Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Niraparib (Zejula®)

TESARO Bio Germany GmbH

Modul 4A

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

Stand: 15.10.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 16
Abkürzungsverzeichnis ... 44
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 47
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 48
4.2 Methodik ... 71
4.2.1 Fragestellung ... 71
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 71
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 75
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 75
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 75
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 76
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 78
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 78
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 80
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 80
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 82
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 90
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 91
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 92
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 95
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 100
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 100
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 101
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 103
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 104
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 105
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 105
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 118
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 119
4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT ... 120
4.3.1.3.2 Progressionsfreies Überleben – RCT ... 127
4.3.1.3.3 Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression – RCT ... 142
4.3.1.3.4 Zeit bis zur ersten Folgetherapie – RCT ... 149
4.3.1.3.5 Chemotherapie-freies Intervall – RCT ... 154
4.3.1.3.6 Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS – RCT ... 158

4.3.1.3.7 Gesundheitszustand mittels FOSI – RCT ... 170
4.3.1.3.8 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 205
4.3.1.3.9 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT ... 286
4.3.1.3.10 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT ... 316
4.3.1.3.11 Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – RCT ... 358
4.3.1.3.12 Subgruppenanalysen – RCT ... 362
4.3.1.3.13 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 380
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 380
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 380
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 380
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 385
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 387
4.3.2.1.3.1 Gesamtüberleben – indirekte Vergleiche aus RCT ... 388
4.3.2.1.3.2 Progressionsfreies Überleben – indirekte Vergleiche aus RCT ... 393
4.3.2.1.3.3 Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression – indirekte Vergleiche aus RCT ... 398
4.3.2.1.3.4 Zeit bis zur ersten Folgetherapie – indirekte Vergleiche aus RCT 402
4.3.2.1.3.5 Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS – indirekte Vergleiche aus RCT ... 407
4.3.2.1.3.6 Gesundheitszustand mittels FOSI – indirekte Vergleiche aus RCT ... 413
4.3.2.1.3.7 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT ... 419
4.3.2.1.3.8 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT ... 444
4.3.2.1.3.9 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – indirekte Vergleiche aus RCT ... 457
4.3.2.1.3.10 Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 463
4.3.2.1.3.11 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 468
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 468
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 468
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 468
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 469
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 469
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 470
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 471
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 471
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 471
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 472
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 472
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 472
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 473
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 476
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 476

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 477
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 484
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 484
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 484
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 484
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 485
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 485
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 489
4.7 Referenzliste ... 493
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 501
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 505
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 507
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 508
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 527
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 573
Anhang 4-G : Ergebnisse der Studie NOVA getrennt nach BRCAm und BRCAwt ... 610
Anhang 4-H : Für den indirekten Vergleich zugrunde gelegte Ergebnisse der Studien zu Olaparib gemäß Modul 4A des Nutzendossiers von Olaparib mit Stand 04.06.2018 – Studie 19 und SOLO2 ... 817

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Für den indirekten Vergleich verwendete Patientenpopulationen 51
Tabelle 4-2: Ergebnisse des indirekten Vergleichs Niraparib vs. Olaparib – Wirksamkeit 52
Tabelle 4-3: Ergebnisse des indirekten Vergleichs Niraparib vs. Olaparib – Sicherheit 57
Tabelle 4-4: Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den Studien NOVA, Studie 19 und SOLO2 auf Ebene der Gesamtpopulation – Wirksamkeit 64
Tabelle 4-5: Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den Studien NOVA, Studie 19 und SOLO2 auf Ebene der Gesamtpopulation – Sicherheit 66
Tabelle 4-6: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien 74
Tabelle 4-7: Für den indirekten Vergleich verwendete Patientenpopulationen 96
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (demografische Charakteristika, Studie NOVA, ITT-Analysis-Set) 107
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheits- und Behandlungscharakteristika, Studie NOVA, ITT-Analysis-Set) 108
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119
Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Gesamtüberleben (OS)“ 121
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121
Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set) 122
Tabelle 4-21: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set) 124
Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ 127

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129
Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set) 130
Tabelle 4-25: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set) 132
Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2)“ 142
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142
Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set) 143
Tabelle 4-29: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set) 146
Tabelle 4-30: Ergebnisse für „PFS2 - PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set) 147
Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)“ 149
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149
Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set) 150
Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Chemotherapie-freies Intervall (CFI)“ 154
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Chemotherapie-freies Intervall“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154
Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Chemotherapie-freies Intervall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set) 155
Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ 158
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159
Tabelle 4-39: Anteil der Patientinnen mit Bewertung der EQ-5D VAS (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) 159
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) 162
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) 165
Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) 167
Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels FOSI“ 170

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand mittels FOSI“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171
Tabelle 4-45: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des FOSI (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) 171
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels FOSI“ aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) 173
Tabelle 4-47: Ergebnisse für FOSI-Item „I have a lack of energy“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) 176
Tabelle 4-48: Ergebnisse für FOSI-Item „I have been vomiting“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) 179
Tabelle 4-49: Ergebnisse für FOSI-Item „I have pain“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) 182
Tabelle 4-50: Ergebnisse für FOSI-Item „I have nausea“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) 185
Tabelle 4-51: Ergebnisse für FOSI-Item „I have swelling in my stomach area“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) 188
Tabelle 4-52: Ergebnisse für FOSI-Item „I have cramps in my stomach area“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) 191
Tabelle 4-53: Ergebnisse für FOSI-Item „I am content with the quality of my life“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) 194
Tabelle 4-54: Ergebnisse für FOSI-Item „I worry that my condition will get worse“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) 197
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) 200
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) 202
Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ 205
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ 205
Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) 207
Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, die mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % in einem der Behandlungsarme auftreten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) 211
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 nach Systemorganklassen und Preferred Terms, die mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in einem der Behandlungsarme auftreten“[1] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) 265
Tabelle 4-62: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 286

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 286
Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) 288
Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, die mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % in einem der Behandlungsarme auftreten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) 291
Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ 316
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ 317
Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) 318
Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) 321
Tabelle 4-70: Operationalisierung von „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ 358
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ 358
Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) 359
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte (NOVA, ITT/PRO, gBRCAmut-Kohorte) 366
Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Sicherheitsendpunkte (NOVA, Safety-Analysis-Set, gBRCAmut-Kohorte) 367
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte (NOVA, ITT/PRO-Analysis-Set, non-gBRCAmut-Kohorte) 368
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Sicherheitsendpunkte (NOVA, Safety-Analysis-Set, non-gBRCAmut-Kohorte) 369
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set, non-gBRCAmut-Kohorte) 370
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set, non-gBRCAmut-Kohorte) 372
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) 376

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) 378
Tabelle 4-81: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 381
Tabelle 4-82: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 382
Tabelle 4-83: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Olaparib 384
Tabelle 4-84: Für den indirekten Vergleich verwendete Patientenpopulationen 386
Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 387
Tabelle 4-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 388
Tabelle 4-87: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ 389
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT für indirekte Vergleiche 389
Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator 391
Tabelle 4-90: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 393
Tabelle 4-91: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ 393
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben“ in RCT für indirekte Vergleiche 394
Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator 395
Tabelle 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 398
Tabelle 4-95: Operationalisierung von „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ 398
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ in RCT für indirekte Vergleiche 399
Tabelle 4-97: Ergebnisse für „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator 400
Tabelle 4-98: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 402
Tabelle 4-99: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ 402
Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ in RCT für indirekte Vergleiche 403
Tabelle 4-101: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator 404

Tabelle 4-102: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 407
Tabelle 4-103: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ 407
Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ in RCT für indirekte Vergleiche 408
Tabelle 4-105: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator 409
Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator 411
Tabelle 4-107: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 413
Tabelle 4-108: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels FOSI“ 413
Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand mittels FOSI“ in RCT für indirekte Vergleiche 414
Tabelle 4-110: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator 415
Tabelle 4-111: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator 417
Tabelle 4-112: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 419
Tabelle 4-113: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ 419
Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche 420
Tabelle 4-115: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator 422
Tabelle 4-116: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, die mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % in einem der Behandlungsarme auftreten“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator 425
Tabelle 4-117: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 nach Systemorganklassen und Preferred Terms, die mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in einem der Behandlungsarme auftreten“[1] aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator 442
Tabelle 4-118: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 444
Tabelle 4-119: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 444
Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche 445

Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator 447
Tabelle 4-122: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, die mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % in einem der Behandlungsarme auftreten“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator 449
Tabelle 4-123: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 457
Tabelle 4-124: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ 458
Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ in RCT für indirekte Vergleiche 458
Tabelle 4-126: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator 460
Tabelle 4-127: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 463
Tabelle 4-128: Operationalisierung von „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ 464
Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ in RCT für indirekte Vergleiche 464
Tabelle 4-130: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) 466
Tabelle 4-131: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 469
Tabelle 4-132: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 469
Tabelle 4-133: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 470
Tabelle 4-134: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 472
Tabelle 4-1: Für den indirekten Vergleich verwendete Patientenpopulationen 478
Tabelle 4-135: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 484
Tabelle 4-136: Übersicht der beobachteten Korrelationen in den Studien 487
Tabelle 4-137: Liste der eingeschlossenen Studien 489
Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NOVA (PR-30-5011-C) 527
Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 19 [19] 542
Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für SOLO2 [19] 559
Tabelle 4-141 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NOVA 574

Tabelle 4-142 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 19 ... 590
Tabelle 4-143 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SOLO2 ... 600
Tabelle 4-144: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set) ... 610
Tabelle 4-145: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set) ... 612
Tabelle 4-146: Ergebnisse für „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set) ... 614
Tabelle 4-147: Ergebnisse für „PFS2 - PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set) ... 616
Tabelle 4-148: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set) ... 618
Tabelle 4-149: Ergebnisse für „Chemotherapie-freies Intervall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set) ... 620
Tabelle 4-150: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) ... 622
Tabelle 4-151: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) ... 625
Tabelle 4-152: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) ... 627
Tabelle 4-153: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels FOSI“ aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) ... 629
Tabelle 4-154: Ergebnisse für FOSI-Item „I have a lack of energy“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) ... 632
Tabelle 4-155: Ergebnisse für FOSI-Item „I have been vomiting“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) ... 635
Tabelle 4-156: Ergebnisse für FOSI-Item „I have pain“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) ... 638

Tabelle 4-157: Ergebnisse für FOSI-Item „I have nausea“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) 641

Tabelle 4-158: Ergebnisse für FOSI-Item „I have swelling in my stomach area“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) 644

Tabelle 4-159: Ergebnisse für FOSI-Item „I have cramps in my stomach area“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) 647

Tabelle 4-160: Ergebnisse für FOSI-Item „I am content with the quality of my life“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) 650

Tabelle 4-161: Ergebnisse für FOSI-Item „I worry that my condition will get worse“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) 653

Tabelle 4-162: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) 656

Tabelle 4-163: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set) 658

Tabelle 4-164: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) 660

Tabelle 4-165: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, die mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % in einem der Behandlungsarme auftreten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) 663

Tabelle 4-166: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 nach Systemorganklassen und Preferred Terms, die mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in einem der Behandlungsarme auftreten“[1] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) 714

Tabelle 4-167: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) 733

Tabelle 4-168: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, die mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % in einem der Behandlungsarme auftreten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) 735

Tabelle 4-169: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) 776

Tabelle 4-170: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) 778
Tabelle 4-171: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) 815
Tabelle 4-172: Charakterisierung der Studienpopulationen Studie 19 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 817
Tabelle 4-173: Charakterisierung der Studienpopulationen SOLO2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 823
Tabelle 4-174: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib 828
Tabelle 4-175: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib 828
Tabelle 4-176: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib 829
Tabelle 4-177: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib 830
Tabelle 4-178: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib 831
Tabelle 4-179: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib 832
Tabelle 4-180: Operationalisierung von „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib 833
Tabelle 4-181: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib 834
Tabelle 4-182: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib 835
Tabelle 4-183: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib 836
Tabelle 4-184: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib 837
Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib 838
Tabelle 4-186: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ – SOLO2 zu Olaparib 839
Tabelle 4-187: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ – SOLO2 zu Olaparib 840
Tabelle 4-188: Ausganswerte der EQ-5D VAS – SOLO2 zu Olaparib 840
Tabelle 4-189: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung - EQ-5D VAS“ – SOLO2 zu Olaparib 841

Tabelle 4-190: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung - EQ-5D VAS“ – SOLO2 zu Olaparib 842
Tabelle 4-191: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels FOSI“ – Studie 19 zu Olaparib 843
Tabelle 4-192: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels FOSI“ – Studie 19 zu Olaparib 844
Tabelle 4-193: Ausganswerte der FOSI – Studie 19 zu Olaparib 844
Tabelle 4-194: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung - FOSI“ – Studie 19 zu Olaparib 845
Tabelle 4-195: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung - FOSI“ – Studie 19 zu Olaparib 846
Tabelle 4-196: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib 847
Tabelle 4-197: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib 848
Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE-Grad ≥3“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib 849
Tabelle 4-199: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10 % in mindestens einem der Behandlungsarme)“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib 853
Tabelle 4-200: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥5 % in mindestens einem der Behandlungsarme)“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib 880
Tabelle 4-201: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib 882
Tabelle 4-202: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib 883
Tabelle 4-203: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥1 % in mindestens einem der Behandlungsarme)“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib 884
Tabelle 4-204: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib 905
Tabelle 4-205: Bewertung des Verzerrungspotentials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib 906
Tabelle 4-206: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib 907
Tabelle 4-207: Operationalisierung von „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib 910
Tabelle 4-208: Bewertung des Verzerrungspotentials für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib 911

Tabelle 4-209: Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad ≥3“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib. 912

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „OS“ in der gBRCAmut-Kohorte . 123
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „OS“ in der non-gBRCAmut-Kohorte 123
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „OS“ in der gBRCAmut-Kohorte 125
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „OS“ in der non-gBRCAmut-Kohorte 125
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS“ in der gBRCAmut-Kohorte 131
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS“ in der non-gBRCAmut-Kohorte 131
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „Unstratifizierte Analyse“ des Endpunkts „PFS“ in der gBRCAmut-Kohorte 135
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „Analyse des IRC nur unter der Betrachtung von radiologischer Bewertung (RECIST-Kriterien Version 1.1) zur Feststellung der Progression“ des Endpunkts „PFS“ in der gBRCAmut-Kohorte 136
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „PFS-Beurteilung des Prüfarztes“ des Endpunkts „PFS“ in der gBRCAmut-Kohorte 136
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „IRC-Analyse, die Zensur aufgrund der Antikrebstherapie, Therapieabbruch aus jeglichem Grund sowie verpasste Tumor-Beurteilungen als Ereignisse betrachtet“ des Endpunkts „PFS“ in der gBRCAmut-Kohorte 137
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „Verwendung des geplanten Bewertungsdatums (wenn die tatsächliche Bewertung nach dem geplanten Datum durchgeführt wurde und eine Progressionserkrankung gezeigt wurde)“ des Endpunkts „PFS“ in der gBRCAmut-Kohorte 137
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „Unstratifizierte Analyse“ des Endpunkts „PFS“ in der non-gBRCAmut-Kohorte 138
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „Analyse des IRC nur unter der Betrachtung von radiologischer Bewertung (RECIST-Kriterien Version 1.1) zur Feststellung der Progression“ des Endpunkts „PFS“ in der non-gBRCAmut-Kohorte 138
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „PFS-Beurteilung des Prüfarztes“ des Endpunkts „PFS“ in der non-gBRCAmut-Kohorte 139
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „IRC-Analyse, die Zensur aufgrund der Antikrebstherapie, Therapieabbruch aus jeglichem Grund sowie verpasste Tumor-Beurteilungen als Ereignisse betrachtet“ des Endpunkts „PFS“ in der non-gBRCAmut-Kohorte 139

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „Verwendung des geplanten Bewertungsdatums (wenn die tatsächliche Bewertung nach dem geplanten Datum durchgeführt wurde und eine Progressionserkrankung gezeigt wurde)“ des Endpunkts „PFS“ in der non-gBRCAmut-Kohorte 140
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2“ in der gBRCAmut-Kohorte 144
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2“ in der non-gBRCAmut-Kohorte 145
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2 - PFS“ 147
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ in der gBRCAmut-Kohorte 151
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ in der non-gBRCAmut-Kohorte 152
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall“ in der gBRCAmut-Kohorte 156
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall“ in der non-gBRCAmut-Kohorte 157
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ in der gBRCAmut-Kohorte 166
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ in der non-gBRCAmut-Kohorte 166
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ in der gBRCAmut-Kohorte 168
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ in der non-gBRCAmut-Kohorte 168
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ in der gBRCAmut-Kohorte 201
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ in der non-gBRCAmut-Kohorte 201
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ in der gBRCAmut-Kohorte 203
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ in der non-gBRCAmut-Kohorte 203
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate UEs“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 208
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate UEs CTCAE-Grad 3 und 4“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 209
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate UEs“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 209
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate UEs CTCAE-Grad 3 und 4“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 210

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 222
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve „Übelkeit (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 223
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve „Erbrechen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 223
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve „Verstopfung (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 224
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve „Diarrhöe (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 224
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve „Abdominelle Schmerzen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 225
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve „Dyspepsie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 225
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve „Trockener Mund (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 226
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve „Schmerzen im Oberbauch (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 226
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 227
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytopenie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 227
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve „Anämie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 228
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve „Neutropenie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 228
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 229
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve „Fatigue (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 229
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve „Asthenie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 230
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 230
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve „Rückenschmerzen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 231
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve „Arthralgie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 231

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve „Untersuchungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 232
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytenzahl erniedrigt (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 232
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve „Neutrophilenzahl erniedrigt (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 233
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve „Zahl an weißen Blutkörperchen erniedrigt (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 233
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Nervensystems (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 234
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve „Kopfschmerzen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 234
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve „Schwindel (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 235
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve „Dysgeusie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 235
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 236
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve „Nasopharyngitis (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 236
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve „Harnwegsinfektion (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 237
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 237
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 238
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve „Verminderter Appetit (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 238
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve „Hypomagnesiämie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 239
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 239
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve „Dyspnoe (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 240
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve „Husten (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 240
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve „Psychiatrische Erkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 241

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve „Schlaflosigkeit (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 241
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve „Angst (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 242
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve „Gefäßerkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 242
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve „Hypertonie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 243
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 243
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve „Herzerkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 244
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 244
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 245
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve „Übelkeit (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 245
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve „Verstopfung (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 246
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve „Erbrechen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 246
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve „Abdominelle Schmerzen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 247
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve „Diarrhöe (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 247
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve „Abdominale Distension (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 248
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 248
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve „Fatigue (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 249
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve „Asthenie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 249
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 250
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve „Anämie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 250

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytopenie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 251
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve „Neutropenie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 251
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve „Untersuchungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 252
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytenzahl erniedrigt (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 252
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve „Neutrophilenzahl erniedrigt (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 253
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 253
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve „Rückenschmerzen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 254
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve „Arthralgie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 254
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve „Myalgie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 255
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 255
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve „Nasopharyngitis (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 256
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve „Harnwegsinfektion (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 256
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Nervensystems (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 257
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve „Kopfschmerzen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 257
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve „Schwindel (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 258
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 258
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve „Dyspnoe (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 259
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve „Husten (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 259
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 260

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve „Photosensibilität (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 260
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 261
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve „Verminderter Appetit (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 261
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve „Psychiatrische Erkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 262
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve „Schlaflosigkeit (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 262
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve „Gefäßerkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 263
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve „Hypertonie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 263
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve „Herzerkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 264
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve „Palpitationen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 264
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 270
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve „Anämie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 271
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytopenie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 271
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve „Neutropenie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 272
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve „Untersuchungen (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 272
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve „Neutrophilenzahl erniedrigt (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 273
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytenzahl erniedrigt (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 273
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 274
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve „Übelkeit (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 275
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve „Gefäßerkrankungen (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 275

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve „Hypertonie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 276
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 276
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve „Fatigue (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 277
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 277
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut Kohorte 278
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytopenie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 279
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve „Anämie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 279
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve „Neutropenie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 280
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve „Untersuchungen (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 280
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve „Neutrophilenzahl erniedrigt (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 281
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytenzahl erniedrigt (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 281
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen es Gastrointestinaltrakts (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 282
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve „Gefäßerkrankungen (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 283
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve „Hypertonie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 283
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 284
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve „Fatigue (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 284
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 285

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate SUEs“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 289
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate SUEs“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 290
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 296
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytopenie (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 296
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve „Anämie (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 297
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 297
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve „Aszites (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 298
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve „Dünndarmobstruktion (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 298
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve „Übelkeit (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 299
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 299
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve „Harnwegsinfektion (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 300
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 300
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve „Pleuraerguss (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 301
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 301
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve „Fieber (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 302
Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 302
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve „Myelodysplastisches Syndrom (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 303
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve „Metastasen im zentralen Nervensystem (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 303
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 304

Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve „Hydronephrose (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 304
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve „Herzerkrankungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 305
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 305
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve „Psychiatrische Erkrankungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 306
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve „Suizidversuch (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 306
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve „Chirurgische und medizinische Eingriffe (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 307
Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve „Mastektomie (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 307
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 308
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytopenie (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 308
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve „Anämie (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 309
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 309
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve „Verstopfung (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 310
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve „Dünndarmobstruktion (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 310
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve „Aszites (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 311
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve „Darmverschluss (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 311
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 312
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 312
Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 313
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 313

Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve „Herzerkrankungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 314
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 314
Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate UEs von besonderem Interesse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 319
Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate UEs von besonderem Interesse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 320
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Fatigue Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 329
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Fatigue“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 330
Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Asthenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 330
Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Lethargie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 331
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Malaise“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 331
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Thrombozytopenie Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 332
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Thrombozytopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 332
Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Thrombozytenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 333
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Leukopenie Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 333
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutropenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 334
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutrophilenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 334
Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Zahl an weißen Blutkörperchen erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 335
Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Leukopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 335
Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Lymphozytenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 336
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Lymphopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 336
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Anämie Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 337

Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Anämie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte ... 337
Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Hämoglobin erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte ... 338
Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutropenie Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut Kohorte ... 338
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutropenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte ... 339
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutrophilenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte ... 339
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Panzytopenie Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut Kohorte ... 340
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Myelodysplastisches Syndrom“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte ... 340
Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Panzytopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte ... 341
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve „AESI MDS-/AML-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut Kohorte ... 341
Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Myelodysplastisches Syndrom“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte ... 342
Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Überdosierungs Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut Kohorte ... 342
Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Überdosierung“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte ... 343
Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Fatigue Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte ... 344
Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Fatigue“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte ... 344
Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Asthenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte ... 345
Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Malaise“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte ... 345
Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Thrombozytopenie Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut Kohorte ... 346
Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Thrombozytopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte ... 346
Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Thrombozytenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte ... 347
Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Leukopenie Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut Kohorte ... 347

Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutropenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 348
Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutrophilenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 348
Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Zahl an weißen Blutkörperchen erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 349
Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Leukopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 349
Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Lymphozytenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 350
Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Lymphopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 350
Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurve „AESI febrile Neutropenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 351
Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Monozytenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 351
Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Anämie Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 352
Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Anämie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 352
Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Hämoglobin erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 353
Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutropenie Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 353
Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Pneumonitis“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 354
Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Panzytopenie Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 354
Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Myelodysplastisches Syndrom“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 355
Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Panzytopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 355
Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurve „AESI MDS-/AML-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut Kohorte 356
Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Überdosierungs-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 356
Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Versehentliche Überdosierung“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 357
Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurve „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte 360

Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurve „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte 361
Abbildung 4-248: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Olaparib 381
Abbildung 4-249: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ 388
Abbildung 4-250: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ 393
Abbildung 4-251: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ 398
Abbildung 4-252: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ 402
Abbildung 4-253: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ 407
Abbildung 4-254: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels FOSI“ 413
Abbildung 4-255: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 419
Abbildung 4-256: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 444
Abbildung 4-257: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ 457
Abbildung 4-258: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ 463
Abbildung 4-259: Flow-Chart der Studie NOVA 541
Abbildung 4-260: Flow-Chart der Studie 19 Gesamtpopulation [19] 557
Abbildung 4-261: Flow-Chart der Studie 19 BRCAm-Population [19] 558
Abbildung 4-262: Flow-Chart der Studie SOLO2 [19] 571
Abbildung 4-263: Flow-Chart der Studie SOLO2 chinesische Kohorte [19] 572
Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „OS“ in der BRCAm-Population 611
Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „OS“ in der BRCAwt-Population 611
Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS“ in der BRCAm-Population 613
Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS“ in der BRCAwt-Population 613
Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2“ in der BRCAm-Population 615

Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2“ in der BRCAwt-Population ... 615
Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2 - PFS“ in der BRCAm-Population ... 617
Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2 - PFS“ in der BRCAwt-Population ... 617
Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ in der BRCAm-Population ... 619
Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ in der BRCAwt-Population ... 619
Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall“ in der BRCAm-Population ... 621
Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall“ in der BRCAwt-Population ... 621
Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ in der BRCAm-Population ... 626
Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ in der BRCAwt-Population ... 626
Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ in der BRCAm-Population ... 628
Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ in der BRCAwt-Population ... 628
Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ in der BRCAm-Population ... 657
Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ in der BRCAwt-Population ... 657
Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ in der BRCAm-Population ... 659
Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ in der BRCAwt-Population ... 659
Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate UEs“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population ... 661
Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate UEs CTCAE-Grad 3 und 4“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population ... 661
Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate UEs“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 662
Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate UEs CTCAE-Grad 3 und 4“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 662
Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population ... 672

Abbildung 4-289: Kaplan-Meier-Kurve „Übelkeit (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 672
Abbildung 4-290: Kaplan-Meier-Kurve „Erbrechen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 673
Abbildung 4-291: Kaplan-Meier-Kurve „Verstopfung (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 673
Abbildung 4-292: Kaplan-Meier-Kurve „Diarrhöe (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 674
Abbildung 4-293: Kaplan-Meier-Kurve „Abdominelle Schmerzen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 674
Abbildung 4-294: Kaplan-Meier-Kurve „Dyspepsie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 675
Abbildung 4-295: Kaplan-Meier-Kurve „Schmerzen im Oberbauch (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 675
Abbildung 4-296: Kaplan-Meier-Kurve „Trockener Mund (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 676
Abbildung 4-297: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 676
Abbildung 4-298: Kaplan-Meier-Kurve „Anämie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 677
Abbildung 4-299: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytopenie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 677
Abbildung 4-300: Kaplan-Meier-Kurve „Neutropenie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 678
Abbildung 4-301: Kaplan-Meier-Kurve „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 678
Abbildung 4-302: Kaplan-Meier-Kurve „Fatigue (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 679
Abbildung 4-303: Kaplan-Meier-Kurve „Asthenie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 679
Abbildung 4-304: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Nervensystems (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 680
Abbildung 4-305: Kaplan-Meier-Kurve „Kopfschmerzen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 680
Abbildung 4-306: Kaplan-Meier-Kurve „Schwindel (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 681
Abbildung 4-307: Kaplan-Meier-Kurve „Dysgeusie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 681

Abbildung 4-308: Kaplan-Meier-Kurve „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 682
Abbildung 4-309: Kaplan-Meier-Kurve „Nasopharyngitis (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 682
Abbildung 4-310: Kaplan-Meier-Kurve „Harnwegsinfektion (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 683
Abbildung 4-311: Kaplan-Meier-Kurve „Untersuchungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 683
Abbildung 4-312: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytenzahl erniedrigt (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 684
Abbildung 4-313: Kaplan-Meier-Kurve „Neutrophilenzahl erniedrigt (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 684
Abbildung 4-314: Kaplan-Meier-Kurve „Zahl an weißen Blutkörperchen erniedrigt (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 685
Abbildung 4-315: Kaplan-Meier-Kurve „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 685
Abbildung 4-316: Kaplan-Meier-Kurve „Arthralgie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 686
Abbildung 4-317: Kaplan-Meier-Kurve „Rückenschmerzen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 686
Abbildung 4-318: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 687
Abbildung 4-319: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 688
Abbildung 4-320: Kaplan-Meier-Kurve „Dyspnoe (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 688
Abbildung 4-321: Kaplan-Meier-Kurve „Husten (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 689
Abbildung 4-322: Kaplan-Meier-Kurve „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 689
Abbildung 4-323: Kaplan-Meier-Kurve „Verminderter Appetit (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 690
Abbildung 4-324: Kaplan-Meier-Kurve „Hypomagnesiämie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 690
Abbildung 4-325: Kaplan-Meier-Kurve „Psychiatrische Erkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 691
Abbildung 4-326: Kaplan-Meier-Kurve „Schlaflosigkeit (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 691

Abbildung 4-327: Kaplan-Meier-Kurve „Gefäßerkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 692
Abbildung 4-328: Kaplan-Meier-Kurve „Hypertonie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 692
Abbildung 4-329: Kaplan-Meier-Kurve „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 693
Abbildung 4-330: Kaplan-Meier-Kurve „Herzerkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 693
Abbildung 4-331: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 694
Abbildung 4-332: Kaplan-Meier-Kurve „Übelkeit (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 694
Abbildung 4-333: Kaplan-Meier-Kurve „Verstopfung (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 695
Abbildung 4-334: Kaplan-Meier-Kurve „Erbrechen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 695
Abbildung 4-335: Kaplan-Meier-Kurve „Abdominelle Schmerzen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 696
Abbildung 4-336: Kaplan-Meier-Kurve „Diarrhöe (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 696
Abbildung 4-337: Kaplan-Meier-Kurve „Abdominale Distension (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 697
Abbildung 4-338: Kaplan-Meier-Kurve „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 697
Abbildung 4-339: Kaplan-Meier-Kurve „Fatigue (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 698
Abbildung 4-340: Kaplan-Meier-Kurve „Asthenie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 698
Abbildung 4-341: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 699
Abbildung 4-342: Kaplan-Meier-Kurve „Anämie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 699
Abbildung 4-343: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytopenie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 700
Abbildung 4-344: Kaplan-Meier-Kurve „Neutropenie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 700
Abbildung 4-345: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Nervensystems (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 701

Abbildung 4-346: Kaplan-Meier-Kurve „Kopfschmerzen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 701
Abbildung 4-347: Kaplan-Meier-Kurve „Schwindel (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 702
Abbildung 4-348: Kaplan-Meier-Kurve „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 702
Abbildung 4-349: Kaplan-Meier-Kurve „Untersuchungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 703
Abbildung 4-350: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytenzahl erniedrigt (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 703
Abbildung 4-351: Kaplan-Meier-Kurve „Neutrophilenzahl erniedrigt (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 704
Abbildung 4-352: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 705
Abbildung 4-353: Kaplan-Meier-Kurve „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 705
Abbildung 4-354: Kaplan-Meier-Kurve „Rückenschmerzen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 706
Abbildung 4-355: Kaplan-Meier-Kurve „Arthralgie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 706
Abbildung 4-356: Kaplan-Meier-Kurve „Myalgie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 707
Abbildung 4-357: Kaplan-Meier-Kurve „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 707
Abbildung 4-358: Kaplan-Meier-Kurve „Verminderter Appetit (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 708
Abbildung 4-359: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 708
Abbildung 4-360: Kaplan-Meier-Kurve „Dyspnoe (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 709
Abbildung 4-361: Kaplan-Meier-Kurve „Husten (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 709
Abbildung 4-362: Kaplan-Meier-Kurve „Psychiatrische Erkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 710
Abbildung 4-363: Kaplan-Meier-Kurve „Schlaflosigkeit (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 710
Abbildung 4-364: Kaplan-Meier-Kurve „Gefäßerkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 711

Abbildung 4-365: Kaplan-Meier-Kurve „Hypertonie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 711
Abbildung 4-366: Kaplan-Meier-Kurve „Flush (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 712
Abbildung 4-367: Kaplan-Meier-Kurve „Herzerkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 712
Abbildung 4-368: Kaplan-Meier-Kurve „Palpitationen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 713
Abbildung 4-369: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 718
Abbildung 4-370: Kaplan-Meier-Kurve „Anämie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 719
Abbildung 4-371: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytopenie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 719
Abbildung 4-372: Kaplan-Meier-Kurve „Neutropenie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 720
Abbildung 4-373: Kaplan-Meier-Kurve „Untersuchungen (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 720
Abbildung 4-374: Kaplan-Meier-Kurve „Neutrophilenzahl erniedrigt (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 721
Abbildung 4-375: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytenzahl erniedrigt (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 721
Abbildung 4-376: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 722
Abbildung 4-377: Kaplan-Meier-Kurve „Gefäßerkrankungen (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 723
Abbildung 4-378: Kaplan-Meier-Kurve „Hypertonie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 723
Abbildung 4-379: Kaplan-Meier-Kurve „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 724
Abbildung 4-380: Kaplan-Meier-Kurve „Fatigue (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 724
Abbildung 4-381: Kaplan-Meier-Kurve „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 725
Abbildung 4-382: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 726

