument wie der EORTC QLQ-CIPN20 herangezogen wurde. Die durch den Neuropathie-Fragebogen erhobenen Symptome sind patientenrelevant. Die Ergebnisse dieses Endpunkts werden in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Niraparib eingeschlossen. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Endpunkt	(Schwerwiegende) Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung	Unerwünschte Ereignisse Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei einer Patientin, die 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. Alle UE wurden in den Krankenakten oder im elektronischen Case Report Form (eCRF) der Patientin erfasst. Das Anfangs- und Enddatum, der Schweregrad und der Zusammenhang mit der Studienmedikation wurden für jedes UE erhoben. UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Die Daten zu den UE wurden nach Häufigkeit und nach Grad gemäß CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) des National Cancer Institute (NCI), Version 4.02, dargestellt. Therapieabbrüche aufgrund von UE Bei „Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ handelt es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines UE erfolgten.

Sicherheit	
	UE von besonderem Interesse Die Häufigkeit der UE von besonderem Interesse werden entsprechend der folgenden AESI-Kategorie angegeben: • Thrombozytopenie • Anämie-Ereignisse • Leukopenie-Ereignisse • Neutropenie-Ereignisse • Panzytopenie-Ereignis • MDS-/AML-Ereignisse • Fatigue-Ereignisse • Pneumonitis-Ereignis • Überdosierungsereignisse Schwerwiegende UE (SUE) 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 Krankenhausaufenthaltes erforderte oder eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler bei Nachkommen der Studienpatientin zur Folge hatte, oder ein medizinisches Ereignis, das als wichtig erachtet wurde. Dies war dann der Fall, wenn nach angemessener klinischer Beurteilung festgestellt wurde, dass diese die Patientin gefährden könnten und möglicherweise medizinische oder chirurgische Eingriffe erforderten, um ein SUE zu verhindern. Mit Zustimmung zur Teilnahme an der Studie bis 30 Tage nach dem letzten Behandlungsbesuch oder nach Studienabbruch mussten alle SUE gemeldet werden. Neue SUE (einschließlich Todesfälle) werden 30 Tage nach Beendigung der Behandlung erfasst. Erhebungszeitpunkte für UE und SUE: Gemäß SAP werden UE bis zum Ende der Behandlung beobachtet. Neue SUE (einschließlich Todesfälle) werden 30 Tage nach Beendigung der Behandlung erfasst.
Bewertung	Operationalisierung: Die Operationalisierung ist bedingt nachvollziehbar. Eine Erhebung der UE und SUE nach Studienabbruch ist nicht vorgesehen. Dies erfolgt ausschließlich für neue SUE, wobei die Beobachtung auf einen Zeitraum von 30 Tagen nach Beendigung der Behandlung festgelegt ist. Dieser Zeitraum erscheint zu kurz. Darüber hinaus ist, abgesehen von MDS/AML, die Auswahl der UE von besonderem Interesse durch den pU nicht begründet. Validität und Patientenrelevanz: Der Endpunkt ist valide und die Sicherheitsendpunkte werden als patientenrelevant eingestuft und in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Niraparib herangezogen. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

2.5.4 Statistische Methoden

In diesem Abschnitt werden die geplanten statistischen Methoden zur Auswertung der Studie NOVA beschrieben. Der finale SAP (Version 3.0) ist auf den 17. Juni 2016 datiert, während Version 1.0 und 2.0 des SAP auf Mai 2016 datiert sind. Der Einschluss der ersten Patientin in die Studie erfolgte am 26. August 2013. Somit liegt die erste Version des SAP etwa 3 Jahre nach Studieneinschluss der ersten Patientin vor. Zwischen den SAP-Versionen fanden umfangreiche Änderungen statt. Aus den Unterlagen ist nicht ersichtlich, welche Änderungen wann und aus welchen Gründen vorgenommen wurden.

Statistische Hypothesen

Der primäre Endpunkt der Studie NOVA ist das progressionsfreie Überleben (PFS1), definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Hierfür wurde die stratifizierte Log-Rank-Analyse verwendet. Die Nullhypothese und alternative Hypothese für das PFS lauten:

- H_0 : PFS im Interventionsarm Niraparib $\geq$ PFS im Kontrollarm Placebo
- H_1 : PFS im Interventionsarm Niraparib $<$ PFS im Kontrollarm Placebo

Stratifizierungsfaktoren umfassten: Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis < 12 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 (vollständig vs. partiell).

Fallzahlplanung

Die Kohorten gBCRAmut und non-gBCRAmut wurden als zwei unabhängige Kohorten mit einem einseitigen $\alpha=0,025$ betrachtet. Jede Kohorte wurde separat randomisiert und die Analysen des primären Endpunktes PFS1 fanden getrennt statt. Die für die Stichprobengröße verwendeten Annahmen basieren auf der Studie mit Olaparib gegen Placebo [7].

Die Stichprobengröße der gBCRAmut-Kohorte basierte auf der Annahme, dass unter Niraparib eine Verbesserung des medianen PFS1 von 4,8 auf 9,6 Monate eintritt. Unter der Annahme eines Hazard Ratios (HR) von 0,50, einer Power von 95 % und einer 2:1-Randomisierung (einseitiger Test, $\alpha=0,025$) ergeben sich 140 PFS-Ereignisse. Dies erschien der FDA überpowert, um einen kleinen PFS-Unterschied festzustellen, der möglicherweise nicht klinisch relevant ist. Vor diesem Hintergrund reduzierte der pU die Power auf 90 %. Somit ergaben sich bei einer Power von 90 % und einer 2:1-Randomisierung (einseitiger Test, $\alpha=0,025$) 100 PFS-Ereignisse bei einer Stichprobengröße für die gBCRAmut-Kohorte von 180 Patientinnen.

Die Stichprobengröße der non-gBCRAmut-Kohorte wurde bestimmt, um das beabsichtigte hierarchische Testverfahren unter der Annahme aufrechtzuerhalten, dass ungefähr 40 % der non-gBCRAmut-Kohorte als HRDpos-Untergruppe klassifiziert werden. Die PFS-Stichprobengröße für die HRDpos-Untergruppe wird basierend auf derselben PFS-Annahme ermittelt, die für die gBCRAmut-Kohorte verwendet wurde (Verbesserung des medianen PFS unter Niraparib von 4,8 auf 9,6 Monate). Unter der Annahme eines HR von 0,50, einer Power von 90 % und einer 2:1-Randomisierung (einseitiger Test, $\alpha=0,025$) ergeben sich 98 PFS-Ereignisse für die HRDpos-Untergruppe der non-gBCRAmut-Kohorte. Für die non-gBCRAmut-Kohorte ergaben sich bei einer Power von 95 % und einer 2:1-Randomisierung (einseitiger Test, $\alpha=0,025$) und unter der Annahme eines medianen PFS unter Niraparib von 9,6 Monaten 140 PFS-Ereignisse bei einer Stichproben-

größe von 180 Patientinnen. Unter der eingangs erwähnten Annahme, dass etwa 40 % der non-gBRCAmut-Kohorte als HRDpos klassifiziert werden, wurde geplant, zusätzlich 130 Patientinnen in die non-gBRCAmut-Kohorte einzuschließen, um sicherzustellen, dass eine ausreichende Anzahl an Events in der HRDpos-Gruppe erzielt wird. Für die non-gBRCAmut-Kohorte ergibt sich somit eine Stichprobengröße von 310 Patientinnen.

Für die Analysen waren folgende Populationen definiert:

- Intention-to-Treat (ITT): alle randomisierten Patientinnen. Analysen erfolgen nach zugewiesener Behandlung, selbst wenn kein Studienmedikament eingenommen wurde. Alle Wirksamkeitsanalysen sowie Analysen der patientenberichteten Outcomes (PRO) erfolgen auf Basis der ITT-Population.
- Per-Protokoll (PP): alle Patientinnen der ITT-Population, die keine schwerwiegenden Protokollverletzungen aufweisen, die das Studienergebnis signifikant beeinflussen würden. Die Analyse des PFS erfolgt supportiv auf Basis dieser Population.
- Sicherheitspopulation: alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes bzw. Placebo erhielten. Alle Sicherheitsanalysen erfolgen auf Basis der Sicherheitspopulation.

Interimsanalysen

Eine Interimsanalyse war ursprünglich geplant, wenn 60 % (85 PFS-Ereignisse) der insgesamt 140 PFS-Ereignisse auftraten. Dies wurde mit der Veränderung der Fallzahlplanung (siehe oben) geändert, wonach die Interimsanalyse für die gBRCA-Kohorte gestrichen wurde. Die Patientinnen werden nach der PFS-Analyse weiterhin für das Gesamtüberleben (OS) beobachtet.

Die finale OS-Analyse wurde mit Amendment 4 (4. Dezember 2014) gestrichen. Zuvor war eine finale OS-Analyse geplant, wenn etwa 60 % Todesfälle aufgetreten sind. Der pU adressiert im Studienbericht, dass die finale Analyse zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Datenbank durchgeführt wird. In Modul 4 des Herstellerdossiers heißt es weiter: „Die neu zu erwartenden Daten zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ werden im Rahmen der dafür vorgesehenen Möglichkeiten eingereicht“. Somit liegt zum vorliegenden Datenschnitt keine finale OS-Analyse vor. Ferner ist aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich, wann die finale OS-Analyse erfolgen soll.

Umgang mit fehlenden Werten

Fehlende Daten werden basierend auf dem folgenden Algorithmus berechnet: Wenn der Tag des Monats für ein in der Berechnung verwendetes Datum fehlt, wird der erste Tag des Monats verwendet, um den fehlenden Tag zu ersetzen, es sei denn, die Berechnung führt zu einer negativen Zeit. Wenn für ein in einer Berechnung verwendetes Datum der Tag des Monats und der Monat fehlt, wird der 1. Januar als Ersatz für das fehlende Datum verwendet.

Wenn die Baseline-Tumorbeurteilung nicht ausreichend ist, kann die Patientin nicht auf das Ansprechen beurteilt werden. Unklar ist, ob bei einer fehlenden Baseline-Tumorbeurteilung Patientinnen in die Analyse des Ansprechens mit einbezogen wurden. Eine nicht ausreichende Baseline-Tumorbeurteilung beinhaltet:

- Nicht alle erforderlichen Baseline-Bewertungen wurden durchgeführt.
- Bewertungen wurden außerhalb des erforderlichen Fensters durchgeführt.
- Für eine oder mehrere Zielläsionen wurden keine Messungen durchgeführt.
- Eine oder mehrere als Ziel bezeichnete Läsionen waren nicht messbar.

Falls Items bei den verwendeten PRO-Instrumenten fehlten, wurden diese spezifisch nach dem jeweiligen PRO-Instrument behandelt: Für fehlende Gesamtscores wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der fehlende Werte mit der schlechtesten Punktzahl angerechnet werden. Patientinnen ohne Baseline-Bewertungen werden nicht in die PRO-Analysen einbezogen.

Analysen für das PFS1

Der primäre Endpunkt PFS1 basiert auf Time-to-Event-Analysen und wurde mit Hilfe eines stratifizierten Log-Rank-Tests analysiert. Das HR mit zweiseitigem 95%-Konfidenzintervall wurde mittels stratifizierter Cox(-Proportional-Hazard)-Regression berechnet. Stratifizierungsvariablen umfassten: Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis < 12 vs. ≥ 12 Monate), bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie (vollständig vs. partiell) und Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie (ja vs. nein). Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Kurven, mediane Ereigniszeiten, Anzahl der Ereignisse, zensierte Beobachtungen sowie zweiseitige Konfidenzintervalle (KI; basierend auf der Brookmeyer-Crowley-Methode) berechnet. Die Überlebensfunktion mittels Kaplan-Meier-Schätzer wurde gemäß finalem SAP im Abstand von 1, 2, 3, 4 und 5 Jahren beurteilt. In Modul 4 des Herstellersdossiers werden dagegen Abstände von 6, 12, 18, 24 und 30 Monaten berichtet.

Innerhalb jeder Kohorte (gBRCAMut und non-gBRCAMut) wurde ein einseitiger Test mit Signifikanzniveau $\alpha=0,025$ zur Kontrolle des Fehlers 1. Art (family-wise-error rate) durchgeführt. Ein hierarchisches Vorgehen wurde beim Testen ausschließlich in der non-gBRCAMut-Kohorte gewählt. Dies wurde mit Amendement 4 vom 4. Dezember 2014 eingeführt. Zuerst wurde in der Gruppe der HRDpos-Untergruppe der non-gBRCAMut-Kohorte ein einseitiger stratifizierter Log-Rank-Test mit $\alpha=0,025$ durchgeführt, um auf einen signifikanten Behandlungsunterschied zu testen. War dieser Test statistisch signifikant, wurde die gesamte non-gBRCAMut-Kohorte durch dieselbe Testmethode (einseitiger Test, $\alpha=0,025$) untersucht.

Zur Auswertung der PFS-Ereignisse wurden Überlebenszeitanalysen durchgeführt. PFS-Ereignisse wurden rechts zensiert, wenn eine der folgenden Bedingungen erfüllt war:

- PFS wird zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert, wenn kein post-Baselinewert für radiologische Bewertung vorliegt, es sein denn, der Tod trat innerhalb von 17 Wochen nach der Randomisierung auf (in diesem Fall ist der Tod ein Ereignis) oder eine klinische Tumorprogression wurde bestimmt.
- Patientinnen, von denen bekannt ist, dass sie noch am Leben sind und von denen bekannt ist, dass sie keine neue (Nicht-Protokoll-)Anti-Krebsbehandlung begonnen haben, die progressionsfrei sind und eine Baseline- und mindestens eine radiologische Beurteilung nach der Niraparibverabreichung haben, werden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Bewertung zensiert.
- Patientinnen, die vor der Progression oder dem Tod mit einer neuen Krebsbehandlung beginnen, werden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Untersuchung zensiert, die keine Progression vor der neuen Behandlung dokumentiert.
- Dokumentation der Progression oder des Todes nach einem unannehmbar langen Intervall (> 17 Wochen, d. h. zwei aufeinander folgende verpasste oder unbestimmte Gesamtantworten), da die letzte radiologische Untersuchung zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Untersuchung zensiert wird, die keine Progression dokumentiert.

- Absetzen der Studienbehandlung aufgrund des Fortschreitens der Krankheit bestätigt durch den Prüfer, wurde zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Untersuchung zensiert.

Mehrere Sensitivitätsanalysen wurden für PFS1 unter Verwendung der ITT-Population durchgeführt:

- Unstratifizierte Analyse.
- Betrachtung der PFS1-Beurteilung des Prüfarztes mittels stratifiziertem Log-Rank-Test und zugehöriger Cox-Regression.
- Analyse durch das IRC (unabhängiges Bewertungskomitee), die nur Krankheitsprogressionen aufgrund von radiologischen Messungen (RECIST, Version 1.1) verwendet.
- IRC-Analyse bezüglich Zensierungen aufgrund von Folgetherapien, Abbruch aus jeglichen 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.
- 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.

Analysen für das Gesamtüberleben

Die Analyse des Gesamtüberlebens erfolgt in der Studie NOVA analog zur Analyse des PFS: Ein Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels stratifiziertem Log-Rank-Test. Das HR des Gesamtüberlebens und das entsprechende zweiseitige 95%-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 $\alpha=0,025$ durchgeführt. 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 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 (vollständig vs. partiell).

Die finale OS-Analyse wurde mit Amendment 4 (4. Dezember 2014) gestrichen. Zuvor war eine finale OS-Analyse geplant, wenn etwa 60 % Todesfälle aufgetreten sind. Der pU adressiert im Studienbericht, dass die finale Analyse zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Datenbank durchgeführt wird. In Modul 4 des Herstellerdossiers heißt es weiter: „Die neu zu erwartenden Daten zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ werden im Rahmen der dafür vorgesehenen Möglichkeiten eingereicht“. Somit liegt zum vorliegenden Datenschnitt keine finale OS-Analyse vor. Ferner ist aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich, wann die finale OS-Analyse erfolgen soll.

Analysen der PRO (EQ-5D-VAS und Neuropathie-Fragebogen)

Mit der visuellen Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen (EQ-5D-VAS) wurde die Veränderung zu Baseline deskriptiv nach Behandlung analysiert. Patientinnen ohne Baselinewerte wurden nicht in die Analyse der PRO eingeschlossen. Für jeden Behandlungsarm und für jeden Messzeitpunkt wurde eine Übersichtstabelle mit der Anzahl und den relativen Häufigkeiten der Patientinnen, die die Fragebögen ausgefüllt haben, sowie den Gründen für ein Nicht-Ausfüllen

erstellt. Ein Fragebogen gilt als ausgefüllt, wenn mindestens ein Item durch die Patientin beantwortet wurde. Unterschiede in den Anteilen an Drop-outs (definiert als Rücktritt der Patientin aus anderen Gründen als Krankheitsprogression oder Tod) zwischen den Behandlungsgruppen wurden anhand exaktem Fisher-Test getestet.

Im finalen SAP ist beschrieben, dass die Analyse der EQ-5D-VAS gemäß einem Mixed-Effects-Wachstumskurvenmodell für feste und zufällige Kovariaten (Individuum, Richtung der Änderung, Baselinewert, Stratifizierungsfaktoren) durchgeführt wurde. Demgegenüber wird im Herstellerdossier beschrieben, dass eine Mixed Model of Repeated Measures (MMRM-) Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline für beide Behandlungsgruppen dargestellt wird und die Analyse adjustiert für feste (Stratifizierungsfaktoren, Baselinewert, Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und zufällige Effekte (Individuum) durchgeführt wurde. Zum einen unterscheiden sich die festen und zufälligen Effekte in den Modellen, zum andern unterscheiden sich die Ergebnisse zwischen Herstellerdossier und Studienbericht. Diese Abweichungen werden vom pU nicht adressiert.