Abbildung 4-383: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytopenie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 726
Abbildung 4-384: Kaplan-Meier-Kurve „Anämie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 727
Abbildung 4-385: Kaplan-Meier-Kurve „Neutropenie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 727
Abbildung 4-386: Kaplan-Meier-Kurve „Untersuchungen (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 728
Abbildung 4-387: Kaplan-Meier-Kurve „Neutrophilenzahl erniedrigt (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 728
Abbildung 4-388: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytenzahl erniedrigt (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 729
Abbildung 4-389: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 729
Abbildung 4-390: Kaplan-Meier-Kurve „Gefäßerkrankungen (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 730
Abbildung 4-391: Kaplan-Meier-Kurve „Hypertonie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 730
Abbildung 4-392: Kaplan-Meier-Kurve „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 731
Abbildung 4-393: Kaplan-Meier-Kurve „Fatigue (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 732
Abbildung 4-394: Kaplan-Meier-Kurve „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 732
Abbildung 4-395: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate SUEs“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 734
Abbildung 4-396: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate SUEs“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 734
Abbildung 4-397: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 742
Abbildung 4-398: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytopenie (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 742
Abbildung 4-399: Kaplan-Meier-Kurve „Anämie (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 743
Abbildung 4-400: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 743
Abbildung 4-401: Kaplan-Meier-Kurve „Abdominelle Schmerzen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 744

Abbildung 4-402: Kaplan-Meier-Kurve „Aszites (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 744
Abbildung 4-403: Kaplan-Meier-Kurve „Dünndarmobstruktion (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 745
Abbildung 4-404: Kaplan-Meier-Kurve „Übelkeit (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 745
Abbildung 4-405: Kaplan-Meier-Kurve „Diarrhöe (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 746
Abbildung 4-406: Kaplan-Meier-Kurve „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 746
Abbildung 4-407: Kaplan-Meier-Kurve „Harnwegsinfektion (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 747
Abbildung 4-408: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 747
Abbildung 4-409: Kaplan-Meier-Kurve „Pleuraerguss (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 748
Abbildung 4-410: Kaplan-Meier-Kurve „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 748
Abbildung 4-411: Kaplan-Meier-Kurve „Fieber (einschl. Zysten und Polypen) (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 749
Abbildung 4-412: Kaplan-Meier-Kurve „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 749
Abbildung 4-413: Kaplan-Meier-Kurve „Myelodysplastisches Syndrom (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 750
Abbildung 4-414: Kaplan-Meier-Kurve „Brustkrebs (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 751
Abbildung 4-415: Kaplan-Meier-Kurve „Metastasen im zentralen Nervensystem (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 751
Abbildung 4-416: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 752
Abbildung 4-417: Kaplan-Meier-Kurve „Hydronephrose (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 752
Abbildung 4-418: Kaplan-Meier-Kurve „Herzerkrankungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 753
Abbildung 4-419: Kaplan-Meier-Kurve „Untersuchungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 753
Abbildung 4-420: Kaplan-Meier-Kurve „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 754

Abbildung 4-421: Kaplan-Meier-Kurve „Psychiatrische Erkrankungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 754
Abbildung 4-422: Kaplan-Meier-Kurve „Suizidversuch (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 755
Abbildung 4-423: Kaplan-Meier-Kurve „Chirurgische und medizinische Eingriffe (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 755
Abbildung 4-424: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 756
Abbildung 4-425: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytopenie (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 756
Abbildung 4-426: Kaplan-Meier-Kurve „Anämie (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 757
Abbildung 4-427: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 757
Abbildung 4-428: Kaplan-Meier-Kurve „Dünndarmobstruktion (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 758
Abbildung 4-429: Kaplan-Meier-Kurve „Verstopfung (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 759
Abbildung 4-430: Kaplan-Meier-Kurve „Subileus (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 759
Abbildung 4-431: Kaplan-Meier-Kurve „Aszites (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 760
Abbildung 4-432: Kaplan-Meier-Kurve „Abdominale Distension (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 760
Abbildung 4-433: Kaplan-Meier-Kurve „Abdominelle Schmerzen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 761
Abbildung 4-434: Kaplan-Meier-Kurve „Pankreatitis (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 761
Abbildung 4-435: Kaplan-Meier-Kurve „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 762
Abbildung 4-436: Kaplan-Meier-Kurve „Harnwegsinfektion (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 762
Abbildung 4-437: Kaplan-Meier-Kurve „Gerätebezogene Infektion (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 763
Abbildung 4-438: Kaplan-Meier-Kurve „Empyem (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 764
Abbildung 4-439: Kaplan-Meier-Kurve „Influenza (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 764

Abbildung 4-440: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 765
Abbildung 4-441: Kaplan-Meier-Kurve „Pleuraerguss (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 766
Abbildung 4-442: Kaplan-Meier-Kurve „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 766
Abbildung 4-443: Kaplan-Meier-Kurve „Krankheitsprogression (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 767
Abbildung 4-444: Kaplan-Meier-Kurve „Herzerkrankungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 767
Abbildung 4-445: Kaplan-Meier-Kurve „Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 768
Abbildung 4-446: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Nervensystems (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 769
Abbildung 4-447: Kaplan-Meier-Kurve „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 769
Abbildung 4-448: Kaplan-Meier-Kurve „Metastasen im zentralen Nervensystem (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 770
Abbildung 4-449: Kaplan-Meier-Kurve „Rezidivierendes Ovarialkarzinom (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 770
Abbildung 4-450: Kaplan-Meier-Kurve „Psychiatrische Erkrankungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 771
Abbildung 4-451: Kaplan-Meier-Kurve „Depression (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 771
Abbildung 4-452: Kaplan-Meier-Kurve „Chirurgische und medizinische Eingriffe (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 772
Abbildung 4-453: Kaplan-Meier-Kurve „Kniearthroplastik (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 772
Abbildung 4-454: Kaplan-Meier-Kurve „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 773
Abbildung 4-455: Kaplan-Meier-Kurve „Verminderter Appetit (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 774
Abbildung 4-456: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 774
Abbildung 4-457: Kaplan-Meier-Kurve „Akute Nierenverletzung (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population ... 775
Abbildung 4-458: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate UEs von besonderem Interesse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population ... 777

Abbildung 4-459: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate UEs von besonderem Interesse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 777
Abbildung 4-460: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Fatigue-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 785
Abbildung 4-461: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Fatigue“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 786
Abbildung 4-462: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Asthenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 786
Abbildung 4-463: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Lethargie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 787
Abbildung 4-464: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Malaise“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 787
Abbildung 4-465: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Thrombozytopenie-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 788
Abbildung 4-466: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Thrombozytopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 788
Abbildung 4-467: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Thrombozytenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 789
Abbildung 4-468: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Leukopenie-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 789
Abbildung 4-469: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutropenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 790
Abbildung 4-470: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutrophilenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 790
Abbildung 4-471: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Zahl an weißen Blutkörperchen erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 791
Abbildung 4-472: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Leukopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 791
Abbildung 4-473: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Lymphozytenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 792
Abbildung 4-474: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Lymphopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 792
Abbildung 4-475: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Anämie-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 793
Abbildung 4-476: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Anämie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 793
Abbildung 4-477: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Hämoglobin erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 794
Abbildung 4-478: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutropenie-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 794

Abbildung 4-479: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutropenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 795
Abbildung 4-480: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutrophilenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 795
Abbildung 4-481: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Panzytopenie-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 796
Abbildung 4-482: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Myelodysplastisches Syndrom“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 796
Abbildung 4-483: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Panzytopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 797
Abbildung 4-484: Kaplan-Meier-Kurve „AESI MDS-/AML-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 797
Abbildung 4-485: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Überdosierungs-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 798
Abbildung 4-486: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Überdosierung“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 798
Abbildung 4-487: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Fatigue-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 799
Abbildung 4-488: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Fatigue“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 799
Abbildung 4-489: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Asthenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 800
Abbildung 4-490: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Malaise“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 800
Abbildung 4-491: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Thrombozytopenie-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 801
Abbildung 4-492: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Thrombozytopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 801
Abbildung 4-493: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Thrombozytenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 802
Abbildung 4-494: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Leukopenie-‚Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 802
Abbildung 4-495: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutropenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 803
Abbildung 4-496: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutrophilenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 803
Abbildung 4-497: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Zahl an weißen Blutkörperchen erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 804
Abbildung 4-498: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Leukopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 804

Abbildung 4-499: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Lymphozytenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 805
Abbildung 4-500: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Lymphopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 805
Abbildung 4-501: Kaplan-Meier-Kurve „AESI febrile Neutropenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 806
Abbildung 4-502: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Monozytenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 806
Abbildung 4-503: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Anämie-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 807
Abbildung 4-504: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Anämie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 807
Abbildung 4-505: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Hämoglobin erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 808
Abbildung 4-506: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutropenie-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 808
Abbildung 4-507: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutropenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 809
Abbildung 4-508: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutrophilenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 809
Abbildung 4-509: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Febrile Neutropenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 810
Abbildung 4-510: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Pneumonitis-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 811
Abbildung 4-511: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Pneumonitis“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 811
Abbildung 4-512: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Panzytopenie-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 812
Abbildung 4-513: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Myelodysplastisches Syndrom“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 812
Abbildung 4-514: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Panzytopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 813
Abbildung 4-515: Kaplan-Meier-Kurve „AESI MDS-/AML-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 813
Abbildung 4-516: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Überdosierungs-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 814
Abbildung 4-517: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Versehentliche Überdosierung“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 814
Abbildung 4-518: Kaplan-Meier-Kurve „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population 816

Abbildung 4-519: Kaplan-Meier-Kurve „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population 816

Abkürzungsverzeichnis

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

Abkürzung	Bedeutung
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee (unabhängiges Reviewkomitee)
ITT	Intention-to-treat
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
KM-Schätzer	Kaplan-Meier-Schätzer
LSM	Least Squares Mean
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Min	Minimum
MLD	Myelodysplastisches Syndrom
MMRM	Mixed Model of Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
n. z.	Nicht zutreffend
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NE	Nicht erreicht
ONG	Obere Normgrenze
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PARP	Poly-(Adenosindiphosphat-Ribose-)Polymerase
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PFS2	Progression-Free Survival 2 (Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression)
PPS	Post Progression Survival
PR	Partial Response (partielle Remission)
PRO	Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Ereignis)
PT	Preferred Term
QS-OVAR	Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relative Risk (relatives Risiko)
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
sBRCA	somatic Breast Cancer
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFST	Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSST	Time to Second Subsequent Therapy (Zeit bis zur zweiten Folgetherapie)
TSW	Time to Symptom Worsening (Zeit bis zur Symptom-verschlechterung)
TWiST	Time Without Symptoms or Toxicity (Zeit ohne Symptome oder Toxizität)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.3.2)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

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

Bei Niraparib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drug). Die Aufrechterhaltung des Orphan Drug-Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [1; 2]. Aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen Euro-Grenze wird ein vollständiges Nutzenbewertungsdossier mit entsprechenden Nachweisen des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) eingereicht.

Die Feststellung der zVT erfolgte im Rahmen des Beratungsgespräches mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) [3]. Folgende zVT wurde durch den G-BA festgelegt: beobachtendes Abwarten oder Olaparib. Für das vorliegende Nutzendossier wird **Olaparib** als zVT ausgewählt.

Datenquellen

Die dargestellte empirische Evidenz beruht auf einem indirekten Vergleich der Ergebnisse der Zulassungsstudie NOVA für Niraparib und der Zulassungsstudien Studie 19 bzw. SOLO2 für Olaparib. Als Datenquelle wurde für Niraparib der Studienbericht der Studie NOVA herangezogen, während die Daten für Olaparib dem Modul 4A des Nutzendossiers von Olaparib mit Stand 04.06.2018 entnommen wurden. Alle Studien ließen sich auch im Rahmen einer systematischen Suche in Studienregistern identifizieren.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien orientieren sich an der Zulassung von Niraparib und sind in Tabelle 4-6 aufgeführt.

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

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

Die Verzerrungsaspekte auf Studienebene umfassen für randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung des Patienten sowie des Prüfarztes, die ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte. Die Verzerrungsaspekte der

Ergebnisse auf Endpunktebene betreffen die Verblindung der Endpunkterheber/ Endpunktbeurteiler, Umsetzung des Intention-to-treat-(ITT)-Prinzips, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der VerfO des G-BA entsprechen die randomisierten Studien NOVA, Studie 19 und SOLO2 der Evidenzstufe Ib [4]. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft. Für die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte ist eine relevante Verzerrung ebenfalls unwahrscheinlich.

Die eingeschlossenen RCTs NOVA, Studie 19 und SOLO2 wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)-Statements (2010) methodisch charakterisiert. Die Kriterien zur Beurteilung wurden entsprechend der Vorgaben im Anhang 4-F umfassend dargestellt. Alle Angaben zu Studie 19 und SOLO2 wurden dem Modul 4A des Nutzendossiers von Olaparib mit Stand 04.06.2018 entnommen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zusammenfassung

In der Gesamtschau konnte im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher *et al.* für Niraparib gegenüber Olaparib eine bessere Wirksamkeit (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) bei gleichzeitig vergleichbarer Sicherheit gezeigt werden:

Das PFS (Progression Free Survival, Surrogat für das Gesamtüberleben [Overall Survival, OS]) verlängerte sich in der BRCAm-Population, d. h. der Population der Patientinnen mit einer pathogenen BRCA-Mutation in Form einer gBRCA- oder sBRCA-Mutation, nummerisch um 9,7 Monate. Dies entspricht einer Verlängerung um mehr als 85 % im Vergleich zu Olaparib. (Ein indirekter Vergleich der OS-Daten ist derzeit noch nicht möglich, da zum jetzigen Zeitpunkt der überwiegende Anteil der Patientinnen der pivotalen Niraparib-Studie NOVA noch leben.) Zudem weist der gegenüber Olaparib deutlich verbesserte FOSI (FACT Ovarian Symptom Index) darauf hin, dass Niraparib sowohl bei der BRCAwt-Population, d. h der Population der Patientinnen ohne eine pathogene BRCA-Mutation, als auch bei BRCAm-Population Vorteile gegenüber Olaparib in Bezug auf die Morbidität und damit abgeleitet auf die Lebensqualität besitzt.

Bei den unerwünschten Ereignissen ist bei den Gesamtraten (relatives Risiko) kein signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib erkennbar. Beim Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3“ ist bei der Gesamtrate in der Analyse der Hazard Ratios ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Niraparib erkennbar. Somit ist zwar die Zeit bis zum Auftreten des entsprechenden Ereignisses bei Niraparib kürzer als bei Olaparib, die absolute Häufigkeit des Auftretens jedoch vergleichbar. Dies passt zu dem Bild, dass ein Großteil der beobachteten unerwünschten Ereignisse unter Niraparib temporär auftritt, obwohl die Therapie dauerhaft eingesetzt wird. Sie nehmen im weiteren Therapieverlauf deutlich ab.

Auf dieser Basis leitet TESARO einen **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** von Niraparib versus Olaparib ab.

Die dargestellte empirische Evidenz für die Bestimmung des Zusatznutzens beruht im Wesentlichen auf einem indirekten Vergleich der Ergebnisse der Zulassungsstudie NOVA für Niraparib und der Zulassungsstudien Studie 19 bzw. SOLO2 für Olaparib.

Für den indirekten Vergleich wurden die Daten von drei RCTs herangezogen:

- Studie NOVA: Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Niraparib in der Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, untersucht. Prospektiv geplant war die Aufteilung der Patientenpopulation in die beiden Kohorten gBRCAmut (germline Breast Cancer mutation) bzw. non-gBRCAmut. Für den indirekten Vergleich gegenüber Olaparib wurden die Studiendaten außerdem zusätzlich post-hoc getrennt nach BRCAm (Breast Cancer mutation; diese Population umfasst neben Patientinnen der gBRCAmut-Kohorte auch Patientinnen mit dem Mutationsstatus sBRCA [somatic Breast Cancer]) und BRCAwt (Breast Cancer wildtype) ausgewertet. Für die Studie NOVA liegen bisher nur die Daten der Primäranalyse vor, die finale Analyse ist noch ausstehend.

- Studie 19: Studie 19 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen mit einem high-grade serösen Platin-sensitiven Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinomrezidiv, die bereits zwei oder mehr vorherige Platin-haltige Chemotherapien erhalten hatten und die nach Abschluss der aktuellen Platin-haltigen Chemotherapie auf die Behandlung ansprachen (komplett oder partiell). In die Studie wurden Patientinnen aufgenommen, deren Rezidiv als Platin-sensitiv eingestuft worden war. Für den Einschluss in die Studie war der Nachweis einer BRCA (Breast Cancer) 1/2-Mutation nicht erforderlich. Die Aufteilung der Patientenpopulation in BRCAm und BRCAwt erfolgte post-hoc. Für die Studie 19 liegt bereits der finale Datenschnitt vor.

- SOLO2: SOLO2 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Eingeschlossen in die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit einem Rezidiv eines high-grade serösen oder endometrioiden Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinoms, die bereits zwei oder mehr vorherige Platin-haltige Chemotherapien erhalten hatten und die nach Abschluss der aktuellen Platin-haltigen Chemotherapie auf die Behandlung ansprachen (komplett oder partiell). Alle Patientinnen waren Trägerinnen einer pathogenen BRCA-Mutation. Für die Studie SOLO2 liegen bisher nur die Daten der Primäranalyse vor, die finale Analyse ist noch ausstehend.

Im Hinblick auf die aus Studien vorliegende Evidenz für Niraparib liegen zum einen Ergebnisse eines indirekten Vergleiches unter Verwendung von Placebo als Brückenkomparator gegenüber Olaparib basierend auf der Studie NOVA (Phase III) zu Niraparib und den Studien SOLO2 (Phase III) und Studie 19 (Phase II) zu Olaparib vor. Des Weiteren werden auch die Ergebnisse der Studie NOVA im Vergleich zu Placebo herangezogen, auf denen die Zulassung von Niraparib basiert. Falls notwendig für die Ableitung des Zusatznutzens, werden außerdem für deskriptive Vergleiche die Daten der Studien SOLO2 (Primäranalyse) und Studie 19 (finale Analyse) direkt mit den Daten der Studie NOVA (Primäranalyse) gegenübergestellt.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs Niraparib vs. Olaparib

Für den indirekten Vergleich dient jeweils Placebo als Brückenkomparator, da dies in allen drei Studien den Vergleichsarm darstellte. Der Vergleich wird gemäß den Vorgaben des IQWiG als adjustierter Vergleich nach Bucher *et al.* durchgeführt. Ein Matching der Patientenpopulationen konnte nicht erfolgen, da für die Studien zu Olaparib keine Informationen zu Daten auf patientenindividueller Ebene vorlagen. Der indirekte Vergleich erfolgte jedoch getrennt nach dem Mutationsstatus für die Patientenpopulationen wie es in den jeweiligen Studien zu Olaparib der Fall war.

Im Rahmen des indirekten Vergleiches wurden die folgenden Patientenpopulationen untersucht:

Tabelle 4-1: Für den indirekten Vergleich verwendete Patientenpopulationen

Indirekter Vergleich	Patientenpopulation Niraparib	Patientenpopulation Olaparib
1 – BRCAm vs. BRCAm	Patientinnen der post-hoc Studienpopulation BRCAm der Studie NOVA	Patientinnen der post-hoc Studienpopulation BRCAm der Studie 19
2 – BRCAwt vs. BRCAwt	Patientinnen der post-hoc Studienpopulation BRCAwt der Studie NOVA	Patientinnen der post-hoc Studienpopulation BRCAwt der Studie 19
3 – gBRCA vs. gBRCA	Patientinnen der prospektiven Studienkohorte gBRCAmut aus der Studie NOVA	Alle Patientinnen der Studie SOLO2 (gBRCA)
BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCA = Breast Cancer wildtype; gBRCA(mut) = germline Breast Cancer (mutation)		

Tabelle 4-2: Ergebnisse des indirekten Vergleichs Niraparib vs. Olaparib – Wirksamkeit

Parameter	BRCAwt NOVA[1] vs. Studie 19[2]		BRCAm (gBRCA + sBRCA) NOVA[1] vs. Studie 19[2]		gBRCAmut NOVA[1] vs. SOLO2[1]	
	Niraparib N = 199	Olaparib N = 57	Niraparib N = 173	Olaparib N = 74	Niraparib N = 138	Olaparib N = 196
Mortalität						
Gesamtüberleben (OS)						
Anzahl Ereignisse, n (%)	39 (19,6)	45 (78,9)	21 (12,1)	49 (66,2)	16 (11,6)	45 (23,0)
KM-Schätzer medianes OS	NE [24,7; NE]	24,5 [k. A.]	NE [28,3; NE]	34,9 [k. A.]	NE [24,5; NE]	NE [k. A.]
HR [95 %-KI] ITC	0,833 [0,438; 1,585]		1,613 [0,676; 3,851]		1,138 [0,424; 3,053]	
p-Wert ITC	0,578		0,282		0,798	
Morbidität						
Progressionsfreies Überleben (PFS)						
Anzahl Ereignisse, n (%)	110 (55,3)	32 (56,1)	74 (42,8)	26 (35,1)	59 (42,8)	107 (54,6)
KM-Schätzer medianes PFS	7,4 [5,9; 11,0]	7,4 [k. A.]	20,9 [13,1; NE]	11,2 [k. A.]	21,0 [12,9; NE]	19,1 [k. A.]
HR [95 %-KI] ITC	0,870 [0,507; 1,494]		1,444 [0,793; 2,630]		0,900 [0,539; 1,504]	
p-Wert ITC	0,614		0,229		0,687	

Parameter	BRCAwt NOVA[1] vs. Studie 19[2]		BRCAm (gBRCA + sBRCA) NOVA[1] vs. Studie 19[2]		gBRCAmut NOVA[1] vs. SOLO2[1]	
	Niraparib N = 199	Olaparib N = 57	Niraparib N = 173	Olaparib N = 74	Niraparib N = 138	Olaparib N = 196
Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2)	PFS2 wurde in Studie 19 nicht erhoben.		PFS2 wurde in Studie 19 nicht erhoben.			
Anzahl Ereignisse, n (%)	-	-	-	-	39 (28,3)	70 (35,7)
KM-Schätzer medianes PFS2	-	-	-	-	25,8 [20,3; NE]	NE [k. A.]
HR [95 %-KI] ITC	-		-		0,960 [0,502; 1,836]	
p-Wert ITC	-		-		0,902	
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)						
Anzahl Ereignisse, n (%)	124 (62,3)	47 (82,5)	72 (41,6)	55 (74,3)	58 (42,0)	92 (46,9)
KM-Schätzer mediane TFST	10,8 [9,2; 12,0]	12,9 [k. A.]	21,6 [17,5; NE]	15,6 [k. A.]	21,0 [17,5; NE]	27,9 [k. A.]
HR [95 %-KI] ITC	1,333 [0,827; 2,149]		0,909 [0,534; 1,547]		1,107 [0,655; 1,871]	
p-Wert ITC	0,237		0,725		0,704	

Parameter	BRCAwt NOVA[1] vs. Studie 19[2]		BRCAm (gBRCA + sBRCA) NOVA[1] vs. Studie 19[2]		gBRCAmut NOVA[1] vs. SOLO2[1]	
	Niraparib N = 199	Olaparib N = 57	Niraparib N = 173	Olaparib N = 74	Niraparib N = 138	Olaparib N = 196
Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS	EQ-5D VAS wurde in Studie 19 nicht erhoben.		EQ-5D VAS wurde in Studie 19 nicht erhoben.			
Anzahl Ereignisse, n (%)	-	-	-	-	58 (42,0)	68 (44,2)
KM-Schätzer mediane Zeit bis zur Verbesserung	-	-	-	-	NE [5,6; NE]	NE [k. A.]
HR [95 %-KI] ITC	-		-		1,500 [0,815; 2,762]	
p-Wert ITC	-		-		0,193	
Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS	EQ-5D VAS wurde in Studie 19 nicht erhoben.		EQ-5D VAS wurde in Studie 19 nicht erhoben.			
Anzahl Ereignisse, n (%)	-	-	-	-	66 (47,8)	113 (60,4)
KM-Schätzer mediane Zeit bis zur Verschlechterung	-	-	-	-	11,4 [5,6; NE]	12,5 [k. A.]
HR [95 %-KI] ITC	-		-		1,156 [0,683; 1,956]	
p-Wert ITC	-		-		0,590	

Parameter	BRCAwt NOVA[1] vs. Studie 19[2]		BRCAm (gBRCA + sBRCA) NOVA[1] vs. Studie 19[2]		gBRCAmut NOVA[1] vs. SOLO2[1]	
	Niraparib N = 199	Olaparib N = 57	Niraparib N = 173	Olaparib N = 74	Niraparib N = 138	Olaparib N = 196
Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels FOSI					FOSI wurde in SOLO2 nicht erhoben.	
Anzahl Ereignisse, n (%)	61 (30,7)	6 (15,0)	72 (41,6)	14 (24,1)	-	-
KM-Schätzer mediane Zeit bis zur Verbesserung	NE [10,9; NE]	NE [k. A.]	18,5 [9,4; NE]	NE [k. A.]	-	-
HR [95 %-KI] ITC	0,689 [0,221; 2,148]		0,756 [0,298; 1,915]		-	
p-Wert ITC	0,521		0,555		-	
Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI					FOSI wurde in SOLO2 nicht erhoben.	
Anzahl Ereignisse, n (%)	115 (57,8)	30 (61,2)	89 (51,4)	45 (68,2)	-	-
KM-Schätzer mediane Zeit bis zur Verschlechterung	5,5 [3,8; 6,0]	2,8 [k. A.]	8,3 [5,4; 13,0]	2,8 [k. A.]	-	-
HR [95 %-KI] ITC	1,181 [0,647; 2,156]		0,844 [0,475; 1,499]		-	
p-Wert ITC	0,588		0,562		-	

Parameter	BRCAwt NOVA[1] vs. Studie 19[2]		BRCAm (gBRCA + sBRCA) NOVA[1] vs. Studie 19[2]		gBRCAmut NOVA[1] vs. SOLO2[1]	
	Niraparib N = 199	Olaparib N = 57	Niraparib N = 173	Olaparib N = 74	Niraparib N = 138	Olaparib N = 196

[1] Datengrundlage: Primäranalyse, unreife Daten zum Gesamtüberleben

[2] Datengrundlage: finale Analyse, reife Daten zum Gesamtüberleben

BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; gBRCA(mut) = germline Breast Cancer (mutation); EQ-5D VAS = European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala; FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; HR = Hazard Ratio; ITC = Indirect Treatment Comparison (indirekter Vergleich); k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; KM = Kaplan-Meier; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); PFS2 = Progression-Free Survival 2 (Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression); sBRCA = somatic Breast Cancer; TFST = Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie)

Tabelle 4-3: Ergebnisse des indirekten Vergleichs Niraparib vs. Olaparib – Sicherheit

Parameter	BRCAwt NOVA[1] vs. Studie 19[2]		BRCAm (gBRCA + sBRCA) NOVA[1] vs. Studie 19[2]		gBRCAmut NOVA[1] vs. SOLO2[1]	
	Niraparib N = 196	Olaparib N = 57	Niraparib N = 171	Olaparib N = 74	Niraparib N = 136	Olaparib N = 195
UEs						
Anzahl Ereignisse, n (%)	196 (100,0)	56 (98,2)	171 (100,0)	72 (97,3)	136 (100,0)	192 (98,5)
HR [95 %-KI] ITC			1,1 [0,7; 1,7]		1,3 [0,9; 2,0]	
p-Wert ITC			0,705		0,130	
RR [95 %-KI] ITC			1,0 [0,9; 1,1]		1,0 [0,9; 1,1]	
p-Wert ITC			0,764		0,500	
UEs CTCAE-Grad ≥ 3[3]						
Anzahl Ereignisse, n (%)	136 (69,4)	26 (45,6)	136 (79,5)	31 (41,9)	108 (79,4)	72 (36,9)
HR [95 %-KI] ITC	3,3 [1,7; 6,6]		2,9 [1,4; 5,7]		3,5 [2,0; 6,2]	
p-Wert ITC	0,001		0,003		< 0,001	
RR [95 %-KI] ITC	1,7 [0,9; 3,2]		1,6 [0,8; 3,4]		1,8 [0,9; 3,5]	
p-Wert ITC	0,077		0,204		0,075	

Parameter	BRCAwt NOVA[1] vs. Studie 19[2]		BRCAm (gBRCA + sBRCA) NOVA[1] vs. Studie 19[2]		gBRCAmut NOVA[1] vs. SOLO2[1]	
	Niraparib N = 196	Olaparib N = 57	Niraparib N = 171	Olaparib N = 74	Niraparib N = 136	Olaparib N = 195
SUEs						
Anzahl Ereignisse, n (%)	59 (30,1)	11 (19,3)	51 (29,8)	19 (25,7)	42 (30,9)	35 (17,9)
HR [95 %-KI] ITC	1,3 [0,4; 3,9]		1,7 [0,7; 4,5]		1,9 [0,8; 4,6]	
p-Wert ITC	0,635		0,262		0,140	
RR [95 %-KI] ITC	0,7 [0,2; 2,2]		1,0 [0,3; 2,8]		1,3 [0,5; 3,7]	
p-Wert ITC	0,566		0,943		0,631	
Therapieabbrüche aufgrund von UEs						
Anzahl Ereignisse, n (%)	31 (15,8)	2 (3,5)	23 (13,5)	6 (8,1)	18 (13,2)	21 (10,8)
HR [95 %-KI] ITC	15,2 [1,9; 122,5]		-[4]		2,3 [0,6; 8,3]	
p-Wert ITC	0,011		-[4]		0,213	
RR [95 %-KI] ITC	7,5 [0,7; 82,0]		0,5 [0,2; 12,6]		1,6 [0,1; 18,7]	
p-Wert ITC	0,097		0,684		0,702	

[1] Datengrundlage: Primäranalyse, unreife Daten zum Gesamtüberleben

[2] Datengrundlage: finale Analyse, reife Daten zum Gesamtüberleben

[3] In der Studie NOVA traten keine UEs vom CTCAE-Grad 5 auf.

Parameter	BRCAwt NOVA[1] vs. Studie 19[2]		BRCAm (gBRCA + sBRCA) NOVA[1] vs. Studie 19[2]		gBRCAmut NOVA[1] vs. SOLO2[1]	
	Niraparib N = 196	Olaparib N = 57	Niraparib N = 171	Olaparib N = 74	Niraparib N = 136	Olaparib N = 195

[4] Es sind keine Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Placebo-Arm der Studie 19 aufgetreten.

BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; gBRCA(mut) = germline Breast Cancer (mutation); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; gBRCA(mut) = germline Breast Cancer (mutation); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patientinnen im Safety-Analysis-Set; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; HR = Hazard Ratio; ITC = Indirect Treatment Comparison (indirekter Vergleich); KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patientinnen im Safety-Analysis-Set; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); sBRCA = somatic Breast Cancer; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Im Ergebnis zeigen sich Vorteile von Niraparib gegenüber Olaparib für die Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität. So zeigt sich eine sehr deutliche und relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS) für die Patientinnen der BRCAm-Population, d. h. der Population der Patientinnen mit einer pathogenen BRCA-Mutation in Form einer gBRCA- oder sBRCA-Mutation, unter Niraparib. Im Vergleich zu Olaparib verlängert sich das PFS hier numerisch um 9,7 Monate, d. h. um mehr als 85 %. Das PFS stellt, wie das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), einen umfassenden und integrativen Endpunkt dar, der die Wirksamkeit und die Sicherheit eines Arzneimittels beinhaltet [6]. Der Endpunkt PFS setzt sich zusammen aus den Komponenten Progression und Tod; somit gehen auch etwaige das Leben verkürzende unerwünschte Effekte des Arzneimittels in die Beobachtung ein. Auch von den Zulassungsbehörden wird das PFS bei Einhaltung entsprechender Vorgaben als primärer Endpunkt für pivotale Studien in der Onkologie anerkannt [7; 8]. In einer Literaturrecherche wurden drei publizierte Studien identifiziert, die einen Zusammenhang zwischen den Effekten auf den Surrogatendpunkt PFS und den Effekten auf den patientenrelevanten Endpunkt OS bei verschiedenen Indikationen des Ovarialkarzinoms untersuchten. Dieser Zusammenhang wurde mit Hilfe von Meta-Analysen, basierend auf insgesamt 86 Studien mit 58 698 Patientinnen, untersucht. Die beobachteten Korrelationskoeffizienten, die zwischen 0,55 und 0,72 liegen, zeigen mittlere bis hohe Korrelationen und damit einen deutlichen Zusammenhang zwischen den Behandlungseffekten für PFS und OS (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2 „Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte – Progressionsfreies Überleben“ und Abschnitt 4.5.4). Da es sich beim PFS wie erläutert um ein Surrogat für das in der Studie NOVA noch nicht erreichte Gesamtüberleben handelt, lässt sich hier auch eine positive Prognose für das Gesamtüberleben dieser Patientinnen ableiten.

Hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy, TFST) steht einer Verlängerung unter Niraparib für die BRCAm-Patientinnen um ca. 38 % eine Verlängerung der TFST unter Olaparib für die gBRCAmut-Patientinnen, d. h. der Patientinnen mit einer gBRCA-Mutation, um ca. 33 % gegenüber. Betrachtet man jedoch die Ereignisrate der gBRCAmut-Patientinnen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nur marginal und die Effekte sind im Vergleich zu Placebo nahezu identisch. Da das Ziel einer Erhaltungstherapie nicht nur die Verlängerung des Gesamtüberlebens, sondern nachgeordnet auch die Verlängerung der Zeit bis zum Progress und damit das Hinauszögern der nächsten belastenden Chemotherapie ist, stellt auch die TFST einen relevanten Parameter für die Beurteilung des Zusatznutzens von Niraparib dar. Die Prognose und Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die Zweitlinien- sowie nachfolgende Behandlungen hängt zum Großteil vom progressionsfreien Intervall nach der letzten Dosis der vorangegangenen Behandlung ab [9].