Die einzelnen Items des Neuropathie-Fragebogen wurden anhand eines Pearson-Chi-Quadrat-Tests ausgewertet.

Falls Items bei den verwendeten PRO-Instrumenten fehlten, wurden diese spezifisch nach dem jeweiligen PRO-Instrument behandelt: Für fehlende Gesamtscores wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der fehlende Werte mit der schlechtesten Punktzahl angerechnet werden. Patientinnen ohne Baseline-Bewertungen werden nicht in die PRO-Analysen einbezogen.

Subgruppenanalysen

In Tabelle 1 sind die a priori definierten Subgruppen für PFS, OS und Sicherheit beschrieben.

Für OS und PFS wurden Subgruppen gemäß finalem SAP mittels Cox-Modell unter der Annahme proportionaler Hazards geschätzt und Tabellen mit den Hazard Ratios und den 95%-KI innerhalb jeder Subgruppenkategorie 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.

Vom pU wurden zudem G-BA-spezifische Zusatzauswertungen eingereicht, welche Ergebnisse der Interaktionstests für die PRO- und Sicherheitsendpunkte beinhalten. Für die Sicherheitsendpunkte wurde gemäß Modul 4 des Herstellerdossiers als statistisches Modell ein Breslow-Day-Test und ein Signifikanzlevel von 5 % ($p < 0,05$) verwendet. Für die EQ-5D-VAS wurden vom pU ebenfalls G-BA-spezifische Zusatzauswertungen eingereicht, welche als Post-hoc-Subgruppenanalysen zu bewerten sind. Auch hier wurde ein Signifikanzlevel von 5 % ($p < 0,05$) verwendet. Für den Interaktionstest wurde ein longitudinales Modell mit Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe herangezogen. Für die Subgruppenanalyse wurde ein MMRM mit festen (Stratifizierungsfaktoren, Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie Baseline) und zufälligen (Individuum) Effekten beschrieben.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Insgesamt wurden 553 Patientinnen in 107 Zentren randomisiert: 203 Patientinnen in die gBRCAmut-Kohorte und 350 Patientinnen in die non-gBRCAmut-Kohorte.

Tabelle 10: Allgemeine Angaben der NOVA Studie

Studie NOVA	gBRCAmut-Kohorte		non-gBRCAmut-Kohorte	
	Niraparib n (%)	Placebo n (%)	Niraparib n (%)	Placebo n (%)
Randomisierte Patientinnen (entspricht der ITT-Population)	138 (100)	65 (100)	234 (100)	116 (100)
Randomisierte Patientinnen, die keine Behandlung erhielten	2 (1,4)	0	3 (1,3)	2 (1,7)
Patientinnen, mit mindestens einer Dosis (Sicherheitspopulation)	136 (98,6)	65 (100)	231 (98,7)	114 (98,3)
„Ongoing“ zum Datenschnitt ¹⁾	105 (76,1)	40 (61,5)	161 (68,8)	76 (65,5)
Gesamtexposition ²⁾ , in Tagen Mittelwert (SD) Median (min;max)	352,0 (203,16) 366,5 (14,0;764,0)	207,9 (147,46) 170,0 (21,0;792,0)	269,3 (209,78) 203,0 (1,0;815,0)	215,2 (172,98) 144,5 (12,0;926,0)
Beobachtungszeit in der Studie ³⁾⁵⁾ (ITT-Population), in Monaten Mittelwert (SD) Median (min;max)	16,7 (5,69) 15,9 (0;32)	15,2 (5,83) 14,4 (1;31)	16 (6,32) 15,9 (0;32)	15,3 (6,19) 15,2 (0;32)
Beobachtungszeit in der Studie ⁴⁾⁵⁾ (Sicherheitspopulation), in Tagen Mittelwert (SD) Median (min;max)	515,1 (164,31) 486 (59;982)	464 (177,51) 437 (38;952)	493,1 (185,5) 485 (3;984)	472,9 (179,64) 468,5 (55;963)
Abbruch der Einnahme der Studien- medikation	89 (64,5)	61 (93,8)	185 (79,1)	102 (87,9)
UE	17 (12,3)	1 (1,5)	33 (14,1)	2 (1,7)
Krankheitsprogression	63 (45,7)	49 (75,4)	129 (55,1)	98 (84,5)
Risiko für die Patientin	0	2 (3,1)	2 (0,9)	0
Schwere Non-Compliance	0	0	2 (0,9)	0
Patientenwunsch	8 (5,8)	8 (12,3)	11 (4,7)	1 (0,9)
Andere Gründe	1 (0,7)	1 (1,5)	8 (3,4)	1 (0,9)
Studienabbruch	33 (23,9)	25 (38,5)	73 (31,2)	40 (34,5)
Entzug der Einverständniserklärung	9 (6,5)	9 (13,8)	18 (7,7)	8 (6,9)
Lost to Follow-up	1 (0,7)	1 (1,5)	4 (1,7)	0
Tod während Follow-up	16 (11,6)	8 (12,3)	44 (18,8)	27 (23,3)
Andere Gründe	7 (5,1)	7 (10,8)	7 (3)	5 (4,3)
Patientinnen nach Stratifizierungs- faktoren: Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss				
6 bis < 12 Monate	54 (39,1)	26 (40)	90 (38,5)	44 (37,9)
≥ 12 Monate	84 (60,9)	39 (60)	144 (61,5)	72 (62,1)

Studie NOVA	gBRCAmut-Kohorte		non-gBRCAmut-Kohorte	
	Niraparib n (%)	Placebo n (%)	Niraparib n (%)	Placebo n (%)
Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie				
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				
vollständiges Ansprechen	71 (51,4)	33 (50,8)	117 (50,0)	60 (51,7)
partielltes Ansprechen	67 (48,6)	32 (49,2)	117 (50,0)	56 (48,3)
Protokollabweichungen ⁶⁾	11 (8)	1 (1,5)	16 (6,8)	8 (6,9)
Ein- und Ausschlusskriterien	9 (6,5)	0	15 (6,4)	5 (4,3)
Einschlusskriterium 5a oder 5b ⁷⁾	6 (4,3)	0	11 (4,7)	4 (3,4)
Einschlusskriterium 9a ⁸⁾	2 (1,4)	0	3 (1,3)	1 (0,9)
Ausschlusskriterium 7 ⁹⁾	1 (0,7)	0	0	0
Ausschlusskriterium 9 ¹⁰⁾	0	0	1 (0,4)	0
Falsches Arzneimittel-Kit erhalten	1 (0,7)	0	0	2 (1,7)
Nicht-Compliant (< 80%)	1 (0,7)	0	1 (0,4)	1 (0,9)
Fehlzuordnung in Kohorte ¹¹⁾	0	1 (1,5)	0	0

¹⁾ Es ist unklar, ob sich diese Angabe auf die Patientinnen unter Behandlung oder unter Beobachtung bezieht. Gemäß Flowchart (siehe Abbildung 1) waren in der gBRCAmut-Kohorte 51 Patientinnen und in der non-gBRCAmut-Kohorte 58 Patientinnen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch unter Behandlung.

²⁾ Gesamtexposition berechnet als Datum der letzten Dosis minus Datum der ersten Dosis plus eins.

³⁾ Beobachtungszeitraum: Berechnet ab Randomisierung bis Tod oder letzte Kontaktaufnahme für noch lebende Patientinnen.

⁴⁾ Beobachtungszeitraum: Datum der letzten Visite oder Tod minus Datum der Randomisierung plus eins.

⁵⁾ Die Beobachtungszeiten der Patientinnen unterschieden sich zwischen der ITT- und der Sicherheitspopulation. Unklar ist, worin der Unterschied zwischen der letzten Kontaktaufnahme und der letzten Visite besteht. Es finden sich in den eingereichten Studienunterlagen keine weiteren Angaben zur Beobachtungszeit.

⁶⁾ Patientinnen mit mindestens einer Protokollabweichung (Major).

⁷⁾ Platin-sensitive Erkrankung (5a) / Keine messbare Läsion > 2 cm bei Studieneintritt nicht erreicht (5b).

⁸⁾ ANC $\geq$ 1.500 / μ L nicht erfüllt

⁹⁾ Andere Malignität erfüllt.

¹⁰⁾ Bluttransfusion innerhalb von 4 Wochen erfüllt.

¹¹⁾ Randomisiert in gBRCAmut-Kohorte; zentrale Analyse nicht Mutation positiv.

Abkürzungen: gBRCAmut: Keimbahn-BRCA-Mutation; ITT: Intention-to-Treat; max: Maximum; min: Minimum; non-gBRCAmut: ohne Keimbahn-BRCA-Mutation; PP: Per Protokoll; SD: Standardabweichung.

Die soziodemographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der Patientinnen der Studie NOVA sind in Tabelle 11 dargestellt und beziehen sich auf den Datenschnitt vom 30. Mai 2016.

gBRCAmut-Kohorte

Das mediane Alter in der gBRCAmut-Kohorte war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Im Verum-Arm betrug dies 57 Jahre (Spanne: 36–83 Jahre), im Kontrollarm 58 Jahre (Spanne: 38–73 Jahre). Die Mehrheit der Patientinnen war in den Behandlungsarmen zwischen 18 und 64 Jahren. Ausschließlich im Niraparib-Arm wurden vier Patientinnen über 75 Jahre eingeschlossen. Die Zeit seit der Diagnose lag im Verum-Arm bei 3,7 Jahren (Spanne: 0,3–13,6) und im Kontrollarm bei 3,0 Jahren (Spanne: 1,8–19,5). Die Mehrheit der Studienteilnehmerinnen war Kaukasier (89,1 % in der Verum-Gruppe vs. 84,6 % in der Kontroll-Gruppe) und kamen aus Zentren aus Europa und Israel (61,6 % in der Verum-Gruppe vs. 56,9 % in der Kontroll-Gruppe). Es wurden gemäß Studienprotokoll ausschließlich Patientinnen mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 eingeschlossen; die Mehrheit hatte einen ECOG-PS von 0 (65,9 % in der Verum-Gruppe vs. 73,8 % in der Kontroll-Gruppe).

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. Der überwiegende Teil 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 gBRCAmut-Kohorte hatte etwa die Hälfte der Patientinnen (50,7 bzw. 46,2 %) zwei vorhergehende Chemotherapielinien, jeweils etwa 30 % hatten drei vorhergehende Chemotherapielinien, 9,4 bzw. 15,4 % hatten vier vorhergehende Chemotherapielinien und 10,1 bzw. 7,7 % hatten fünf oder mehr vorhergehende Chemotherapielinien. Hinsichtlich der Zahl der Platin-basierten Therapielinien sind die zwei Behandlungsarme jeweils vergleichbar. Insgesamt hatten ca. 57 % der Patientinnen zwei und etwa 42 % der Patientinnen mehr als zwei Platin-basierte Therapielinien.

Es wurden gemäß Studienprotokoll ausschließlich Patientinnen mit mindestens zwei vorher abgeschlossenen Platin-basierten Therapien eingeschlossen; eine Patientin im Niraparib-Arm hatte bisher nur eine Platin-basierte Therapie.

non-gBRCAmut-Kohorte

Das mediane Alter in der non-gBRCAmut-Kohorte war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Im Verum-Arm betrug dieses 63 Jahre (Spanne: 33–84 Jahre) und im Kontrollarm 60,5 Jahre (Spanne: 34–82 Jahre). Etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen in den Behandlungsarmen war zwischen 18 und 64 Jahren alt. Die Zeit seit der Diagnose lag im Median im Verum-Arm bei 2,7 Jahren (Spanne: 0,1–19,2) und im Kontrollarm bei 3,0 Jahren (Spanne: 0,1–9,3). Die Mehrheit der Studienteilnehmerinnen war Kaukasier (85,9 % in der Verum-Gruppe vs. 87,1 % in der Kontroll-Gruppe) und kam aus Zentren aus Europa und Israel (59,0 % in der Verum-Gruppe vs. 62,1 % in der Kontroll-Gruppe). Es wurden gemäß Studienprotokoll ausschließlich Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen; die Mehrheit hatte einen ECOG-PS von 0 (68,4 % in der Verum-Gruppe vs. 67,2 % in der Kontroll-Gruppe).

In der non-gBRCAmut-Kohorte gibt es keine Daten über den gBRCA-Mutationsstatus. 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 %). In der non-gBRCAmut-Kohorte hatten in beiden Behandlungsgruppen etwa 66 % der Patientinnen zwei Chemotherapielinien, 23,5 bzw. 14,7 % hatten drei Chemotherapielinien, 4,7 bzw. 10,3 % hatten vier Chemotherapielinien und 5,6 bzw. 7,8 % hatten eine Behandlung mit fünf oder mehr Chemotherapien.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie NOVA

Studie NOVA	gBRCAmut-Kohorte		non-gBRCAmut-Kohorte	
	Niraparib (N=138)	Placebo (N=65)	Niraparib (N=234)	Placebo (N=116)
<i>Alter, in Jahren</i> Mittelwert (SD) Median (min;max)	56,9 (9,25) 57 (36;83)	57,2 (9,24) 58 (38;73)	62,3 (9,25) 63 (33;84)	61,3 (9,52) 60,5 (34;82)
<i>Alter (Jahre), n (%)</i> 18 bis 64 ≥ 65 65 bis 74 ≥ 75	110 (79,7) 28 (20,3) 24 (17,4) 4 (2,9)	49 (75,4) 16 (24,6) 16 (24,6) 0	130 (55,6) 104 (44,4) 85 (36,3) 19 (8,1)	69 (59,5) 47 (40,5) 39 (33,6) 8 (6,9)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i> kaukasisch/weiß schwarz asiatisch indianisch / Ureinwohner Alaskas unbekannt	123 (89,1) 1 (0,7) 2 (1,4) 1 (0,7) 11 (8)	55 (84,6) 1 (1,5) 3 (4,6) 0 6 (9,2)	201 (85,9) 4 (1,7) 10 (4,3) 0 19 (8,1)	101 (87,1) 1 (0,9) 4 (3,4) 0 10 (8,6)
<i>Region, n (%)</i> USA und Kanada Europa und Israel	53 (38,4) 85 (61,6)	28 (43,1) 37 (56,9)	96 (41,0) 138 (59,0)	44 (37,9) 72 (62,1)
<i>BMI (kg/m²)</i> n Mittelwert (SD) Median (min;max)	138 26,1 (5,8) 24,7 (14;44,6)	64 26,78 (6,0) 25,5 (19;50,4)	229 26,3 (5,6) 25,5 (16,8;45,6)	114 26,3 (4,9) 25,7 (18,1;45,7)
<i>ECOG-PS, n (%)</i> 0 1	91 (65,9) 47 (34,1)	48 (73,8) 17 (26,2)	160 (68,4) 74 (31,6)	78 (67,2) 38 (32,8)
<i>Primärtumorstelle, n (%)</i> Ovarien Peritoneum Eileiter	122 (88,4) 7 (5,1) 9 (6,5)	53 (81,5) 6 (9,2) 6 (9,2)	192 (82,1) 24 (10,3) 18 (7,7)	96 (82,8) 8 (6,9) 11 (9,5)
<i>Histologischer Subtyp</i> serös endometrioid (nicht-serös) muzinös (nicht-serös) andere (nicht-serös)	117 (88,6) 8 (6,1) 0 13 (9,8)	59 (90,8) 3 (4,6) 0 3 (4,6)	215 (96,4) 1 (0,4) 0 11 (4,9)	110 (99,1) 1 (0,9) 0 3 (2,7)
<i>gBRCA-Variante, n (%)</i> BRCA 1 BRCA 2 BRCA-1/2-Neuanordnung	85 (61,6) 51 (37,0) 9 (6,5)	43 (66,2) 18 (27,7) 4 (6,2)	n. z.	n.z.
<i>Zeit seit der Diagnose, in Jahren</i> n Mittelwert (SD) Median (min;max)	135 4,4 (2,6) 3,7 (0,3;13,6)	61 4,1 (3,0) 3,0 (1,8;19,5)	225 3,3 (2,2) 2,7 (0,1;19,2)	109 3,6 (2,0) 3,0 (0,1;9,3)
<i>Zahl der metastasierten Stellen, n (%)</i> < 3 ≥ 3	89 (64,5) 49 (35,5)	40 (61,5) 25 (38,5)	157 (67,1) 77 (32,9)	79 (68,1) 36 (31,0)

Studie NOVA	gBRCAmut-Kohorte		non-gBRCAmut-Kohorte	
	Niraparib (N=138)	Placebo (N=65)	Niraparib (N=234)	Placebo (N=116)
<i>Chemotherapielinien, n (%)</i>				
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)
<i>Platin-basierte Therapielinien, n (%)</i>				
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)

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; (non-)gBRCAmut: (ohne) Keimbahn-BRCA-Mutation; SD: Standardabweichung.

Begleitmedikationen in der Studie NOVA

Tabelle 12 gibt einen Überblick über jene Begleitmedikationen, die während der Studie NOVA (Datenschnitt: 30. Mai 2016) eingenommen wurden. Wurden diese Medikamente bereits vor Studienbeginn eingenommen, wurde die Einnahme gestoppt und mit Studienbeginn wiederaufgenommen. Patientinnen, die mehrere Vorkommnisse desselben Medikaments meldeten, werden nur einmal pro ATC-Klasse gezählt. In der gBRCAmut-Kohorte erhielten 133 von 138 Patientinnen (96,4 %) im Niraparib-Arm und 61 von 65 Patientinnen (93,8 %) im Placebo-Arm mindestens eine Begleitmedikation. In der non-gBRCAmut-Kohorte erhielten 225 von 234 Patientinnen (96,2 %) im Niraparib-Arm und 107 von 116 Patientinnen (92,6 %) im Placebo-Arm mindestens eine Begleitmedikation. Insgesamt zeigt sich, dass sowohl in der gBRCAmut-Kohorte als auch der non-gBRCAmut-Kohorte die Begleitmedikationen im Verum-Arm höher als im Placebo-Arm waren.