Ferner lassen sich anhand des FOSI (FACT Ovarian Symptom Index) Vorteile von Niraparib gegenüber Olaparib erkennen. Eine Verschlechterung des Gesundheitszustands und damit in der Konsequenz auch der Lebensqualität wird basierend auf den Ergebnissen des FOSI für alle Patientenpopulationen relevant hinausgezögert. Während die Verschlechterung bei BRCAwt-Patientinnen, d. h der Population der Patientinnen ohne eine pathogene BRCA-Mutation, unter Niraparib im Vergleich zu Olaparib um 2,7 Monate (entspricht ca.

100 %) hinausgezögert wird, ist dies bei BRCAm-Patientinnen mit 5,5 Monaten (entspricht ca. 200 %) noch deutlicher ausgeprägt.

Bezüglich der Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“, „Unerwünschte Ereignisse CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Grad ≥ 3“ „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ sowie „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ wurde bei allen untersuchten Populationen (gBRCA, BRCAm sowie BRCAwt) auf Ebene der Gesamtraten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib in der Analyse des relativen Risikos beobachtet.

Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde jedoch bei dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3“ auf Ebene der Gesamtrate in der Analyse des Hazard Ratios bei allen Populationen zuungunsten von Niraparib beobachtet. Dies bedeutet, dass zwar die Zeit bis zum Auftreten des entsprechenden Ereignisses bei Niraparib kürzer als bei Olaparib, die absolute Häufigkeit des Auftretens jedoch vergleichbar war.

Auf Ebene der Preferred Terms (PT) oder Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) für die jeweiligen Sicherheits-Endpunkte zeigt sich folgendes Bild: Im Rahmen des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, die mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % in einem der Behandlungsarme auftreten“ ist insgesamt festzuhalten, dass sich für die überwiegende Mehrheit der unerwünschten Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Niraparib und Olaparib zeigen und die Fälle, in denen ein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt, kein konsistentes Bild über die verschiedenen Patientenpopulationen zeigen. Somit lässt sich weder für Niraparib noch für Olaparib ein eindeutiger Vor- oder Nachteil aus dem indirekten Vergleich ableiten. Hinsichtlich der weiteren untersuchten Sicherheits-Endpunkte liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf Ebene des Hazard Ratios (wenn berechenbar) oder des relativen Risikos vor.

Eine mögliche Erklärung für das frühere Auftreten von unerwünschten Ereignissen unter Niraparib ist die im Vergleich zu Olaparib schnellere und höhere Bioverfügbarkeit von Niraparib. Die meisten unerwünschten Ereignissen traten vorwiegend in den ersten drei Zyklen der Behandlung auf und konnten durch eine Dosisreduktionen von 300 mg auf 200 mg oder 100 mg pro Tag reduziert werden. Eine entsprechende Analyse hierzu wurde von Berek *et al.* publiziert, welche u. a. eine deutliche Reduktion der hämatologischen Nebenwirkungen nach 4 Monaten zeigte [10]. Dies entspricht dem Zeitpunkt, zu welchem die meisten Patientinnen in der Studie NOVA eine Dosierung von 200 mg Niraparib erhielten. Auch in der täglichen Praxis werden in Deutschland überwiegend 200 mg pro Tag eingesetzt. Zusammengefasst kann daher ein Großteil der beobachteten Nebenwirkungen als temporär bezeichnet werden, während die Therapie dauerhaft eingesetzt wird.

Weitere vorliegende Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens von Niraparib

Ergebnisse der Studie NOVA basierend auf den prospektiv geplanten Kohorten gBRCAmut und non-gBRCAmut

Weitere Evidenz für die gBRCAmut- und die non-gBRCAmut-Patientinnen liefert unmittelbar auch die Studie NOVA selbst – die Studie wurde getrennt nach diesen beiden Kohorten durchgeführt. Der Vergleich erfolgt gegenüber Placebo, was näherungsweise dem beobachtenden Abwarten („Watch & Wait“) gleichzusetzen ist. Für das Gesamtüberleben zeigt sich in beiden Kohorten eine numerische Verbesserung, die jedoch zum letzten Auswertungsstand vor Dossiereinreichung noch nicht die vom G-BA geforderte Schwelle der statistischen Signifikanz erreicht hat. Das mediane Überleben wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in der laufenden Studie NOVA in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren über 80 % der Patientinnen noch am Leben. Daher sind die Daten zum Gesamtüberleben nach wie vor als unreif zu betrachten.

Wie bereits zuvor im Rahmen des indirekten Vergleiches ausgeführt, handelt es sich beim PFS um ein Surrogat für das in der Studie NOVA noch nicht erreichte Gesamtüberleben. In beiden Kohorten wurden hier statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Niraparib beobachtet: Das mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane PFS beträgt in der gBRCAmut-Kohorte mit Niraparib 21,0 Monate, in der Vergleichsgruppe 5,5 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des PFS um 15,5 Monate, d. h. um mehr als das Dreifache. In der non-gBRCAmut-Kohorte ist eine mediane Verlängerung des PFS um 5,4 Monate zu beobachten. Dabei ist das mediane PFS im Niraparib-Arm mit 9,3 Monaten mehr als doppelt so lang wie das mediane PFS im Vergleichsarm (3,9 Monate). Außerdem zeigte sich in beiden Kohorten statistisch signifikante Verbesserungen der TFST und des Chemotherapie-freien Intervalls (Chemotherapy-Free Intervall, CFI) zugunsten von Niraparib.

Hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse zum Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (European Quality of Life-Five Dimensions Visual Analog Scale) und FOSI ist zu berücksichtigen, dass es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt und somit ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands ist. Demzufolge stellt die Nicht-Verschlechterung des Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar. Dies zeigt, dass Niraparib keinen nachteiligen Effekt auf den Gesundheitszustand der Patientinnen hat. Das Erreichen dieses Therapieziels wird durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt. Sowohl für die EQ-5D VAS als auch den FOSI ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Messinstrumente FOSI und EQ-5D VAS sind zwar vorranging der Kategorie Morbidität zugeordnet, jedoch lassen sich auf deren Basis auch Aussagen hinsichtlich der Lebensqualität der Patientinnen treffen. Die Patientinnen bewerten anhand dieser beiden Instrumente, inwiefern ihr Gesundheitszustand eine Verbesserung, keine Veränderung oder eine Verschlechterung im Verlauf der Studie zeigt. In der vorliegenden Indikation besteht eine Korrelation zwischen dem Gesundheitszustand und der Lebensqualität der Patientinnen, da der Gesundheitszustand unmittelbare Auswirkungen auf deren alltägliches Leben hat. Solange

dieser gleichbleibend ist oder sich nicht verschlechtert, können die Patientinnen nach wie vor ihren gewohnten Tätigkeiten wie vor der Intervention im Rahmen der Studie nachgehen und so den Status hinsichtlich ihrer Lebensqualität erhalten. Somit spiegelt sich auch für die Lebensqualität unmittelbar das Ziel der Erhaltungstherapie – Aufrechterhaltung des derzeitigen Status der Patientinnen – wider.

Deskriptiver Vergleich der Ergebnisse der Studie NOVA zu Niraparib auf Ebene der Gesamtpopulation vs. Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Für die Studie NOVA war die Auswertung der Gesamtpopulation unabhängig vom Mutationsstatus nicht prospektiv geplant und die entsprechenden Analysen wurden von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) nur als Hilfsanalysen („ancillary analyses“) eingestuft. Um die Studienergebnisse möglichst vollständig vorzulegen und denjenigen von Olaparib gegenüberzustellen, sind nachfolgend in Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie NOVA (Primäranalyse), soweit vorhanden, sowie die der Gesamtpopulationen der Studien SOLO2 (Primäranalyse) und Studie 19 (finale Analyse) dargestellt.

Tabelle 4-4: Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den Studien NOVA, Studie 19 und SOLO2 auf Ebene der Gesamtpopulation – Wirksamkeit

Parameter	NOVA Gesamtpopulation Wirksamkeit[1]		Studie 19 Gesamtpopulation Wirksamkeit[2]		SOLO2 Gesamtpopulation Wirksamkeit[1]	
	Niraparib N = 372	Placebo N = 181	Olaparib N = 136	Placebo N = 129	Olaparib N = 196	Placebo N = 99
Mortalität						
Gesamtüberleben (OS)						
Anzahl Ereignisse, n (%)	60 (16,1)	35 (19,3)	98 (72,1)	112 (86,8)	45 (23,0)	27 (27,3)
KM-Schätzer medianes OS	NE [k. A.]	NE [k. A.]	29,8 [k. A.]	27,8 [k. A.]	NE [k. A.]	NE [k. A.]
HR [95 %-KI]	0,73 [0,480; 1,125]		0,73 [0,55; 0,95]		0,80 [0,50; 1,31]	
p-Wert	0,1545		0,0214		0,4267	
Morbidität						
Progressionsfreies Überleben (PFS)						
Anzahl Ereignisse, n (%)	184 (49,5)	132 (72,9)	60 (44,1)	94 (72,9)	107 (54,6)	80 (80,8)
KM-Schätzer medianes PFS	21,0 [19,3; 25,9]	16,1 [14,2; 20,5]	8,4 [k. A.]	4,8 [k. A.]	19,1 [k. A.]	5,5 [k. A.]
HR [95 %-KI]	0,61 [0,457; 0,802]		0,35 [0,25; 0,49]		0,30 [0,22; 0,41]	
p-Wert	0,0004		< 0,0001		< 0,0001	

Parameter	NOVA Gesamtpopulation Wirksamkeit[1]		Studie 19 Gesamtpopulation Wirksamkeit[2]		SOLO2 Gesamtpopulation Wirksamkeit[1]	
	Niraparib N = 372	**Placebo N = 181**	**Olaparib N = 136**	**Placebo N = 129**	**Olaparib N = 196**	**Placebo N = 99**
Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2)			PFS2 wurde in Studie 19 nicht erhoben.			
Anzahl Ereignisse, n (%)	141 (37,9)	81 (44,8)	-	-	70 (35,7)	49 (49,5)
KM-Schätzer medianes PFS2	21,0 [19,3; 25,9]	16,1 [14,2; 20,5]	-	-	NE [k. A.]	18,4 [k. A.]
HR [95 %-KI]	0,61 [0,457; 0,802]		-		0,50 [0,34; 0,72]	
p-Wert	0,0004		-		0,0002	
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)						
Anzahl Ereignisse, n (%)	196 (52,7)	130 (71,8)	106 (77,9)	124 (96,9)	92 (46,9)	79 (79,8)
KM-Schätzer mediane TFST	14,6 [12,5; 17,4]	7,5 [6,6; 8,7]	13,3 [k. A.]	6,7 [k. A.]	27,9 [k. A.]	7,1 [k. A.]
HR [95 %-KI]	0,46 [0,368; 0,583]		0,39 [0,30; 0,52]		0,28 [0,21; 0,38]	
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

Parameter	NOVA Gesamtpopulation Wirksamkeit[1]		Studie 19 Gesamtpopulation Wirksamkeit[2]		SOLO2 Gesamtpopulation Wirksamkeit[1]	
	Niraparib N = 372	Placebo N = 181	Olaparib N = 136	Placebo N = 129	Olaparib N = 196	Placebo N = 99

[1] Datengrundlage: Primäranalyse, unreife Daten zum Gesamtüberleben

[2] Datengrundlage: finale Analyse, reife Daten zum Gesamtüberleben

HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; KM = Kaplan-Meier; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); PFS2 = Progression-Free Survival 2 (Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression); TFST = Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie)

Tabelle 4-5: Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den Studien NOVA, Studie 19 und SOLO2 auf Ebene der Gesamtpopulation – Sicherheit

Parameter	NOVA Gesamtpopulation Sicherheit[1]		Studie 19 Gesamtpopulation Sicherheit[2]		SOLO2 Gesamtpopulation Sicherheit[1]	
	Niraparib N = 367	Placebo N = 179	Olaparib N = 136	Placebo N = 128	Olaparib N = 195	Placebo N = 99
UEs, n (%)	367 (100,0)	171 (95,5)	132 (97,1)	119 (93,0)	192 (98,5)	94 (94,9)
UEs Grad ≥ 3[3], n (%)	272 (74,1)	41 (22,9)	59 (43,4)	28 (21,9)	72 (36,9)	18 (18,2)
SUEs, n (%)	110 (30,0)	27 (15,1)	31 (22,8)	11 (8,6)	35 (17,9)	8 (8,1)
Therapieabbrüche aufgrund von UEs, n (%)	54 (14,7)	4 (2,2)	8 (5,9)	2 (1,6)	21 (10,8)	2 (2,0)
Todesfälle aufgrund von UEs, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (1,5)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)

Parameter	NOVA Gesamtpopulation Sicherheit[1]		Studie 19 Gesamtpopulation Sicherheit[2]		SOLO2 Gesamtpopulation Sicherheit[1]	
	Niraparib N = 367	Placebo N = 179	Olaparib N = 136	Placebo N = 128	Olaparib N = 195	Placebo N = 99

[1] Datengrundlage: Primäranalyse, unreife Daten zum Gesamtüberleben

[2] Datengrundlage: finale Analyse, reife Daten zum Gesamtüberleben

[3] In der Studie NOVA traten keine UEs vom Grad 5 auf.

N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Niraparib hat ein vorhersehbares sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil, welches sich nicht nur in der Studie NOVA, sondern auch in der Studie PRIMA zur Erhaltungstherapie nach der Erstlinientherapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie gezeigt hat [11; 12]. Hämatologische Nebenwirkungen waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse vom Grad ≥ 3. Diese traten vorwiegend in den ersten drei Zyklen der Behandlung auf und konnten durch Dosisreduktionen begrenzt werden [10]. Sie sind somit primär temporär, wohingegen die Behandlung der Patientinnen dauerhaft erfolgt. Dementsprechend fanden die meisten Dosisveränderungen in der Studie NOVA auch bis einschließlich Zyklus 3 statt. Ab dem 4. Zyklus erhielt die Mehrheit der Patientinnen eine Dosis von 200 mg, gefolgt von 100 mg und nachranging 300 mg.

Die bereits erwähnte Auswertung von Berek *et al.* bezüglich der Sicherheit von Niraparib und Dosismodifikationen im Rahmen der Studie NOVA zeigte, dass nach Dosismodifikation die am häufigsten verabreichte Dosis von Niraparib 200 mg betrug. Als Risikofaktoren für eine erhöhte Häufigkeit für eine Thrombozytopenie vom Grad 3 oder höher wurden das Körpergewicht und die Thrombozytenzahl zu Studienbeginn identifiziert. So erhielten Patientinnen mit einem Körpergewicht < 77 kg oder einer Thrombozytenzahl < 150 000/µl zu Studienbeginn eine durchschnittliche Dosis von ca. 200 mg (Median: 207 mg). Das PFS derjenigen Patientinnen, welche eine auf 200 mg oder 100 mg reduzierte Dosis von Niraparib erhielten, war konsistent mit dem der Patientinnen, welche auf der Startdosis von 300 mg verblieben. Während der ersten 3 Monate der Behandlung mit Niraparib führte die Startdosis von 300 mg zu folgenden hämatologischen Nebenwirkungen vom Grad ≥ 3: Thrombozytopenie (33 % aller Patientinnen), Anämie (13 % aller Patientinnen) und Neutropenie (18 % aller Patientinnen). Betrachtet man jedoch die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen nach 4 Monaten, als nur noch 27,6 % der Patientinnen die Dosis von 300 mg Niraparib erhielten, trat Thrombozytopenie nur noch bei 0,7 % und Neutropenie bei 1,6 % der Patientinnen auf. Für Anämie betrug die Häufigkeit hier noch 15 %, jedoch ist dies darauf zurückzuführen, dass die Neubildung der davon betroffenen Erythrozyten langsamer erfolgt, als es bei Thrombozyten und Neutrophilen der Fall ist. Auch für viele nicht-hämatologische Nebenwirkungen wie z. B. Übelkeit, Erbrechen und Fatigue zeigten sich deutliche Rückgänge der Häufigkeiten nach einer Dosisreduktion. So betrugen die entsprechenden Häufigkeiten im 1. Monat 61,9 %, 19,6 % bzw. 32,4 % im Vergleich zu 1,6 %, 2,0 % bzw. 4,9 % nach 4 Monaten [10].

Neben der Auswertung von Berek *et al.* liegt als weitere Evidenz eine sogenannte TWiST (Time Without Symptoms or Toxicity; Zeit ohne Symptome oder Toxizität)-Analyse für Niraparib vor [13]. Mittels einer TWiST-Analyse kann die Zeit geschätzt werden, innerhalb derer ein Patient weder eine Progression erlebt noch Toxizitäten (Nebenwirkungen) aufweist und somit anzunehmen ist, dass eine entsprechend gute Lebensqualität aufrechterhalten wird. Basis für die TWiST-Analyse ist die Studie NOVA und deren Daten zu PFS und Sicherheit. Es zeigt sich für Niraparib sowohl für die gBRCAmut- als auch für die non-gBRCAmut-Patientinnen eine deutliche und relevante Verlängerung der TWiST im Vergleich zu „Watch & Wait“ (Placebo). Für die gBRCAmut-Kohorte wiesen Patientinnen unter Niraparib eine TWiST von 3,83 Jahren auf, unter Placebo von 0,88 Jahren. Dies entspricht einem TWiST-Vorteil von 2,95 Jahren. Auch für Patientinnen der non-gBRCAmut-Kohorte konnte ein entsprechender Vorteil gezeigt

werden: Patientinnen unter Niraparib zeigten eine TWiST von 2,46 Jahren gegenüber 0,02 Jahren unter Placebo, entsprechend einer Verlängerung von 2,44 Jahren. Somit ist die Zeit für Patientinnen unter Niraparib ohne Progression und Nebenwirkungen und dementsprechend einer guten Lebensqualität deutlich höher als unter „Watch & Wait".

Insgesamt ist festzuhalten, dass der Einsatz der Poly-(Adenosindiphosphat-Ribose-)Polymerase (PARP)-Inhibitoren im Rahmen einer Erhaltungstherapie in Deutschland mittlerweile zu einem etablierten Standard herangewachsen ist. Dies zeigt sich deutlich in der Aktualisierung der S3-Leitlinie, welche im Januar 2019 veröffentlicht wurde [14]. Hierbei ist hervorzuheben, dass die darin enthaltene Empfehlung des Anbietens einer Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor bei Patientinnen mit Rezidiv eines high-grade Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine Platin-haltige Rezidivtherapie in der klinischen Praxis bereits weitreichend umgesetzt wird und es nur noch eine geringe Rate an Patientinnen gibt, bei denen lediglich das beobachtende Abwarten erfolgt. Zumeist fällt die Entscheidung für das beobachtende Abwarten vermutlich aufgrund eines schlechten allgemeinen Gesundheitszustands oder des aktiven Verzichtes der betroffenen Patientinnen auf eine Erhaltungstherapie zugunsten palliativer Alternativen; genaue Daten hierzu liegen jedoch nicht vor.

Die Auswahl zwischen den PARP-Inhibitoren erfolgt auf Basis der Entscheidung des behandelnden Arztes sowie der Patientinnenpräferenz. Hierbei kann z. B. die Häufigkeit der Arzneimitteleinnahme ein ausschlaggebender Faktor sein. Niraparib ist bedingt durch seine lange Halbwertszeit (mittlere terminale Halbwertszeiten Niraparib vs. Rucaparib vs. Olaparib Filmtabletten: 48 – 51 h vs. 25,9 h vs. 15 h) der einzige derzeit zugelassene PARP-Inhibitor zur einmal täglichen Anwendung [15-17].

Als Klasseneffekt stellen bei allen PARP-Inhibitoren – sowohl im Hinblick auf die derzeit zugelassenen als auch auf die sich im Prozess der Zulassung befindenden – Fatigue und Übelkeit belastende Nebenwirkungen dar. Durch die Einmalgabe kann die Einnahme bewusst am Abend erfolgen, so dass beispielsweise Fatigue und Übelkeit die Patientinnen tagsüber potenziell weniger belasten [17].

Niraparib hat ebenso ein minimales Potenzial für Arzneimittel-Wechselwirkungen. Gemäß Fachinformationen sind keine Dosisanpassungen aufgrund dessen notwendig und auch die Interaktionen mit den entsprechenden Enzymkomplexen wie z. B. Cytochrom P450 oder Efflux- und Uptake-Transporter finden gar nicht oder nur in sehr geringem Maße statt [17].

Der wesentliche Unterschied zwischen den PARP-Inhibitoren hinsichtlich des Wirkprinzips liegt in der Hemmung unterschiedlicher PARP-Enzyme. Während Niraparib hochselektiv und stärker als Olaparib und Rucaparib PARP-1 und -2 hemmt, entfalten sowohl Olaparib als auch Rucaparib dafür jedoch eine zusätzliche inhibitorische Wirkung auf PARP-3. Da für das Unterbinden der BER insbesondere die Hemmung von PARP-1 und -2 relevant ist, wirkt Niraparib mit einer höheren Selektivität im Vergleich zu den beiden anderen PARP-Inhibitoren [15-18].

Es ist festzuhalten, dass ein hoher therapeutischer Bedarf an Behandlungsoptionen für die Erhaltungstherapie des rezidivierten Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinoms nach Ansprechen auf eine Platin-basierte Chemotherapie besteht. Niraparib stellt als insgesamt gut verträgliches Arzneimittel, das eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens PFS in allen in der Studie NOVA untersuchten Patientengruppen unabhängig vom Mutationsstatus gezeigt hat, einen wichtigen Baustein zur Deckung des therapeutischen Bedarfs dar. Im Vergleich zu Olaparib ist hier ein eindeutiger numerischer Vorteil für Niraparib im Hinblick auf das Ausmaß der Verlängerung des PFS zu erkennen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Es wurden Daten zu den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erfasst. In der Gesamtschau lässt sich basierend auf der vorliegenden Evidenz ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Niraparib gegenüber Olaparib ableiten.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Bei Niraparib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drug). Die Aufrechterhaltung des Orphan Drug-Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [1; 2]. Aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen Euro-Grenze wird ein vollständiges Nutzenbewertungsdossier mit entsprechenden Nachweisen des Zusatznutzens gegenüber der ausgewählten zVT Olaparib eingereicht. Das Dossier dient der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Niraparib bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden und eine Erhaltungstherapie benötigen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann

beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

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

Patientenpopulation

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

Intervention und Vergleichstherapie

Die zu bewertende Intervention ist die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden. Die Dosierung des Wirkstoffes Niraparib beträgt bei Studienbeginn für alle Patientinnen 300 mg einmal täglich. Dosisreduktionen in Abhängigkeit von der Verträglichkeit sind möglich sowohl für die Intervention als auch für die Vergleichstherapie. Die durchschnittliche Niraparib-Dosis in der Studie NOVA betrug über alle Patientinnen und Zyklen hinweg ca. 200 mg (194,98 mg). Somit erfolgte entsprechend der Wirksamkeitsnachweis von Niraparib bezogen auf alle relevanten Endpunkte mit dieser durchschnittlichen Dosis von ca. 200 mg. Als Vergleichstherapie dient Placebo.

Placebo wird ebenfalls in den für den indirekten Vergleich verwendeten Studien mit Olaparib als Vergleichstherapie verwendet. Daher dient Placebo als Brückenkomparator für den indirekten Vergleich zwischen Niraparib und Olaparib.

Endpunkte

Die nachfolgend aufgeführten Endpunkte wurden von TESARO als patientenrelevant eingestuft und in der Studie NOVA untersucht.

Mortalität

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Morbidität

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

Lebensqualität

- Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS inkl. Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS
- Gesundheitszustand mittels FOSI inkl. Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI

Sicherheit

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

Studientypen

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

Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 4-6: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1 Patientenpopulation	• Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	• Patienten unter 18 Jahren • (Krebs-)Erkrankungen außerhalb der Indikation • Platin-resistentes Ovarialkarzinomrezidiv • Abweichende Vorbehandlung • Tierexperimentelle Studien
2 Intervention	• Für Abschnitt 4.3.1.1: Niraparib als Monotherapie • Zusätzlich für Abschnitt 4.3.2.1: Olaparib als Monotherapie	• Behandlung mit Niraparib bzw. Olaparib in Kombination mit anderen Wirkstoffen • Keine Erhaltungstherapie
3 Zweckmäßige Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten (bei verblindeten Studien: Placebo)	Aktive Therapien
4 Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) • Unerwünschte Ereignisse	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
5 Studientypen	RCT	• Meta-Analysen • Case Reports • Tierexperimentelle Studien • Observational Studies • Nicht randomisierte Studien
6 Studiendauer	Keine Einschränkung (die Studiendauer hängt in onkologischen Indikationen vom Auftreten der Ereignisse ab)	
7 Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	• Keine Vollpublikationen • Nicht den CONSORT-Kriterien entsprechende Publikationen • Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen • Meeting-Abstracts oder Poster zu Studien, zu denen bereits Vollpublikationen vorliegen • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; HRQoL = Health-Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)		

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere

getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

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

Eine bibliografische Literaturrecherche nach RCTs wurde am 29.07.2019 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library durchgeführt. Es wurde eine Recherche durchgeführt, die sowohl für die Identifikation von RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1.1) als auch für die Suche nach RCTs für einen indirekten Vergleich (Abschnitt 4.3.2.1) geeignet ist. Die Treffer wurden anschließend nach den zur Fragestellung passenden Selektionskriterien bewertet.

In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Aufgrund der geringen Trefferzahl konnte bei der MEDLINE-Recherche auf einen Indikationsblock verzichtet werden. Für die Suche in der Cochrane Library und EMBASE wurden jedoch Einschränkungen auf das Indikationsgebiet verwendet. Auf Einschränkungen der Suchkriterien zu Studiendauer, Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Die Suche für RCTs zu oben genannter Fragestellung wurde entsprechend der Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU ClinicalTrials Register (EU-CTR), PharmNet.Bund und über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal durchgeführt. Eine komplette Suche wurde am 29.07.2019 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR, ICTRP sowie am 26.08.2019 über PharmNet.Bund anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Für das ICTRP-Register wurde aufgrund der hohen Trefferzahl die Einschränkung auf die Indikation über die „Advanced Search“ verwendet – obgleich die Sensitivität dieser Suchmöglichkeit nicht gleich hoch ist wie bei der Standardsuche. Wie auch für die bibliographische Recherche wurden die Suchanfragen in den Registern so gestellt, dass sie sowohl RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel als auch RCT für einen indirekten Vergleich identifizieren können. Die Auswahl für die jeweiligen Abschnitte erfolgte dann über die Selektionskriterien. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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

Für Niraparib wurde die Studie NOVA identifiziert und für Olaparib die Studien SOLO2 und Studie 19. Das Design und die Methodik der drei eingeschlossenen Studien wurden in den Abschnitten 4.3.1 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung erfolgt anhand des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart) und befindet sich im Anhang 4-E. Alle Angaben zu Studie 19 und SOLO2 wurden dem Modul 4A des Nutzendossiers von Olaparib mit Stand 04.06.2018 entnommen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Für die entsprechenden Angaben zu Studie 19 und SOLO2 wird auf Modul 4A des Nutzendossiers von Olaparib mit Stand 04.06.2018 verwiesen [19].

Patientencharakteristika

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

- Alter
- Ethnische Zugehörigkeit
- BMI (Body Mass Index)
- ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)
- Geografische Region
- Primärtumorstelle
- Histologischer Subtyp
- gBRCA-Variante
- Zeit seit der Diagnose
- Zahl der metastasierten Stellen

- Zahl der Chemotherapielinien
- Zahl der Platin-basierten Therapielinien
- Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie
- Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie
- Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie

Patientenrelevante Endpunkte

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

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- 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 inkl. Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS
- Gesundheitszustand mittels FOSI inkl. Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI

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

Lebensqualität

- Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS inkl. Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS
- Gesundheitszustand mittels FOSI inkl. Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI

Sicherheit

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

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

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

Sowohl PFS als auch TFST und CFI sind wichtige Parameter, die quantitativ den Zeitraum erfassen, in dem die Patientinnen von einer Stabilisierung der Erkrankung durch die Behandlung profitieren und eine weitere Rezidivtherapie hinausgezögert wird. Diese Rezidivtherapie wird für Patientinnen mit einem Platin-sensiblen Ovarialkarzinomrezidiv entsprechend den geltenden Behandlungsleitlinien aus einer zytotoxischen, Carboplatin-basierten Kombinations-Chemotherapie bestehen [14]. Während die Platin-basierte Chemotherapie sehr effektiv ist und damit ein großes Interesse besteht, den Platin-sensiblen Zustand der Patientinnen zu erhalten, sind auf der anderen Seite jedoch auch die Nachteile einer solchen Therapie zu nennen. Sie erfordert teilstationäre Infusionsbehandlungen, welche die Patientin mit den bekannten schwerwiegenden, typischen Nebenwirkungen einer Platin-basierten Chemotherapie belasten. Die negativen Auswirkungen dieser Chemotherapie auf die Lebensqualität sind offensichtlich und von medizinischen Experten anerkannt [20]. Daher ist

eine Verlängerung des CFI für die Patientin unmittelbar relevant, da ihr auf diesem Wege Nebenwirkungen erspart bleiben. Patientinnen mit einem platinresistenten Ovarialkarzinomrezidiv erhalten entsprechend der Leitlinie – wenn eine Indikation zur Chemotherapie besteht – eine nicht-Platin-haltige Monotherapie. Dafür kommen folgende Zytostatika in Betracht: pegyliertes liposomales Doxorubicin, Topotecan, Gemcitabin oder Paclitaxel wöchentlich. Eine Kombination aus Bevacizumab und den vorgenannten Zytostatika (mit Ausnahme von Gemcitabin) kann angewendet werden [14].

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

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

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

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wird definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintritt. Das PFS stellt, wie das Gesamtüberleben, einen umfassenden und integrativen Endpunkt dar, der die Wirksamkeit und die Sicherheit eines Arzneimittels beinhaltet [6]. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben setzt sich zusammen aus den Komponenten Progression und Tod; somit gehen auch etwaige das Leben verkürzende unerwünschte Effekte des Arzneimittels in die Beobachtung ein. Auch von den Zulassungsbehörden wird das progressionsfreie Überleben bei Einhaltung entsprechender Vorgaben als primärer Endpunkt für pivotale Studien in der Onkologie anerkannt [7; 8].

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

1. Das Vorhandensein von eindeutigen klinischen Zeichen und Symptomen eines Fortschreitens der Erkrankung, die nicht auf iatrogenen oder mit der Erkrankung nicht im Zusammenhang stehenden Ursachen beruhten. Dies waren behandlungsresistente Tumorschmerzen, tumorbedingter Darmverschluss oder eine zunehmende Beeinträchtigung der Darmfunktion oder die symptomatische Verschlechterung eines Aszites oder Pleuraergusses. Weiterhin musste gleichzeitig ein durch den CA (Cancer Antigen)-125 Marker nach den Kriterien der Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) festgestellter Krankheitsfortschritt vorliegen.

2. Ein weiteres mögliches Kriterium war ein eindeutiges Fortschreiten der Erkrankung, festgestellt durch eine radiologische Tumorbewertung durch Computertomographie oder Magnetresonanztomographie entsprechend den RECIST-Kriterien Version 1.1.

3. Schließlich war ein Feststellen des Krankheitsfortschritts auch aufgrund zusätzlicher diagnostischer Testverfahren wie histologischen/zytologischen Untersuchungen, Ultraschalluntersuchungen, Endoskopie und Positronen-Emissions-Tomographie möglich, wenn diese neue Läsionen oder ein Wachstum bekannter Läsionen zeigten und gleichzeitig ein durch den CA-125 Marker nach den Kriterien der GCIG festgestellter Krankheitsfortschritt vorlag.

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

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

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

Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2)

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

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)

Der Endpunkt TFST wird als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum Tag der Aufnahme der ersten nachfolgenden Antikrebstherapie oder Tod definiert. Patientinnen, die keine Folgetherapie erhalten, werden zum letzten Kontaktdatum zensiert.

Chemotherapie-freies Intervall (CFI)

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

So lange eine Platin-basierte Chemotherapie in Frage kommt, werden die Patientinnen typischerweise bei jedem Rezidiv mit erneuten Zyklen einer Platin-basierten Chemotherapie behandelt, bis die Erkrankung letztendlich kein Ansprechen auf Platin mehr zeigt. Entsprechend nimmt mit zunehmenden Behandlungszyklen die Länge des progressionsfreien Überlebens ab [21; 22]. Das Ovarialkarzinom ist eine Erkrankung, welche die Patientinnen erheblich belastet. Nicht nur die durch den Tumor bedingten Symptome, auch die Folgen der operativen Behandlung und Nebenwirkungen der Chemotherapie (z. B. Übelkeit, Neurotoxizität, Lymphödem etc.) schränken die Patientinnen ein und führen zu einer Reihe von psychosozialen Belastungen.

Patientenberichtete Endpunkte

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

Für die Bewertung der patientenberichteten Endpunkte wurden insbesondere diejenigen Patientinnen betrachtet, welche sich noch aktiv in Behandlung mit der Studienmedikation befanden. Ziel der Auswertung war es festzustellen, ob sich die Lebensqualität der Patientinnen zwischen denjenigen der Niraparib- und denjenigen der Placebo-Gruppe unter der laufenden

Erhaltungstherapie unterschied. Patientinnen, welche die Behandlung abgebrochen hatten, waren demnach für die Bewertung nicht relevant. Daher wurden die patientenberichteten Endpunkte bei diesen Patientinnen mit Ausnahme einer einmaligen Erhebung nach Abbruch der Behandlung nicht weiter erfasst. Dementsprechend beziehen sich die Rücklaufquoten ebenfalls auf die Patientinnen, die sich noch aktiv in Behandlung befinden.

Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Der Fragebogen „European Quality of Life-Five Dimensions“ ist ein standardisiertes, generisches Messinstrument zur präferenzbasierten Erfassung der Lebensqualität aus Patientensicht [23]. Der EQ-5D wurde für die deutsche Bevölkerung validiert [24]. Er beinhaltet zwei Komponenten:

- Die visuelle Analogskala (Visual Analog Scale, VAS) stellt das selbstberichtete Wohlbefinden der Patienten zwischen 0 („schlecht“) und 100 („hervorragend“) dar. Die Definition der gesundheitsbezogenen Lebensqualität umfasst auch das Wohlbefinden in seiner Gesamtheit [25]. Die VAS erlaubt eine allgemeine Bewertung des momentanen Gesundheitszustands unabhängig von den Antworten auf die fünf Dimensionen des Fragebogens und ist daher in der vorliegenden Nutzenbewertung als Morbiditätsendpunkt eingeschlossen. Der Gesundheitszustand ist gemäß IQWiG-Methodik [5] und VerfO des G-BA [4] als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

- Der EQ-5D Index Score umfasst fünf verbal dargestellte Dimensionen (Mobilität, Selbstständigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens, Schmerz/Unwohlsein, Angst/Depression) mit jeweils drei Antwortmöglichkeiten (keine, mäßige und extreme Probleme). Dieser Endpunkt wird nicht dargestellt, obwohl er in der Studie erhoben wurde, in denen der EQ-5D insgesamt Verwendung fand.

Gesundheitszustand mittels FOSI

Der FOSI basiert auf einem Teil der Fragen des FACT-O-Fragebogens, welcher basierend auf der Präferenz von Patientinnen und Klinikern entwickelt wurde, und besteht aus acht validierten Items zur Messung der symptomatischen Reaktion auf Behandlungen des Ovarialkarzinoms. Die Auswahl der Items erfolgte mittels einer Befragung von Ärzten und Krankenpflegepersonal des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN). Ziel war es, einen symptomorientierten Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität zu entwickeln [26]. Der Fragebogen wurde zwar durch Beaumont *et al.* validiert, jedoch handelt es sich hierbei lediglich um einen Konferenz-Abstract aus dem Jahr 2007 [27]. Anderweitige Quellen bezüglich der Validität des FOSI konnten leider nicht identifiziert werden. Im FOSI bewerten die Patientinnen jedes Item auf einer Likert-Skala mit fünf Antwortmöglichkeiten (0 = gar nicht; 4 = sehr viel). Der durchschnittliche Score wird als Durchschnitt aus den Ergebnissen der 8 Items berechnet. Der Gesamtsymptomindex entspricht der Summe der 8 Items.

Für 7 der 8 Items war die zur Berechnung des Gesamtscores verwendete Punktzahl die Differenz zwischen der Antwort des Patienten und der Zahl 4. Für ein Item („I am content with the quality of my life right now") wurde zur Berechnung des Gesamtscores direkt die Antwort der Patientin verwendet. Der Gesamtscore wurde berechnet, indem die Summe aller bewerteten Items mit 8 multipliziert und das Ergebnis durch die Anzahl der beantworteten Fragen dividiert wurde. Wenn 5 oder mehr Fragen beantwortet wurden, konnte der FOSI bewertet werden. Andernfalls wurde der FOSI-Score als fehlend erfasst. Der FOSI-Gesamtscore kann Werte zwischen 0 (stark symptomatisch) und 32 (asymptomatisch) annehmen.

Sicherheit

Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse im Rahmen einer Studie hat die Festlegung des Sicherheitsprofils und des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels als Ziel. Die Patientenrelevanz wurde im letzten Verfahren von Niraparib durch den G-BA bestätigt [28].

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

Ein SUE ist ein unerwünschtes Ereignis, das dosisunabhängig

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

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

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

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*

Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Studien NOVA (Niraparib) sowie Studie 19 und SOLO2 (Olaparib) identifiziert. Da die Studien von Olaparib jedoch hinsichtlich der Aufteilung der Patientenpopulationen basierend auf dem BRCA-Mutationsstatus und ihres Studiendesigns nicht hinreichend vergleichbar sind, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Pro Patientenpopulation wird ein indirekter Vergleich vorgelegt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben

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

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS

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

- Unstratifizierter Log-Rank-Test und zugehörige Cox-Regression (nur unter der Betrachtung von Behandlung)
- Beurteilung des Prüfarztes mittels eines stratifizierten log-Rank-Tests und einer zugehörigen Cox-Regression
- Analyse des unabhängigen Reviewkomitees (Independent Review Committee, IRC) nur unter der Betrachtung der radiologischen Bewertung (RECIST-Kriterien Version 1.1) als Progression
- IRC-Analyse, die Zensur aufgrund der nachfolgenden Antikrebstherapie, Therapieabbruch aus jeglichem Grund sowie verpasste Tumor-Beurteilungen als Ereignisse betrachtet: Für diese Analyse wurde das Datum der Progression als Datum der Einleitung der nachfolgenden Antikrebstherapie, des Therapieabbruches oder der letzten nicht-fehlenden Tumor-Beurteilung (in Fällen, in denen die Patientin keine weiteren Beurteilungen hatte) imputiert.
- Es wurde das geplante Bewertungsdatum verwendet, wenn eine Progression vorlag und die tatsächliche Bewertung nach dem geplanten Datum durchgeführt wurde. Dies geschah nur für die Progression, nicht für zensierte Beobachtungen, d. h., wenn die letzte verfügbare Beobachtung nach einer geplanten Bewertung vorlag und darauf hindeutete, dass die Progression nicht stattgefunden hatte, dann wurde diese Beobachtung in der Sensitivitätsanalyse verwendet.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS2

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die

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

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

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

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

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

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

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geografische Region (USA und Kanada, Rest der Welt)
- Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis < 12 Monate, ≥ 12 Monate)

- Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie (komplette Remission, partielle Remission)
- Gesamtzahl der vorherigen Chemotherapiezyklen (2, > 2)

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

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

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

Für die unerwünschten Ereignisse werden neben den gemäß Dossiervorlage geforderten Faktoren noch folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen vorgelegt:

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

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

---

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da keine direkt vergleichende Evidenz für den Vergleich von Niraparib gegenüber der zVT Olaparib vorliegt, wurde ein indirekter Vergleich basierend auf den jeweiligen Zulassungsstudien durchgeführt. Für den indirekten Vergleich der Studien NOVA, Studie 19 und SOLO2 dient jeweils Placebo als Brückenkomparator, da dies in allen drei Studien den Vergleichsarm darstellte. Der Vergleich wird gemäß den Vorgaben des IQWiGs als adjustierter Vergleich nach Bucher *et al.* durchgeführt [29]. Ein Matching der Patientenpopulationen konnte nicht erfolgen, da für die Studien zu Olaparib keine Informationen zu Daten auf patientenindividueller Ebene vorlagen. Der indirekte Vergleich erfolgte jedoch getrennt nach dem Mutationsstatus für die Patientenpopulationen BRCAm, BRCAwt und gBRCA wie es in den jeweiligen Studien zu Olaparib der Fall war. Daraus resultieren die folgenden Patientenpopulationen:

Tabelle 4-7: Für den indirekten Vergleich verwendete Patientenpopulationen

Indirekter Vergleich	Patientenpopulation Niraparib	Patientenpopulation Olaparib
1 – BRCAm vs. BRCAm	Patientinnen der post-hoc Studienpopulation BRCAm der Studie NOVA	Patientinnen der post-hoc Studienpopulation BRCAm der Studie 19
2 – BRCAwt vs. BRCAwt	Patientinnen der post-hoc Studienpopulation BRCAwt der Studie NOVA	Patientinnen der post-hoc Studienpopulation BRCAwt der Studie 19
3 – gBRCA vs. gBRCA	Patientinnen der prospektiven Studienkohorte gBRCAmut aus der Studie NOVA	Alle Patientinnen der Studie SOLO2 (gBRCA)
BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCA = Breast Cancer wildtype; gBRCA(mut) = germline Breast Cancer (mutation)		

Die statistische Nullhypothese für den indirekten Vergleich ist die Gleichheit von Niraparib und Olaparib im Hinblick auf die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte zu Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit.

Da es sich bei den für den indirekten Vergleich herangezogenen Endpunkten zu Mortalität (OS) und Morbidität (PFS, PFS2, TFST, Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI) ausschließlich um Time-to-Event-Analysen handelt, wurde hier der indirekte Vergleich basierend auf dem Hazard Ratio vorgenommen.

Für die Sicherheits-Endpunkte wurde ein indirekter Vergleich basierend auf dem relativen Risiko vorgenommen, da es sich hierbei um dichotome Endpunkte handelt. Außerdem wurde auch basierend auf dem Hazard Ratio ein indirekter Vergleich durchgeführt. Dies resultiert daraus, dass sich die Behandlungszeiträume zwischen dem jeweiligen Verum-Arm (Niraparib bzw. Olaparib) und dem Placebo-Arm deutlich voneinander unterscheiden und eine Time-to-Event-Analyse daher auch im Fall dichotomer Endpunkt bewertungsrelevante Informatoinen liefern kann.

Berechnung des Hazard Ratios und des dazugehörigen Konfidenzintervalls

In der nachfolgenden Formel bezeichnet HR_{NP} das Hazard Ratio für den Vergleich von Niraparib vs. Placebo und HR_{OP} entsprechend das Hazard Ratio für den Vergleich von Olaparib vs. Placebo. Der Standardfehler des ln(HR) wird für Niraparib (SE_N) und Olaparib (SE_O) unter Verwendung der Anzahl der jeweils unter Niraparib (EN), Olaparib (EO) bzw. Placebo (EP) aufgetretenen Ereignisse folgendermaßen berechnet:

SE_N: $$SE\{\ln(HR_{NP})\} = \sqrt{\frac{1}{EN} + \frac{1}{EP}}$$

SE_O: $$SE\{\ln(HR_{OP})\} = \sqrt{\frac{1}{EO} + \frac{1}{EP}}$$

Für den indirekten Vergleich wird das Hazard Ratio (HR_{ind}) folgendermaßen berechnet:

$$HR_{ind} = \frac{HR_{NP}}{HR_{OP}}$$

Die Formel für den entsprechenden Standardfehler des $\ln(HR_{ind})$ lautet:

$$SE\{\ln(HR_{ind})\} = \sqrt{SE_N^2 + SE_O^2}$$

Die Berechnung des unteren bzw. oberen Konfidenzintervalls erfolgt gemäß folgender Formel:

Untere KI-Grenze: $\exp(\ln(HR_{ind}) - 1{,}96 \times SE\{\ln(HR_{ind})\}$

Obere KI-Grenze: $\exp(\ln(HR_{ind}) + 1{,}96 \times SE\{\ln(HR_{ind})\}$

Im Fall der Endpunkte „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ sowie „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandsmittels FOSI“ wurde jeweils abschließend das reziproke Hazard Ratio mit den entsprechenden KI-Grenzen berechnet, um die Darstellung des indirekten Vergleiches zu vereinfachen. Somit entspricht unabhängig von der Definition des Endpunktes ein HR <1 einem Vorteil für Niraparib und ein HR >1 einem Vorteil für Olaparib.

Der zweiseitige p-Wert wurde mit Hilfe der folgenden Chi-Quadrat-Teststatistik berechnet:

$CHI = (\ln(HR_{ind}) / SE\{\ln(HR_{ind})\})^2$

Berechnung des relativen Risikos und des dazugehörigen Konfidenzintervalls

Die zugrundeliegende Annahme für den Vergleich von zwei Behandlungsgruppen ist:

Ereignis	**Gruppe 1**	**Gruppe 2**	**Gesamt**
Ja	a	c	a+c
Nein	b	d	b+d
Gesamt	**a+b**	**c+d**	**a+b+c+d**

Das entsprechende relative Risiko für Niraparib (RR_N) bzw. Olaparib (RR_O) wird gemäß folgender Formel berechnet:

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

Die Formel zur Berechnung des jeweiligen Standardfehlers für Niraparib (SE_N) bzw. Olaparib (SE_O) des ln(RR) lautet:

$$SE\{\ln(RR)\} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{c} - \frac{1}{a+b} - \frac{1}{c+d}}$$

Für den indirekten Vergleich wird das relative Risiko (RR_{ind}) folgendermaßen berechnet:

$$RR_{ind} = \frac{RR_N}{RR_O}$$

Die Formel für den entsprechenden Standardfehler des $\ln(RR_{ind})$ lautet:

$$SE\{\ln(RR_{ind})\} = \sqrt{SE_N^2 + SE_O^2}$$

Die Berechnung des unteren bzw. oberen Konfidenzintervalls erfolgt gemäß folgender Formel:

Untere KI-Grenze: $\exp(\ln(RR_{ind}) - 1{,}96 \times SE\{\ln(RR_{ind})\}$

Obere KI-Grenze: $\exp(\ln(RR_{ind}) + 1{,}96 \times SE\{\ln(RR_{ind})\}$

Der zweiseitige p-Wert wurde mit Hilfe der folgenden Chi-Quadrat-Teststatistik berechnet:

$CHI = (\ln(RR_{ind}) / SE\{\ln(RR_{ind})\})^2$

Weitere Informationen zum indirekten Vergleich

Ergebnisse im Vergleich zum Brückenkomparator Placebo liegen für Niraparib im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich aus der Studie NOVA vor, so dass hier keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich ist. Für Olaparib liegen im Vergleich zum Brückenkomparator Daten aus den beiden direkt vergleichenden Studien SOLO2 und Studie 19 vor. Diese Daten sind jedoch mit einer gewissen Heterogenität behaftet, da die Studien prospektiv anders geplant und die Studienpopulationen bezüglich des Mutationsstatus unterschiedlich zusammengesetzt waren. So wurde der Mutationsstatus bei der Studie 19 nicht bei der Studienplanung berücksichtigt, die dargestellten Analysen für die BRCAm- und die BRCAwt-Population sind post hoc entstanden. Dagegen schloss die Studie SOLO2 prospektiv nur Patientinnen mit gBRCA-Mutation ein. Daher wird der indirekte Vergleich auch geteilt nach den drei für Olaparib relevanten Populationen durchgeführt und dargestellt: BRCAm, BRCAwt und gBRCAmut. Außerdem liegen für Studie 19 bereits die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vor, während dies für SOLO2 noch nicht der Fall ist.

Da es für Niraparib und Olaparib keine direkt vergleichenden Studien gibt, entfällt hier entsprechend die Konsistenzprüfung im Hinblick auf Unterschiede zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Im Rahmen des indirekten Vergleichs wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Alle Angaben zur Studie NOVA dienen zur vollständigen Darstellung der pivotalen Studie sowie als Basis für die Daten zu Niraparib für die Durchführung des indirekten Vergleiches mit Olaparib. Basis für die Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zVT Olaparib ist ausschließlich der in Abschnitt 4.3.2.1 dargestellte indirekte Vergleich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
PR-30-5011-C (NOVA)	ja	ja	laufend	Zeitfenster von 35 Monaten	Verum-Gruppe: Niraparib Kontroll-Gruppe: Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus bezieht sich auf den 29.07.2019.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	---

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

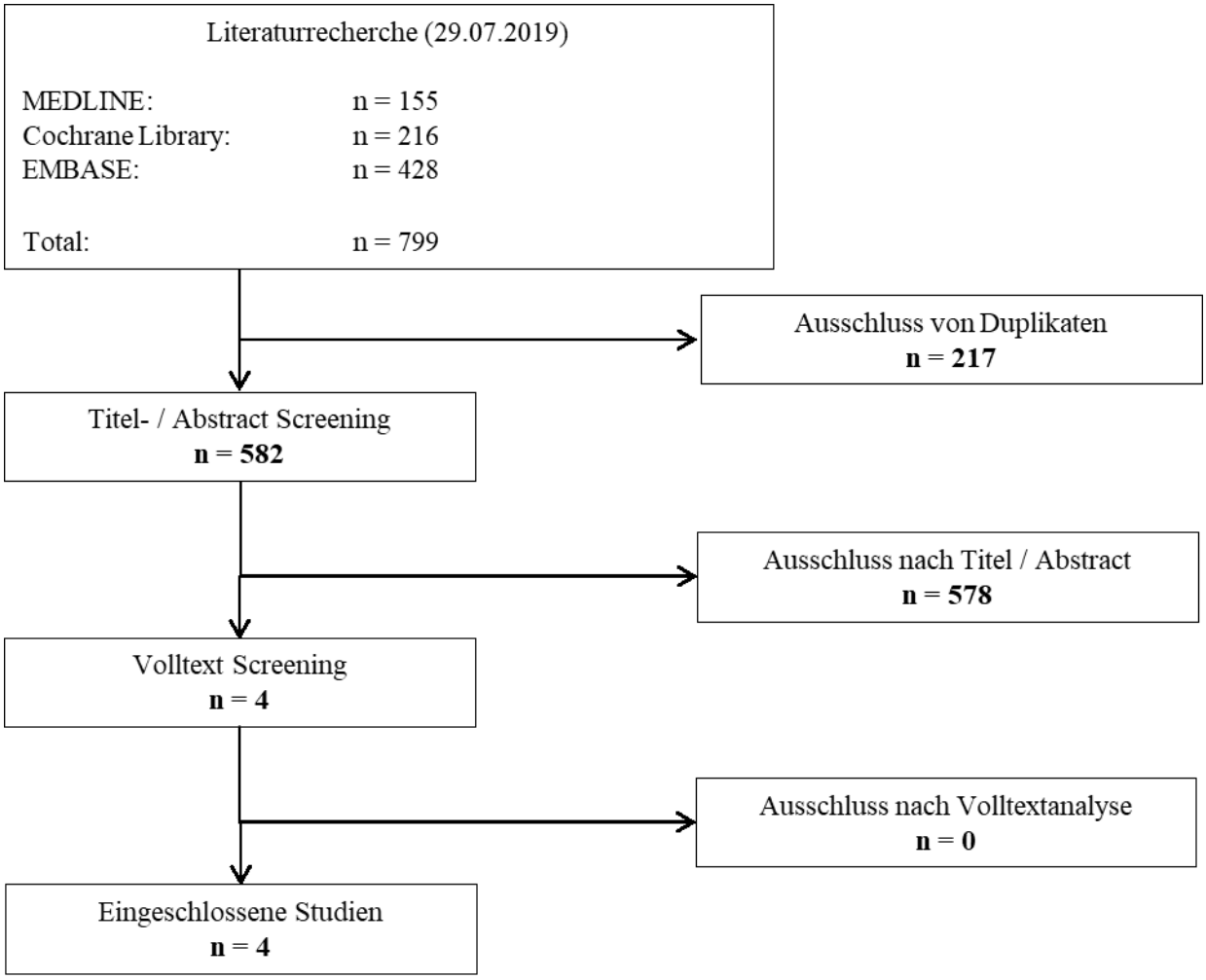


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insgesamt wurden 799 Treffer in den Datenbanken erzielt. Nach dem Ausschluss von 217 Duplikaten wurden 582 Publikationen anhand von Titel und Abstract bewertet. Es konnten 4 Treffer für eine Volltextsichtung identifiziert und letztlich eingeschlossen werden. Eine weitere aktuell erschienene Publikation konnte erst nach Abschluss der bibliographischen Recherche per Handsuche eingeschlossen werden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
PR-30-5011-C (NOVA)	• Clinicaltrials.gov NCT01847274 [30] • EU-CTR 2013-000685-11 [31] • ICTRP 2013-000685-11 [32] NCT01847274 [33] • PharmNet.Bund 2013-000685-11 [34]	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus bezieht sich auf den 29.07.2019.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
PR-30-5011-C (NOVA)	ja	ja	nein	ja [35; 36]	ja [30-34]	ja [11; 13; 37-39]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
NOVA (PR-30-5011-C)	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Erwachsene (Frauen) mit Platin-sensiblem, rezidivierendem Ovarialkarzinom (vortherapiert)	Randomisierung 2:1 Kohorte 1 (gBRCAmut): Niraparib (n = 138) Placebo (n = 65) Kohorte 2 (non-gBRCAmut) Niraparib (n = 234) Placebo (n = 116)	Behandlung bis eines der folgenden Ereignisse eintritt: Krankheits-progression, Unverträglichkeit, Rückzug der Einverständnis-erklärung, im Follow-up verloren, Tod	128 Zentren in 15 Ländern: USA, Deutschland, Vereinigtes Königreich, Kanada, Israel, Italien, Frankreich, Spanien, Belgien, Polen, Dänemark, Österreich, Ungarn, Schweden, Norwegen Start: August 2013 Ende: Studie läuft noch (Datenschnitt: 30. Mai 2016)	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS <u>Sekundäre Endpunkte:</u> OS PFS2 TFST TSST CFI Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS Gesundheitszustand mittels FOSI UEs SUEs Therapieabbrüche aufgrund von UEs

CFI = Chemotherapy-Free Interval (Chemotherapie-freies Intervall); EQ-5D VAS = European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala; FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; n = Anzahl der randomisierten Patientinnen; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS = Progression-Free Survival 1 (progressionsfreies Überleben); PFS2 = Progression-Free Survival 2 (Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); TFST = Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie); TSST = Time to Second Subsequent Therapy (Zeit bis zur zweiten Folgetherapie); (S)UE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (demografische Charakteristika, Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

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

Parameter	gBRCAmut-Kohorte		non-gBRCAmut-Kohorte	
	Niraparib (N = 138)	**Placebo (N = 65)**	**Niraparib (N = 234)**	**Placebo (N = 116)**
Rasse, n (%)	138	65	234	116
Kaukasisch	123 (89,1)	55 (84,6)	201 (85,9)	101 (87,1)
Schwarz	1 (0,7)	1 (1,5)	4 (1,7)	1 (0,9)
Asiatisch	2 (1,4)	3 (4,6)	10 (4,3)	4 (3,4)
Indianisch/Ureinwohner Alaskas	1 (0,7)	0	0	0
Hawaiianer/Pazifik-Insulaner	0	0	0	0
Unbekannt	11 (8,0)	6 (9,2)	19 (8,1)	10 (8,6)
BMI (kg/m²), n	138	64	229	114
Mittelwert (SD)	26,06 (5,75)	26,78 (6,00)	26,29 (5,61)	26,31 (4,86)
Median (Min; Max)	24,70 (14,0; 44,6)	25,50 (19,0; 50,4)	25,48 (16,8; 45,6)	25,71 (18,1; 45,7)
ECOG-PS, n (%)	138	65	234	116
0	91 (65,9)	48 (73,8)	160 (68,4)	78 (67,2)
1	47 (34,1)	17 (26,2)	74 (31,6)	38 (32,8)
2	0	0	0	0
Geografische Region, n (%)	138	65	234	116
USA und Kanada	53 (38,4)	28 (43,1)	96 (41,0)	44 (37,9)
Europa und Israel	85 (61,6)	37 (56,9)	138 (59,0)	72 (62,1)

Die Angaben in Prozent erfolgen mit einer Nachkommastelle. Dadurch können in der Summe Rundungsfehler auftreten.

BMI = Body Mass Index; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; ITT = Intention-to-treat; Max = Maximum; Min = Minimum; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Merkmal; RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD = Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheits- und Behandlungscharakteristika, Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

Parameter	gBRCAmut-Kohorte		non-gBRCAmut-Kohorte	
	Niraparib (N = 138)	**Placebo (N = 65)**	**Niraparib (N = 234)**	**Placebo (N = 116)**
Primärtumorstelle, n (%)	138	65	234	116
Ovarial	122 (88,4)	53 (81,5)	192 (82,1)	96 (82,8)
Primär peritoneal	7 (5,1)	6 (9,2)	24 (10,3)	8 (6,9)
Eileiter	9 (6,5)	6 (9,2)	18 (7,7)	11 (9,5)

Parameter	gBRCAmut-Kohorte		non-gBRCAmut-Kohorte	
	Niraparib (N = 138)	**Placebo (N = 65)**	**Niraparib (N = 234)**	**Placebo (N = 116)**
Histologischer Subtyp[a]	138	65	234	116
Serös	117 (88,6)	59 (90,8)	215 (96,4)	110 (99,1)
Endometrioid	8 (6,1)	3 (4,6)	1 (0,4)	1 (0,9)
Muzinös	0	0	0	0
Andere	13 (9,8)	3 (4,6)	11 (4,9)	3 (2,7)
gBRCA-Variante, n (%)[b]	138	65	234	116
BRCA1	85 (61,6)	43 (66,2)	n. z.	n. z.
BRCA2	51 (37,0)	18 (27,7)	n. z.	n. z.
BRCA1/2-Neuanordnung	9 (6,5)	4 (6,2)	n. z.	n. z.
Zeit seit der Diagnose (Jahre), n	135	61	225	109
Mittelwert (SD)	4,37 (2,56)	4,07 (3,00)	3,33 (2,21)	3,59 (1,99)
Median (Min; Max)	3,66 (0,3; 13,6)	3,02 (1,8; 19,5)	2,69 (0,1; 19,2)	2,99 (0,1; 9,3)
Zahl der metastasierten Stellen, n (%)	138	65	234	116
< 3	89 (64,5)	40 (61,5)	157 (67,1)	79 (68,1)
≥ 3	49 (35,5)	25 (38,5)	77 (32,9)	36 (31,0)
Zahl der Chemotherapielinien, n (%)	138	65	234	116
1	1 (0,7)	0	0	0
2	70 (50,7)	30 (46,2)	155 (66,2)	77 (66,4)
3	40 (29,0)	20 (30,8)	55 (23,5)	17 (14,7)
4	13 (9,4)	10 (15,4)	11 (4,7)	12 (10,3)
≥ 5	14 (10,1)	5 (7,7)	13 (5,6)	9 (7,8)
Angabe fehlt	0	0	0	1 (0,9)
Zahl der Platin-basierten Therapielinien, n (%)	138	65	234	116
1	1 (0,7)	0	0	0
2	79 (57,2)	37 (56,9)	174 (74,4)	87 (75,0)
> 2	58 (42,0)	28 (43,1)	60 (25,6)	28 (24,1)
Angabe fehlt	0	0	0	1 (0,9)

Parameter	gBRCAmut-Kohorte		non-gBRCAmut-Kohorte	
	Niraparib (N = 138)	**Placebo (N = 65)**	**Niraparib (N = 234)**	**Placebo (N = 116)**
Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie, n (%)	138	65	234	116
6 bis 12 Monate	54 (39,1)	26 (40,0)	90 (38,5)	44 (37,9)
≥ 12 Monate	84 (60,9)	39 (60,0)	144 (61,5)	72 (62,1)
Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie, n (%)	138	65	234	116
Ja	33 (23,9)	17 (26,2)	62 (26,5)	30 (25,9)
Nein	105 (76,1)	48 (73,8)	172 (73,5)	86 (74,1)
Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie, n (%)	138	65	234	116
Komplette Remission	71 (51,4)	33 (50,8)	117 (50,0)	60 (51,7)
Partielle Remission	67 (48,6)	32 (49,2)	117 (50,0)	56 (48,3)

Die Angaben in Prozent erfolgen mit einer Nachkommastelle. Dadurch können in der Summe Rundungsfehler auftreten.

[a]: Einige Patientinnen hatten nur zytologische Ergebnisse, die für die Bestätigung der histologischen Subtypen zur Verfügung standen. Patientinnen können in mehr als eine Kategorie eingeschlossen werden. Die Nenner für die Prozentberechnungen basieren auf der Zahl der Patientinnen mit verfügbaren Daten.

[b]: Basierend auf einem zentralisierten Myriad Labortest; Patientinnen können BRCA1/2-Neuanordnung berichten sowie BRCA1 und BRCA2.

gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; ITT = Intention-to-treat; Max = Maximum; Min = Minimum; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Merkmal; n. z. = nicht zutreffend; RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD = Standard Deviation (Standardabweichung)

BRCA1/2 = Breast Cancer 1/2;

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

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

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

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

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

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

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

In 128 Zentren wurde jeweils mindestens eine Patientin eingeschlossen. Es wurden 910 Patientinnen gescreent. Davon wurden 553 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. In die Kohorte gBRCAmut wurden in den Behandlungsarm Niraparib 138 Patientinnen und in den Behandlungsarm Placebo 65 Patientinnen randomisiert, in die Kohorte non-gBRCAmut wurden 234 Patientinnen in den Behandlungsarm Niraparib und 116 Patientinnen in den Behandlungsarm Placebo randomisiert. Die erste Patientin wurde am 26. August 2013 in die Studie eingeschlossen, die letzte Patientin am 2. Juli 2015.

Die Randomisierung erfolgte innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Platin-basierten Therapie und wurde innerhalb von 72 Stunden vor der ersten Dosis der Studienmedikation durchgeführt. Sie erfolgte in jeder der beiden Kohorten stratifiziert nach den folgenden drei Faktoren: Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate), bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie (komplettes 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 aktiven Behandlungsphase. Patientinnen erhielten durchgehend von Tag 1 des Zyklus 1 an täglich 300 mg Niraparib oder Placebo oral in direkt aufeinanderfolgenden, jeweils 28-tägigen Zyklen.

Das Konzept der Erhaltungstherapie beinhaltet nicht nur die Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitiger Erhaltung der Lebensqualität der Patientinnen, sondern auch nachgeordnet die Verlängerung der Zeit bis zum Progress und damit das Hinauszögern der nächsten belastenden Chemotherapie. Da es keinen unmittelbar und direkt messbaren Wirksamkeitsparameter für die Einstellung der Patientinnen auf die für sie dafür optimale Dosis gibt, erhalten die Patientinnen gemäß Fachinformation eine Startdosis von 300 mg Niraparib pro Tag. Diese Dosis hat sich in der entsprechenden Phase I Dosiseskalationsstudie mit Niraparib als die verträglichste Dosis herausgestellt. Die Dosis kann basierend auf der Verträglichkeit mit Reduktionen auf 200 mg oder 100 mg pro Tag individualisiert werden. Im Rahmen der langfristigen Erhaltungstherapie orientiert sich ein Therapieschema an der Tolerabilität der Patientinnen. Die Patientinnen werden unmittelbar nach den ersten Therapiewochen mit Blick auf die Verträglichkeit auf die für sie optimale Erhaltungsdosis eingestellt. Im Studienprotokoll der Studie NOVA war eine entsprechende Reduktion basierend auf der Verträglichkeit bereits vorgesehen und wurde im Rahmen der Studie auch durch die Prüfärzte entsprechend umgesetzt. Dies deckt sich mit der Tatsache, dass die durchschnittliche Dosis in der Studie NOVA über alle Patientinnen und Zyklen hinweg ca. 200 mg (194,98 mg)

betrug. Somit erfolgte entsprechend auch der Wirksamkeitsnachweis von Niraparib bezogen auf alle relevanten Endpunkte mit dieser durchschnittlichen Dosis von ca. 200 mg.

Zusätzlich wurde eine retrospektive, multivariate Analyse zu prädiktiven Faktoren für eine mögliche Dosisreduktion durchgeführt, da nur 13 % der Patientinnen mit niedrigem Körpergewicht Niraparib in einer Dosis von 300 mg über Zyklus 3 hinaus erhielten. Die Faktoren Körpergewicht < 77 kg und/oder Thrombozytenzahl < 180.000/µl waren mit einer höheren Rate von unerwünschten Ereignissen vom Grad 3/4 assoziiert. Die Auswertung erfolgte basierend auf Quartilen mit 75 % der Patientinnen mit Körpergewicht < 77 kg und 25 % der Patientinnen mit Thrombozytenzahlen bei Studieneintritt < 180.000/µl. Dies ist konsistent mit der Zahl der Patientinnen, bei denen Dosisreduktionen in der Studie durchgeführt wurden. Für Patientinnen mit einem Körpergewicht < 58 kg kann gemäß Fachinformation sogar eine Anfangsdosis von 200 mg in Erwägung gezogen werden [17].

Insgesamt ist zu erwarten, dass auch im Versorgungsalltag für einen Großteil der Patientinnen eine entsprechende Dosisreduktion als sehr wahrscheinlich anzusehen ist. Entsprechende Marktuntersuchungen bestätigen eine durchschnittliche Dosierung von ca. 200 mg Niraparib im Versorgungsalltag [40-43].

Eine Dosierung von 200 mg stellt den Regelfall im Versorgungsalltag [40-43]. Dadurch wird für viele Patientinnen eine langfristig optimierte Erhaltungstherapie ermöglicht.