Tabelle 12: Begleitmedikationen (≥ 15 %) während der Studie NOVA, ITT-Population

ATC-Klasse ¹⁾ Preferred Term ¹⁾	gBRCAmut-Kohorte		non-gBRCAmut-Kohorte	
	Niraparib n (%)	Placebo n (%)	Niraparib n (%)	Placebo n (%)
Ernährungstrakt und Stoffwechsel²⁾	61 (44,2)	24 (36,9)	103 (44)	38 (32,8)
Funktionelle gastrointestinale Störungen²⁾	10 (7,2)	2 (3,1)	36 (15,4)	7 (6)
Analgetika	59 (42,8)	22 (33,8)	102 (43,6)	43 (37,1)
Paracetamol	40 (29)	15 (23,1)	74 (31,6)	34 (29,3)
Antibiotika zur systemischen Anwendung²⁾	30 (21,7)	8 (12,3)	45 (19,2)	10 (8,6)
Systemische Hormonpräparate, ausgenommen Sexualhormone und Insuline²⁾	40 (29)	13 (20)	58 (24,8)	28 (24,1)
Benzodiazepin-verwandte Mittel²⁾	22 (15,9)	3 (4,6)	20 (8,5)	8 (6,9)
Blut und Blutbildende Organe²⁾	30 (21,7)	2 (3,1)	38 (16,2)	5 (4,3)
Herz-Kreislauf-System²⁾	26 (18,8)	13 (20)	62 (26,5)	18 (15,5)
Mineralstoffe²⁾	23 (16,7)	11 (16,9)	34 (14,5)	15 (12,9)

ATC-Klasse ¹⁾ Preferred Term ¹⁾	gBRCAmut-Kohorte		non-gBRCAmut-Kohorte	
	Niraparib n (%)	Placebo n (%)	Niraparib n (%)	Placebo n (%)
Muskel- und Skelettsystem	35 (25,4)	14 (21,5)	52 (22,2)	25 (21,6)
Ibuprofen	29 (21)	12 (18,5)	38 (16,2)	15 (12,9)
Nervensystem	77 (55,8)	28 (43,1)	104 (44,4)	49 (42,2)
Lorazepam	27 (19,6)	12 (18,5)	41 (17,5)	20 (17,2)
Osmotisch wirkende Laxantien²⁾	33 (23,9)	6 (9,2)	68 (29,1)	20 (17,2)
Propulsiva²⁾	24 (17,4)	5 (7,7)	50 (21,4)	6 (5,2)
Protonenpumpenhemmer	61 (44,2)	17 (26,2)	92 (39,3)	39 (33,6)
Omeprazol	21 (15,2)	8 (12,3)	36 (15,4)	12 (10,3)
Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat	21 (15,2)	4 (6,2)	35 (15)	14 (12,1)
Atmungssystem²⁾	23 (16,7)	6 (9,2)	27 (11,5)	14 (12,1)
Serotonin (5ht3) Antagonisten	21 (15,2)	4 (6,2)	42 (17,9)	12 (10,3)
Ondansetron	19 (13,8)	4 (6,2)	38 (16,2)	12 (10,3)
Vitamine²⁾	13 (9,4)	8 (12,3)	47 (20,1)	14 (12,1)

¹⁾ Patientinnen wurden nur einmal in jeder ATC-Klasse und Preferred Term gezählt.

²⁾ Kein Preferred Term wurde in ≥ 15 % der Patientinnen beobachtet.

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; (non-)gBRCAmut: ohne Keimbahn-BRCA-Mutation.

2.6.2 Mortalität

Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (30. Mai 2016) wurde das mediane Überleben aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in beiden Kohorten noch nicht erreicht. Wegen der insgesamt wenigen Ereignisse bzw. des hohen Anteils an Zensurierungen (> 80 %) zum Datenschnitt sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als unreif („immature“) zu bewerten. Die stratifizierte 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]).

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurde eine a priori definierte Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt OS durchgeführt. Dazu wurde eine Analyse mit Hilfe eines unstratifizierten Log-Rank-Tests und zugehöriger Cox-Regression durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen gleiche Schätzungen des medianen OS wie bei der Primäranalyse. Die HR der Sensitivitätsanalysen sind ebenfalls nicht statistisch signifikant und bestätigen die Ergebnisse der OS-Analyse.

Tabelle 13: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie NOVA; ITT-Population

Studie NOVA	gBRCAmut-Kohorte		non-gBRCAmut-Kohorte	
	Niraparib (N=138)	Placebo (N=65)	Niraparib (N=234)	Placebo (N=116)
Ereignisse, n (%)	16 (11,6)	8 (12,3)	44 (18,8)	27 (23,3)
Zensierungen ¹⁾ , n (%)	122 (88,4)	57 (87,7)	190 (81,2)	89 (76,7)
Medianes Überleben in Monaten ²⁾ [95%-KI]	n.b. [24,5;n.b.]	n.b.	n.b. [28,3;n.b.]	n.b. [20,2;n.b.]
HR [95%-KI] ³⁾⁴⁾ p-Wert ⁵⁾⁶⁾	0,91 [0,360;2,282] 0,8346		0,74 [0,452;1,200] 0,2181	
<i>Anteil Patientinnen ohne Ereignis (Tod) [95%-KI]</i>				
nach 6 Monaten	0,99 [0,95;1,00]	1,00 [1,00;1,00]	0,99 [0,96;1,00]	0,96 [0,90;0,99]
nach 12 Monaten	0,95 [0,90;0,98]	0,95 [0,84;0,98]	0,93 [0,89;0,96]	0,90 [0,82;0,94]
nach 18 Monaten	0,91 [0,84;0,95]	0,87 [0,72;0,94]	0,81 [0,74;0,86]	0,75 [0,64;0,83]
nach 24 Monaten	0,76 [0,58;0,87]	0,77 [0,55;0,89]	0,71 [0,61;0,78]	0,62 [0,48;0,74]
nach 30 Monaten	0,69 [0,48;0,83]	0,77 [0,55;0,89]	0,50 [0,20;0,75]	0,62 [0,48;0,74]

Datenschnitt: 30.05.2016.

¹⁾ Patientinnen, von denen bekannt war, dass sie am Leben waren, wurden zum letzten bekannten Überlebens-Follow-up-Datum zensiert.²⁾ Schließt zensierte Beobachtungen mit ein.³⁾ Cox Proportional Hazards Model.⁴⁾ Nach Brookmeyer and Crowley mit Log-log-Transformation.⁵⁾ Berücksichtigte Stratifizierungsfaktoren: Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis < 12 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 (vollständig vs. partiell).⁶⁾ Log-Rank-Test (einseitig; α=0,025).

Abkürzungen: gBRCAmut: Keimbahn-BRCA-Mutation; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; non-gBRCAmut: ohne Keimbahn-BRCA-Mutation.

In den Abbildungen 2 und 3 sind die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in der gBRCAmut-Kohorte und der non-gBRCAmut-Kohorte dargestellt. Es zeigt sich sowohl eine relativ frühe Überschneidung der Überlebenszeitanalysen nach der Randomisierung sowie im weiteren Verlauf. Demnach sind die Annahmen der proportionalen Hazards als verletzt anzusehen. Entsprechend können die Ergebnisse verzerrt sein.

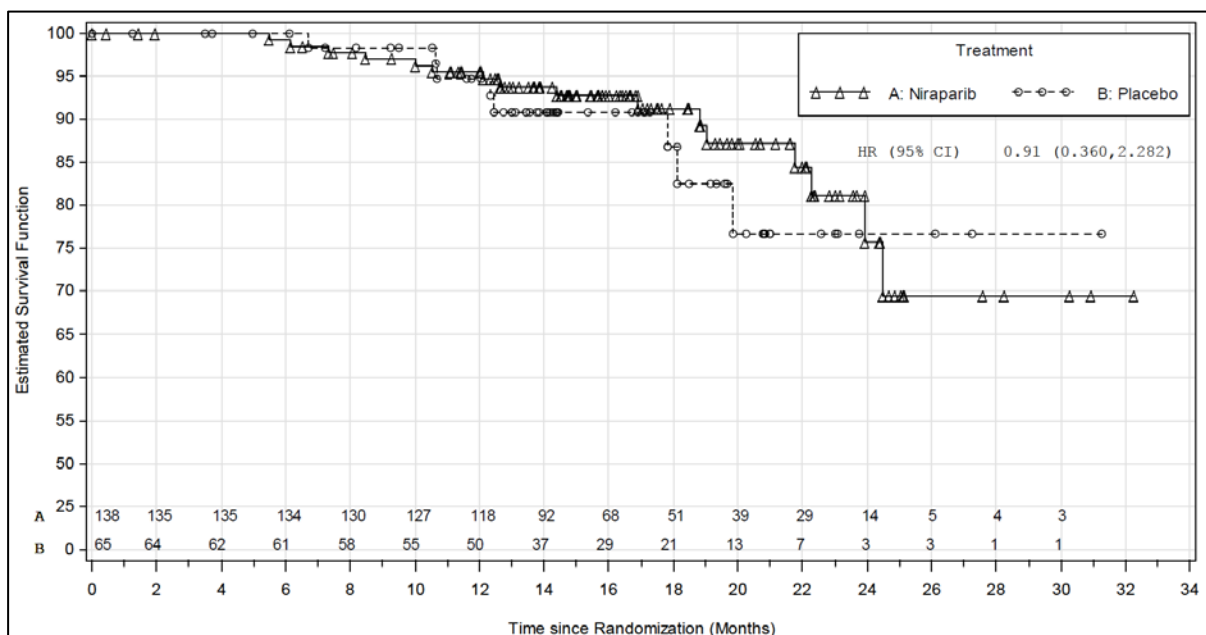


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven für Gesamtüberleben in der gBRCAmut-Kohorte der Studie NOVA (Datenschnitt: 30. Mai 2016)

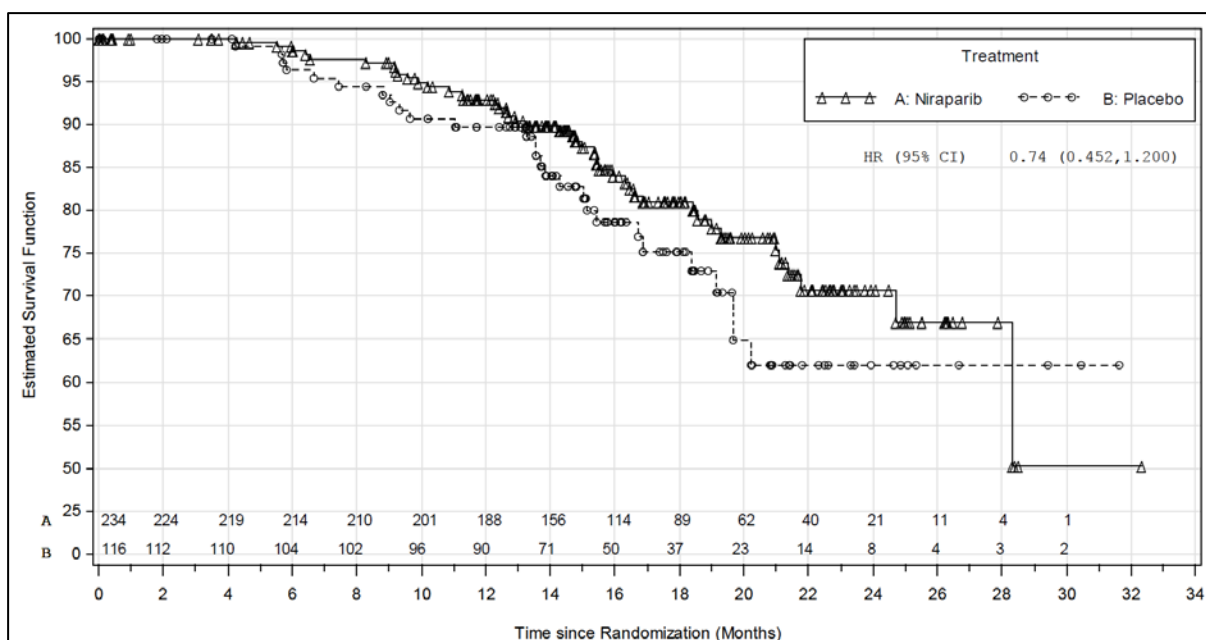


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven für Gesamtüberleben in der non-gBRCAmut-Kohorte der Studie NOVA (Datenschnitt: 30. Mai 2016)

2.6.3 Morbidität

PRO-Instrumente

Als PRO-Instrumente zu patientenrelevanten Endpunkten kamen in der Studie NOVA der EQ-5D-VAS (Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen) und der Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy Questionnaire („Neuropathie-Fragebogen“) zum Einsatz. Die Ergebnisse der EQ-5D-VAS wurden vom pU zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, die des Neuropathie-Fragebogens hingegen nicht.

Beide PRO-Instrumente wurden bis zum 14. Zyklus zu jedem zweiten Zyklus erhoben und danach zu jedem dritten Zyklus. Patientinnen, die die Therapie abbrachen, sollten laut SAP 3.0 nochmals zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs und weiterhin einmalig nach 8 Wochen (± 2 Wochen) befragt werden. Dem entgegengesetzt wird im PRO-Studienbericht dargestellt, dass eine Follow-up-Studienvisite nach Therapieabbruch ausschließlich bei Frauen mit Tumorprogress stattfinden sollte. Im PRO-Studienbericht werden analog dazu nur Daten zum Follow-up-Erhebungszeitpunkt jener Frauen berichtet, bei denen der Studienarzt einen Progress attestierte. Daten aus dem Follow-up für alle Frauen, die die Therapie abgebrochen haben, liegen nicht vor. Die dafür zugrundeliegende Rationale wird vom pU nicht adressiert. Vergleicht man die in Tabelle 14 dargestellten Rücklaufquoten zum Zeitpunkt Post-Progression mit der Anzahl der Patientinnen, die die Einnahme der Studienmedikation abbrachen (Tabelle 10), wird deutlich, dass für ca. ein Drittel dieser Population (22–43 %) keine Ergebnisse vorliegen.

Die Rücklaufquoten bezieht der pU auf die verfügbare Anzahl Studienteilnehmerinnen zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten, sie lagen für beide PRO-Instrumente akzeptabel bei > 70 %. Legt man allerdings die Anzahl der randomisierten Teilnehmerinnen zugrunde, dann sinkt die Rücklaufquote beträchtlich (siehe Tabelle 14). Für beide PRO-Instrumente ergeben sich bei dieser Berechnung ab dem vierten Zyklus Rücklaufquoten von konstant < 70 % für alle Behandlungsarme außer dem Verum-Arm der gBRCAmut-Kohorte. In diesem Arm liegen die Rücklaufquoten ab Zyklus 6 bzw. 8 unter 70 %.

Es bleibt unklar, wie viele Patientinnen zu den dargestellten Zeitpunkten die Behandlung abgebrochen hatten, verstorben waren oder eine Krankheitsprogression hatten. Selbst wenn die im Studienverlauf verstorbenen Patientinnen von der ITT-Population ab Zyklus 2 abgezogen werden, liegen die Rücklaufquoten für beide PRO-Instrumente ab Zyklus 6 für alle Studienarme bei < 70 %, abgesehen vom Verum-Arm in der gBRCAmut-Kohorte; in diesem Arm liegen die Rücklaufquoten ab Zyklus 8 bei beiden PRO-Instrumenten < 70 % (Daten nicht dargestellt).

Die ausschließliche Betrachtung der unter Behandlung stehenden Patientenpopulation lässt keine validen Aussagen zum Gesundheitszustand der ursprünglichen (ITT-)Studienpopulation zu. Aufgrund des fehlenden Bezugs zur ITT-Population in der Auswertung der einzelnen Behandlungswochen und der damit verbundenden geringen Rücklaufquoten werden die Ergebnisse des EQ-5D-VAS und des Neuropathie-Fragebogens in der Nutzenbewertung nicht dargestellt. Zudem unterscheiden sich die Ergebnisse aus dem Studienbericht mit den Ergebnissen im Herstellerdossier. Für die EQ-5D-VAS bleibt unklar, welches statistische Modell für die ergänzenden Berechnungen verwendet wurde. Dies ist von besonderem Interesse, da die Effektschätzer teilweise von denen im Studienbericht abweichen. Die Ergebnisse beider Quellen sind nur teilweise gleichgerichtet und es ist wahrscheinlich, dass der Unterschied auf verschiedene statistische Modelle zurückzuführen ist. Dies wird jedoch nicht ausgewiesen.

Tabelle 14: Ergebnisse zu Rücklaufquoten bzw. Anteil der Patientinnen mit vollständigen¹⁾ Ergebnissen der PRO-Instrumente

Erhebungszeitpunkt ²⁾	gBRCAmut-Kohorte		non-gBRCAmut-Kohorte	
	Niraparib (N=138) n (%)	Placebo (N=65) n (%)	Niraparib (N=234) n (%)	Placebo (N=116) n (%)
Neuropathie-Fragebogen				
Baseline	135 (97,8)	64 (98,5)	230 (98,3)	113 (97,4)
Zyklus 2	117 (84,8)	59 (90,8)	185 (79,1)	98 (84,5)
Zyklus 4	113 (81,2)	45 (69,2)	155 (66,2)	81 (69,8)
Zyklus 6	99 (71,7)	36 (55,4)	127 (54,3)	51 (44,0)
Zyklus 8	84 (60,7)	22 (33,9)	108 (46,2)	35 (30,2)
Zyklus 10	73 (52,9)	12 (18,5)	89 (38,0)	28 (24,1)
Zyklus 12	72 (52,2)	10 (15,4)	77 (32,9)	25 (21,6)
Zyklus 14	57 (41,3)	8 (12,3)	65 (27,8)	18 (15,5)
Post-Progression ³⁾	51 (37,0)	37 (56,9)	122 (52,1)	79 (68,1)
EQ-5D-VAS				
Baseline	127 (92,0)	62 (95,4)	217 (92,7)	109 (94,0)
Zyklus 2	113 (81,9)	57 (87,7)	179 (76,5)	94 (81,0)
Zyklus 4	109 (79,0)	44 (67,7)	146 (62,4)	79 (68,1)
Zyklus 6	93 (67,4)	36 (55,4)	121 (51,7)	50 (43,1)
Zyklus 8	82 (59,4)	22 (33,8)	103 (44,0)	35 (30,2)
Zyklus 10	70 (50,7)	12 (18,5)	84 (35,9)	27 (23,3)
Zyklus 12	71 (51,4)	11 (16,9)	72 (30,8)	24 (20,7)
Zyklus 14	56 (40,6)	8 (12,3)	62 (26,5)	17 (14,7)
Post-Progression ³⁾	47 (34,1)	35 (53,9)	118 (50,4)	76 (65,5)

¹⁾ Ein PRO-Instrument galt als vollständig beantwortet, wenn mindestens ein Item ausgefüllt wurde.

²⁾ Anteile auf Basis der ursprünglich randomisierten (ITT-)Population.

³⁾ A priori sollten Patientinnen, die die Therapie abbrachen, nochmals zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs und weiterhin einmalig nach 8 Wochen ($\pm$ 2 Wochen) befragt werden. Dem entgegengesetzt wird im PRO-Studienbericht dargestellt, dass eine Follow-up-Studiensite nach Therapieabbruch ausschließlich bei Frauen mit Tumorprogress stattfinden sollte. Somit beziehen sich die vorliegenden Angaben ausschließlich auf jene Frauen, bei denen der Studienarzt einen Progress attestierte. Daten aus dem Follow-up für alle Frauen wie a priori geplant liegen nicht vor.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala EuroQoL-5-Dimensions-Fragebogen; gBRCAmut: Keimbahn-BRCA-Mutation; ITT: Intention-to-Treat; non-gBRCAmut: ohne Keimbahn-BRCA-Mutation; PRO: patientenberichtete/s Outcome/s.

Progressionsfreies Überleben

Der primäre Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS1) wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Es werden Ergebnisse der ITT-Population präsentiert. Die PFS-Ereignisse wurden in der Studie durch ein verblindetes unabhängiges Reviewkomitee bestätigt. Neben klinischen Zeichen und Symptomen wurden ebenfalls die RECIST-Kriterien (Version 1.1) verwendet (siehe Kapitel 2.5.1).

In der gBRCAmut-Kohorte betrug das HR in der stratifizierten Analyse 0,27 (95%-KI: [0,173;0,410]) bei einem p-Wert von <0,0001. Das mittels Kaplan-Meier-Schätzer berechnete mediane PFS1 beträgt in der gBRCAmut-Kohorte mit Niraparib 21 Monate und in der Vergleichsgruppe 5,5 Monate. In der non-gBRCAmut-Kohorte betrug das HR 0,45 (95%-KI: [0,338;0,607]) bei einem p-Wert von <0,0001. Das mediane PFS1 lag im Niraparib-Arm bei 9,3 Monaten und im Vergleichs-arm bei 3,9 Monaten. 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 (Tabelle 15). In den Abbildungen 4 und 5 sind die Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven für das progressionsfreie Überleben (PFS1) für die gBRCAmut- und die non-gBRCAmut-Kohorte dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (PFS1) in der Studie NOVA; ITT-Population

Studie NOVA	gBRCAmut-Kohorte		non-gBRCAmut-Kohorte	
	Niraparib (N=138)	Placebo (N=65)	Niraparib (N=234)	Placebo (N=116)
PFS-Ereignisse, n (%)	59 (42,8)	44 (67,7)	125 (53,4)	88 (75,9)
Zensurierungen, n (%)	79 (57,2)	21 (32,3)	109 (46,6)	28 (24,1)
Letzte Bewertung vor Datenschnitt, kein Krankheitsprogress nach IRC	56 (40,6)	11 (16,9)	54 (23,1)	11 (9,5)
Krankheitsprogress durch Prüfer, aber nicht durch IRC	16 (11,6)	7 (10,8)	30 (12,8)	13 (11,2)
Letzte Bewertung vor Follow-up einer Anti-Krebstherapie, kein Krankheitsprogress nach IRC	3 (2,2)	2 (3,1)	9 (3,8)	2 (1,7)
Keine Bewertung durch IRC	4 (2,9)	1 (1,5)	16 (6,8)	2 (1,7)
Medianes PFS in Monaten ¹⁾ [95%-KI] ²⁾	21 [12,9;n.b.]	5,5 [3,8;7,2]	9,3 [7,2;11,2]	3,9 [3,7;5,5]
HR [95%-KI] ³⁾⁴⁾ p-Wert ⁵⁾	0,27 [0,173;0,410] <0,0001		0,45 [0,338;0,607] <0,0001	

Datenschnitt: 30.05.2016, finale Analyse.

¹⁾ Schließt zensierte Beobachtungen mit ein.

²⁾ Nach Brookmeyer and Crowley mit Log-log-Transformation.

³⁾ Cox Proportional Hazards Model.

⁴⁾ Berücksichtigte Stratifizierungsfaktoren: Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis < 12 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 (vollständig vs. partiell).

⁵⁾ Log-Rank-Test, (einseitig; α=0,025).

Abkürzungen: gBRCAmut: Keimbahn-BRCA-Mutation; HR: Hazard Ratio; IRC: unabhängiges Bewertungskomitee; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; non-gBRCAmut: ohne Keimbahn-BRCA-Mutation; PFS: progressionsfreies Überleben.

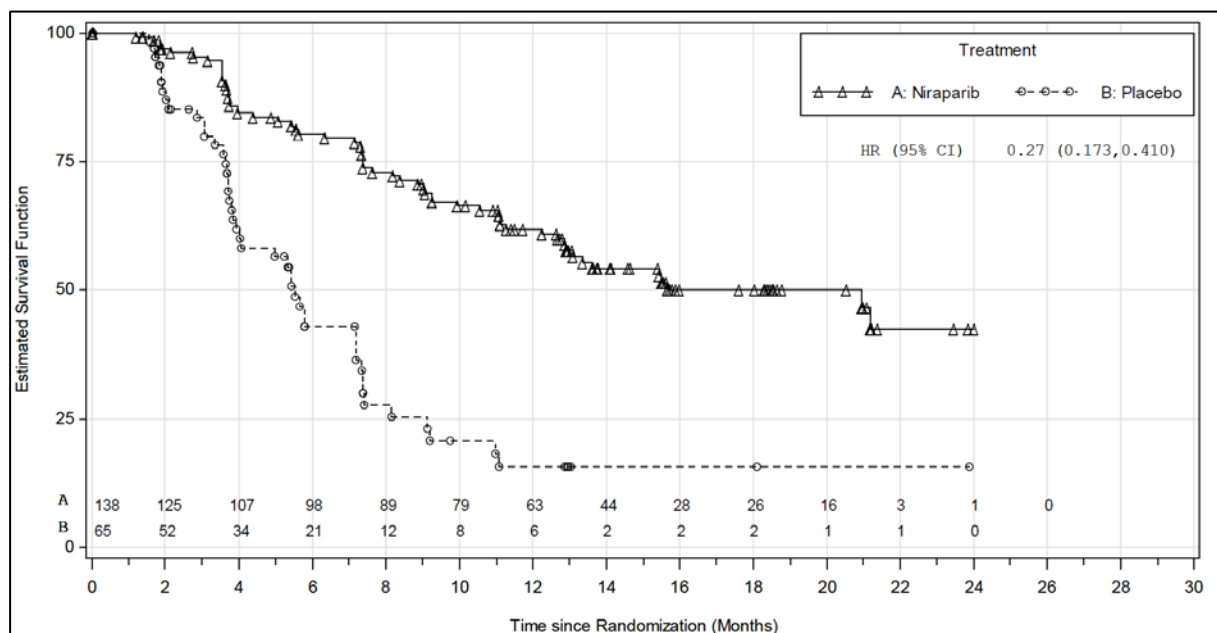


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven für progressionsfreies Überleben (PFS1) in der gBRCAmut-Kohorte der Studie NOVA (Datenschnitt: 30. Mai 2016)

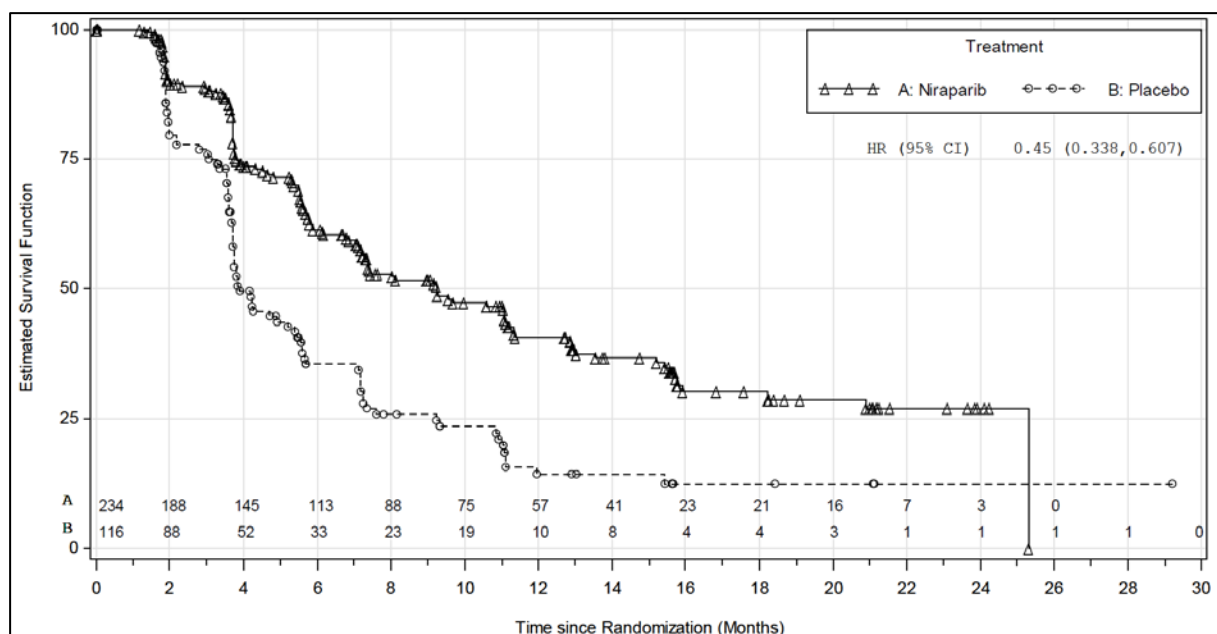


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven für progressionsfreies Überleben (PFS1) in der non-gBRCAmut-Kohorte der Studie NOVA (Datenschnitt: 30. Mai 2016)

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurden a priori definierte Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt PFS1 durchgeführt. Bei Betrachtung der Analysen zeigen sich gleiche Ereignishäufigkeiten und Schätzungen des medianen PFS wie bei der primären Analyse. Die HR der

Sensitivitätsanalysen sind ebenfalls statistisch signifikant und bestätigen die Ergebnisse der PFS-Analyse.

2.6.4 Sicherheit

Die Sicherheitspopulation der Studie NOVA bestand aus 546 Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der Behandlungsphase eingenommen hatten. Sieben randomisierte Patientinnen der ITT-Population erhielten kein Studienmedikament und wurden daher in den Analysen zur Sicherheit nicht berücksichtigt. 201 Patientinnen der gBRCAmut-Kohorte und 345 Patientinnen der non-gBRCAmut-Kohorte gingen folglich in die Analysen zur Sicherheit ein.

Die Exposition mit Niraparib ist in Tabelle 16 dargestellt. Es zeigen sich Unterschiede zwischen der gBRCAmut- und der non-gBRCAmut-Kohorte sowie auch jeweils zwischen Verum- und Placebo-Arm hinsichtlich Anzahl begonnener Zyklen, Gesamtexposition, Dosisunterbrechung und Dosisreduktion. Die Anzahl der begonnenen Zyklen unterschied sich im Median zwischen der gBRCAmut-Kohorte und non-gBRCAmut-Kohorte deutlich mit Median 14 und 8 Zyklen in den Niraparib-Armen. Die Anzahl der exponierten Tage war folglich größer in der gBRCAmut-Kohorte (Median: Niraparib 366,5 Tage; Placebo 170 Tage) als in der non-gBRCAmut-Kohorte (Median: Niraparib 203,0 Tage; Placebo 144,5 Tage). Dosisunterbrechungen und -reduktionen traten anteilig besonders im Niraparib-Arm häufiger in der gBRCAmut-Kohorte als in der non-gBRCAmut-Kohorte auf.

Es liegen unterschiedliche Behandlungszeiten in den beiden Gruppen vor. Aufgrund der höheren Exposition in den Verum-Armen der Kohorten und den bezüglich der Expositionsdauer unadjustierten Raten bzw. Effektschätzern vorgelegten Daten wird von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen. Die durch den pU vorgelegten Inzidenzdichten bieten aufgrund der überwiegend hohen Ereigniszahlen und der im Studienverlauf ungleichmäßig auftretenden unerwünschten Ereignissen keine höhere Aussagekraft und sind daher nicht dargestellt (siehe Kapitel 3.5).

Tabelle 16: Exposition zum Studienmedikament in der Studie NOVA, Sicherheitspopulation

Exposition	gBRCAmut-Kohorte (N=201)		non-gBRCAmut-Kohorte (N=345)	
	Niraparib (n=136)	Placebo (n=65)	Niraparib (n=231)	Placebo (n=114)
Anzahl der begonnenen Zyklen				
Mittelwert (SD)	12,9 (7,43)	7,8 (5,29)	9,9 (7,60)	8,0 (6,29)
Median (min;max)	14 (1,0;28,0)	7,0 (1,0;29,0)	8,0 (1,0;30,0)	5,0 (1,0;34,0)
Gesamtexposition¹⁾ (Tage)				
Mittelwert (SD)	352,0 (203,16)	207,9 (147,46)	269,3 (209,78)	215,2 (172,98)
Median (min;max)	366,5 (14,0;764,0)	170,0 (21,0;792,0)	203,0 (1,0;815,0)	144,5 (12,0;926,0)
Dosisunterbrechungen²⁾, n (%)				
Insgesamt	115 (84,6)	12 (18,5)	180 (77,9)	22 (19,3)
Aufgrund von UE	113 (83,1)	11 (16,9)	178 (77,1)	20 (17,5)

Exposition	gBRCAmut-Kohorte (N=201)		non-gBRCAmut-Kohorte (N=345)	
	Niraparib (n=136)	Placebo (n=65)	Niraparib (n=231)	Placebo (n=114)
Dosisreduktionen²⁾ gesamt, n (%)				
Insgesamt	112 (82,4)	5 (7,7)	154 (66,7)	6 (5,3)
Aufgrund von UE	111 (81,6)	4 (6,2)	154 (66,7)	6 (5,3)

¹⁾ Gesamtexposition berechnet als Datum der letzten Dosis minus Datum der ersten Dosis plus eins.

²⁾ Dosisunterbrechungen und -reduktionen wurden für jeden Grad an Toxizität vorgesehen (siehe Tabelle 3).

Abkürzungen: (non-)gBRCAmut: (ohne) Keimbahn-BRCA-Mutation; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Es ist anzumerken, dass einige im Folgenden dargestellten Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms Symptome des Ovarialkarzinoms enthalten. Es ist nicht auszuschließen, dass Symptome aus der Endpunktkategorie Morbidität enthalten sind (siehe Kapitel 3.5).

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden ab Randomisierung für den gesamten Zeitraum der Behandlungsphase gezählt. Ereignisse, die während der Screening-Phase auftraten, wurden nicht gezählt. Aus der zusammenfassenden Darstellung der UE (siehe Tabelle 17) geht hervor, dass in allen Kategorien anteilig mehr UE im Niraparib-Arm als im Placebo-Arm auftraten. Diese Unterschiede traten in beiden Kohorten auf und waren statistisch signifikant. Dabei ist die höhere Exposition in den Verum-Armen zu beachten, sodass unadjustierte Gruppenvergleiche verzerrt sind.

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Kohorten bei allen Studienteilnehmerinnen im Verum-Arm und bei fast allen Studienteilnehmerinnen im Placebo-Arm auf (gBRCAmut-Kohorte: Niraparib n=136 (100 %), Placebo n=61 (93,8 %); non-gBRCAmut-Kohorte: Niraparib n=231 (100 %), Placebo n=110 (96,5 %)).

Im Verum-Arm erlitten in der gBRCAmut-Kohorte 79,4 % der Studienteilnehmerinnen (n=108) ein UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und 30,9 % der Studienteilnehmerinnen (n=42) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE). Weiterhin brachen 13,2 % der Studienteilnehmerinnen des Interventionsarms (n=18) die Therapie wegen eines UE ab. In der non-gBRCAmut-Kohorte trat bei 71,0 % der Studienteilnehmerinnen (n=164) ein UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 sowie bei 29,4 % der Frauen (n=68) ein SUE auf. Bei 15,6 % der Studienteilnehmerinnen (n=36) führte ein UE zu einem Therapieabbruch.