Für die Studie wurden drei Populationen vordefiniert:

- ITT-Population

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

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

- Per Protokoll-Population

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

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

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

- Safety-Population

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

  Die Zahl der Patientinnen in der gBRCAmut-Kohorte lag bei 136 Patientinnen in der Niraparib-Gruppe und 65 Patientinnen in der Placebo-Gruppe. In der non-gBRCAmut-Kohorte haben 231 Patientinnen in der Niraparib-Gruppe und 114 Patientinnen in der Placebo-Gruppe mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen. Insgesamt wurden 7 Patientinnen (5 Patientinnen erfüllten ein Einschlusskriterium nicht, 1 Patientin wurde gescreent, aber war anschließend nicht zum Follow-Up erschienen, und 1 Patientin hat die Einwilligungserklärung vor Erhalt der Studienmedikation zurückgezogen) nicht in die Safety-Population eingeschlossen.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Studie NOVA am 30. Mai 2016 befanden sich in der gBRCAmut-Kohorte insgesamt noch 145 Patientinnen (davon 51 unter Behandlung, die restlichen Patientinnen unter Beobachtung) und in der non-gBRCAmut-Kohorte 237 Patientinnen (davon 58 unter Behandlung, die restlichen Patientinnen unter Beobachtung).

gBRCAmut-Kohorte

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

In der Studie NOVA ergaben sich für die gBRCAmut-Kohorte mediane Behandlungsdauern von 366,5 Tagen in der Verum-Gruppe (Mittelwert: 352 Tage) und 170 Tagen in der Kontroll-Gruppe (Mittelwert: 207,9 Tage). Die mediane Anzahl begonnener Zyklen lag jeweils bei 14 (Mittelwert: 12,9) bzw. bei 7 (Mittelwert: 7,8).

non-gBRCAmut-Kohorte

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

In der non-gBRCAmut-Kohorte sind kürzere Behandlungsdauern zu beobachten. Die mediane Behandlungsdauer beträgt hier bei den Patientinnen der Verum-Gruppe 203 Tage (Mittelwert: 269,3 Tage) und bei den Patientinnen der Kontroll-Gruppe 144,5 Tage (Mittelwert: 215,2 Tage). Dabei ist eine mediane Anzahl begonnener Zyklen von 8 (Mittelwert: 9,9) bzw. von 5 (Mittelwert: 8) zu beobachten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation deckt die vorgesehene Zielpopulation ab und erfüllt deren demografische und krankheitsspezifische Charakteristika. Mit 85 % war die Mehrzahl der Patientinnen kaukasischer Herkunft. Die Patientinnen wurden in den USA, Kanada, Europa und Israel rekrutiert. Es befanden sich 13 Studienzentren in Deutschland. Es konnten keine Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität						Unerwünschte Ereignisse				Lebens-qualität
	OS	PFS	PFS2	TFST	CFI	EQ-5D VAS*	FOSI*	UEs	SUEs	UEs von besonderem Interesse	Therapie-abbrüche aufgrund von UEs	
NOVA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein

* Die Messinstrumente FOSI und EQ 5D VAS sind zwar vorranging der Kategorie Morbidität zugeordnet, jedoch lassen sich auf deren Basis auch Aussagen hinsichtlich der Lebensqualität der Patientinnen treffen.

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

4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Gesamtüberleben (OS)“

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

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das gesamte Studienpersonal und die Patientinnen waren in der Studie NOVA verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben" ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Gesamtüberleben" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	Niraparib	**Placebo**
gBRCAmut-Kohorte	**N = 138**	**N = 65**
Anzahl Ereignisse n (%)	16 (11,6)	8 (12,3)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	0,91	
[95 %-KI]	[0,360; 2,282]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,8346	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS (Monate)[c]	NE	NE
[95 %-KI][d]	[24,5; NE]	[NE; NE]
non-gBRCAmut-Kohorte	**N = 234**	**N = 116**
Anzahl Ereignisse n (%)	44 (18,8)	27 (23,3)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	0,74	
[95 %-KI]	[0,452; 1,200]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,2181	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS (Monate)[c]	NE	NE
[95 %-KI][d]	[28,3; NE]	[20,2; NE]

Unter „Ereignis" ist der Tod einer Patientin zu verstehen.

[a]: Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie

[b]: Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib

[c]: Schließt zensierte Beobachtungen mit ein

[d]: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation

gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; HR = Hazard Ratio; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

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

Nachfolgend werden die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Kohorten für den Endpunkt „OS“ dargestellt.

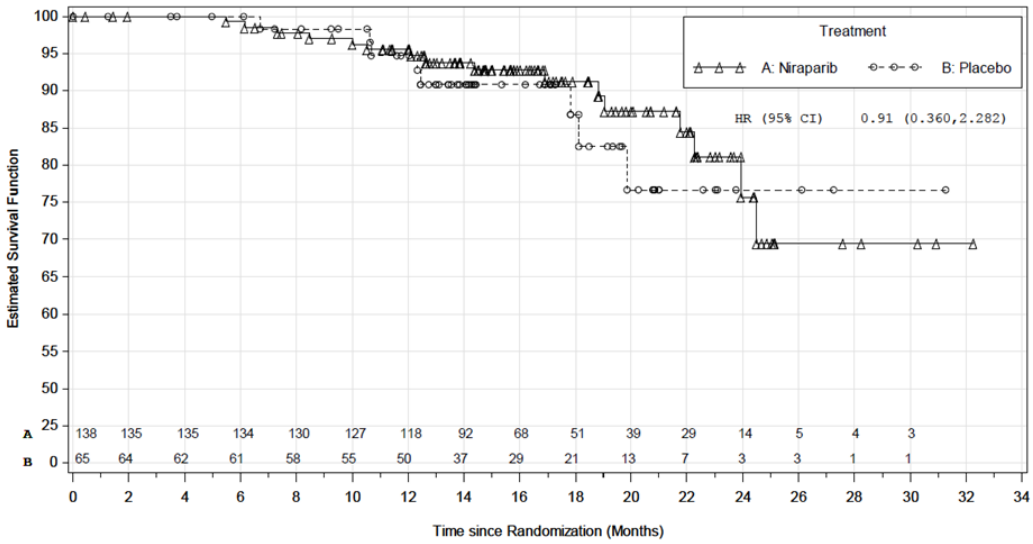


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „OS“ in der gBRCAmut-Kohorte

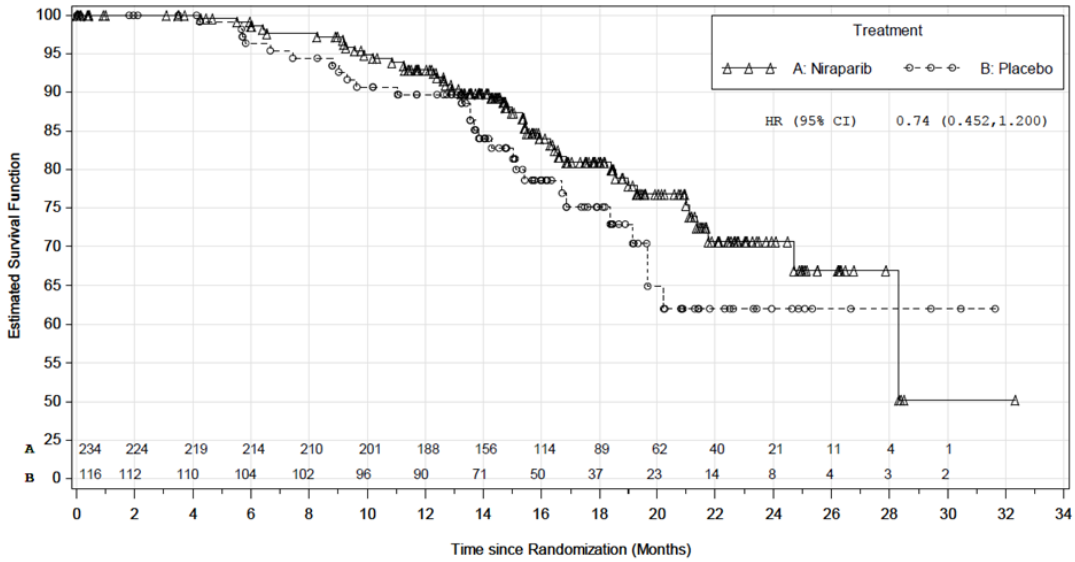


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „OS“ in der non-gBRCAmut-Kohorte

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

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurde eine Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt OS durchgeführt. Dazu wurde ein unstratifizierter Log-Rank-Test und zugehörige Cox-Regression durchgeführt.

Tabelle 4-21: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	Niraparib	**Placebo**
gBRCAmut-Kohorte	**N = 138**	**N = 65**
Unstratifizierte Analyse		
Anzahl Ereignisse n (%)	16 (11,6)	8 (12,3)
HR[a]	0,77	
[95 %-KI]	[0,329; 1,813]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[b]	0,5520	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS (Monate)[c]	NE	NE
[95 %-KI][d]	[24,5; NE]	[NE; NE]
non-gBRCAmut-Kohorte	**N = 234**	**N = 116**
Unstratifizierte Analyse		
Anzahl Ereignisse n (%)	44 (18,8)	27 (23,3)
HR[a]	0,73	
[95 %-KI]	[0,454; 1,185]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[b]	0,2044	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS (Monate)[c]	NE	NE
[95 %-KI][d]	[28,3; NE]	[20,2; NE]

Unter „Ereignis“ ist der Tod einer Patientin zu verstehen.

[a]: Basierend auf Cox Proportional Hazard Modell abhängig von der Behandlung. Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib

[b]: Basierend auf unstratifiziertem log-rank-Test

[c]: Schließt zensierte Beobachtungen mit ein

[d]: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation

gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; HR = Hazard Ratio; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

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

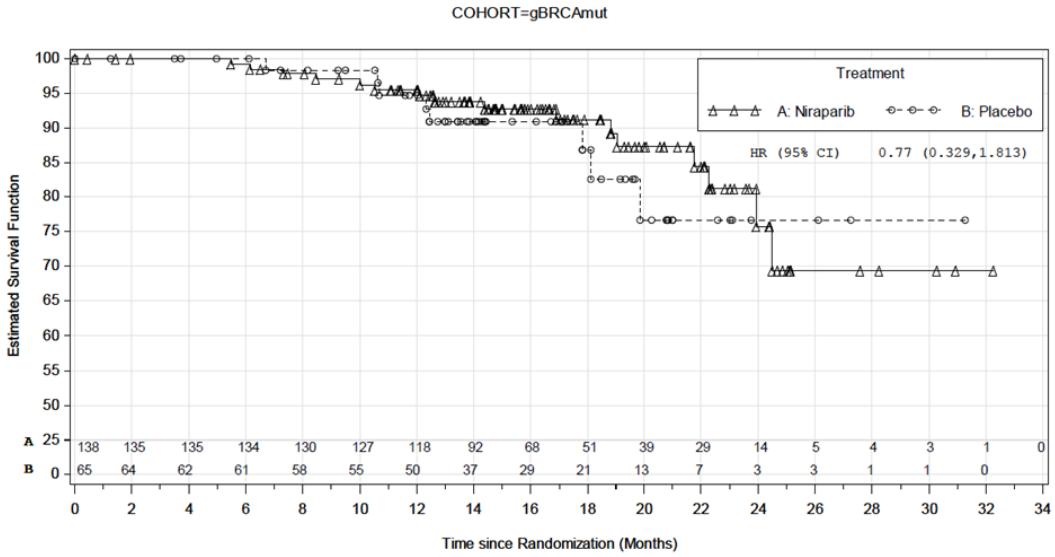


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „OS“ in der gBRCAmut-Kohorte

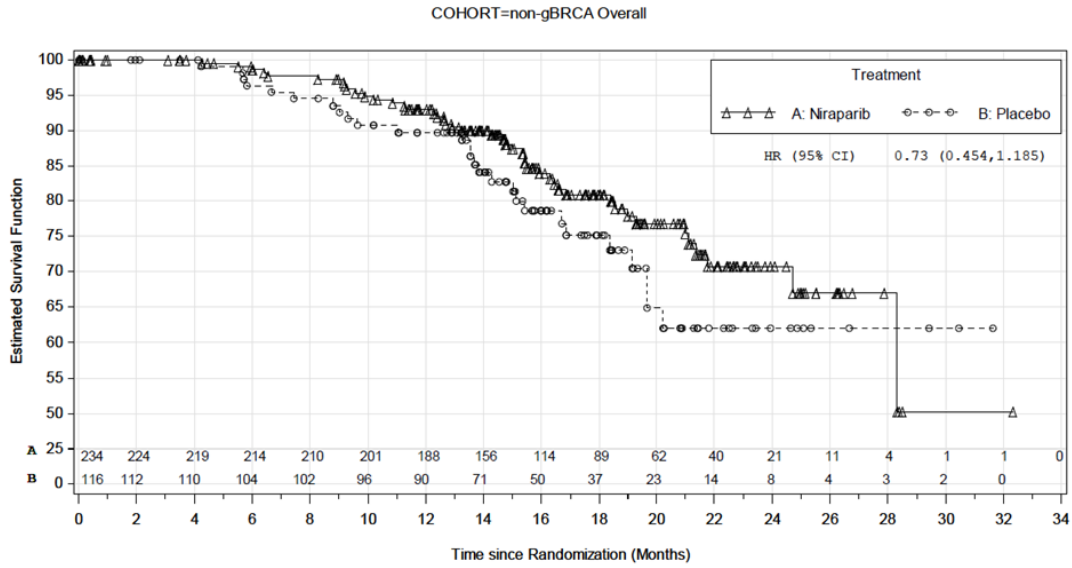


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „OS“ in der non-gBRCAmut-Kohorte

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

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

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

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

4.3.1.3.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
NOVA	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival 1, PFS) war der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der Studie und wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Das Fortschreiten der Erkrankung wurde in allen Fällen in einer verblindeten Überprüfung aller klinischen Untersuchungsergebnisse durch eine zentrale Begutachtungsstelle festgestellt. Neben klinischen Zeichen und Symptomen einer fortschreitenden Erkrankung wurden dazu eine radiologische Bewertung nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien Version 1.1 sowie weitere diagnostische Testverfahren verwendet. Ein Krankheitsfortschritt wurde festgestellt, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war: 1. Das Vorhandensein von eindeutigen klinischen Zeichen und Symptomen eines Fortschreitens der Erkrankung, die nicht auf iatrogenen oder mit der Erkrankung nicht im Zusammenhang stehenden Ursachen beruhten. Dies waren behandlungsresistente Tumorschmerzen, tumorbedingter Darmverschluss oder eine zunehmende Beeinträchtigung der Darmfunktion oder die symptomatische Verschlechterung eines Aszites oder Pleuraergusses. Weiterhin musste gleichzeitig ein durch den Cancer Antigen (CA)-125 Marker nach den Kriterien der Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) festgestellter Krankheitsfortschritt vorliegen. 2. Ein weiteres mögliches Kriterium war ein eindeutiges Fortschreiten der Erkrankung, festgestellt durch eine radiologische Tumorbewertung durch Computertomographie oder Magnetresonanztomographie entsprechend den RECIST-Kriterien Version 1.1. 3. Schließlich war ein Feststellen des Krankheitsfortschritts auch aufgrund zusätzlicher diagnostischer Testverfahren wie histologischer/zytologischer Untersuchungen, Ultraschalluntersuchungen, Endoskopie und Positronen-Emissions-Tomographie möglich, wenn diese neue Läsionen oder ein Wachstum bekannter Läsionen zeigten und gleichzeitig ein durch den CA-125 Marker nach den Kriterien der GCIG festgestellter Krankheitsfortschritt vorlag. In keinem Fall war eine alleinige CA-125 Progression ohne eines der anderen oben beschriebenen Kriterien zur Feststellung des Krankheitsfortschritts ausreichend. Die Zensierung des PFS wurde folgendermaßen gehandhabt: 1. Keine verwendbare radiologische Messung nach Baseline: PFS 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 nachgewiesenermaßen keine neue (nicht gemäß Protokoll vorgesehene) Antikrebstherapie begonnen haben, progressionsfrei sind und sowohl eine radiologische Baseline- als auch mindestens eine Post-Dosis Messung haben: PFS wurde zum Datum der letzten radiologischen Messung ohne Krankheitsprogression zensiert. 3. Patientinnen, die vor Krankheitsprogression oder Tod eine neue Antikrebstherapie begonnen haben: PFS wurde zum Datum der letzten radiologischen Messung ohne Krankheitsprogression vor der neuen Therapie zensiert. 4. Dokumentation von Krankheitsprogression oder Tod nach einem inakzeptabel langen Intervall (> 17 Wochen, d. h. zwei aufeinanderfolgende fehlende oder unbestimmte

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

CA = Cancer Antigen; gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; GCIG = Gynecologic Cancer Intergroup; HR = Hazard Ratio; HRD = homologe Rekombinations-Defizienz; KI = Konfidenzintervall; PFS = Progression-Free Survival 1 (progressionsfreies Überleben); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das gesamte Studienpersonal und die Patientinnen waren in der Studie NOVA verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	Niraparib	**Placebo**
gBRCAmut-Kohorte	**N = 138**	**N = 65**
Anzahl Ereignisse n (%)	59 (42,8)	44 (67,7)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	**0,27**	
[95 %-KI]	**[0,173; 0,410]**	
p-Wert (Log-Rank-Test)	**< 0,0001**	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate)[c]	21,0	5,5
[95 %-KI][d]	[12,9; NE]	[3,8; 7,2]
non-gBRCAmut-Kohorte	**N = 234**	**N = 116**
Anzahl Ereignisse n (%)	125 (53,4)	88 (75,9)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	**0,45**	
[95 %-KI]	**[0,338; 0,607]**	
p-Wert (Log-Rank-Test)	**< 0,0001**	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate)[c]	9,3	3,9
[95 %-KI][d]	[7,2; 11,2]	[3,7; 5,5]

Unter „Ereignis" ist die Progression oder der Tod einer Patientin zu verstehen.

[a]: Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie

[b]: Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib

[c]: Schließt zensierte Beobachtungen mit ein

[d]: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation

gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; HR = Hazard Ratio; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); PFS = Progression-Free Survival 1 (progressionsfreies Überleben); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

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

Die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Kohorten werden nachfolgend dargestellt.

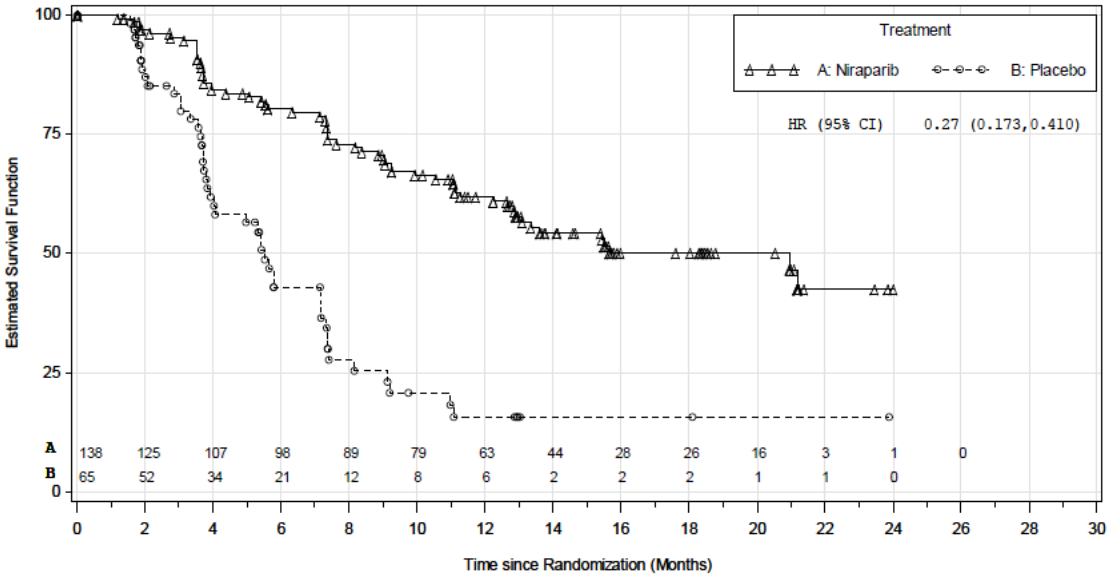


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS“ in der gBRCAmut-Kohorte

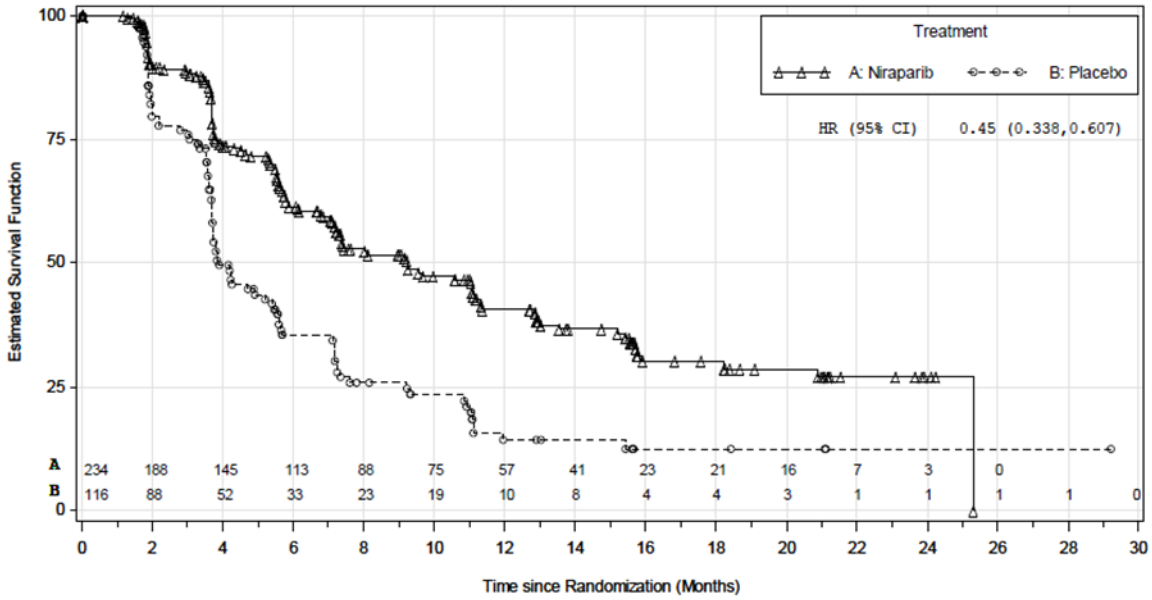


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS“ in der non-gBRCAmut-Kohorte

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

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

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

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

	Niraparib	**Placebo**
Analyse des IRC nur unter der Betrachtung von radiologischer Bewertung (RECIST-Kriterien Version 1.1) zur Feststellung der Progression		
Anzahl Ereignisse n (%)	122 (52,1)	85 (73,3)
HR[e]	**0,46**	
[95 %-KI]	**[0,339; 0,615]**	
p-Wert (Log-Rank-Test)[f]	**< 0,0001**	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate)[c]	9,3	3,9
[95 %-KI][d]	[7,2; 11,3]	[3,7; 5,6]
PFS-Beurteilung des Prüfarztes[e]		
Anzahl Ereignisse n (%)	164 (70,1)	101 (87,1)
HR[e]	**0,53**	
[95 %-KI]	**[0,405; 0,683]**	
p-Wert (Log-Rank-Test)[f]	**< 0,0001**	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate)[c]	8,7	4,3
[95 %-KI][d]	[7,3; 10,0]	[3,7; 5,5]
IRC-Analyse, die Zensur aufgrund der Antikrebstherapie, Therapieabbruch aus jeglichem Grund sowie verpasste Tumor-Beurteilungen als Ereignisse betrachtet		
Anzahl Ereignisse n (%)	190 (81,2)	104 (89,7)
HR[e]	**0,45**	
[95 %-KI]	**[0,338; 0,609]**	
p-Wert (Log-Rank-Test)[f]	**< 0,0001**	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate)[c]	5,9	3,8
[95 %-KI][d]	[5,5; 7,2]	[3,7; 5,4]
Verwendung des geplanten Bewertungsdatums (wenn die tatsächliche Bewertung nach dem geplanten Datum durchgeführt wurde und eine Progressionserkrankung gezeigt wurde)		
Anzahl Ereignisse n (%)	124 (53,0)	87 (75,0)
HR[e]	**0,45**	
[95 %-KI]	**[0,338; 0,609]**	
p-Wert (Log-Rank-Test)[f]	**< 0,0001**	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate)[c]	9,2	3,8
[95 %-KI][d]	[7,2; 11,2]	[3,7; 5,6]

[a]: Basierend auf Cox Proportional Hazard Modell abhängig von der Behandlung. Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib

[b]: Basierend auf unstratifiziertem log-rank-Test

[c]: Schließt zensierte Beobachtungen mit ein

[d]: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation

	Niraparib	Placebo
[e]: Basierend auf stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit stratifizierter Randomisierung [f]: Basierend auf stratifiziertem log-rank-Test; innerhalb jeder Kohorte erfolgte eine stratifizierte Randomisierung gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; HR = Hazard Ratio; IRC = Independent Review Committee (unabhängiges Reviewkomitee); ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); PFS = Progression-Free Survival 1 (progressionsfreies Überleben); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors		

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

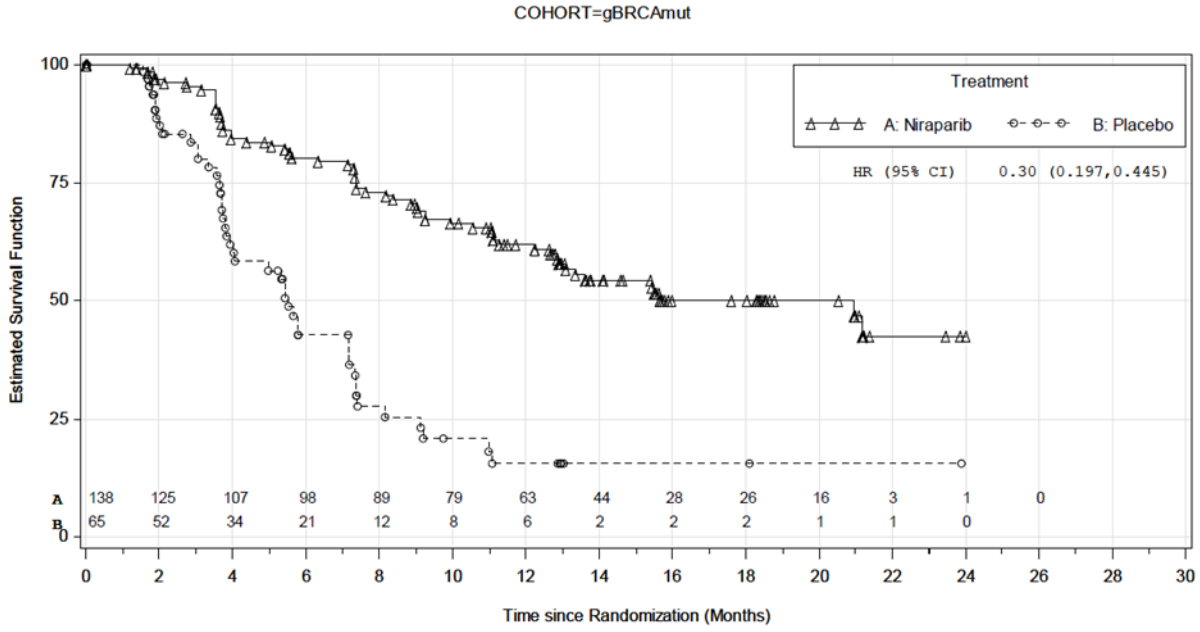


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „Unstratifizierte Analyse“ des Endpunkts „PFS“ in der gBRCAmut-Kohorte

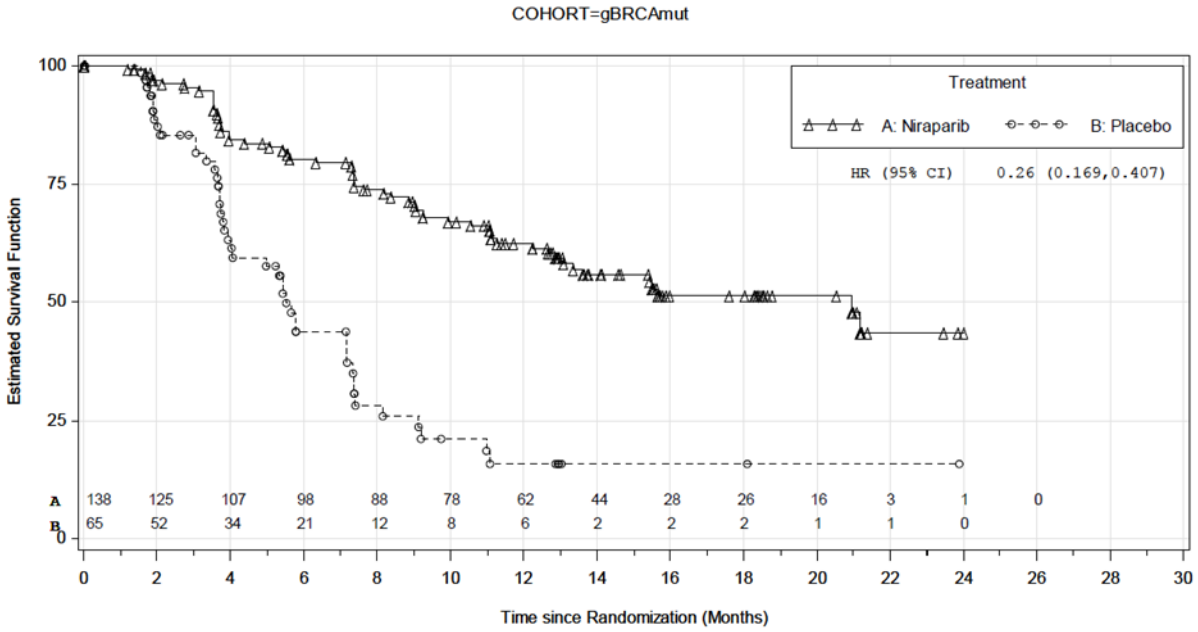


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „Analyse des IRC nur unter der Betrachtung von radiologischer Bewertung (RECIST-Kriterien Version 1.1) zur Feststellung der Progression“ des Endpunkts „PFS“ in der gBRCAmut-Kohorte

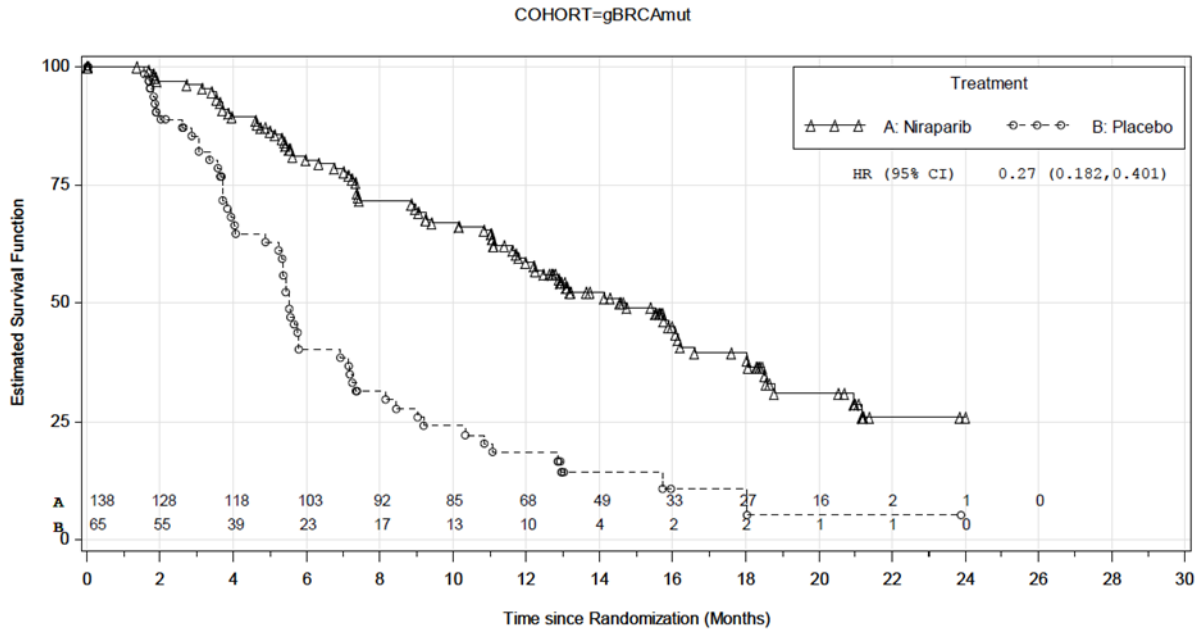


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „PFS-Beurteilung des Prüfarztes“ des Endpunkts „PFS“ in der gBRCAmut-Kohorte

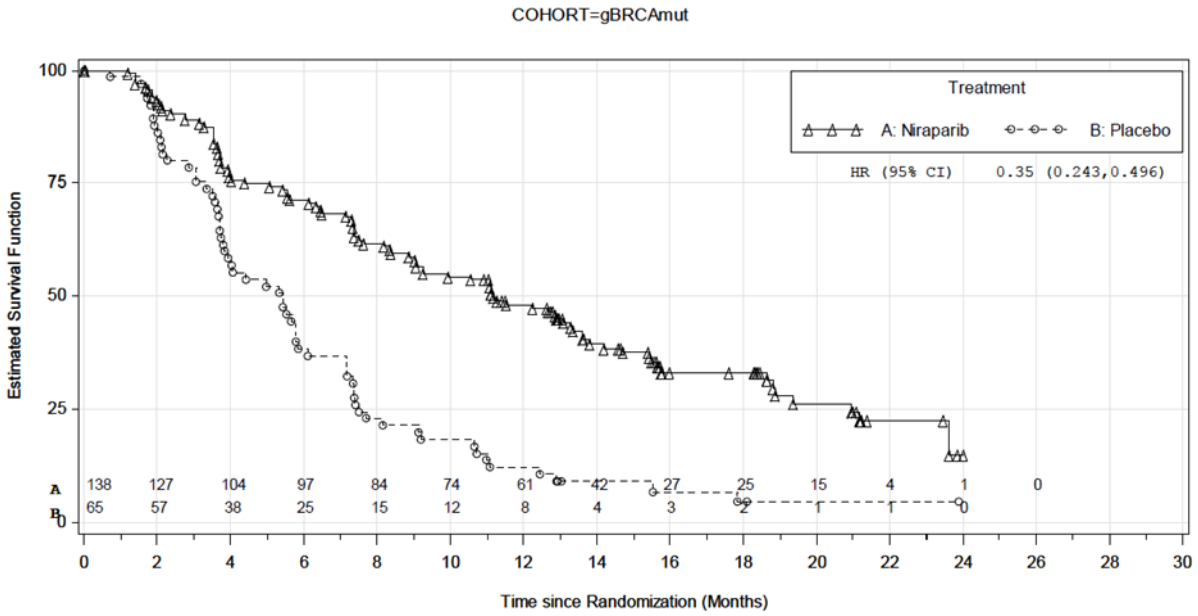


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „IRC-Analyse, die Zensur aufgrund der Antikrebstherapie, Therapieabbruch aus jeglichem Grund sowie verpasste Tumor-Beurteilungen als Ereignisse betrachtet“ des Endpunkts „PFS“ in der gBRCAmut-Kohorte