Im Placebo-Arm erlitten signifikant weniger Studienteilnehmerinnen sowohl in der gBRCA- als auch in der non-gBRCAmut-Kohorte ein UE CTCAE-Grad ≥ 3 (21,5 % (n=14) und 23,7 % (n=27)) und signifikant weniger Studienteilnehmerinnen ein SUE im Vergleich zum Niraparib-Arm (10,8 % (n=7) und 17,4 % (n=20)). 1,5 % der Frauen aus der gBRCAmut-Kohorte (n=1) und 2,6 % der Frauen aus der non-gBRCAmut-Kohorte (n=3) des Kontrollarms brachen die Therapie wegen eines UE ab.

In beiden Kohorten wurde kein Todesfall auf ein UE zurückgeführt. Laut Studienbericht wurden jedoch zwei behandlungsbedingte Todesfälle aufgrund eines Myelodysplastischen Syndroms in der Nachbeobachtungsperiode verzeichnet. Je ein Todesfall trat im Verum- und Placebo-Arm auf, wobei die Patientenkohorte allerdings unklar ist.

Tabelle 17: Zusammenfassung der UE der Studie NOVA, Sicherheitspopulation

Patientinnen mit mindestens einem ...	Niraparib n (%)	Placebo n (%)	RR ⁵⁾ [95%-KI] ²⁾ , p-Wert
UE			
gBRCAmut-Kohorte	136 (100)	61 (93,8)	n.d. ¹⁾
non-gBRCAmut-Kohorte	231 (100)	110 (96,5)	n.d. ¹⁾
UE CTCAE-Grad 3 und 4			
gBRCAmut-Kohorte	108 (79,4)	14 (21,5)	3,7 [2,3;5,9] ²⁾ ; <0,0001
non-gBRCAmut-Kohorte	164 (71,0)	27 (23,7)	3,0 [2,1;4,2] ²⁾ ; <0,0001
SUE			
gBRCAmut-Kohorte	42 (30,9)	7 (10,8)	2,9 [1,4;6,0] ²⁾ ; 0,0055
non-gBRCAmut-Kohorte	68 (29,4)	20 (17,4)	1,7 [1,1;2,6] ²⁾ ; 0,0227
Therapieabbrüche aufgrund von UE			
gBRCAmut-Kohorte	18 (13,2)	1 (1,5)	8,6 [1,2;63,1] ²⁾ ; 0,0342
non-gBRCAmut-Kohorte	36 (15,6)	3 (2,6)	5,9 [1,9;18,8] ²⁾ ; 0,0026
UE, das zum Tod führte^{3) 4)}			
gBRCAmut-Kohorte	0	0	n.b.
non-gBRCAmut-Kohorte	0	0	n.b.

¹⁾ Patientenrelevanz nicht eindeutig beurteilbar.

²⁾ Angaben aus Modul 4 des Herstellerdossiers.

³⁾ Todesfälle sind im Endpunkt Mortalität dargestellt.

⁴⁾ Laut Studienbericht traten zwei Todesfälle im Zusammenhang mit einem Myelodysplastischen Syndrom in der Nachbehandlungsperiode auf, je ein Todesfall im Niraparib- und Placebo-Arm. Diese wurden von den Prüfarzten als behandlungsbedingt beurteilt. In welcher Kohorte die Todesfälle auftraten, wird nicht berichtet.

⁵⁾ Aufgrund der höheren Expositionsdauer in den Verum-Armen im Vergleich zu den Placebo-Armen verzerrt (Tabelle 16). Bei einem Vergleich der absoluten Häufigkeiten muss die 2:1-Randomisierung berücksichtigt werden.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechnet; n.d.: nicht dargestellt; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 10 %)

Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenzrate von ≥ 10 % in der Studie NOVA sind in Tabelle 18 nach SOC und Preferred Term gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) dargestellt.

In der gBRCAmut-Kohorte traten in den SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“, „Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Untersuchungen“, „Erkrankungen der Haut und Unterhaut“, „Atemwegs-, thorakale und Mediastinalerkrankungen“, „Gefäßerkrankungen“, „Psychiatrische Erkrankungen“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, „Herzkrankungen“ und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ Unterschiede > 10 % zwischen Verum- und Placebo-Arm auf.

Ein ähnliches Bild zeichnet sich für die non-gBRCAmut-Kohorte ab, wobei sich hier zusätzlich ein Unterschied > 10 % in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigte und der Unterschied in der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ < 10 % betrug.

Tabelle 18: Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ der Studie NOVA, Sicherheitspopulation

MedDRA-SOC ¹⁾ Preferred Term	gBRCAmut-Kohorte (N=201)			non-gBRCAmut-Kohorte (N=345)		
	Niraparib (n=136) n (%)	Placebo (n=65) n (%)	RR [95%-KI] ³⁾⁴⁾ p-Wert	Niraparib (n=231) n (%)	Placebo (n=114) n (%)	RR [95%-KI] ³⁾⁴⁾ p-Wert
Gastrointestinale Erkrankungen	127 (93,4)	48 (73,8)	1,3 [1,1;1,5] 0,0024	209 (90,5)	81 (71,1)	1,3 [1,1;1,4] 0,0001
Übelkeit	105 (77,2)	22 (33,8)	n.b.	165 (71,4)	41 (36,0)	n.b.
Erbrechen	54 (39,7)	10 (15,4)	n.b.	72 (31,2)	19 (16,7)	n.b.
Obstipation	52 (38,3)	12 (18,5)	n.b.	94 (40,7)	24 (21,1)	n.b.
Diarrhoe	33 (24,3)	15 (23,1)	n.b.	37 (16,0)	22 (19,3)	n.b.
Abdominalschmerzen	28 (20,6)	15 (23,1)	n.b.	55 (23,8)	38 (33,3)	n.b.
Dyspepsia	23 (16,9)	8 (12,3)	n.b.	19 (8,2)	8 (7,9)	n.b.
Mundtrockenheit	18 (13,2)	2 (3,1)	n.b.	16 (6,9)	5 (4,4)	n.b.
Abdominalschmerzen Oberbauch	14 (10,3)	7 (10,8)	n.b.	22 (9,5)	8 (7,0)	n.b.
Abdominale Distension	4 (2,9)	4 (6,3)	n.b.	24 (10,4)	18 (15,8)	n.b.
Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems	104 (76,5)	11 (16,9)	4,5 [2,6;7,8] < 0,0001	158 (68,4)	14 (12,3)	5,6 [3,4;9,2] < 0,0001
Thrombozytopenie	74 (54,4)	2 (3,1)	n.b.	95 (41,1)	4 (3,5)	n.b.
Anämie	70 (51,5)	5 (7,7)	n.b.	108 (46,8)	7 (6,1)	n.b.
Neutropenie	24 (17,6)	3 (4,6)	n.b.	42 (18,2)	3 (2,6)	n.b.
Allg. Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	101 (74,3)	31 (47,7)	1,6 [1,2;2,0] 0,0015	155 (67,3)	65 (57,0)	1,2 [1,0;1,4] 0,0815
Fatigue	64 (47,1)	19 (29,2)	n.b.	104 (45,0)	39 (34,2)	n.b.
Asthenie	24 (17,6)	3 (4,6)	n.b.	34 (14,7)	13 (11,4)	n.b.
Erkrankungen des Nervensystems	84 (61,8)	17 (26,2)	2,4 [1,5;3,6] 0,0001	114 (49,4)	37 (32,5)	1,5 [1,1;2,0] 0,0054
Kopfschmerz	47 (34,6)	5 (7,7)	n.b.	48 (20,8)	12 (10,5)	n.b.
Schwindel	24 (17,6)	6 (9,2)	n.b.	37 (16,0)	7 (6,1)	n.b.
Dysgeusia	18 (13,2)	1 (1,5)	n.b.	19 (8,2)	6 (5,3)	n.b.
Infektionen und para- sitäre Erkrankungen	64 (47,1)	25 (38,5)	1,2 [0,9;1,7] 0,2659	107 (46,3)	41 (36,0)	1,3 [1,0;1,7] 0,0782
Nasopharyngitis	18 (13,2)	3 (4,6)	n.b.	23 (10,0)	10 (8,8)	n.b.
Harnwegsinfekt	15 (11,0)	6 (9,2)	n.b.	23 (10,0)	5 (4,4)	n.b.
Untersuchungen	64 (47,1)	15 (23,1)	2,0 [1,3;3,3] 0,0035	105 (45,5)	23 (20,2)	2,3 [1,5;3,3] < 0,0001
Thrombozytenzahl verringert	31 (22,8)	1 (1,5)	n.b.	43 (18,6)	3 (2,6)	n.b.
Neutrophilenzahl verringert	21 (15,4)	3 (4,6)	n.b.	28 (12,1)	2 (1,8)	n.b.
Leukozytenzahl verringert	17 (12,5)	5 (7,7)	n.b.	19 (8,2)	0	n.b.

MedDRA-SOC ¹⁾ Preferred Term	gBRCAmut-Kohorte (N=201)			non-gBRCAmut-Kohorte (N=345)		
	Niraparib (n=136) n (%)	Placebo (n=65) n (%)	RR [95%-KI] ^{3,4)} p-Wert	Niraparib (n=231) n (%)	Placebo (n=114) n (%)	RR [95%-KI] ^{3,4)} p-Wert
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs- erkrankungen	63 (46,3)	27 (41,5)	1,1 [0,8;1,6] 0,5302	96 (41,6)	53 (46,5)	0,9 [0,7;1,1] 0,3779
Rückenschmerzen	22 (16,2)	7 (10,8)	n.b.	27 (11,7)	14 (12,3)	n.b.
Arthralgie	21 (15,4)	8 (12,3)	n.b.	22 (9,5)	14 (12,3)	n.b.
Muskelschmerzen	13 (9,6)	6 (9,2)	n.b.	17 (7,4)	12 (10,5)	n.b.
Erkrankungen der Haut und Unterhaut	62 (45,6)	13 (20,0)	2,3 [1,4;3,8] 0,0019	98 (42,4)	32 (28,1)	1,5 [1,1;2,1] 0,0142
Lichtempfindlichkeits- reaktion	9 (6,6)	0	n.b.	23 (10,0)	1 (0,9)	n.b.
Atemwegs-, thorakale und Mediastinal- erkrankungen	53 (39,0)	7 (10,8)	3,6 [1,7;7,5] 0,0006	99 (42,9)	29 (25,4)	1,7 [1,2;2,4] 0,0033
Dyspnoe	23 (16,9)	3 (4,6)	n.b.	48 (20,8)	12 (10,5)	n.b.
Husten	22 (16,2)	1 (1,5)	n.b.	33 (14,3)	7 (6,1)	n.b.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	52 (38,2)	19 (29,2)	1,3 [0,8;2,0] 0,2257	97 (42,0)	31 (27,2)	1,5 [1,1;2,2] 0,0114
Verminderter Appetit	30 (22,1)	9 (13,8)	n.b.	63 (27,3)	17 (14,9)	n.b.
Hypomagnesaemia	14 (10,3)	8 (12,3)	n.b.	13 (5,6)	6 (5,3)	n.b.
Gefäßerkrankungen	43 (31,6)	11 (16,9)	1,9 [1,0;3,4] 0,0387	73 (31,6)	12 (10,5)	3,0 [1,7;5,3] 0,0001
Hypertension	29 (21,3)	5 (7,7)	n.b.	42 (18,2)	3 (2,6)	n.b.
Psychiatrische Erkrankungen	40 (29,4)	11 (16,9)	1,7 [1,0;3,2] 0,0702	91 (39,4)	19 (16,7)	2,4 [1,5;3,7] 0,0001
Insomnie	24 (17,6)	4 (6,2)	n.b.	65 (28,1)	9 (7,9)	n.b.
Angst	13 (9,6)	7 (10,8)	n.b.	17 (7,4)	4 (3,5)	n.b.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	25 (18,4)	3 (4,6)	4,0 [1,2;12,7] 0,0196	20 (8,7)	6 (5,3)	1,6 [0,7;4,0] 0,2699
Herzerkrankungen	25 (18,4)	1 (1,5)	11,9 [1,7;86,3] 0,0139	48 (20,8)	6 (5,3)	3,9 [1,7; 9,0] 0,0010
Palpitation	12 (8,8)	0	n.b.	26 (11,3)	3 (2,6)	n.b.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (11,0)	2 (3,1)	3,6 [0,8;15,2] 0,0835	17 (7,4)	6 (5,3)	1,4 [0,6;3,5] 0,4670

¹⁾ Bei mehreren Ereignissen einer Studienteilnehmerin in einer bestimmten SOC oder einem Preferred Term wurde dies als einmaliges Ereignis in der SOC oder im Preferred Term gezählt.

²⁾ Angaben aus Modul 4 des Herstellerdossiers.

³⁾ Aufgrund der höheren Expositionsdauer in den Verum-Armen im Vergleich zu den Placebo-Armen verzerrt (Tabelle 16). Bei einem Vergleich der absoluten Häufigkeiten muss die 2:1-Randomisierung berücksichtigt werden.

Abkürzungen: gBRCAmut: Keimbahn-BRCA-Mutation; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b.: nicht berechnet; non-gBRCAmut: ohne Keimbahn-BRCA-Mutation; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse/n.

Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 nach Systemorganklasse

Bei einer differenzierten Betrachtung der UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 hinsichtlich der einzelnen SOC nach MedDRA unterschieden sich in beiden Kohorten die Behandlungsarme deutlich hinsichtlich „Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems“ (vor allem in den Preferred Terms Anämie und Thrombozytopenie) und „Untersuchungen“. Auch in den SOC „Gefäßerkrankungen“ sowie „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ traten in beiden Kohorten mehr UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf, wobei hier die Unterschiede weniger deutlich ausgeprägt waren. Lediglich in der non-gBRCAmut-Kohorte wurden in den SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ anteilig mehr Ereignisse im Placebo-Arm beobachtet (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ der Studie NOVA, Sicherheitspopulation

MedDRA-SOC ¹⁾ Preferred Term	gBRCAmut-Kohorte (N=201)			non-gBRCAmut-Kohorte (N=345)		
	Niraparib (n=136) n (%)	Placebo (n=65) n (%)	RR [95%-KI] ²⁾³⁾ p-Wert	Niraparib (n=231) n (%)	Placebo (n=114) n (%)	RR [95%-KI] ²⁾³⁾ p-Wert
Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems	78 (57,4)	1 (1,5)	37,3 [5,3;262,1] 0,003	107 (46,3)	1 (0,9)	52,8 [7,5;373,5] 0,0001
Anämie	45 (33,1)	0	n.b.	46 (19,9)	0	n.b.
Thrombozytopenie	42 (30,9)	1 (1,5)	n.b.	62 (26,8)	0	n.b.
Neutropenie	17 (12,5)	1 (1,5)	n.b.	24 (10,4)	0	n.b.
Untersuchungen	30 (22,1)	2 (3,1)	7,2 [1,8;29,1] 0,006	52 (22,5)	7 (6,1)	3,7 [1,7;7,8] 0,0008
Neutrophilenzahl verringert	13 (9,6)	1 (1,5)	n.b.	19 (8,2)	1 (0,9)	n.b.
Thrombozytenzahl verringert	11 (8,1)	0	n.b.	16 (6,9)	0	n.b.
Gastrointestinale Erkrankungen	16 (11,8)	4 (6,2)	1,9 [0,7;5,5] 0,229	15 (6,5)	12 (10,5)	0,6 [0,3;1,3] 0,192
Übelkeit	7 (5,1)	2 (3,1)	n.b.	4 (1,7)	0	n.b.
Gefäßerkrankungen	14 (10,3)	3 (4,6)	2,2 [0,7;7,5] 0,194	25 (10,8)	1 (0,9)	12,3 [1,7;89,9] 0,013
Hypertension	11 (8,1)	3 (4,6)	n.b.	19 (8,2)	1 (0,9)	n.b.
Allg. Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (8,8)	2 (3,1)	2,9 [0,7;12,4] 0,159	22 (9,5)	1 (0,9)	10,9 [1,5;79,5] 0,019
Fatigue	7 (5,1)	0	n.b.	14 (6,1)	0	n.b.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (5,1)	1 (1,5)	3,4 [0,4;26,6] 0,254	8 (3,5)	6 (5,3)	0,7 [0,2;1,9] 0,428

¹⁾ Bei mehreren Ereignissen einer Studienteilnehmerin in einer bestimmten SOC oder im Preferred Term wurde dies als einmaliges Ereignis in der SOC oder im Preferred Term gezählt.

²⁾ Eigene Berechnungen.

³⁾ Aufgrund der höheren Expositionsdauer in den Verum-Armen im Vergleich zu den Placebo-Armen verzerrt (Tabelle 16). Bei einem Vergleich der absoluten Häufigkeiten muss die 2:1-Randomisierung berücksichtigt werden.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; gBRCAmut: Keimbahn-BRCA-Mutation; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; non-gBRCAmut: ohne Keimbahn-BRCA-Mutation; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse/n; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse

Es zeigten sich hinsichtlich SUE für beide Kohorten ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 20). In der gBRCAmut-Kohorte traten die Ereignisse dieser Kategorie überwiegend im Verum-Arm auf. Auch in der non-gBRCAmut-Kohorte traten SUE hauptsächlich im Verum-Arm auf, wobei in der SOC „Neoplasmen gutartig, bösartig und unspezifiziert (inkl. Zysten und Polypen)“ mehr Ereignisse im Placebo-Arm verzeichnet wurden (Niraparib: n=1 (0,4 %); Placebo: n=3 (2,6 %)).

Besonders auffällig waren die Unterschiede für beide Kohorten in der SOC „Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems“. Alle Ereignisse verteilten sich auf die Verum-Arme der Kohorten (gBRCAmut-Kohorte: Niraparib n=22 (16,2 %), Placebo n=0; non-gBRCAmut-Kohorte: Niraparib n=31 (13,4 %), Placebo n=0).