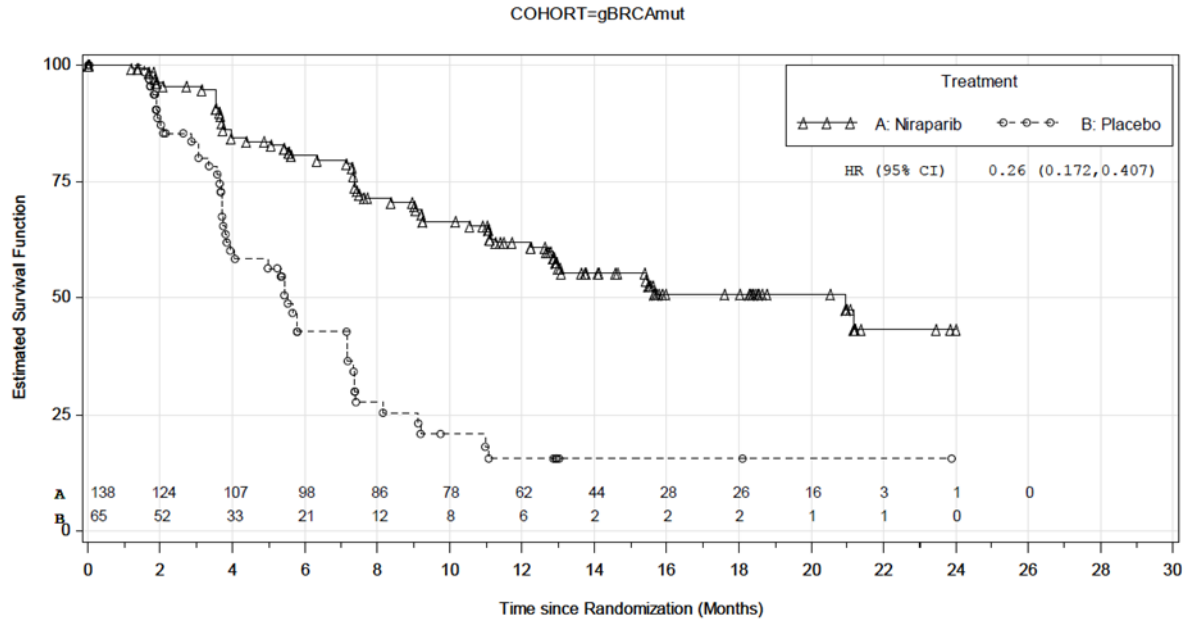


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „Verwendung des geplanten Bewertungsdatums (wenn die tatsächliche Bewertung nach dem geplanten Datum durchgeführt wurde und eine Progressionserkrankung gezeigt wurde)“ des Endpunkts „PFS“ in der gBRCAmut-Kohorte

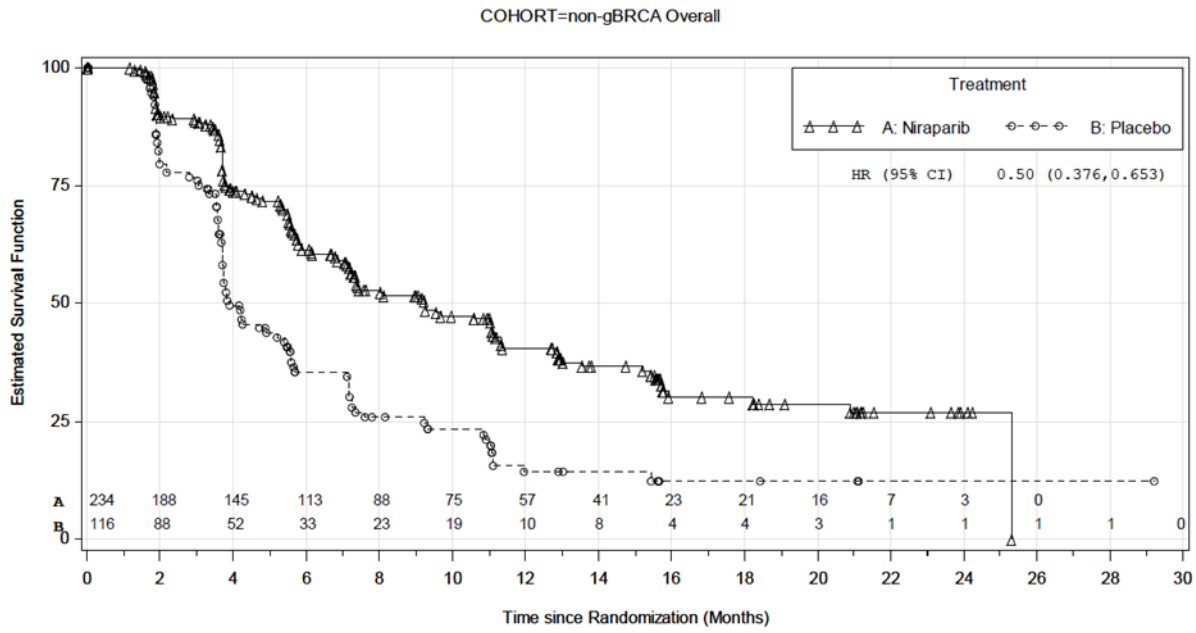


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „Unstratifizierte Analyse“ des Endpunkts „PFS“ in der non-gBRCAmut-Kohorte

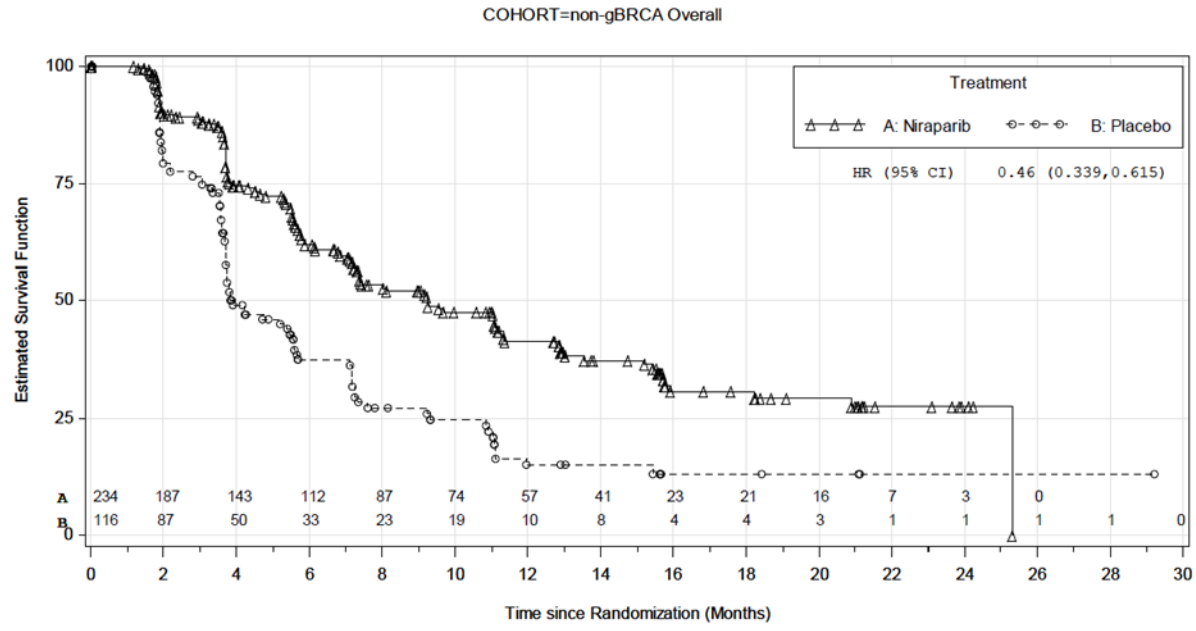


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „Analyse des IRC nur unter der Betrachtung von radiologischer Bewertung (RECIST-Kriterien Version 1.1) zur Feststellung der Progression“ des Endpunkts „PFS“ in der non-gBRCAmut-Kohorte

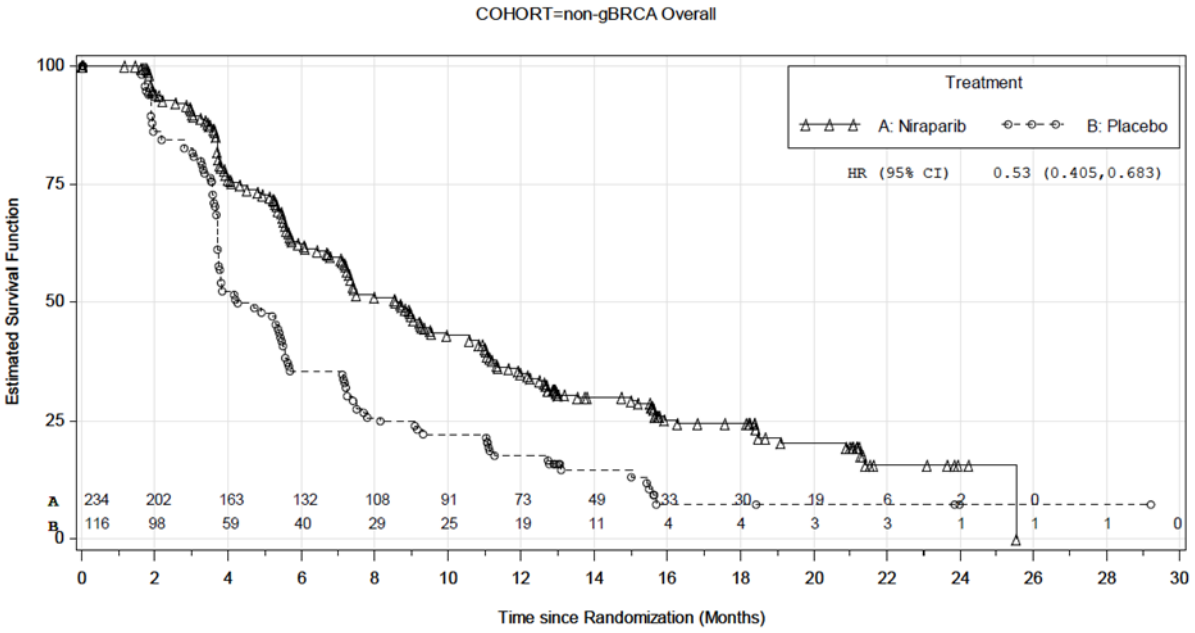


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „PFS-Beurteilung des Prüfarztes“ des Endpunkts „PFS“ in der non-gBRCAmut-Kohorte

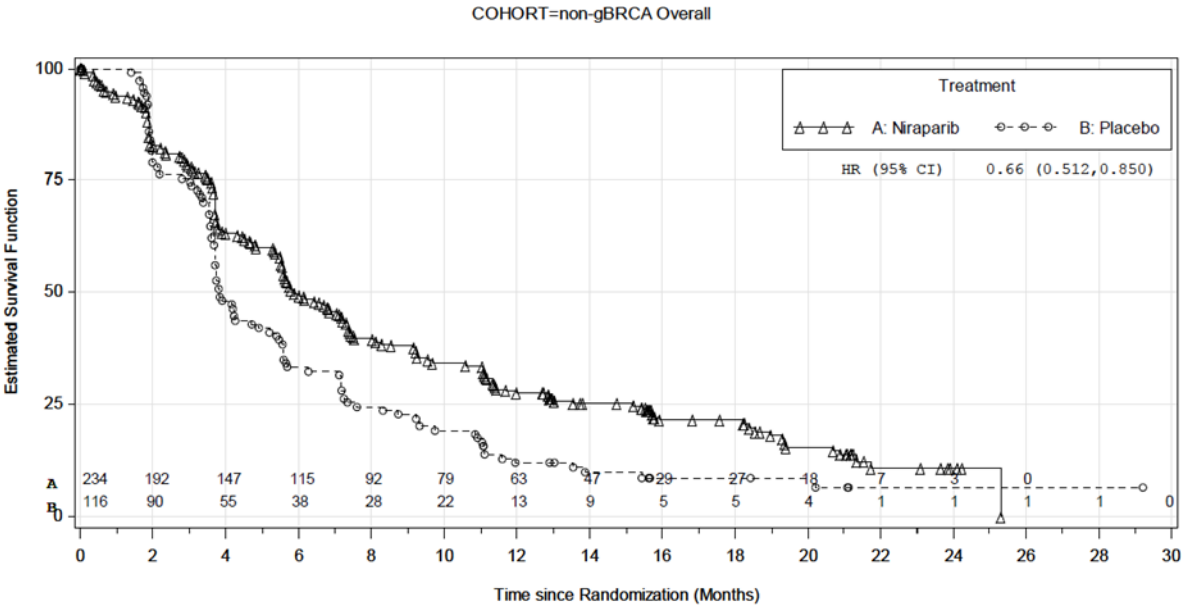


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „IRC-Analyse, die Zensur aufgrund der Antikrebstherapie, Therapieabbruch aus jeglichem Grund sowie verpasste Tumor-Beurteilungen als Ereignisse betrachtet“ des Endpunkts „PFS“ in der non-gBRCAmut-Kohorte

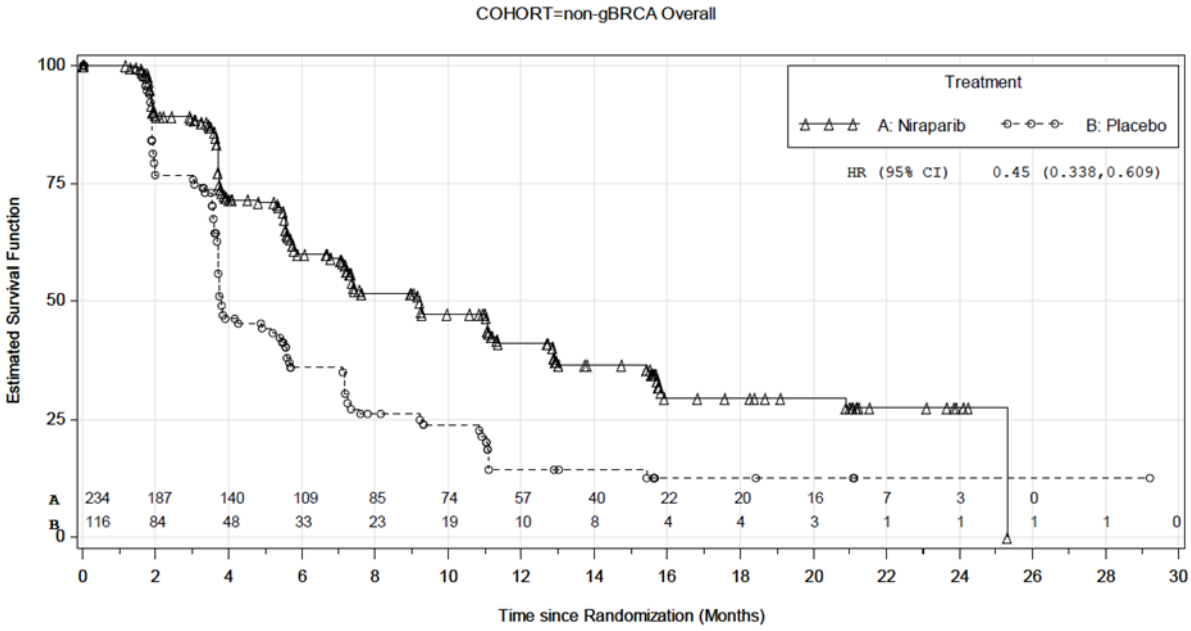


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse „Verwendung des geplanten Bewertungsdatums (wenn die tatsächliche Bewertung nach dem geplanten Datum durchgeführt wurde und eine Progressionserkrankung gezeigt wurde)“ des Endpunkts „PFS“ in der non-gBRCAmut-Kohorte

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.3 Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2)“

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

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das gesamte Studienpersonal und die Patientinnen waren in der Studie NOVA verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression" ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	Niraparib	**Placebo**
gBRCAmut-Kohorte	**N = 138**	**N = 65**
Anzahl Ereignisse n (%)	39 (28,3)	25 (38,5)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	**0,48**	
[95 %-KI]	**[0,280; 0,821]**	
p-Wert (Log-Rank-Test)	**0,0062**	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS2 (Monate)[c]	25,8	19,5
[95 %-KI][d]	[20,3; NE]	[13,3; NE]
non-gBRCAmut-Kohorte	**N = 234**	**N = 116**
Anzahl Ereignisse n (%)	102 (43,6)	56 (48,3)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	**0,69**	
[95 %-KI]	**[0,494; 0,964]**	
p-Wert (Log-Rank-Test)	**0,0293**	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS2 (Monate)[c]	18,6	15,6
[95 %-KI][d]	[16,2; 21,7]	[13,2; 20,9]

[a]: Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie

[b]: Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib

[c]: Schließt zensierte Beobachtungen mit ein

[d]: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation

gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; HR = Hazard Ratio; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); PFS2 = Progression-Free Survival 2 (Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

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

Die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Kohorten werden nachfolgend dargestellt.

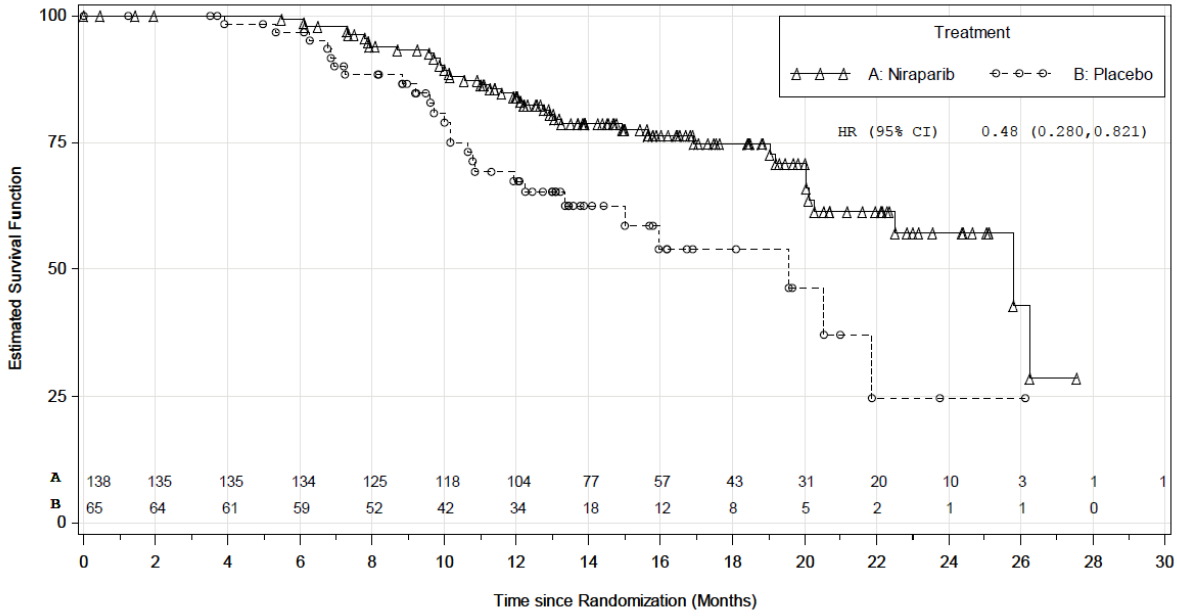


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2“ in der gBRCAmut-Kohorte

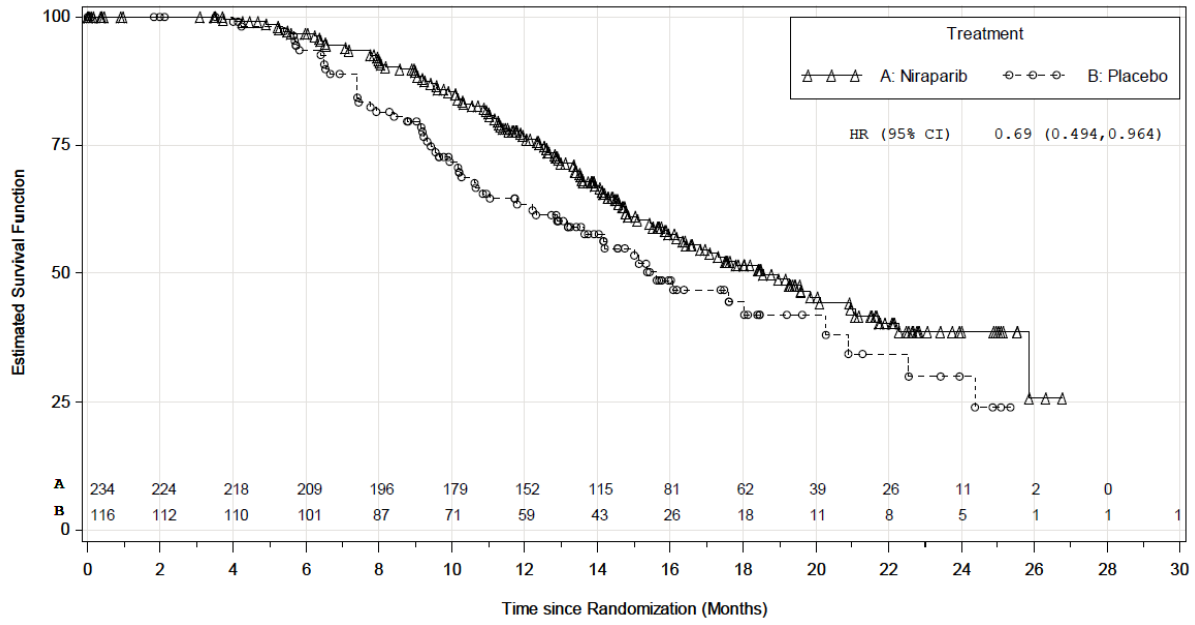


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2“ in der non-gBRCAmut-Kohorte

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

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	Niraparib	**Placebo**
gBRCAmut-Kohorte	**N = 138**	**N = 65**
Unstratifizierte Analyse		
Anzahl Ereignisse n (%)	39 (28,3)	25 (38,5)
HR[a]	**0,48**	
[95 %-KI]	**[0,285; 0,791]**	
p-Wert (Log-Rank-Test)[b]	**0,0035**	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS2 (Monate)[c]	25,8	19,5
[95 %-KI][d]	[20,3; NE]	[13,3; NE]
non-gBRCAmut-Kohorte	**N = 234**	**N = 116**
Unstratifizierte Analyse		
Anzahl Ereignisse n (%)	102 (43,6)	56 (48,3)
HR[a]	0,71	
[95 %-KI]	[0,514; 0,988]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[b]	0,0418	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS2 (Monate)[c]	18,6	15,6
[95 %-KI][d]	[16,2; 21,7]	[13,2; 20,9]

[a]: Basierend auf Cox Proportional Hazard Modell abhängig von der Behandlung. Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib

[b]: Basierend auf unstratifiziertem log-rank-Test

[c]: Schließt zensierte Beobachtungen mit ein

[d]: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation

gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; HR = Hazard Ratio; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); PFS2 = Progression-Free Survival 2 (Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

In der gBRCAmut-Kohorte ergeben sich aus der unstratifizierten Analyse ähnliche Ereignishäufigkeiten und Schätzungen des medianen PFS2 wie bei der primären Analyse. Das HR der Sensitivitätsanalyse ist statistisch signifikant und liegt bei 0,48 mit einem p-Wert von 0,0035. Sie bestätigt somit das HR von 0,48 der primären Analyse.
In der non-gBRCAmut-Kohorte sind die Ergebnisse der unstratifizierten Analyse nicht signifikant. Das HR liegt bei 0,71 bei einem p-Wert von 0,0418. Da es sich um einen einseitigen Test handelt, müsste der p-Wert für statistische Signifikanz bei $p < 0,025$ liegen.

Aufgrund von niedrigen Ereigniszahlen und die unreifen Daten des Endpunktes „PFS2“ wird die Auswertung „PFS2 - PFS“ für alle Patientinnen gemeinsam und nicht getrennt nach Kohorten dargestellt.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „PFS2 - PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

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

[a]: Basierend auf Cox Proportional Hazard Modell abhängig von der Behandlung. Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib

[b]: Basierend auf unstratifiziertem log-rank-Test

[c]: Schließt zensierte Beobachtungen mit ein

[d]: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation

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

Es trat kein signifikanter Unterschied auf. Die Kaplan-Meier-Kurve nachfolgend dargestellt.

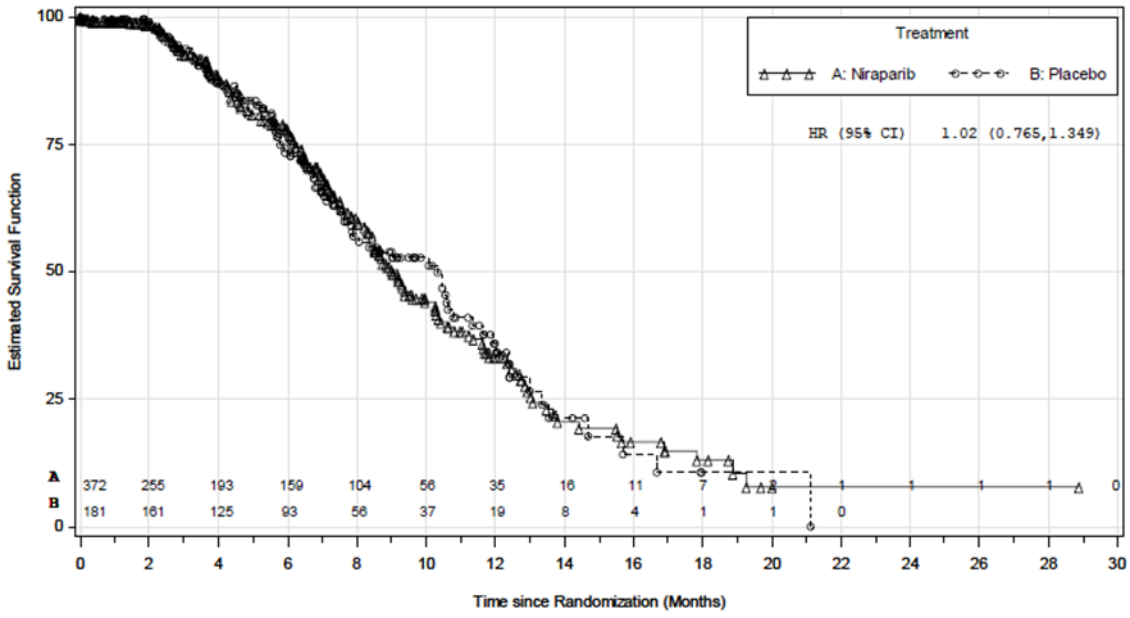


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2 - PFS“

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

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

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

4.3.1.3.4 Zeit bis zur ersten Folgetherapie – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)“

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

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das gesamte Studienpersonal und die Patientinnen waren in der Studie NOVA verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	Niraparib	**Placebo**
gBRCAmut-Kohorte	**N = 138**	**N = 65**
Anzahl Ereignisse n (%)	58 (42,0)	43 (66,2)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	**0,31**	
[95 %-KI]	**[0,205; 0,481]**	
p-Wert (Log-Rank-Test)	**< 0,0001**	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen TFST (Monate)[c]	21,0	8,4
[95 %-KI][d]	[17,5; NE]	[6,6; 10,6]
non-gBRCAmut-Kohorte	**N = 234**	**N = 116**
Anzahl Ereignisse n (%)	138 (59,0)	87 (75,0)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	**0,55**	
[95 %-KI]	**[0,412; 0,721]**	
p-Wert (Log-Rank-Test)	**< 0,0001**	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen TFST (Monate)[c][	11,8	7,2
[95 %-KI][d]	[9,7; 13,1]	[5,7; 8,5]

[a]: Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie

[b]: Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib

[c]: Schließt zensierte Beobachtungen mit ein

[d]: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation

gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; HR = Hazard Ratio; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); TFST = Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie)

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

Die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Kohorten werden nachfolgend dargestellt.

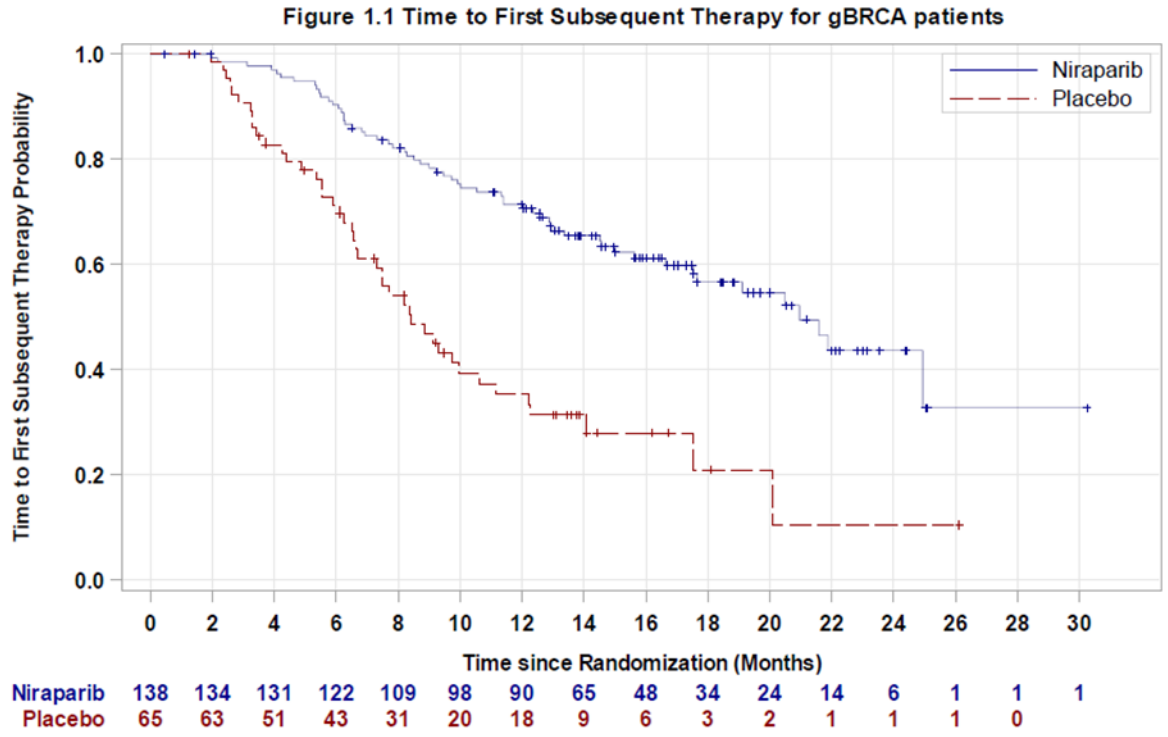


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ in der gBRCAmut-Kohorte

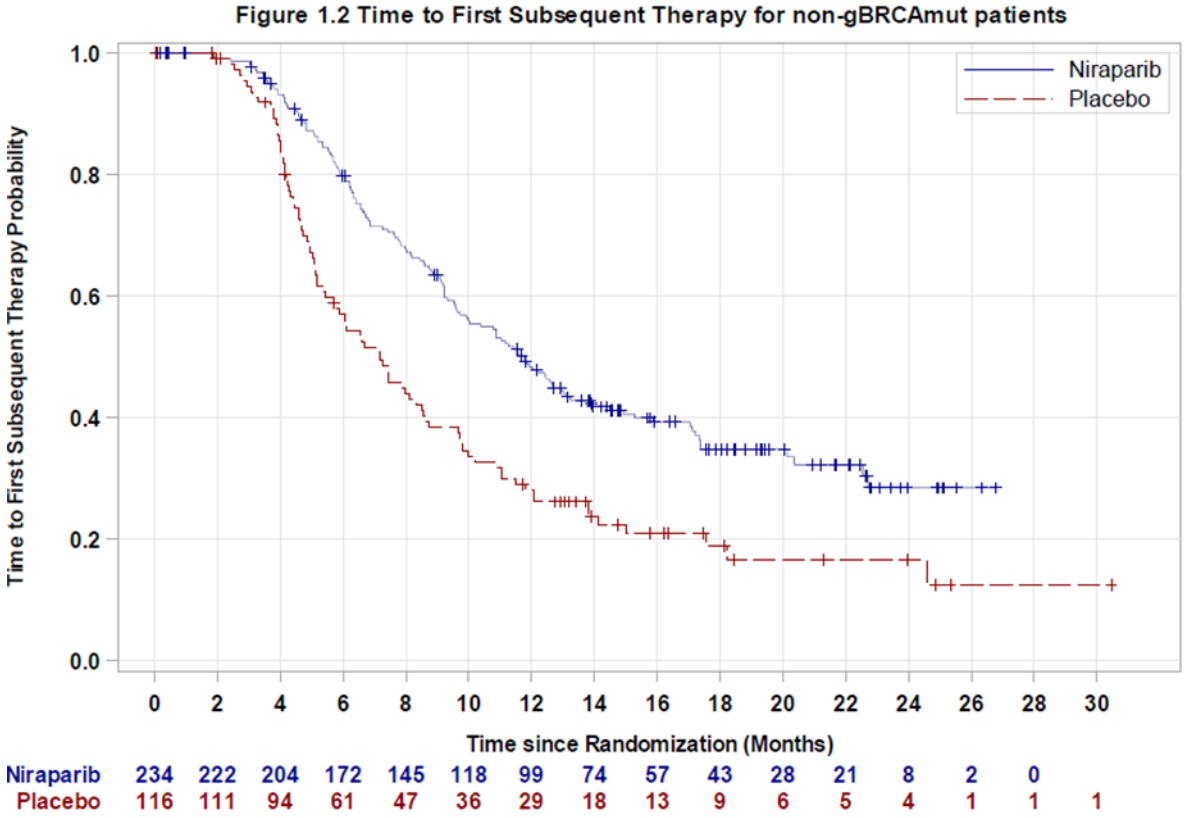


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ in der non-gBRCAmut-Kohorte

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

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

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

4.3.1.3.5 Chemotherapie-freies Intervall – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Chemotherapie-freies Intervall (CFI)“

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

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Chemotherapie-freies Intervall“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das gesamte Studienpersonal und die Patientinnen waren in der Studie NOVA verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall" ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Chemotherapie-freies Intervall" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	Niraparib	**Placebo**
gBRCAmut-Kohorte	**N = 138**	**N = 65**
Anzahl Ereignisse n (%)	54 (39,1)	42 (64,6)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	**0,26**	
[95 %-KI]	**[0,166; 0,409]**	
p-Wert (Log-Rank-Test)	**< 0,0001**	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen CFI (Monate)[c]	22,8	9,4
[95 %-KI][d]	[17,9; NE]	[7,9; 10,6]
non-gBRCAmut-Kohorte	**N = 234**	**N = 116**
Anzahl Ereignisse n (%)	130 (55,6)	81 (69,8)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	**0,50**	
[95 %-KI]	**[0,370; 0,666]**	
p-Wert (Log-Rank-Test)	**< 0,0001**	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen CFI (Monate)[c]	12,7	8,6
[95 %-KI][d]	[11,0; 14,7]	[6,9; 10,0]

[a]: Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie

[b]: Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib

[c]: Schließt zensierte Beobachtungen mit ein

[d]: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation

CFI = Chemotherapy-Free Interval (Chemotherapie-freies Intervall); gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; HR = Hazard Ratio; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

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

Die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Kohorten werden nachfolgend dargestellt.