Tabelle 20: Zusammenfassung der Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz ≥ 2 % der Studie NOVA, Sicherheitspopulation

MedDRA-SOC ¹⁾ Preferred Term	gBRCAmut-Kohorte (N=201)			non-gBRCAmut-Kohorte (N=345)		
	Niraparib (n=136) n (%)	Placebo (n=65) n (%)	RR [95%-KI] ²⁾³⁾ p-Wert	Niraparib (n=231) n (%)	Placebo (n=114) n (%)	RR [95%-KI] ²⁾³⁾ p-Wert
Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems	22 (16,2)	0	n.b.	31 (13,4)	0	n.b.
Thrombozytopenie	18 (13,2)	0	n.b.	22 (9,5)	0	n.b.
Anämie	4 (2,9)	0	n.b.	10 (4,3)	0	n.b.
Gastrointestinale Erkrankungen	10 (7,4)	2 (3,1)	2,4 [0,5;10,6] 0,2515	12 (5,2)	12 (10,5)	0,5 [0,2;1,1] 0,0715
Dünndarmobstruktion	2 (1,5)	0	n.b.	3 (1,3)	4 (3,5)	n.b.
Übelkeit	1 (0,7)	2 (3,1)	n.b.	0	1 (0,9)	n.b.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (2,9)	1 (1,5)	1,9 [0,2;16,8] 0,5586	8 (3,5)	4 (3,5)	1,0 [0,3;3,2] 0,9827
Atemwegs-, thorakale und Mediastinerkrankungen	4 (2,9)	1 (1,5)	1,9 [0,2;16,8] 0,5586	7 (3,0)	1 (0,9)	3,5 [0,4; 27,7] 0,2435
Allg. Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (2,9)	0	n.b.	4 (1,7)	1 (0,9)	2,0 [0,2; 17,5] 0,5409
Neoplasmen gutartig, bösartig und unspezifiziert (inkl. Zysten und Polypen)	3 (2,2)	1 (1,5)	1,4 [0,2;13,5] 0,7529	1 (0,4)	3 (2,6)	0,2 [0,0;1,6] 0,1162

¹⁾ Bei mehreren Ereignissen einer Studienteilnehmerin in einer bestimmten SOC oder einem Preferred Term wurde dies als einmaliges Ereignis in der SOC oder im Preferred Term gezählt.

²⁾ Angaben aus Modul 4 des Herstellerdossiers.

³⁾ Aufgrund der höheren Expositionsdauer in den Verum-Armen im Vergleich zu den Placebo-Armen verzerrt (Tabelle 16). Bei einem Vergleich der absoluten Häufigkeiten muss die 2:1-Randomisierung berücksichtigt werden.

Abkürzungen: gBRCAmut: Keimbahn-BRCA-Mutation; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; non-gBRCAmut: ohne Keimbahn-BRCA-Mutation; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse/n; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse traten in beiden Kohorten vorrangig im Verum-Arm auf (siehe Tabelle 21). Am häufigsten wurden bei Patientinnen unter Behandlung mit Niraparib Myelosuppression beobachtet (gBRCAmut-Kohorte: Niraparib n=111 (81,6 %), Placebo n=15 (23,1 %); non-gBRCAmut-Kohorte: Niraparib n=168 (72,7 %), Placebo n=18 (15,8 %)). Im Placebo-Arm wurde in beiden Kohorten als das am häufigsten aufgetretene UE von besonderem Interesse Fatigue beobachtet (gBRCAmut-Kohorte: Niraparib n=83 (61,0 %), Placebo n=23 (35,4 %); non-gBRCAmut-Kohorte: Niraparib n=135 (58,4 %), Placebo n=51 (44,7 %)).

Im European Public Assessment Report (EPAR) [3] finden sich zusätzlich zu den im Clinical Study Report (CSR) definierten UE von besonderem Interesse auch gastrointestinale Störungen, Hypertension, Kopfschmerzen, verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, Atemnot, Schwindel, Husten, Herzklopfen und Dysgeusie. Die Angaben im EPAR [3] zu Hypertension und gastrointestinalen Störungen entsprechen den Angaben in Tabelle 16. Ergebnisse zu den anderen genannten UE von besonderem Interesse werden im EPAR [3] nicht dargestellt.

Tabelle 21: Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse gemäß MedDRA Preferred Term der Studie NOVA, Sicherheitspopulation

AESI-Kategorie	gBRCAmut-Kohorte (N=201)			non-gBRCAmut-Kohorte (N=345)		
	Niraparib (n=136) n (%)	Placebo (n=65) n (%)	RR [95%-KI] ¹⁾²⁾ p-Wert	Niraparib (n=231) n (%)	Placebo (n=114) n (%)	RR [95%-KI] ¹⁾²⁾ p-Wert
Jede Myelosuppression ³⁾⁴⁾	111 (81,6)	15 (23,1)	3,5 [2,3;5,6] < 0,0001	168 (72,7)	18 (15,8)	4,6 [3,0;7,1] < 0,0001
Thrombozytopenie ⁵⁾	97 (71,3)	3 (4,6)	15,5 [5,1;46,9] < 0,0001	128 (55,4)	7 (6,1)	9,0 [4,4;18,7] < 0,0001
Anämie ⁵⁾	71 (52,2)	5 (7,7)	6,8 [2,9;16] < 0,0001	113 (48,9)	7 (6,1)	8,0 [3,8;16,5] < 0,0001
Leukopenie ⁵⁾	50 (36,8)	12 (18,5)	2,0 [1,1;3,5] 0,015	79 (34,2)	10 (8,8)	3,9 [2,1;7,2] < 0,0001
Neutropenie ⁵⁾	42 (30,9)	6 (9,2)	3,4 [1,5;7,5] 0,003	69 (29,9)	5 (4,4)	6,8 [2,8;16,4] < 0,0001
Panzytopenie ⁵⁾	3 (2,2)	0	n.b.	2 (0,9)	0	n.b.
MDS/AML ⁵⁾	3 (2,2)	1 (1,5)	1,4 [0,2;13,5] 0,753	2 (0,9)	1 (0,9)	1,0 [0,1;10,8] 0,991
Fatigue ⁵⁾	83 (61,0)	23 (35,4)	1,7 [1,2; 2,5] 0,003	135 (58,4)	51 (44,7)	1,3 [1,0;1,7] 0,024
Überdosierung	1 (0,7)	0	n.b.	1 (0,4)	0	n.b.
Pneumonie ⁵⁾	k.A.	k.A.	n.b.	2 (0,9)	1 (0,9)	1,0 [0,1;10,8] 0,991

¹⁾ Eigene Berechnungen.

²⁾ Aufgrund der höheren Expositionsdauer in den Verum-Armen im Vergleich zu den Placebo-Armen verzerrt (Tabelle 16). Bei einem Vergleich der absoluten Häufigkeiten muss die 2:1-Randomisierung berücksichtigt werden.

³⁾ Beinhaltet Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Neutropenie und Panzytopenie.

⁴⁾ Bei mehrfachen Ereignissen in den zugeordneten Preferred Terms nur einmal gezählt.

⁵⁾ Abweichungen zu Angaben in Tabelle 18 bzw. zu UE-Angaben im Studienbericht nicht nachvollziehbar.

⁶⁾ Rekonstruiert aus den Fallberichten im Studienbericht.

Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; AML: Akute myeloische Leukämie; gBRCAmut: Keimbahn-BRCA-Mutation; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MDS: Myelodysplastische/s Syndrom/e; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b.: nicht berechnet; non-gBRCAmut: ohne Keimbahn-BRCA-Mutation; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse, die zur Unterbrechung, Reduktion oder zum Abbruch der Studienmedikation führten

In der gBRCAmut-Kohorte wurde die Studienmedikation aufgrund von UE von 93 Patientinnen (68,4 %) im Verum- und 10 Patientinnen (15,4 %) im Placebo-Arm unterbrochen und bei 108 Patientinnen (79,4 %) im Verum- und 3 Patientinnen (4,6 %) im Placebo-Arm reduziert. Bei 18 Patientinnen (13,2 %) im Verum- und einer Patientin (1,5 %) im Placebo-Arm musste die Therapie aufgrund von UE abgebrochen werden.

Bei 59,6 % der Patientinnen unter Niraparib in der gBRCAmut-Kohorte waren UE aus der SOC „Störungen des Blutes und des Lymphsystems“ für Dosisreduktionen und bei 48,5 % für Dosisunterbrechungen verantwortlich. Zweithäufigste Ursachen waren UE aus der SOC „Untersuchungen“ (bei jeweils 16,2 % der Patientinnen im Niraparib-Arm für Dosisreduktionen und -unterbrechungen), gefolgt von UE aus der SOC „Gastrointestinale Störungen“ (ursächlich bei 6,6 % der Frauen unter Niraparib für Dosisreduktionen und bei 13,2 % für Dosisunterbrechungen). Dosisreduktionen und -unterbrechungen im Placebo-Arm traten vereinzelt und ohne erkennbaren Trend auf.

Im Verum-Arm der gBRCAmut-Kohorte traten UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, am häufigsten in der SOC „Störungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf (n=9 (6,6 %)), gefolgt von UE aus der SOC „Untersuchungen“ (n=5 (3,7 %)) und von Einzelfällen verteilt auf weitere vier SOC. Nur eine Patientin aus dem Placebo-Arm brach aufgrund eines UE die Studienmedikation ab. Das ursächliche UE fiel in die SOC „Störungen des Blutes und des Lymphsystems“.

In der non-gBRCAmut-Kohorte traten bei 62,8 % der Patientinnen im Verum-Arm und bei 5,3 % der Patientinnen im Placebo-Arm UE auf, die eine Dosisreduktion zur Folge hatten. Bei 65,4 % der Frauen unter Niraparib und 14 % der Frauen unter Placebo musste aufgrund von UE die Medikamentengabe unterbrochen werden. Bei 15,6 % der Studienteilnehmerinnen im Verum-Arm und 2,6 % im Placebo-Arm erforderten UE den Abbruch der Therapie.

Die UE, die Dosisreduktionen und -unterbrechungen im Verum-Arm zur Folge hatten, verteilten sich analog zur gBRCAmut-Kohorte auch in der non-gBRCAmut-Kohorte vorwiegend auf „Störungen des Blutes und des Lymphsystems“ sowie auf „Gastrointestinale Störungen“ und „Untersuchungen“. Für Dosisreduktionen ursächliche UE im Placebo-Arm traten vereinzelt auf. Allerdings waren bei 11 von 16 Frauen des Placebo-Arms gastrointestinale UE die Ursache für Dosisunterbrechungen.

Bei Patientinnen unter Niraparib der non-gBRCAmut-Kohorte traten UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, am häufigsten in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (n=11 (4,8 %)) auf. Bei 8 Frauen (3,5 %) führten gastrointestinale UE und bei 7 Frauen (3,0 %) UE aus der SOC „Störungen des Blutes und des Lymphsystems“ zum Abbruch. Im Placebo-Arm wurden Einzelfälle in den SOC „Gastrointestinale Störungen“ und „Neoplasmen gutartig, bösartig und unspezifiziert (inkl. Zysten und Polypen)“ berichtet.

2.6.5 Subgruppenanalysen

In der gBRCAmut-Kohorte ergaben sich für die Endpunkte SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE Belege für signifikante Interaktionstests ($p < 0,05$) für die Subgruppen Geographische Region, Alter und Krebstyp. In der non-gBRCAmut-Kohorte ergaben sich für die Endpunkte Therapieabbrüche aufgrund von UE, SUE und EQ-5D-VAS Belege für signifikante Interaktionstests ($p < 0,05$) für die Subgruppen Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie, Geographische Region und Krebstyp. Die Ergebnisse zur EQ-5D-VAS werden aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten nicht dargestellt (siehe Kapitel 2.6.3). Der pU verweist darauf, dass aufgrund von niedrigen Ereigniszahlen und der Unreife der Ergebnisse keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS dargestellt wurden. Nachfolgend sind die Ergebnisse getrennt nach Kohorten dargestellt.

gBRCAmut-Kohorte

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „SUE“ (Geographische Region)

Für Patientinnen mit dem Subgruppenmerkmal „Region USA und Kanada“ ist ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für die Verum-Gruppe aufgetreten. Da alle Ereignisse im Verum-Arm auftraten, wurde ein RR nicht berechnet (Niraparib: $n=15/51$ vs. Placebo: $n=0/28$). Die absolute Risikoreduktion (ARR) liegt bei 29,4 (95%-KI: [16,9;41,9]; $p=0,0007$). Für Patientinnen mit dem Subgruppenmerkmal „Rest der Welt“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ (Alter, Krebs-Subtyp)

Für Patientinnen mit dem Subgruppenmerkmal „< 65 Jahre“ ist ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für die Verum-Gruppe aufgetreten. Da alle Ereignisse im Verum-Arm auftraten, wurde ein RR nicht berechnet (Niraparib: $n=16/109$ vs. Placebo: $n=0/49$). Die ARR liegt bei 14,7 (95%-KI: [8,0;21,3]; $p=0,0030$). Für Patientinnen mit dem Subgruppenmerkmal „≥ 65 Jahre“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für Patientinnen mit dem Subgruppenmerkmal „Seröses epitheliales Ovarialkarzinom“ ist ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für die Verum-Gruppe aufgetreten. Da alle Ereignisse im Verum-Arm auftraten, wurde ein RR nicht berechnet (Niraparib: $n=17/120$ vs. Placebo: $n=0/53$). Die ARR liegt bei 14,2 (95%-KI: [7,9;20,4]; $p=0,0018$). Keine Ereignisse traten für Patientinnen mit dem Subgruppenmerkmal „Eileiterkarzinom“ auf. Für Patientinnen mit dem Subgruppenmerkmal „Primäres Peritonealkarzinom“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

non-gBRCAmut-Kohorte

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „SUE“ (Krebs-Subtyp)

Für Patientinnen mit dem Subgruppenmerkmal „Seröses epitheliales Ovarialkarzinom“ ist ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für die Verum-Gruppe aufgetreten (Niraparib: $n=59/189$ vs. Placebo: $n=12/69$). Das Relative Risiko liegt bei 2,5 (95%-KI: [1,4;4,4]; $p=0,0005$). Für Patientinnen mit dem Subgruppenmerkmal „Eileiterkarzinom“ und „Primäres Peritonealkarzinom“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufgetreten.

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ (Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie)

Für Patientinnen mit dem Subgruppenmerkmal „Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie (Komplette Remission)“ ist ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für die Verum-Gruppe aufgetreten. Da alle Ereignisse im Verum-Arm auftraten, wurde ein RR nicht berechnet (Niraparib: n=21/116 vs. Placebo: n=0/58). Die ARR liegt bei 18,1 (95%-KI: [11,1;25,1]; p=0,0001). Für Patientinnen mit dem Subgruppenmerkmal „Partielle Remission“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufgetreten.

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Niraparib

Gemäß Zulassung wird Niraparib (Zejula®) angewendet 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. Niraparib unterhält eine Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Die Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) besteht seit dem 20. November 2017.

Die vorliegende Nutzenbewertung zu Niraparib basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie NOVA, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Niraparib 300 mg als 3-mal tägliche orale Applikation in 28-Tage-Zyklen im Vergleich zu Placebo untersucht. Innerhalb dieser Studie wurden zwei voneinander unabhängige Patientenpopulationen betrachtet: Die erste Kohorte umfasste Patientinnen mit einer gesicherten Keimbahn-BRCA-Mutation (gBRCAmut), die zweite Kohorte Patientinnen ohne Keimbahn-BRCA Mutation (non-gBRCAmut). Die Studie NOVA wurde mit Erreichen vordefinierter Wirksamkeitskriterien (PFS) vorzeitig ausgewertet (Datenschnitt: 30. Mai 2016). Die Studie läuft noch, das geplante Studienende ist nicht berichtet. Zum Datenschnitt befanden sich gemäß Flowchart (Abbildung 1) noch 51 Patientinnen der gBRCAmut-Kohorte und 58 Patientinnen der non-gBRCAmut-Kohorte unter Behandlung. Dies entspricht nicht den Angaben der Studie NOVA in Tabelle 10 (gBRCAmut-Kohorte: n=145; non-gBRCAmut-Kohorte: n=237). Dabei ist unklar, ob sich die Angaben in Tabelle 10 auf die Patientinnen unter Behandlung oder unter Beobachtung beziehen.

In die Studie NOVA wurden erwachsene Patientinnen (≥ 18 Jahre) mit einem histologisch diagnostizierten Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinom eingeschlossen, die entweder eine high-grade (oder Grad 3) seröse oder high-grade vorwiegend seröse Histologie oder eine bekannte gBRCA-Mutation aufweisen und mindestens zwei vorher abgeschlossene Platin-basierte Therapien erhalten haben mussten. Durch die Möglichkeit, auch ohne seröse Tumorphistologie an der Studie teilzunehmen, sofern die Patientinnen eine bekannte gBRCA-Mutation nachweisen konnten, entspricht ein Teil der Studienpopulation nicht der Zulassungspopulation. Der Anteil der Frauen mit nicht-seröser Histologie beläuft sich auf 10,7 % (n=21) in der gBRCAmut-Kohorte und 2,7 % (n=9) in der non-gBRCAmut-Kohorte. Darüber hinaus wurden ausschließlich Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 in die Studie eingeschlossen, sodass klinische Daten für Patientinnen mit einem ECOG-PS von 2 bis 4 fehlen. Trotz dieser genannten Limitationen ist jedoch weitestgehend von einer Übertragbarkeit der Zulassungspopulation auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

3.2 Design und Methodik der Studie

Bei der pivotalen Zulassungsstudie NOVA handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Niraparib im Vergleich zu Placebo. In beiden Kohorten wurden die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen im Verhältnis 2:1 in die beiden Behandlungsarme Niraparib und

Placebo randomisiert. Eine Stratifizierung der Studienpopulation wurde hinsichtlich der Faktoren Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis < 12 vs. ≥ 12 Monate), bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie (vollständig vs. partiell) und Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie (ja vs. nein) sowie Krankheitsdauer (≤ 12 vs. > 12 Wochen) vorgenommen. Die Patientinnen erhielten ihre zugeteilte Behandlung bis zum Krankheitsprogress, zu einer unakzeptablen Toxizität, zum Rückzug der Einverständniserklärung, zum Lost-to-Follow-up oder zum Tod, je nachdem was zuerst eintrat.

Insgesamt wurden sechs Änderungen am Studienprotokoll (Original vom 21. März 2013) der Studie NOVA vorgenommen. Der Einschluss der Patientinnen erfolgte gemäß Originalprotokoll (21. März 2013) vor der Randomisierung mittels Bluttest zentralisiert in einem Referenzlabor, um auf das Vorhandensein einer gBRCA-Mutation zu testen. Die Patientinnen wurden entsprechend des Testergebnisses in die Kohorten gBRCAmut bzw. non-gBRCAmut in die Studie rekrutiert. Mit Amendment 3 (9. April 2014) wurde der integrierte BRAC-Analysis®-Test als Diagnosetest zur Bestimmung des Mutationsstatus eingeführt. Gemäß Studienbericht wurden Gewebeproben von bereits randomisierten Frauen, deren Bestimmung des Mutationsstatus vor Amendment 3 erfolgte, mittels integriertem BRAC-Analysis®-Test rückwirkend überprüft. Inwiefern der Bluttest vor Amendment 3 mit dem integrierten BRAC-Analysis®-Test hinsichtlich Anwendung und Testgüte vergleichbar ist, ist vom pU nicht adressiert. Mit Amendment 4 (4. Dezember 2014) wurde zusätzlich der myChoice®-HRD-Test eingeführt, mit dem Ziel auch Frauen ohne gBRCAmut zu identifizieren, die laut Annahme des pU möglicherweise stärker auf eine Therapie mit PARP-Inhibitoren (wie Niraparib) ansprechen. Hierfür wurden alle Tumorgewebeproben von Patientinnen in beiden Kohorten auch rückwirkend auf das Vorhandensein einer homologen Rekombinations-Defizienz (HRD [HRDpos oder HRDneg]) getestet. Laut Studienbericht liegen bisher keine klinischen Daten vor, die eine Beurteilung der Testgüte des myChoice® HRD-Tests zulassen. Es ist unklar, wie viele Patientinnen sich zum Zeitpunkt der Einführung des myChoice® HRD-Test bereits in der Studie befanden (Einschluss erste Patientin: 26. August 2013). So war für 54 Patientinnen der HRD-Status laut Studienbericht nicht verfügbar, da der Test nicht schlüssig war ($n=26$), die Proben unzureichend waren ($n=14$) oder fehlten ($n=14$). Nähere Informationen hierfür fehlen. Auch die EMA äußert sich in ihrem Bericht kritisch zu dem HRD-Test: "HRD test is considered not to be suitable to define eligible patients for niraparib treatment" [3]. Mit der Einführung des myChoice® HRD-Tests in Amendment 4 wurde zudem die statistische Analyse innerhalb der non-gBRCAmut-Kohorte geändert: Der primäre Endpunkt wurde hierarchisch zunächst in einer Untergruppe der HRDpos-Patientinnen und nur bei signifikantem Ergebnis für die gesamte non-gBRCAmut-Kohorte ausgewertet (nähere Informationen siehe Kapitel 0). Folglich war die Stratifizierung nach den o. g. Kriterien mit Einführung der Subsets HRDpos und HRDneg aufgehoben. Eine Erläuterung bzw. Diskussion auf eine mögliche Verzerrung findet sich in den Unterlagen des Herstellers nicht.

Die Fallzahlberechnung der Studie NOVA erfolgte für den primären Endpunkt (PFS1). Die primäre Analyse war in der gBRCA-Kohorte geplant, wenn 100 PFS-Ereignisse (einseitiger Test, $\alpha=0,025$; 90 % Power) eingetreten sind und in der HRDpos-Untergruppe der non-gBRCAmut-Kohorte, wenn 98 PFS Ereignisse (einseitiger Test, $\alpha=0,025$; 90 % Power) eingetreten sind (nähere Informationen siehe Kapitel 0).

Der Einschluss der ersten Patientin in die Studie erfolgte am 26. August 2013. Der HRD-Tumortest war vor der Datenbanksperre am 20. Juni 2016 abgeschlossen (Datenschnitt: 30. Mai 2016). Nach Angaben des pU war die Rekrutierung zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen. Dennoch fehlen

Angaben über den Einschluss der letzten Patientin in die Studie. Ebenfalls fehlen Angaben über das geplante Studienende. So war vor Amendement 4 geplant, die finale Analyse zum Gesamtüberleben (OS) durchzuführen, wenn etwa 60 % Todesfälle aufgetreten sind. Diese Analyse wurde mit Einführung von Amendement 4 (4. Dezember 2014) gestrichen. Der pU verweist im Studienbericht darauf, dass die finale Analyse zum Zeitpunkt der Öffnung der Datenbank durchgeführt wird. In Modul 4 des Herstellerdossiers heißt es weiter: „Die neu zu erwartenden Daten zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ werden im Rahmen der dafür vorgesehenen Möglichkeiten eingereicht“. Somit liegt zum vorliegenden Datenschnitt keine finale OS-Analyse vor. Ferner ist aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich, wann die finale OS-Analyse erfolgen soll.

In der gBRCAmut-Kohorte wurden 138 Patientinnen in die Niraparib-Gruppe und 65 Patientinnen in die Placebo-Gruppe randomisiert. In der non-gBRCAmut-Kohorte betrug die Zahl der randomisierten Patientinnen 234 in der Niraparib-Gruppe und 116 in der Placebo-Gruppe. Von den 350 Patientinnen der non-gBRCAmut-Kohorte waren 162 Patientinnen HRDpos und 134 Patientinnen HRDneg. Für 54 Patientinnen liegt kein HRD-Status vor. Aus den Unterlagen geht nicht hervor, wie viele Patientinnen initial hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie gescreent wurden und als geeignet befunden wurden bzw. wie viele Patientinnen die Screening-Phase durchliefen, aber für die Behandlungsphase als nicht geeignet eingeschätzt wurden. Durch diese intransparenten Auswahlprozesse ist es möglich, dass die Studienpopulation einer Selektion unterlag und tendenziell gesündere, motiviertere Patientinnen in die Studie aufgenommen wurden. Ein Einfluss auf die externe Validität der Studienergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden. Die soziodemographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der Patientinnen sind zwischen dem Niraparib-Arm und Placebo-Arm in beiden Kohorten weitestgehend vergleichbar. Unterschiede zwischen den Armen zeigen sich insbesondere in Alter und Zeit seit der Diagnose. Anzumerken ist, dass sowohl in der gBRCAmut- als auch der non-gBRCAmut-Kohorte die Gabe von Begleitmedikationen im Verum-Arm höher ist als im Placebo-Arm.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 30. Mai 2016 unterschied sich die Anzahl der begonnenen Zyklen im Median zwischen der gBRCAmut- und der non-gBRCAmut-Kohorte deutlich mit Median 14 Zyklen und 8 Zyklen in den Niraparib-Armen. Die Anzahl der exponierten Tage war in der gBRCAmut-Kohorte folglich größer (Median: Niraparib 366,5 Tage, Placebo 170 Tage) als in der non-gBRCAmut-Kohorte (Median: Niraparib 203,0 Tage, Placebo 144,5 Tage). Dosisunterbrechungen und -reduktionen traten anteilig besonders im Niraparib-Arm häufiger in der gBRCAmut- als in der non-gBRCAmut-Kohorte auf. Auffällig ist, dass sowohl in der gBRCAmut- als auch der non-gBRCAmut-Kohorte die Begleitmedikationen im Verum-Arm höher waren als im Placebo-Arm.

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns und der dargelegten Studiencharakteristika ist für die Studie NOVA trotz der oben dargelegten Aspekte von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen. Gleiches gilt eingeschränkt für die Endpunkte. Während für OS und PFS1 von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen wird, ist dieses für die PRO-Erhebungen mittels EQ-5D-VAS und dem Neuropathie-Fragebogen sowie für die Sicherheitsendpunkte als hoch einzustufen. So wurde zur Berechnung der Rücklaufquoten der PRO-Erhebungen die Population unter Behandlung und nicht wie a priori geplant die ITT-Population gewählt. Dabei ist u. a. unklar, aus welchen Gründen die Patientinnen zum jeweiligen Zyklus ausgeschieden sind. Weiterhin wurde a priori festgelegt, dass für alle Patientinnen, die die Therapie abgebrochen haben (Post-Krankheitsprogression), eine Follow-up-Studienvisite stattfinden sollte. Tatsächlich erfolgte dies ausschließlich bei Patientinnen mit Tumorprogress. Für die Sicherheitsendpunkte ergeben sich aufgrund der längeren Expositionsdauer in den Verum-Armen der Kohorten und den unadjustierten

Gruppenvergleichen verzerrte Relative Risiken. Die durch den pU vorgelegten Inzidenzdichten bieten aufgrund der überwiegend hohen Ereigniszahlen und im Studienverlauf ungleichmäßig auftretenden UE keine höhere Aussagekraft und sind daher nicht dargestellt. Adäquate expositionsadjustierte Analysen (wie z. B. Time-to-Event Analysen) wurden vom pU nicht vorgelegt.

Eine Nachbeobachtung war ausschließlich für das Gesamtüberleben und neue Malignitätsformen auf alle drei Monate festgelegt. Ebenfalls wurden die SUE für 30 Tage nach Studienabbruch weiter beobachtet. Insgesamt erscheint die Nachbeobachtung für die SUE nicht angemessen. Auch die fehlende Nachbeobachtung weiterer Sicherheitsendpunkte sowie Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkten wird kritisch gesehen.

3.3 Wirksamkeit

Für den Nachweis der Wirksamkeit von Niraparib bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom reicht der pU Daten zur Mortalität sowie zum Progressionsfreien Überleben (PFS1), Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2), Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST), Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST), Chemotherapie-freies Intervall (CFI), Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS und Gesundheitszustand mittels FOSI inkl. Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI ein.

Ausschließlich die Endpunkte Mortalität und der Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS werden als patientenrelevant eingestuft und für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt (siehe Kapitel 2.5.1). Darüber hinaus wurde zusätzlich die Erfassung von Neuropathien als Symptome mittels Neuropathie-Fragebogen als patienten- und bewertungsrelevant eingestuft und dargestellt.

Mortalität

Das Gesamtüberleben (OS) war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Es zeigten sich in beiden Kohorten keine statistisch signifikanten Ergebnisse im Endpunkt „Gesamtüberleben“. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 30. Mai 2016 wurde das mediane Überleben in beiden Kohorten noch nicht erreicht. Die stratifizierte Analyse des OS zeigt in beiden Kohorten (gBRCAmut und non-gBRCAmut) lediglich 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]). Betrachtet man in der non-gBRCA-Kohorte die Ergebnisse für die Subtests HRDpos und HRDneg, so zeigen sich für die HRDneg-Untergruppe ein gleichgerichtetes Ergebnis (HR: 0,63; 95%-KI: [0,29;1,37]), für die HRDpos-Untergruppe jedoch nicht (HR: 1,39; 95%-KI: [0,57;3,42]) (Angaben nicht im Ergebnisteil dargestellt). Es zeigt sich sowohl eine relativ frühe Überschneidung der Überlebenszeitanalysen nach der Randomisierung sowie im weiteren Verlauf. Demnach sind die Annahmen der proportionalen Hazards als verletzt anzusehen. Entsprechend können die Ergebnisse verzerrt sein.

Morbidität anhand von PRO (EQ-5D-VAS und Neuropathie-Fragebogen)

Als PRO-Instrumente zu patientenrelevanten Endpunkten kamen in der Studie NOVA die EQ-5D-VAS und der Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy Questionnaire („Neuropathie-Fragebogen“) zum Einsatz. Die Ergebnisse der EQ-5D-VAS wurden vom pU zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, die des Neuropathie-Fragebogens hingegen nicht. Patientinnen, die die Therapie abbrachen, sollten laut SAP (Version 3.0) nochmals zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs und noch einmal nach 8 Wochen (± 2 Wochen) befragt werden. Dem entgegengesetzt

wird im PRO-Studienbericht dargestellt, dass eine Follow-up-Studienvsiste nach Therapieabbruch ausschließlich bei Frauen mit Tumorprogress stattfinden sollte. Im PRO-Studienbericht werden analog dazu nur Daten zum Follow-Up-Erhebungszeitpunkt für jene Frauen berichtet, bei denen der Studienarzt einen Progress attestierte. Daten aus dem Follow-up für alle Frauen, die die Therapie abgebrochen haben, liegen nicht vor. Die dafür zugrundeliegende Rationale wird vom pU nicht adressiert. Vergleicht man die in Tabelle 14 dargestellten Rücklaufquoten zum Zeitpunkt Post-Progression mit der Anzahl der Patientinnen, die die Einnahme der Studienmedikation abbrachen (Tabelle 10), wird deutlich, dass für ca. ein Drittel (22–43 %) dieser Population keine Ergebnisse vorliegen.

Die Rücklaufquoten bezieht der pU auf die verfügbare Anzahl Studienteilnehmerinnen zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten und waren für beide PRO-Instrumente mit einer Quote von > 70 % akzeptabel. Wird die Anzahl der randomisierten Teilnehmerinnen (ITT-Population) zugrundegelegt, ist eine deutliche Reduzierung der Rücklaufquote zu verzeichnen. Für beide PRO-Instrumente ergeben sich bei dieser Berechnung bereits ab Zyklus 4 konstante Rücklaufquoten < 70 % für alle Behandlungsarme außer dem Verum-Arm der gBRCAmut-Kohorte. In diesem Arm liegen die Rücklaufquoten ab Zyklus 8 < 70%.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Bei niedrigem Verzerrungspotential zeigten sich für den berücksichtigten Endpunkt der Kategorie Mortalität (Gesamtüberleben) keine statistisch signifikanten Unterschiede in beiden Kohorten zwischen Niraparib und Placebo. Aus den Studienunterlagen gingen keine Informationen zur Post-Progressionstherapie oder zur Therapie nach Abbruch der Studienmedikation hervor. Beim Endpunkt „Gesamtüberleben“ besteht die Gefahr einer Verzerrung durch Aufnahme einer Folgetherapie nach Progress oder Abbruch der Studienmedikation. Ein Einfluss eines solchen Effekts kann aufgrund der fehlenden Informationen zu Art und Zeitpunkt der Folgetherapie nicht eingeschätzt werden. Darüber hinaus überschneiden sich die Überlebenszeitkurven in der gBRCAmut- und non-gBRCAmut-Kohorte relativ zeitnah nach der Randomisierung sowie im weiteren Verlauf (Abbildungen 2 und 3). Folglich scheinen die Annahmen des Cox-Proportional-Hazard-Modells potentiell verletzt zu sein. Entsprechend kann von einer Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden.

Das Verzerrungspotential der EQ-5D-VAS und des Neuropathie-Fragebogens werden als hoch eingestuft. Problematisch erscheint die Berechnung der Rücklaufquoten auf Basis der Population unter Behandlung sowie die einseitige Darstellung der Erhebungen zum Follow-Up-Zeitpunkt ausschließlich für Frauen mit Tumorprogress. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten in Relation zur ITT-Population ist die Aussagekraft der Ergebnisse des Endpunktes zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts eingeschränkt. Darüber hinaus besteht eine Diskrepanz zwischen den Ergebnissen aus dem Studienbericht und den Ergebnissen im Herstellerdossier. Die Ergebnisse sind nur teilweise gleichgerichtet. Eine mögliche Erklärung für die divergenten Effekte können dem zugrundeliegende unterschiedliche statistische Modelle sein. Aufgrund fehlender Informationen bleibt dies aber vorerst unklar.

Der primäre Endpunkt PFS der Studie NOVA wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

3.4 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mit dem FOSI erhoben. Es liegt keine Studie zur Bestimmung der psychometrischen Güte dieses Erhebungsinstruments vor. Bei der vom pU eingereichten Literatur handelt es sich ausschließlich um einen Abstract zur Validierung des FOSI, aus dem nicht genügend Informationen zur Einschätzung dieser Validierung gewonnen werden können [1]. Darüber hinaus kann abschließend nicht beurteilt werden, ob der FOSI tatsächlich alle für die Krankheit relevanten Symptome erfasst, was von einer krankheitsspezifischen Symptomskala zu erwarten ist. Die Skala erfasst weder die Häufigkeit noch deren patientenspezifische Bedeutung der Symptome. In der Skala befindet sich ein Item (GE6, „I worry that my condition will get worse“), welches nicht ein wahrgenommenes körperliches Symptom, sondern ein psychisches Befinden erfasst. Zudem wurden für den FOSI ausschließlich aggregierte Ergebnisse vorgelegt; eine Auswertung der Einzelitems liegt nicht vor. Daraus ergeben sich sowohl in der Auswertung als auch in der Interpretierbarkeit der Ergebnisse erhebliche Unsicherheiten. Aus diesem Grund konnten die Ergebnisse dieses Endpunkts in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

3.5 Sicherheit

Die Sicherheitspopulation besteht aus insgesamt 546 Patientinnen, verteilt auf N=201 in der gBRCAmut-Kohorte und N=345 in der non-BRCAMut-Kohorte. Sieben randomisierte Patientinnen der ITT-Population erhielten kein Studienmedikament und wurden daher nicht in den Analysen zur Sicherheit berücksichtigt.

In der Studie NOVA wurden UE erhoben, die auch typische Symptome der Grunderkrankung des Ovarialkarzinoms wie Abdominalschmerz umfassen. Es ist allerdings nicht möglich, einzelne Symptome aus den betreffenden Systemorganklassen zu separieren. Da geeignete Erhebungen in der Kategorie Morbidität fehlen, ist eine Doppelbewertung unwahrscheinlich. Dennoch ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten, dass einige Endpunkte der Kategorie Sicherheit die Grundsymptomatik von Patientinnen mit Ovarialkarzinom abbilden und daher zu Überschneidungen mit der Kategorie Morbidität führen. Auswertungen ohne Erfassung solcher Symptome wurden durch den pU nicht vorgelegt.

Die Anzahl der begonnenen Zyklen unterschied sich im Median in den Niraparib-Armen zwischen der gBRCAmut- (14 Zyklen) und der non-BRCAMut-Kohorte (8 Zyklen). Die mediane Anzahl der exponierten Tage war folglich größer in der gBRCAmut-Kohorte (366,5 Tage im Niraparib-Arm vs. 170 Tage im Placebo-Arm) als in der non-gBRCAmut-Kohorte (203 Tage im Niraparib-Arm vs. 144,5 Tage im Placebo-Arm). Dosisunterbrechungen und -reduktionen traten anteilig besonders im Niraparib-Arm häufiger in der gBRCAmut- als in der non-gBRCAmut-Kohorte auf.

Es liegen unterschiedliche Behandlungszeiten in den beiden Gruppen vor. Adäquate expositions-adjustierte Analysen (wie z. B. Time-to-Event Analysen) wurden vom pU nicht vorgelegt. Ein direkter Vergleich der UE anhand von unadjustierten Raten bzw. Effektschätzern ist kritisch zu sehen. Das Verzerrungspotential der Sicherheitsendpunkte wird demnach als hoch angesehen. Die durch den pU vorgelegten Inzidenzdichten bieten aufgrund der überwiegend hohen Ereigniszahlen und im Studienverlauf ungleichmäßig auftretenden UE keine höhere Aussagekraft und wurden daher nicht dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Kohorten bei allen Studienteilnehmerinnen im Verum-Arm und bei fast allen Studienteilnehmerinnen im Placebo-Arm auf (gBRCAmut-Kohorte: Niraparib n=136 (100 %), Placebo n=61 (93,8 %); non-gBRCAmut-Kohorte: Niraparib n=231 (100 %), Placebo n=110 (96,5 %)).

In beiden Kohorten wurde kein Todesfall auf ein UE zurückgeführt. Laut Studienbericht wurden jedoch zwei behandlungsbedingte Todesfälle aufgrund eines Myelodysplastischen Syndroms in der Nachbeobachtungsperiode verzeichnet. Je ein Todesfall trat im Verum- und Placebo-Arm auf, wobei die Patientenkohorte allerdings unklar ist.

Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3

Bezogen auf die Systemorganklasse (≥ 5 %) traten in beiden Kohorten die häufigsten UE im Niraparib-Arm auf. Sowohl in der gBRCAmut- als auch der non-gBRCAmut-Kohorte zeigte sich unter Niraparib ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Auftreten von „Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems“ und „Untersuchungen“. Keine statistisch signifikanten Ergebnisse in den beiden Kohorten zeigten sich für die Systemorganklassen „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ und „Gastrointestinale Erkrankungen“. Auffällig ist jedoch, dass sich für diese beiden Systemorganklassen ein gegenteiliger Effekt unter Niraparib in den beiden Kohorten zeigt: Während in der gBRCAmut-Kohorte das RR erhöht ist, zeigt sich in der non-gBRCAmut-Kohorte ein schützender Effekt zugunsten von Niraparib.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Der auffälligste Unterschied in der Kategorie SUE trat in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems“ auf, in dem alle Ereignisse in den Verum-Armen auftraten. In der Systemorganklasse „Neoplasmen gutartig, bösartig und unspezifiziert (inkl. Zysten und Polypen)“ zeigte sich ein gegenteiliger Effekt in den beiden Kohorten: Während in der gBRCAmut-Kohorte das RR bei 1,4 (95%-KI: [0,2;13,5]) liegt, deutet der Effektschätzer in der non-gBRCAmut-Kohorte auf einen schützenden Effekt zugunsten von Niraparib (RR bei 0,2; 95%-KI: [0,0;1,6]). Ein ähnliches Bild zeigt sich für die Systemorganklasse „Gastrointestinale Erkrankungen“.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse traten in beiden Kohorten vorrangig im Niraparib-Arm auf. Sowohl in der gBRCAmut- als auch der non-gBRCAmut-Kohorte zeigte sich unter Niraparib ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Auftreten einer Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Neutropenie und Fatigue. Keine statistisch signifikanten Ergebnisse zeigten sich für MDS/AML. Am häufigsten wurde bei Patientinnen unter Behandlung mit Niraparib Myelosuppression (beinhaltet Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Neutropenie und Panzytopenie) beobachtet. Im Placebo-Arm wurde in beiden Kohorten als das am häufigsten aufgetretene UE von besonderem Interesse Fatigue beobachtet.

Im EPAR [3] finden sich zusätzlich zu den im CSR definierten UE von besonderem Interesse auch gastrointestinale Störungen, Hypertension, Kopfschmerzen, verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, Atemnot, Schwindel, Husten, Herzklopfen und Dysgeusie.

Unerwünschte Ereignisse, die zur Unterbrechung, Reduktion oder zum Abbruch der Studienmedikation führten

In der gBRCAMut-Kohorte wurde die Studienmedikation aufgrund von UE deutlich häufiger von Patientinnen im Verum-Arm unterbrochen (68,4 % im Verum- und 15,4 % im Placebo-Arm) auch häufiger reduziert (79,4 % im Verum- und 4,6 % im Placebo-Arm). Bei 18 Patientinnen (13,2 %) im Verum- und einer Patientin (1,5 %) im Placebo-Arm musste die Therapie aufgrund von UE abgebrochen werden. In der non-gBRCAMut-Kohorte zeigte sich ein ähnliches Bild. Bei 62,8 % der Patientinnen im Verum-Arm und 5,3 % der Patientinnen im Placebo-Arm traten UE auf, die eine Dosisreduktion zur Folge hatten; bei 65,4 % der Frauen unter Niraparib und 14 % der Frauen unter Placebo musste aufgrund von UE die Medikamentengabe unterbrochen werden; bei 15,6 % der Studienteilnehmerinnen im Verum-Arm und 2,6 % im Placebo-Arm erforderten UE den Abbruch der Therapie.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Gemäß EPAR sind Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Müdigkeit und Übelkeit/Erbrechen die am häufigsten aufgetretenen UE, die eine oder mehrere Dosisreduktionen mit Niraparib verursachten [3]. Obwohl die meisten Nebenwirkungen mit Niraparib durch Dosisunterbrechungen/-reduktionen behandelt werden können, bleiben einige UE nach intensiven Dosismodifikationen (z. B. Anämie, Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen) bestehen. Daher wird die optimale Dosierung von Niraparib von der EMA in Frage gestellt. Demnach sollte die tägliche Dosis von 300 mg Niraparib die empfohlene Anfangsdosis sein, bis neue relevante Daten verfügbar sind. Dementsprechend wird der pU von der EMA ermutigt, in zukünftigen klinischen Studien mit Niraparib nach alternativen Dosierungsstrategien zu suchen und Pharmakokinetik-Parameter zu untersuchen, um Informationen über die Plasmakonzentrations-Wirkungs-Beziehung bei verschiedenen Dosierungen von Niraparib zu erhalten.

Insgesamt war die Exposition sowohl in der gBRCAMut- als auch der non-gBRCAMut-Kohorte in den Verum-Armen höher. Es liegen keine geeigneten Expositions-adjustierten Schätzer vor. Die Angaben des pU mittels Inzidenzdichten sind nicht geeignet, da diese durch häufige Ereignisse und ungleichmäßiges Auftreten der UE über Studiendauer verzerrt sind. Sowohl in der gBRCAMut- als auch der non-gBRCAMut-Kohorte zeigten sich unter Niraparib höhere Risiken für das Auftreten von UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , SUE sowie Therapieabbrüche. In beiden Kohorten wurde kein Todesfall auf ein UE zurückgeführt. Laut Studienbericht wurden jedoch zwei behandlungsbedingte Todesfälle aufgrund eines Myelodysplastischen Syndroms in der Nachbeobachtungsperiode verzeichnet. Je ein Todesfall trat im Verum- und Placebo-Arm auf, wobei die Patientenkohorte allerdings unklar ist.

In der Studie NOVA wurden UE erhoben, die auch typische Symptome der Grunderkrankung des Ovarialkarzinoms wie Abdominalschmerz umfassen. Folglich ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten, dass einige Endpunkte der Kategorie Sicherheit die Grundsymptomatik von Patientinnen mit Ovarialkarzinom abbilden und daher zu Überschneidungen mit der Kategorie Morbidität führen. Auswertungen ohne Erfassung solcher Symptome wurden durch den pU nicht vorgelegt.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zejula (Wirkstoff: Niraparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21.02.2018): [http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR - Product Information/human/004249/WC500239289.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004249/WC500239289.pdf).

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Niraparib soll durch in der Therapie von Patientinnen mit Ovarialkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Gynäkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

5 Zusammenfassung der Bewertung

Niraparib (Zejula®) ist indiziert als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose angewendet, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden [12].

Die Nutzenbewertung von Niraparib basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie NOVA, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Niraparib im Vergleich zu Placebo in zwei unabhängigen Patientenpopulationen. Die erste Kohorte umfasste Patientinnen mit einer gesicherten Keimbahn-BRCA-Mutation (gBRCAmut), die zweite Kohorte Patientinnen ohne Keimbahn-BRCA Mutation (non-gBRCAmut).

Die Ergebnisse der Studie NOVA werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Niraparib im Vergleich zu Placebo getrennt nach gBRCAmut- und non-gBRCAmut-Kohorte ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 22: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie NOVA

Endpunkt	gBRCAmut-Kohorte (N=201)	non-gBRCAmut-Kohorte (N=345)	Effekt
Mortalität¹⁾			
	Niraparib (n=138) vs. Placebo (n=65) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Niraparib (n=234) vs. Placebo (n=116) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Gesamt- überleben	16 (11,6) vs. 8 (12,3) HR: 0,91 [0,36;2,28]; p=0,8346	44 (18,8) vs. 27 (23,3) HR: 0,74 [0,45;1,20]; p=0,2181	↔
Sicherheit²⁾³⁾			
	Niraparib (n=136) vs. Placebo (n=65) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Niraparib (n=231) vs. Placebo (n=114) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
UE ⁴⁾	136 (100) vs. 61 (93,8)	231 (100) vs. 110 (96,5)	↔
SUE	42 (30,9) vs. 7 (10,8) RR: 2,9 [1,4;6,0] ⁵⁾ ; p=0,0055	68 (29,4) vs. 20 (17,4) RR: 1,7 [1,1;2,6] ⁵⁾ ; p=0,0227	↓↓
Therapieab- brüche aufgrund von UE	18 (13,2) vs. 1 (1,5) RR: 8,6 [1,2; 63,1] ⁵⁾ ; p=0,0342	36 (15,6) vs. 3 (2,6) RR: 5,9 [1,9; 18,8] ⁵⁾ ; p=0,0026	↓↓
UE von besonderem Interesse Thrombozyto- penie ⁶⁾	97 (71,3) vs. 3 (4,6) RR: 15,5 [5,1;46,9]; p<0,0001	128 (55,4) vs. 7 (6,1) RR: 9,0 [4,4;18,7]; p<0,0001	↓↓
Anämie ⁶⁾	71 (52,2) vs. 5 (7,7) RR: 6,8 [2,9;16]; p<0,0001	113 (48,9) vs. 7 (6,1) RR: 8,0 [3,8;16,5]; p<0,0001	↓↓

Endpunkt	gBRCAmut-Kohorte (N=201)	non-gBRCAmut-Kohorte (N=345)	Effekt
Leukopenie	50 (36,8) vs. 12 (18,5) RR: 2,0 [1,1; 3,5]; p=0,015	79 (34,2) vs. 10 (8,8) RR: 3,9 [2,1;7,2]; p< 0,0001	↓↓
Neutropenie ⁶⁾	42 (30,9) vs. 6 (9,2) RR: 3,4 [1,5; 7,5]; p=0,003	69 (29,9) vs. 5 (4,4) RR: 6,8 [2,8;16,4]; p< 0,0001	↓↓
Panzytopenie	3 (2,2) vs. 0 n.b.	2 (0,9) vs. 0 n.b.	↔
MDS/AML	3 (2,2) vs. 1 (1,5) RR: 1,4 [0,2; 13,5]; p=0,753	2 (0,9) vs. 1 (0,9) RR: 1,0 [0,1;10,8]; p=0,991	↔
Fatigue ⁶⁾	83 (61,0) vs. 23 (35,4) RR: 1,7 [1,2; 2,5]; p=0,003	135 (58,4) vs. 51 (44,7) RR: 1,3 [1,0;1,7]; p=0,024	↓↓
Überdosierung	1 (0,7) vs. 0 n.b.	1 (0,4) vs. 0 n.b.	↔
Pneumonie	k.A.	2 (0,9) vs. 1 (0,9) RR: 1,0 [0,1;10,8]; p=0,991	↔

¹⁾ Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich jeweils auf die ITT-Population.

²⁾ Es liegen unterschiedliche Behandlungszeiten in den beiden Gruppen vor. Adäquate expositionsadjustierte Analysen (wie z. B. Time-to-Event Analysen) wurden vom pU nicht vorgelegt. Bei einem Vergleich der absoluten Häufigkeiten muss die 2:1-Randomisierung berücksichtigt werden. Ein direkter Vergleich der UE anhand von unadjustierten Raten bzw. Effektschätzern ist kritisch zu sehen. Das Verzerrungspotential der Sicherheitsendpunkte wird demnach als hoch angesehen. Die durch den pU vorgelegten Inzidenzdichten bieten aufgrund der überwiegend hohen Ereigniszahlen und im Studienverlauf ungleichmäßig auftretenden UE keine höhere Aussagekraft und sind daher nicht dargestellt.

³⁾ Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich jeweils auf die Sicherheitspopulation.

⁴⁾ Laut Studienbericht traten zwei Todesfälle im Zusammenhang mit einem MDS in der Nachbehandlungsperiode auf, je ein Todesfall im Niraparib- und Placebo-Arm. Diese wurden von den Prüfarzten als behandlungsbedingt beurteilt. In welcher Kohorte die Todesfälle auftraten, wird nicht berichtet.

⁵⁾ Angaben aus Modul 4 des Herstellerdossiers.

⁶⁾ Abweichungen zu den Angaben in Tabelle 18 nicht nachvollziehbar.

Hinweis: Die Anzahl der begonnenen Zyklen unterschied sich im Median zwischen der gBRCAmut- und der non-BRCAmut-Kohorte deutlich mit 14 und 8 Zyklen in den Niraparib-Armen. Die Anzahl der exponierten Tage war in der gBRCAmut-Kohorte folglich größer (Median: Niraparib 366,5 Tage, Placebo 170 Tage) als in der non-gBRCAmut-Kohorte (Median: Niraparib 203,0 Tage, Placebo 144,5 Tage). Dosisunterbrechungen und -reduktionen traten anteilig besonders im Niraparib-Arm häufiger in der gBRCAmut- als in der non-gBRCAmut-Kohorte auf.

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; gBRCAmut: Keimbahn-BRCA-Mutation; HR: Hazard Ratio; k.A.: keine Angabe/n; KI: Konfidenzintervall; MDS: Myelodysplastische/s Syndrom/e; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b.: nicht berechenbar/berechnet; non-gBRCAmut: ohne Keimbahn-BRCA-Mutation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

Referenzen

1. **Beaumont J, Yount S, Lalla D, Lubeck D, Derynck M, Karlan B, et al.** Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian (FACT-O) Symptom Index (FOSI) in a phase II clinical trial of pertuzumab in patients with advanced ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(18_suppl):16021-16021.
2. **Cancer Genome Atlas Research Network.** Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011;474(7353):609-615.
3. **European Medicines Agency (EMA).** Zejula (Niraparib): European public assessment report EMEA/H/C/004249 [online]. 27.11.2017. London (GBR): EMA. [Zugriff: 22.01.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004249/WC500239292.pdf.
4. **Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al.** Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361(2):123-134.
5. **Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, Swenerton K, Robidoux A, Tonkin K, et al.** Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *The Lancet Oncology* 2011;12(9):852-861.
6. **Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister (GEKID, Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut.** Krebs in Deutschland für 2013/2014. Kapitel 3.18 Eierstöcke [online]. Robert-Koch-Institut; 2014. [Zugriff: 22.01.2018]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c56_eierstoecke.pdf?blob=publicationFile.
7. **Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al.** Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366(15):1382-1392.
8. **Leitlinienprogramm Onkologie.** Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. S3-Leitlinie; Langversion 2.1 [online]. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe; 2017. [Zugriff: 19.12.2017]. (Band AWMF-Registernummer: 032-035OL). URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-035OL.html>.
9. **Pickard AS, Neary MP, Cella D.** Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:70.
10. **Tesaro.** A Phase 3 Randomized Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum Sensitive Ovarian Cancer. Statistical analysis plan; Version 3.0 vom 17.06.2016 [unveröffentlicht]. 2016.
11. **Tesaro.** A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib versus Placebo in Patients with Platinum-Sensitive Ovarian Cancer; Main Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2016.
12. **Tesaro.** Zejula 100 mg Hartkapseln [online]. 16.11.2017. Berlin (GER). [Zugriff: 22.01.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. **Tesaro Bio Germany.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB Niraparib (Zejula®). 2017.