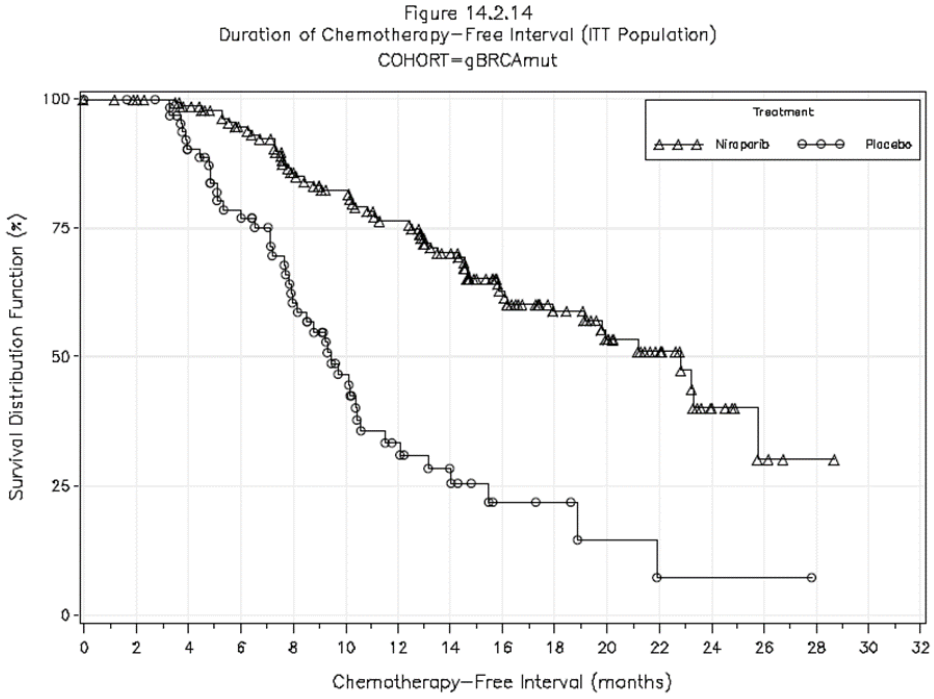


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall“ in der gBRCAmut-Kohorte

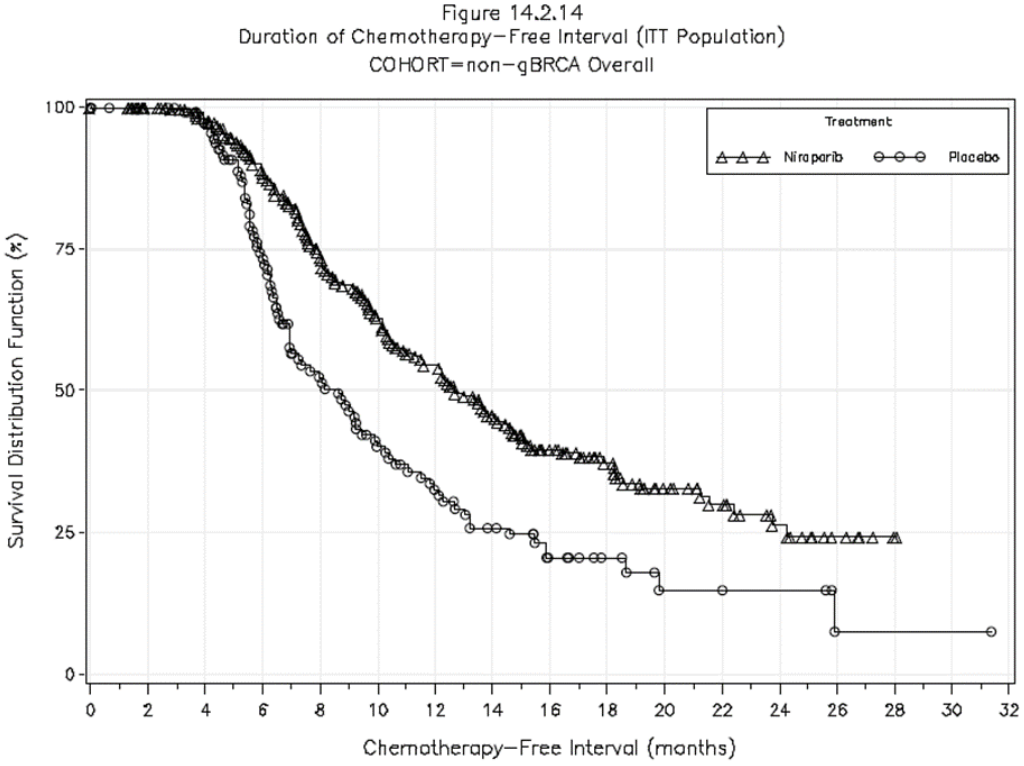


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall“ in der non-gBRCAmut-Kohorte

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

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

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

4.3.1.3.6 Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“

Studie	Operationalisierung
NOVA	Der Vergleich des Gesundheitszustands zwischen den Behandlungsarmen war ein sekundärer Endpunkt in der Studie. Der EQ-5D (European Quality of Life-Five Dimensions) ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten. Der Fragebogen umfasst folgende fünf Dimensionen: Mobilität, Selbstständigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens, Schmerz/Unwohlsein und Angst/Depression. Anhand einer visuellen Analogskala (Visual Analog Scale, VAS) können die Patienten ihren Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus) bewerten. Während des 1. Jahres der Studienteilnahme fand eine Erhebung dieses Endpunkts alle 8 Wochen statt, danach alle 12 Wochen solange die Patientin die Studienmedikation erhielt. Ferner wurde der Endpunkt ebenfalls beim Studienbesuch zum Abschluss der Studienbehandlung erhoben. Wenn eine Patientin die Studienbehandlung abbrach, erfolgte die Bewertung des Fragebogens zu diesem Zeitpunkt sowie zum Zeitpunkt der Post-Krankheitsprogressionsuntersuchung, die 8 Wochen (± 2 Wochen) später stattfand. In die Analyse der EQ-5D VAS zum Zeitpunkt Post-Krankheitsprogression wurden nur Patientinnen einbezogen, die eine Progression erlitten hatten. Es wird der Gesundheitszustand basierend auf der EQ-5D VAS dargestellt: - Baseline und Veränderung zu Baseline mittels Mixed Model of Repeated Measures (MMRM)-Analyse - Zeit bis zur Verbesserung („Verbesserung“ ist definiert als Anstieg des Scores um ≥ 7 Punkte von Baseline.) - Zeit bis zur Verschlechterung („Verschlechterung“ ist definiert als Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte von Baseline.) Patientinnen der ITT-Population, die keinen Wert zu Baseline aufwiesen, wurden nicht in die Analyse des EQ-5D VAS eingeschlossen.

EQ-5D VAS = European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala; ITT = Intention-to-treat; MMRM = Mixed Model of Repeated Measures

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Der Anteil der Patientinnen, die eine Bewertung der EQ-5D VAS zu den einzelnen Visiten aufwiesen, ist in Tabelle 4-39 dargestellt. Die Auswertungen erfolgen mittels des Patient Reported Outcome (PRO)-Analysis-Sets. Patientinnen mit fehlenden Werten zu Baseline wurden nicht in die Analysen eingeschlossen.

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

Tabelle 4-39: Anteil der Patientinnen mit Bewertung der EQ-5D VAS (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

Zeitpunkt	Niraparib		Placebo	
	Patientinnen in der Studie n (%)	Patientinnen mit Bewertung der EQ-5D VAS*	Patientinnen in der Studie n (%)	Patientinnen mit Bewertung der EQ-5D VAS*
gBRCAmut-Kohorte	**N = 138**		**N = 65**	
Baseline	138 (100,0)	127 (92,0)	65 (100,0)	62 (95,4)
Zyklus 2 Tag 1	132 (95,7)	113 (85,6)	64 (98,5)	57 (83,1)
Zyklus 4 Tag 1	120 (87,0)	109 (90,8)	54 (83,1)	44 (81,5)
Zyklus 6 Tag 1	104 (75,4)	93 (89,4)	41 (63,1)	36 (87,8)

Zeitpunkt	Niraparib		Placebo	
	Patientinnen in der Studie n (%)	Patientinnen mit Bewertung der EQ-5D VAS*	Patientinnen in der Studie n (%)	Patientinnen mit Bewertung der EQ-5D VAS*
Zyklus 8 Tag 1	94 (68,1)	82 (87,2)	26 (40,0)	22 (84,6)
Zyklus 10 Tag 1	83 (60,1)	70 (84,3)	15 (23,1)	12 (80,0)
Zyklus 12 Tag 1	78 (56,5)	71 (91,0)	13 (20,0)	11 (84,6)
Zyklus 14 Tag 1	71 (51,4)	56 (78,9)	10 (15,4)	8 (80,0)
Post-Krankheitsprogression	68 (49,3)	47 (69,1)	46 (70,8)	35 (76,1)
non-gBRCAmut-Kohorte	**N = 234**		**N = 116**	
Baseline	234 (100,0)	217 (92,7)	116 (100,0)	109 (94,0)
Zyklus 2 Tag 1	212 (90,6)	179 (84,4)	113 (97,4)	94 (82,3)
Zyklus 4 Tag 1	181 (77,4)	146 (80,7)	95 (81,9)	79 (83,2)
Zyklus 6 Tag 1	144 (61,5)	121 (84,0)	56 (48,3)	50 (89,3)
Zyklus 8 Tag 1	117 (50,0)	103 (88,0)	40 (34,5)	35 (87,5)
Zyklus 10 Tag 1	96 (41,0)	84 (87,5)	31 (26,7)	27 (87,1)
Zyklus 12 Tag 1	85 (36,3)	72 (84,7)	26 (22,4)	24 (92,3)
Zyklus 14 Tag 1	69 (29,5)	62 (89,9)	21 (18,1)	17 (81,0)
Post-Krankheitsprogression	156 (66,7)	118 (75,6)	98 (84,5)	76 (77,6)

* Es wurden keine Patientinnen mit fehlenden Werten eingeschlossen.

EQ-5D VAS = European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala; gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Merkmal; PRO = Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Ereignis)

Anhand von Tabelle 4-39 wird ersichtlich, dass für die EQ-5D VAS mit Ausnahme der Post-Krankheitsprogression in der gBRCAmut-Kohorte bei den mit Niraparib behandelten Patientinnen (hier lag die Rücklaufquote bei 69,1 %) zu allen anderen Zeitpunkten in beiden Kohorten mindestens 75 % eine Bewertung der EQ-5D VAS aufwiesen. Die Rücklaufquoten, auf das ITT-Analysis-Set bezogen, entsprechen somit zum überwiegenden Teil den Anforderungen des G-BA an eine Rücklaufquote von ≥ 70 %.

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

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

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

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

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

[a]: Analyse basiert auf einem MMRM mit festen (Stratifizierungsfaktoren, Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie Baseline) und zufälligen (Individuum) Effekten

[b]: Basierend auf Hedges´g

BL = Baseline; EQ-5D VAS = European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala; gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean (estimate); MMRM = Mixed Model of Repeated Measures; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; PRO = Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Ereignis); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD = Standard Deviation (Standardabweichung); SE = Standard Error (Standardfehler); SMD = Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib	Placebo
gBRCAmut-Kohorte	**N = 138**	**N = 65**
Anzahl Ereignisse n (%)	58 (42,0)	30 (46,2)
Stratifizierte Analyse		
HR[a]	0,76	
[95 %-KI]	[0,487; 1,183]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[b]	0,3655	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verbesserung (Monate)[c, d]	NE	6,5
[95 %-KI]	[5,6; NE]	[3,6; NE]
non-gBRCAmut-Kohorte	**N = 234**	**N = 116**
Anzahl Ereignisse n (%)	101 (43,2)	41 (35,3)
Stratifizierte Analyse		
HR[a]	1,23	
[95 %-KI]	[0,855; 1,772]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[b]	0,2400	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verbesserung (Monate)[c, d]	10,8	NE
[95 %-KI]	[5,8; NE]	[9,3; NE]

[a]: Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell

[b]: Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[c]: Die Zeit bis zur Verbesserung wird für Patientinnen ohne eine Verbesserung des Scores der EQ-5D VAS nach Baseline zum Datum der letzten Messung des EQ-5D VAS oder zum Zeitpunkt von Tod/Studienabbruch zensiert. Patientinnen ohne Erhebung zu Baseline und/oder nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. „Verbesserung“ ist definiert als Anstieg des Scores um ≥ 7 Punkte von Baseline.

[d]: Quartilenschätzer der Produktlimit (Kaplan-Meier)-Methode. Konfidenzintervalle nach Brookmeyer und Crowley mit log-log Transformation.

EQ-5D VAS = European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala; gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); PRO = Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Ereignis); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Hinsichtlich der Auswertung „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ ergibt sich in beiden Kohorten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zur Verbesserung. Da es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt, ist darauf hinzuweisen, dass in diesem Fall ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands ist. Demzufolge ist dies als positives Ergebnis zu werten. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

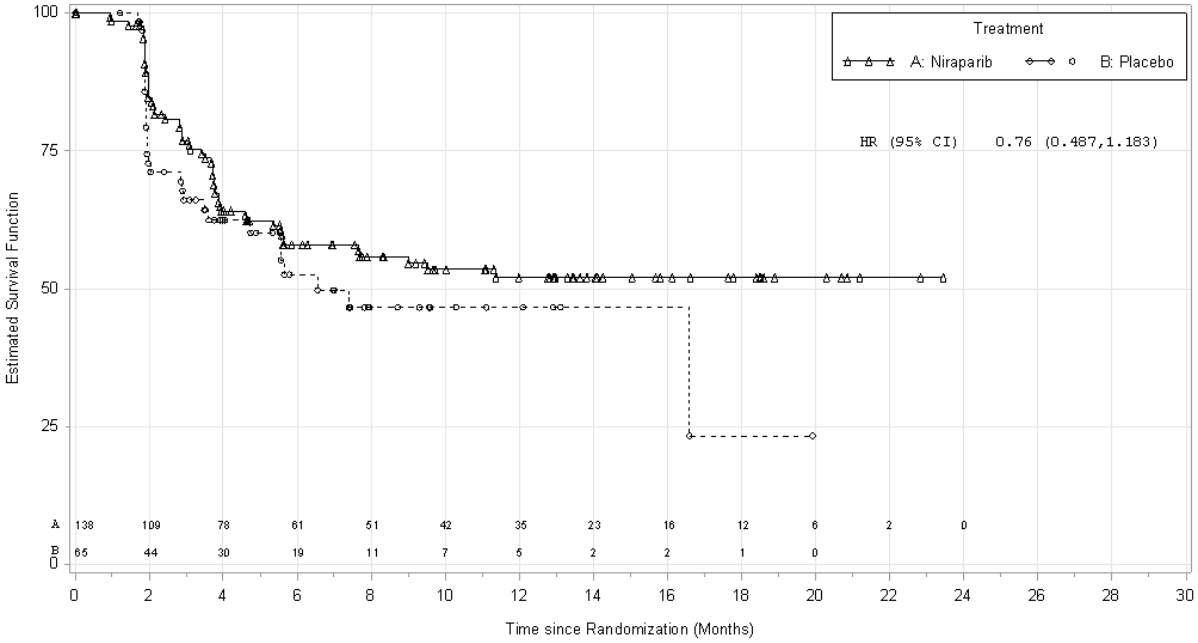


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ in der gBRCAmut-Kohorte

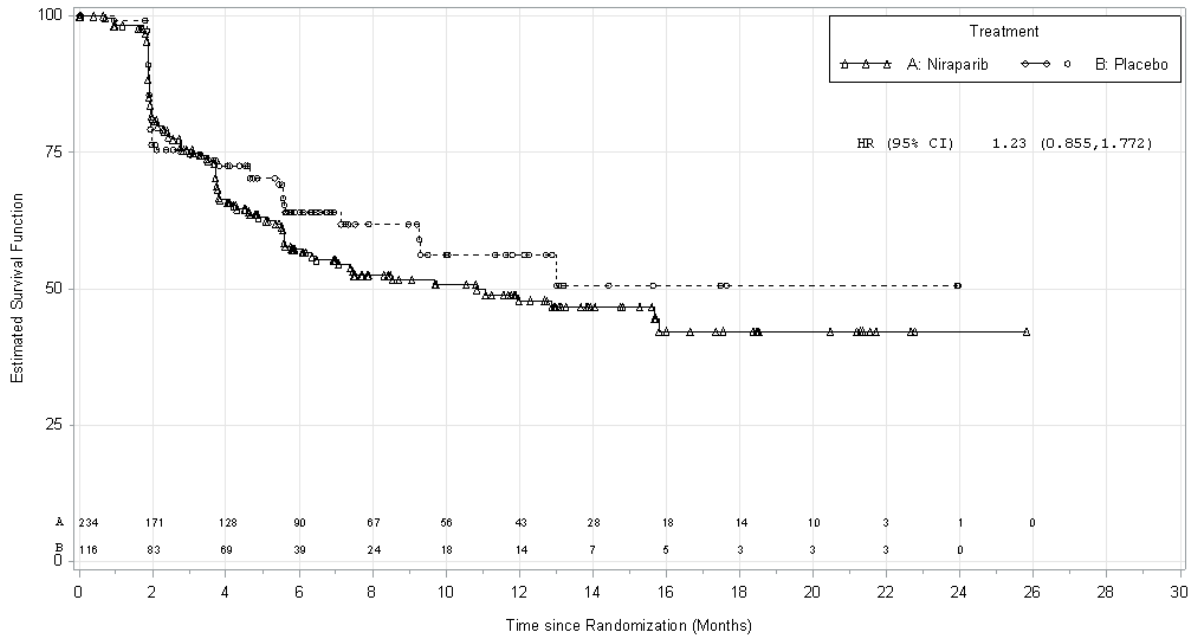


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ in der non-gBRCAmut-Kohorte

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib	Placebo
gBRCAmut-Kohorte	**N = 138**	**N = 65**
Anzahl Ereignisse n (%)	66 (47,8)	33 (50,8)
Stratifizierte Analyse		
HR[a]	0,89	
[95 %-KI]	[0,583; 1,355]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[b]	0,6301	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verschlechterung (Monate)[c, d]	11,4	7,5
[95 %-KI]	[5,6; NE]	[5,6; 13,1]
non-gBRCAmut-Kohorte	**N = 234**	**N = 116**
Anzahl Ereignisse n (%)	108 (46,2)	62 (53,4)
Stratifizierte Analyse		
HR[a]	0,86	
[95 %-KI]	[0,627; 1,175]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[b]	0,4215	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verschlechterung (Monate)[c, d]	9,5	7,3
[95 %-KI]	[6,6; 16,0]	[5,6; 9,5]

[a]: Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell

[b]: Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[c]: Die Zeit bis zur Verschlechterung wird für Patientinnen ohne eine Verschlechterung des Scores der EQ-5D VAS nach Baseline zum Datum der letzten Messung des EQ-5D VAS oder zum Zeitpunkt von Tod/Studienabbruch zensiert. Patientinnen ohne Erhebung zu Baseline und/oder nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. „Verschlechterung“ ist definiert als Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte von Baseline.

[d]: Quartilenschätzer der Produktlimit (Kaplan-Meier)-Methode. Konfidenzintervalle nach Brookmeyer und Crowley mit log-log Transformation.

EQ-5D VAS = European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala; gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); PRO = Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Ereignis); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Hinsichtlich der Auswertung „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ ergibt sich in beiden Kohorten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zur Verbesserung. Da es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt, ist darauf hinzuweisen, dass in diesem Fall ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands ist. Demzufolge stellt die Nicht-Verschlechterung des Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

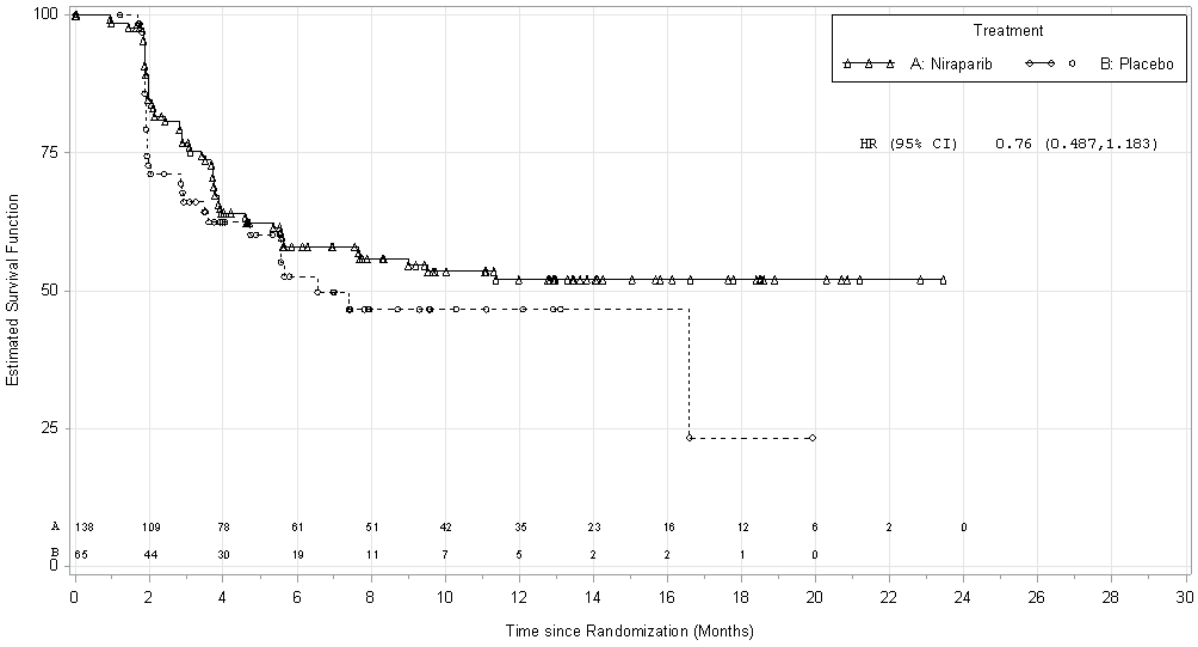


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ in der gBRCAmut-Kohorte

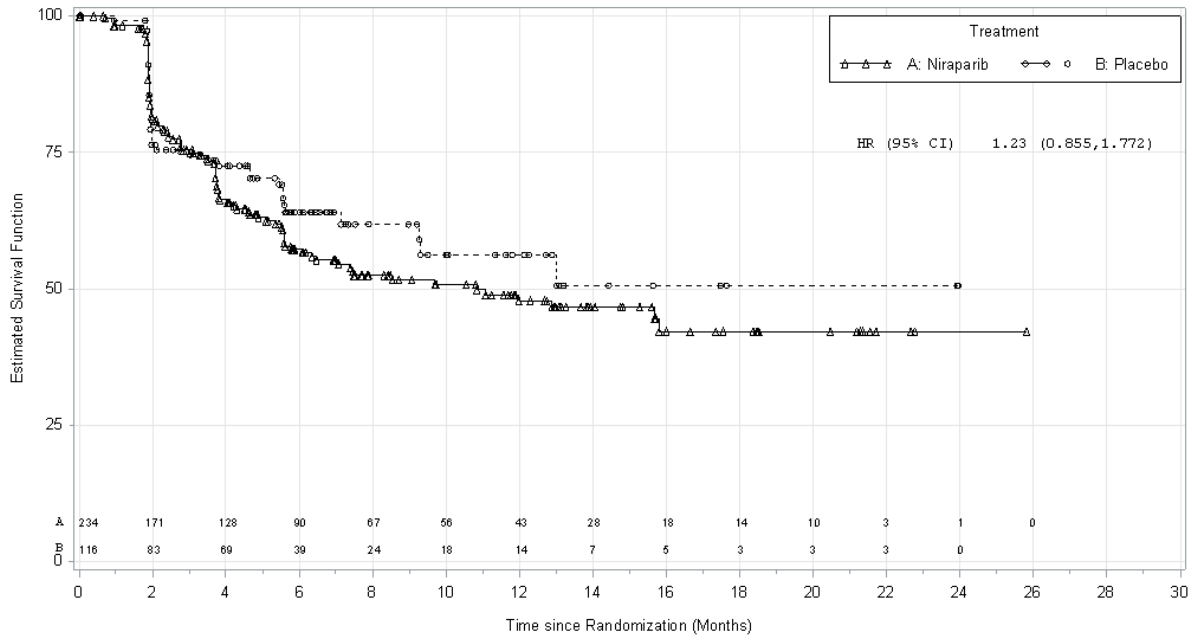


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ in der non-gBRCAmut-Kohorte

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

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

4.3.1.3.7 Gesundheitszustand mittels FOSI – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels FOSI“

Studie	Operationalisierung
NOVA	Der patientenberichtete Endpunkt FOSI war ein sekundärer Endpunkt in der Studie. Der FOSI basiert auf einem Teil der Fragen des FACT-O-Fragebogens und besteht aus acht validierten Items zur Messung der symptomatischen Reaktion auf Behandlungen des Ovarialkarzinoms. Im FOSI bewerten die Patientinnen jedes Item auf einer Likert-Skala mit fünf Antwortmöglichkeiten (0 = gar nicht; 4 = sehr viel). Der durchschnittliche Score wird als Durchschnitt aus den Ergebnissen der 8 Items berechnet. Der Gesamtsymptomindex entspricht der Summe der 8 Items. Für 7 der 8 Items war die zur Berechnung des Gesamtscores verwendete Punktzahl die Differenz zwischen der Antwort des Patienten und der Zahl 4. Für ein Item („I am content with the quality of my life right now”) wurde zur Berechnung des Gesamtscores direkt die Antwort der Patientin verwendet. Der Gesamtscore wurde berechnet, indem die Summe aller bewerteten Items mit 8 multipliziert und das Ergebnis durch die Anzahl der beantworteten Fragen dividiert wurde. Wenn 5 oder mehr Fragen beantwortet wurden, konnte der FOSI bewertet werden. Andernfalls wurde der FOSI-Score als fehlend erfasst. Der FOSI-Gesamtscore kann Werte zwischen 0 (stark symptomatisch) und 32 (asymptomatisch) annehmen. Während des 1. Jahres der Studienteilnahme fand eine Erhebung dieses Endpunkts alle 8 Wochen statt, danach alle 12 Wochen solange die Patientin die Studienmedikation erhielt. Ferner wurde der Endpunkt ebenfalls beim Studienbesuch zum Abschluss der Studienbehandlung erhoben. Wenn eine Patientin die Studienbehandlung abbrach, erfolgte die Bewertung des Fragebogens zu diesem Zeitpunkt sowie zum Zeitpunkt der Post-Krankheitsprogressionsuntersuchung, die 8 Wochen (± 2 Wochen) später stattfand. In die Analyse des FOSI zum Zeitpunkt Post-Krankheitsprogression wurden nur Patientinnen einbezogen, die eine Progression erlitten hatten. Folgende Analysen wurden durchgeführt: - Baseline und Veränderung zu Baseline mittels Mixed Model of Repeated Measures (MMRM)-Analyse - Zeit bis zur Verbesserung - Zeit bis zur Verschlechterung Die Analysen wurden für Patientinnen der ITT-Population durchgeführt, die einen Wert zu Baseline hatten. Patientinnen, die keinen Wert zu Baseline aufwiesen, wurden nicht in die Analysen eingeschlossen.

FACT-O = Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian; FOSI = FACT Ovarian Symptom Index;
ITT = Intention-to-treat; MMRM = Mixed Model of Repeated Measures

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand mittels FOSI“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität basierend auf dem FOSI betrachtet. Bezüglich des FOSI wird eine adjustierte MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline für beide Behandlungsgruppen dargestellt.

Der Anteil der Patientinnen, die eine Bewertung des FOSI zu den einzelnen Visiten aufwiesen, ist in Tabelle 4-45 dargestellt. Die Auswertungen erfolgen mittels des PRO-Analysis-Sets. Patientinnen mit fehlenden Werten zu Baseline wurden nicht in die Analysen eingeschlossen. Gemäß SAP wurde der FOSI dann ausgewertet, wenn mindestens 5 der Fragen beantwortet wurden; andernfalls wurde der FOSI als fehlend gewertet.

Die Anzahl der Patientinnen mit vorhandener Auswertung des FOSI wurde hier für die Erfassung zu Baseline in Relation zum ITT-Analysis-Set gesetzt. Für alle Zyklen nach Baseline wurde die Anzahl der Patientinnen mit vorhandener Auswertung des FOSI in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patientinnen gesetzt.

Tabelle 4-45: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des FOSI (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

Zeitpunkt	Niraparib	Patientinnen, die mindestens 5 Fragen beantwortet haben*	Placebo	Patientinnen, die mindestens 5 Fragen beantwortet haben*
	Patientinnen in der Studie n (%)		Patientinnen in der Studie n (%)	
gBRCAmut-Kohorte	**N = 138**		**N = 65**	
Baseline	138 (100,0)	132 (95,7)	65 (100,0)	61 (93,8)
Zyklus 2 Tag 1	132 (95,7)	114 (86,4)	64 (98,5)	55 (85,9)
Zyklus 4 Tag 1	120 (87,0)	109 (90,8)	54 (83,1)	43 (79,6)
Zyklus 6 Tag 1	104 (75,4)	95 (91,3)	41 (63,1)	36 (87,8)
Zyklus 8 Tag 1	94 (68,1)	81 (86,2)	26 (40,0)	22 (84,6)
Zyklus 10 Tag 1	83 (60,1)	73 (88,0)	15 (23,1)	12 (80,0)

Zeitpunkt	Niraparib Patientinnen in der Studie n (%)	Patientinnen, die mindestens 5 Fragen beantwortet haben*	Placebo Patientinnen in der Studie n (%)	Patientinnen, die mindestens 5 Fragen beantwortet haben*
Zyklus 12 Tag 1	78 (56,5)	73 (93,6)	13 (20,0)	11 (84,6)
Zyklus 14 Tag 1	71 (51,4)	57 (80,8)	10 (15,4)	8 (80,0)
Post-Krankheitsprogression	68 (49,3)	48 (70,6)	46 (70,8)	35 (76,1)
non-gBRCAmut-Kohorte	**N = 234**		**N = 116**	
Baseline	234 (100,0)	224 (95,7)	116 (100,0)	112 (96,6)
Zyklus 2 Tag 1	212 (90,6)	181 (85,4)	113 (97,4)	97 (85,8)
Zyklus 4 Tag 1	181 (77,4)	150 (82,9)	95 (82,0)	77 (81,1)
Zyklus 6 Tag 1	144 (61,5)	124 (86,1)	56 (48,3)	50 (89,3)
Zyklus 8 Tag 1	117 (50,0)	107 (91,5)	40 (34,5)	35 (87,5)
Zyklus 10 Tag 1	96 (41,0)	85 (88,5)	31 (26,7)	28 (90,3)
Zyklus 12 Tag 1	85 (36,3)	74 (87,1)	26 (22,4)	25 (96,2)
Zyklus 14 Tag 1	69 (29,5)	63 (91,3)	21 (18,1)	18 (85,7)
Post-Krankheitsprogression	156 (66,7)	119 (76,3)	98 (84,5)	76 (77,6)

* Es wurden keine Patientinnen mit fehlenden Werten eingeschlossen.

FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Merkmal; PRO = Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Ereignis)

Anhand Tabelle 4-45 wird ersichtlich, dass für den FOSI zu allen Zeitpunkten in beiden Kohorten mindestens 70 % der Fragebögen als beantwortet gelten. Die Rücklaufquoten, auf das ITT-Analysis-Set bezogen, entsprechen bei Behandlungsende somit den Anforderungen des G-BA an eine Rücklaufquote von ≥ 70 %.

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

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels FOSI“ aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

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

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

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Zyklus 14 Tag 1	224	25,4 (3,92)	63	0,0 (0,44)	112	25,0 (4,07)	18	-1,7 (0,77)	1,7 [0,02; 3,42] 0,0475	
Post-Krankheitspro-gression	224	25,4 (3,92)	119	-2,7 (0,34)	112	25,0 (4,07)	76	-2,5 (0,43)	-0,2 [-1,24; 0,81] 0,6799	

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

[b]: Basierend auf Hedges´g

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

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

Im Folgenden werden die Einzelkomponenten des Fragebogens dargestellt.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für FOSI-Item „I have a lack of energy“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
gBRCAmut-Kohorte										
Zyklus 2 Tag 1	132	1,5 (1,14)	114	0,1 (0,10)	61	1,6 (1,18)	55	-0,1 (0,15)	0,2 [-0,19; 0,52] 0,369	
Zyklus 4 Tag 1	132	1,5 (1,14)	109	-0,1 (0,10)	61	1,6 (1,18)	43	-0,2 (0,16)	0,1 [-0,29; 0,46] 0,647	
Zyklus 6 Tag 1	132	1,5 (1,14)	95	-0,2 (0,11)	61	1,6 (1,18)	36	-0,4 (0,17)	0,1 [-0,28; 0,51] 0,560	
Zyklus 8 Tag 1	132	1,5 (1,14)	81	-0,2 (0,11)	61	1,6 (1,18)	21	-0,3 (0,20)	0,1 [-0,32; 0,60] 0,550	
Zyklus 10 Tag 1	132	1,5 (1,14)	73	-0,3 (0,12)	61	1,6 (1,18)	12	-0,5 (0,26)	0,2 [-0,37; 0,73] 0,520	
Zyklus 12 Tag 1	132	1,5 (1,14)	73	-0,4 (0,12)	61	1,6 (1,18)	11	-0,4 (0,27)	0,0 [-0,59; 0,56] 0,960	
Zyklus 14 Tag 1	132	1,5 (1,14)	57	-0,5 (0,12)	61	1,6 (1,18)	8	-0,4 (0,30)	-0,1 [-0,72; 0,54] 0,781	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Post-Krankheitspro-gression	132	1,5 (1,14)	48	0,1 (0,12)	61	1,6 (1,18)	35	-0,1 (0,15)	0,2 [-0,13; 0,62] 0,208	
non-gBRCAmut-Kohorte										
Zyklus 2 Tag 1	223	1,5 (1,12)	180	0,1 (0,08)	111	1,7 (1,18)	98	-0,2 (0,10)	**0,3 [0,05; 0,56] 0,018**	0,275
Zyklus 4 Tag 1	223	1,5 (1,12)	149	0,0 (0,08)	111	1,7 (1,18)	78	-0,1 (0,11)	0,1 [-0,15; 0,40] 0,362	
Zyklus 6 Tag 1	223	1,5 (1,12)	121	-0,2 (0,09)	111	1,7 (1,18)	50	-0,2 (0,13)	0,0 [-0,33; 0,29] 0,890	
Zyklus 8 Tag 1	223	1,5 (1,12)	107	-0,3 (0,09)	111	1,7 (1,18)	35	-0,2 (0,15)	-0,1 [-0,42; 0,27] 0,684	
Zyklus 10 Tag 1	223	1,5 (1,12)	85	-0,4 (0,10)	111	1,7 (1,18)	28	-0,5 (0,17)	0,1 [-0,29; 0,47] 0,640	
Zyklus 12 Tag 1	223	1,5 (1,12)	74	-0,4 (0,10)	111	1,7 (1,18)	25	-0,4 (0,17)	0,0 [-0,37; 0,43] 0,874	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Zyklus 14 Tag 1	223	1,5 (1,12)	63	-0,3 (0,11)	111	1,7 (1,18)	18	-0,5 (0,20)	0,2 [-0,25; 0,65] 0,385	
Post-Krankheitspro-gression	223	1,5 (1,12)	119	-2,7 (0,34)	111	1,7 (1,18)	76	-2,5 (0,43)	-0,2 [-1,24; 0,81] 0,6799	

[a]: Der FOSI wird dann ausgewertet, wenn mindestens 5 der Fragen beantwortet wurden; andernfalls wurde der FOSI als fehlend gewertet und das individuelle Item wird aus der Analyse ausgeschlossen.

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

[c]: Basierend auf Hedges´g

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für FOSI-Item „I have been vomiting“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
gBRCAmut-Kohorte										
Zyklus 2 Tag 1	132	0,1 (0,38)	114	0,2 (0,06)	61	0,1 (0,33)	55	0,0 (0,08)	0,2 [-0,01; 0,38] 0,065	
Zyklus 4 Tag 1	132	0,1 (0,38)	109	0,1 (0,06)	61	0,1 (0,33)	43	0,0 (0,09)	0,1 [-0,14; 0,28] 0,516	
Zyklus 6 Tag 1	132	0,1 (0,38)	95	0,0 (0,06)	61	0,1 (0,33)	36	0,0 (0,09)	0,0 [-0,18; 0,25] 0,744	
Zyklus 8 Tag 1	132	0,1 (0,38)	81	0,1 (0,06)	61	0,1 (0,33)	22	0,0 (0,11)	0,1 [-0,17; 0,33] 0,548	
Zyklus 10 Tag 1	132	0,1 (0,38)	73	0,0 (0,06)	61	0,1 (0,33)	12	-0,1 (0,14)	0,1 [-0,20; 0,41] 0,508	
Zyklus 12 Tag 1	132	0,1 (0,38)	73	0,0 (0,06)	61	0,1 (0,33)	11	0,0 (0,15)	0,0 [-0,32; 0,40] 0,824	
Zyklus 14 Tag 1	132	0,1 (0,38)	57	0,0 (0,07)	61	0,1 (0,33)	8	0,0 (0,17)	-0,1 [-0,72; 0,54] 0,781	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Post-Krankheitspro-gression	132	0,1 (0,38)	48	0,1 (0,07)	61	0,1 (0,33)	35	0,1 (0,09)	0,1 [-0,16; 0,28] 0,605	
non-gBRCAmut-Kohorte										
Zyklus 2 Tag 1	224	0,1 (0,28)	181	0,1 (0,04)	112	0,1 (0,46)	97	0,0 (0,06)	0,1 [-0,03; 0,24] 0,114	
Zyklus 4 Tag 1	224	0,1 (0,28)	150	0,1 (0,04)	112	0,1 (0,46)	77	0,0 (0,06)	0,0 [-0,12; 0,16] 0,766	
Zyklus 6 Tag 1	224	0,1 (0,28)	123	0,1 (0,05)	112	0,1 (0,46)	50	0,0 (0,07)	0,0 [-0,13; 0,19] 0,702	
Zyklus 8 Tag 1	224	0,1 (0,28)	106	0,0 (0,05)	112	0,1 (0,46)	35	0,0 (0,08)	0,1 [-0,11; 0,25] 0,432	
Zyklus 10 Tag 1	224	0,1 (0,28)	84	0,0 (0,05)	112	0,1 (0,46)	28	0,0 (0,09)	0,0 [-0,16; 0,24] 0,7083	
Zyklus 12 Tag 1	224	0,1 (0,28)	73	0,0 (0,05)	112	0,1 (0,46)	25	0,0 (0,09)	0,1 [-0,14; 0,27] 0,549	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	**BL (SD)**	**n**	**LSM[a] (SE)**	**n**	**BL (SD)**	**n**	**LSM[a] (SE)**	**LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD[b]**
Zyklus 14 Tag 1	224	0,1 (0,28)	63	0,0 (0,06)	112	0,1 (0,46)	18	0,1 (0,10)	0,0 [-0,28; 0,19] 0,723	
Post-Krankheitspro-gression	224	0,1 (0,28)	118	0,2 (0,04)	112	0,1 (0,46)	76	0,0 (0,06)	**0,2 [0,03; 0,32] 0,018**	0,272

[a]: Der FOSI wird dann ausgewertet, wenn mindestens 5 der Fragen beantwortet wurden; andernfalls wurde der FOSI als fehlend gewertet und das individuelle Item wird aus der Analyse ausgeschlossen.

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

[c]: Basierend auf Hedges´g

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für FOSI-Item „I have pain“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
gBRCAmut-Kohorte										
Zyklus 2 Tag 1	132	0,6 (0,85)	114	0,1 (0,09)	61	0,8 (1,04)	55	0,1 (0,13)	0,0 [-0,30; 0,31] 0,959	
Zyklus 4 Tag 1	132	0,6 (0,85)	109	0,1 (0,09)	61	0,8 (1,04)	43	0,2 (0,14)	-0,1 [-0,42; 0,23] 0,558	
Zyklus 6 Tag 1	132	0,6 (0,85)	95	0,1 (0,09)	61	0,8 (1,04)	36	0,0 (0,15)	0,1 [-0,28; 0,41] 0,703	
Zyklus 8 Tag 1	132	0,6 (0,85)	81	0,0 (0,10)	61	0,8 (1,04)	21	0,3 (0,18)	-0,3 [-0,68; 0,11] 0,158	
Zyklus 10 Tag 1	132	0,6 (0,85)	73	0,1 (0,10)	61	0,8 (1,04)	12	0,1 (0,22)	0,0 [-0,48; 0,48] 0,998	
Zyklus 12 Tag 1	132	0,6 (0,85)	72	0,1 (0,10)	61	0,8 (1,04)	11	0,0 (0,23)	0,1 [-0,39; 0,61] 0,665	
Zyklus 14 Tag 1	132	0,6 (0,85)	57	0,2 (0,11)	61	0,8 (1,04)	8	-0,2 (0,26)	0,4 [-0,16; 0,96] 0,161	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Post-Krankheitspro-gression	132	0,6 (0,85)	48	0,3 (0,11)	61	0,8 (1,04)	35	0,1 (0,14)	0,2 [-0,18; 0,51] 0,346	
non-gBRCAmut-Kohorte										
Zyklus 2 Tag 1	223	0,7 (0,98)	179	0,0 (0,07)	111	0,8 (1,05)	95	0,3 (0,10)	-0,2 [-0,47; -0,01] 0,041	
Zyklus 4 Tag 1	223	0,7 (0,98)	148	0,0 (0,07)	111	0,8 (1,05)	76	0,2 (0,10)	-0,2 [-0,45; 0,05] 0,111	
Zyklus 6 Tag 1	223	0,7 (0,98)	123	0,0 (0,08)	111	0,8 (1,05)	50	0,2 (0,12)	-0,3 [-0,53; 0,02] 0,070	
Zyklus 8 Tag 1	223	0,7 (0,98)	107	-0,1 (0,08)	111	0,8 (1,05)	35	0,2 (0,14)	-0,2 [-0,54; 0,08] 0,154	
Zyklus 10 Tag 1	223	0,7 (0,98)	83	0,0 (0,09)	111	0,8 (1,05)	28	0,3 (0,15)	-0,2 [-0,59; 0,09] 0,156	
Zyklus 12 Tag 1	223	0,7 (0,98)	74	0,1 (0,09)	111	0,8 (1,05)	25	0,2 (0,16)	-0,2 [-0,52; 0,20] 0,378	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Zyklus 14 Tag 1	223	0,7 (0,98)	63	0,1 (0,10)	111	0,8 (1,05)	18	0,2 (0,18)	-0,1 [-0,51; 0,28] 0,576	
Post-Krankheitspro-gression	223	0,7 (0,98)	116	0,3 (0,07)	111	0,8 (1,05)	76	0,3 (0,09)	0,1 [-0,17; 0,30] 0,606	

[a]: Der FOSI wird dann ausgewertet, wenn mindestens 5 der Fragen beantwortet wurden; andernfalls wurde der FOSI als fehlend gewertet und das individuelle Item wird aus der Analyse ausgeschlossen.

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

[c]: Basierend auf Hedges´g

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für FOSI-Item „I have nausea“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib				**Placebo**				**Behandlungseffekt**	
	n	**BL (SD)**	**n**	**LSM[a] (SE)**	**n**	**BL (SD)**	**n**	**LSM[a] (SE)**	**LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD[b]**
gBRCAmut-Kohorte										
Zyklus 2 Tag 1	132	0,3 (0,72)	114	0,6 (0,09)	61	0,4 (0,73)	55	0,0 (0,12)	**0,6 [0,31; 0,91] < 0,001[d]**	0,645
Zyklus 4 Tag 1	132	0,3 (0,72)	108	0,3 (0,09)	61	0,4 (0,73)	43	0,0 (0,13)	0,3 [0,00; 0,62] 0,052	
Zyklus 6 Tag 1	132	0,3 (0,72)	95	0,1 (0,17)	61	0,4 (0,73)	36	0,1 (0,14)	0,1 [-0,27; 0,39] 0,718	
Zyklus 8 Tag 1	132	0,3 (0,72)	80	0,2 (0,09)	61	0,4 (0,73)	22	0,1 (0,16)	0,1 [-0,30; 0,44] 0,708	
Zyklus 10 Tag 1	132	0,3 (0,72)	73	0,2 (0,10)	61	0,4 (0,73)	12	0,0 (0,21)	0,2 [-0,25; 0,63] 0,400	
Zyklus 12 Tag 1	132	0,3 (0,72)	73	0,1 (0,10)	61	0,4 (0,73)	11	-0,1 (0,22)	0,3 [-0,21; 0,72] 0,280	
Zyklus 14 Tag 1	132	0,3 (0,72)	57	0,1 (0,10)	61	0,4 (0,73)	8	0,0 (0,24)	0,1 [-0,41; 0,60] 0,714	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Post-Krankheitspro-gression	132	0,3 (0,72)	48	0,2 (0,09)	61	0,4 (0,73)	35	0,4 (0,11)	-0,2 [-0,54; 0,04] 0,094	
non-gBRCAmut-Kohorte										
Zyklus 2 Tag 1	224	0,4 (0,79)	181	0,4 (0,06)	112	0,3 (0,64)	95	0,0 (0,09)	**0,4 [0,17; 0,59] < 0,001[d]**	0,421
Zyklus 4 Tag 1	224	0,4 (0,79)	150	0,2 (0,07)	112	0,3 (0,64)	77	0,1 (0,09)	0,1 [-0,09; 0,36] 0,235	
Zyklus 6 Tag 1	224	0,4 (0,79)	124	0,1 (0,07)	112	0,3 (0,64)	50	0,1 (0,11)	0,1 [-0,17; 0,34] 0,526	
Zyklus 8 Tag 1	224	0,4 (0,79)	105	0,1 (0,08)	112	0,3 (0,64)	34	0,0 (0,13)	0,1 [-0,21; 0,37] 0,589	
Zyklus 10 Tag 1	224	0,4 (0,79)	85	0,0 (0,08)	112	0,3 (0,64)	28	0,1 (0,14)	-0,1 [-0,39; 0,24] 0,638	
Zyklus 12 Tag 1	224	0,4 (0,79)	74	0,0 (0,09)	112	0,3 (0,64)	25	0,0 (0,14)	0,0 [-0,35; 0,31] 0,908	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Zyklus 14 Tag 1	224	0,4 (0,79)	63	0,0 (0,09)	112	0,3 (0,64)	18	0,2 (0,16)	-0,2 [-0,60; 0,13] 0,203	
Post-Krankheitspro-gression	224	0,4 (0,79)	118	0,3 (0,07)	112	0,3 (0,64)	76	0,2 (0,08)	0,0 [-0,20; 0,22] 0,939	

[a]: Der FOSI wird dann ausgewertet, wenn mindestens 5 der Fragen beantwortet wurden; andernfalls wurde der FOSI als fehlend gewertet und das individuelle Item wird aus der Analyse ausgeschlossen.

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

[c]: Basierend auf Hedges´g

[d]: Da der statistische Output nur drei Nachkommastallen erfasst, werden alle p-Werte, die dort als 0,000 angegeben sind, in den Tabellen im Nutzendossier als < 0,001 dargestellt.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für FOSI-Item „I have swelling in my stomach area“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
gBRCAmut-Kohorte										
Zyklus 2 Tag 1	131	0,5 (0,92)	112	0,0 (0,07)	61	0,2 (0,62)	55	0,1 (0,11)	-0,1 [-0,38; 0,14] 0,353	
Zyklus 4 Tag 1	131	0,5 (0,92)	108	0,0 (0,08)	61	0,2 (0,62)	43	0,2 (0,12)	-0,2 [-0,48; 0,06] 0,134	
Zyklus 6 Tag 1	131	0,5 (0,92)	93	-0,1 (0,08)	61	0,2 (0,62)	36	0,1 (0,12)	-0,1 [-0,44; 0,14] 0,313	
Zyklus 8 Tag 1	131	0,5 (0,92)	80	0,0 (0,08)	61	0,2 (0,62)	22	0,2 (0,15)	-0,3 [-0,59; 0,08] 0,131	
Zyklus 10 Tag 1	131	0,5 (0,92)	72	-0,1 (0,09)	61	0,2 (0,62)	11	0,3 (0,20)	-0,4 [-0,83; 0,02] 0,063	
Zyklus 12 Tag 1	131	0,5 (0,92)	72	-0,1 (0,09)	61	0,2 (0,62)	11	0,0 (0,20)	-0,1 [-0,50; 0,35] 0,741	
Zyklus 14 Tag 1	131	0,5 (0,92)	55	-0,1 (0,10)	61	0,2 (0,62)	8	0,2 (0,23)	-0,3 [-0,79; 0,18] 0,213	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Post-Krankheitspro-gression	131	0,5 (0,92)	48	0,2 (0,10)	61	0,2 (0,62)	35	0,1 (0,12)	0,1 [-0,24; 0,38] 0,664	
non-gBRCAmut-Kohorte										
Zyklus 2 Tag 1	224	0,4 (0,80)	179	0,1 (0,07)	112	0,4 (0,79)	94	0,1 (0,09)	0,1 [-0,16; 0,28] 0,600	
Zyklus 4 Tag 1	224	0,4 (0,80)	148	0,1 (0,07)	112	0,4 (0,79)	77	0,1 (0,10)	0,0 [-0,25; 0,21] 0,854	
Zyklus 6 Tag 1	224	0,4 (0,80)	124	0,2 (0,07)	112	0,4 (0,79)	49	0,3 (0,11)	-0,1 [-0,38; 0,15] 0,384	
Zyklus 8 Tag 1	224	0,4 (0,80)	106	0,1 (0,08)	112	0,4 (0,79)	35	0,1 (0,13)	-0,1 [-0,35; 0,24] 0,731	
Zyklus 10 Tag 1	224	0,4 (0,80)	84	0,1 (0,08)	112	0,4 (0,79)	28	0,3 (0,14)	-0,2 [-0,57; 0,08] 0,139	
Zyklus 12 Tag 1	224	0,4 (0,80)	73	0,2 (0,09)	112	0,4 (0,79)	25	0,1 (0,15)	0,1 [-0,29; 0,39] 0,761	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Zyklus 14 Tag 1	224	0,4 (0,80)	63	0,0 (0,09)	112	0,4 (0,79)	18	0,3 (0,17)	-0,2 [-0,61; 0,15] 0,234	
Post-Krankheitspro-gression	224	0,4 (0,80)	119	0,5 (0,07)	112	0,4 (0,79)	76	0,4 (0,09)	0,1 [-0,15; 0,31] 0,489	

[a]: Der FOSI wird dann ausgewertet, wenn mindestens 5 der Fragen beantwortet wurden; andernfalls wurde der FOSI als fehlend gewertet und das individuelle Item wird aus der Analyse ausgeschlossen.

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

[c]: Basierend auf Hedges´g

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für FOSI-Item „I have cramps in my stomach area“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
gBRCAmut-Kohorte										
Zyklus 2 Tag 1	132	0,3 (0,68)	114	0,1 (0,07)	61	0,1 (0,44)	55	0,2 (0,10)	-0,1 [-0,34; 0,14] 0,423	
Zyklus 4 Tag 1	132	0,3 (0,68)	109	0,1 (0,07)	61	0,1 (0,44)	43	0,1 (0,11)	-0,1 [-0,32; 0,18] 0,590	
Zyklus 6 Tag 1	132	0,3 (0,68)	95	0,1 (0,07)	61	0,1 (0,44)	36	0,0 (0,12)	0,0 [-0,25; 0,29] 0,881	
Zyklus 8 Tag 1	132	0,3 (0,68)	81	0,1 (0,08)	61	0,1 (0,44)	22	0,1 (0,14)	0,0 [-0,36; 0,26] 0,767	
Zyklus 10 Tag 1	132	0,3 (0,68)	73	0,1 (0,08)	61	0,1 (0,44)	12	0,2 (0,18)	-0,2 [-0,53; 0,23] 0,439	
Zyklus 12 Tag 1	132	0,3 (0,68)	73	0,0 (0,08)	61	0,1 (0,44)	11	0,1 (0,18)	-0,1 [-0,52; 0,27] 0,534	
Zyklus 14 Tag 1	132	0,3 (0,68)	57	0,2 (0,09)	61	0,1 (0,44)	8	0,2 (0,21)	0,0 [-0,46; 0,43] 0,951	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Post-Krankheitspro-gression	132	0,3 (0,68)	48	-0,1 (0,09)	61	0,1 (0,44)	35	0,2 (0,11)	-0,2 [-0,51; 0,05] 0,112	
non-gBRCAmut-Kohorte										
Zyklus 2 Tag 1	224	0,3 (0,61)	181	0,2 (0,06)	112	0,3 (0,58)	97	0,1 (0,08)	0,2 [0,00; 0,37] 0,051	
Zyklus 4 Tag 1	224	0,3 (0,61)	150	0,3 (0,06)	112	0,3 (0,58)	77	0,1 (0,08)	0,2 [-0,04; 0,35] 0,126	
Zyklus 6 Tag 1	224	0,3 (0,61)	124	0,2 (0,06)	112	0,3 (0,58)	50	0,2 (0,10)	0,0 [-0,26; 0,19] 0,746	
Zyklus 8 Tag 1	224	0,3 (0,61)	107	0,2 (0,07)	112	0,3 (0,58)	35	0,1 (0,11)	0,1 [-0,19; 0,32] 0,615	
Zyklus 10 Tag 1	224	0,3 (0,61)	85	0,2 (0,07)	112	0,3 (0,58)	28	0,3 (0,12)	-0,1 [-0,38; 0,17] 0,444	
Zyklus 12 Tag 1	224	0,3 (0,61)	74	0,3 (0,08)	112	0,3 (0,58)	25	0,1 (0,13)	0,2 [-0,06; 0,52] 0,116	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Zyklus 14 Tag 1	224	0,3 (0,61)	63	0,1 (0,08)	112	0,3 (0,58)	18	0,2 (0,15)	-0,1 [-0,43; 0,22] 0,520	
Post-Krankheitspro-gression	224	0,3 (0,61)	119	0,4 (0,06)	112	0,3 (0,58)	76	0,2 (0,08)	0,2 [0,02; 0,42] 0,030	

[a]: Der FOSI wird dann ausgewertet, wenn mindestens 5 der Fragen beantwortet wurden; andernfalls wurde der FOSI als fehlend gewertet und das individuelle Item wird aus der Analyse ausgeschlossen.

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

[c]: Basierend auf Hedges´g

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für FOSI-Item „I am content with the quality of my life“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
gBRCAmut-Kohorte										
Zyklus 2 Tag 1	132	2,2 (1,20)	114	0,1 (0,14)	61	2,4 (1,25)	55	-0,1 (0,20)	0,1 [-0,33; 0,62] 0,555	
Zyklus 4 Tag 1	132	2,2 (1,20)	109	0,1 (0,14)	61	2,4 (1,25)	43	0,3 (0,22)	-0,2 [-0,71; 0,30] 0,417	
Zyklus 6 Tag 1	132	2,2 (1,20)	95	0,4 (0,15)	61	2,4 (1,25)	36	-0,1 (0,23)	0,5 [-0,07; 0,99] 0,089	
Zyklus 8 Tag 1	132	2,2 (1,20)	81	0,4 (0,15)	61	2,4 (1,25)	22	0,3 (0,27)	0,1 [-0,51; 0,71] 0,749	
Zyklus 10 Tag 1	132	2,2 (1,20)	73	0,0 (0,16)	61	2,4 (1,25)	11	-0,2 (0,36)	0,3 [-0,51; 1,04] 0,501	
Zyklus 12 Tag 1	132	2,2 (1,20)	72	0,1 (0,16)	61	2,4 (1,25)	11	-0,4 (0,36)	0,5 [-0,27; 1,28] 0,201	
Zyklus 14 Tag 1	132	2,2 (1,20)	57	0,2 (0,17)	61	2,4 (1,25)	8	-0,9 (0,42)	**1,1 [0,25; 2,02] 0,012**	0,797

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Post-Krankheitspro-gression	132	2,2 (1,20)	48	-0,1 (0,18)	61	2,4 (1,25)	35	0,0 (0,22)	-0,1 [-0,67; 0,46] 0,712	
non-gBRCAmut-Kohorte										
Zyklus 2 Tag 1	223	2,4 (1,12)	180	-0,1 (0,11)	112	2,3 (1,26)	98	-0,1 (0,15)	0,0 [-0,38; 0,34] 0,907	
Zyklus 4 Tag 1	223	2,4 (1,12)	148	0,0 (0,11)	112	2,3 (1,26)	78	0,0 (0,16)	0,0 [-0,41; 0,36] 0,893	
Zyklus 6 Tag 1	223	2,4 (1,12)	124	0,1 (0,12)	112	2,3 (1,26)	50	-0,2 (0,18)	0,3 [-0,17; 0,70] 0,231	
Zyklus 8 Tag 1	223	2,4 (1,12)	106	-0,1 (0,13)	112	2,3 (1,26)	35	0,0 (0,21)	-0,1 [-0,57; 0,40] 0,735	
Zyklus 10 Tag 1	223	2,4 (1,12)	84	0,0 (0,14)	112	2,3 (1,26)	28	0,1 (0,23)	-0,1 [-0,66; 0,40] 0,634	
Zyklus 12 Tag 1	223	2,4 (1,12)	73	0,2 (0,15)	112	2,3 (1,26)	25	0,1 (0,24)	0,0 [-0,52; 0,59] 0,894	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Zyklus 14 Tag 1	223	2,4 (1,12)	62	0,2 (0,16)	112	2,3 (1,26)	18	-0,2 (0,28)	0,3 [-0,29; 0,95] 0,290	
Post-Krankheitspro-gression	223	2,4 (1,12)	118	-0,4 (0,11)	112	2,3 (1,26)	77	-0,3 (0,15)	-0,2 [-0,53; 0,21] 0,391	

[a]: Der FOSI wird dann ausgewertet, wenn mindestens 5 der Fragen beantwortet wurden; andernfalls wurde der FOSI als fehlend gewertet und das individuelle Item wird aus der Analyse ausgeschlossen.

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

[c]: Basierend auf Hedges´g

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

Es treten lediglich für wenige einzelne Prüfzeitpunkte und einzelne Items signifikante Veränderungen auf Ebene der Unterschiede der Least Square Means auf, jedoch sind die absoluten Unterschiede der Bewertung der einzelnen Items numerisch eher gering ausgeprägt und die Effektrichtung ist nicht konsistent über die Zyklen, sondern schwankt fortlaufend. Daher ist keine eindeutige Interpretation der Ergebnisse im Sinne einer eindeutigen Effektrichtung möglich.

Bei dem letzten Item des Fragebogens handelt es sich nicht um ein wahrgenommenes körperliches Symptom, sondern um ein psychisches Befinden. Der Vollständigkeit halber wird auch dieses Item dargestellt.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für FOSI-Item „I worry that my condition will get worse“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
gBRCAmut-Kohorte										
Zyklus 2 Tag 1	131	1,8 (1,32)	113	-0,1 (0,10)	61	1,6 (1,33)	55	0,0 (0,15)	-0,1 [-0,44; 0,28] 0,653	
Zyklus 4 Tag 1	131	1,8 (1,32)	108	-0,2 (0,10)	61	1,6 (1,33)	43	0,1 (0,16)	-0,3 [-0,65; 0,10] 0,155	
Zyklus 6 Tag 1	131	1,8 (1,32)	94	-0,2 (0,11)	61	1,6 (1,33)	35	0,4 (0,17)	**-0,6 [-1,01; -0,21] 0,003**	-0,443
Zyklus 8 Tag 1	131	1,8 (1,32)	80	-0,2 (0,12)	61	1,6 (1,33)	21	0,1 (0,21)	-0,4 [-0,82; 0,11] 0,133	
Zyklus 10 Tag 1	131	1,8 (1,32)	72	-0,2 (0,12)	61	1,6 (1,33)	12	0,0 (0,26)	-0,2 [-0,79; 0,34] 0,444	
Zyklus 12 Tag 1	131	1,8 (1,32)	72	-0,2 (0,12)	61	1,6 (1,33)	11	0,1 (0,27)	-0,3 [-0,90; 0,28] 0,300	
Zyklus 14 Tag 1	131	1,8 (1,32)	56	-0,2 (0,13)	61	1,6 (1,33)	8	0,0 (0,31)	-0,1 [-0,80; 0,52] 0,672	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Post-Krankheitspro-gression	131	1,8 (1,32)	47	0,2 (0,13)	61	1,6 (1,33)	35	0,5 (0,16)	-0,3 [-0,71; 0,08] 0,122	
non-gBRCAmut-Kohorte										
Zyklus 2 Tag 1	224	1,7 (1,17)	181	-0,1 (0,08)	112	1,8 (1,35)	98	0,0 (0,12)	-0,1 [-0,34; 0,23] 0,714	
Zyklus 4 Tag 1	224	1,7 (1,17)	150	0,0 (0,09)	112	1,8 (1,35)	77	0,3 (0,13)	-0,3 [-0,62; -0,02] 0,038	
Zyklus 6 Tag 1	224	1,7 (1,17)	125	-0,1 (0,10)	112	1,8 (1,35)	50	0,3 (0,15)	-0,3 [-0,66; 0,03] 0,069	
Zyklus 8 Tag 1	224	1,7 (1,17)	106	-0,1 (0,10)	112	1,8 (1,35)	35	-0,1 (0,17)	-0,1 [-0,44; 0,33] 0,788	
Zyklus 10 Tag 1	224	1,7 (1,17)	85	-0,1 (0,11)	112	1,8 (1,35)	28	0,1 (0,18)	-0,3 [-0,67; 0,17] 0,244	
Zyklus 12 Tag 1	224	1,7 (1,17)	74	-0,1 (0,12)	112	1,8 (1,35)	25	0,1 (0,19)	-0,2 [-0,64; 0,24] 0,373	

	Niraparib				**Placebo**				**Behandlungseffekt**	
	n	**BL (SD)**	**n**	**LSM[a] (SE)**	**n**	**BL (SD)**	**n**	**LSM[a] (SE)**	**LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD[b]**
Zyklus 14 Tag 1	224	1,7 (1,17)	63	-0,2 (0,12)	112	1,8 (1,35)	18	0,4 (0,22)	**-0,7 [-1,16; -0,18] 0,008**	-0,558
Post-Krankheitspro-gression	224	1,7 (1,17)	119	0,4 (0,09)	112	1,8 (1,35)	77	0,5 (0,12)	-0,1 [-0,38; 0,19] 0,511	

[a]: Der FOSI wird dann ausgewertet, wenn mindestens 5 der Fragen beantwortet wurden; andernfalls wurde der FOSI als fehlend gewertet und das individuelle Item wird aus der Analyse ausgeschlossen.

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

[c]: Basierend auf Hedges´g

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

Eine MID zwischen 2 – 3 Punkten wurde im Laufe der Validierung des Fragebogens ermittelt [27]. Für die Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung des Gesundheitszustands mittels FOSI wurde analog zu den anderen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation die strengere Definition von 3 Punkten verwendet.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib	**Placebo**
gBRCAmut-Kohorte	**N = 138**	**N = 65**
Anzahl Ereignisse n (%)	61 (44,2)	18 (27,7)
Stratifizierte Analyse		
HR[a]	1,29	
[95 %-KI]	[0,756; 2,192]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[b]	0,3295	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verbesserung (Monate)[c, d]	12,9	NE
[95 %-KI]	[8,3; 24,1]	[NE; NE]
non-gBRCAmut-Kohorte	**N = 234**	**N = 116**
Anzahl Ereignisse n (%)	72 (30,8)	35 (30,2)
Stratifizierte Analyse		
HR[a]	0,98	
[95 %-KI]	[0,654; 1,482]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[b]	0,8542	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verbesserung (Monate)[c, d]	NE	29,5
[95 %-KI]	[12,3; NE]	[11,0; 29,5]

[a]: Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell

[b]: Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[c]: Die Zeit bis zur Verbesserung wird für Patientinnen ohne eine Verbesserung des FOSI nach Baseline zum Datum der letzten Messung des FOSI oder zum Zeitpunkt von Tod/Studienabbruch zensiert. Patientinnen ohne Erhebung zu Baseline und/oder nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. „Verbesserung“ ist definiert als Anstieg des Scores um ≥ 3 Punkte von Baseline.

[d]: Quartilenschätzer der Produktlimit (Kaplan-Meier)-Methode. Konfidenzintervalle nach Brookmeyer und Crowley mit log-log Transformation.

FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); PRO = Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Ereignis); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

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

Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands ist. Demzufolge ist dies als positives Ergebnis zu werten. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

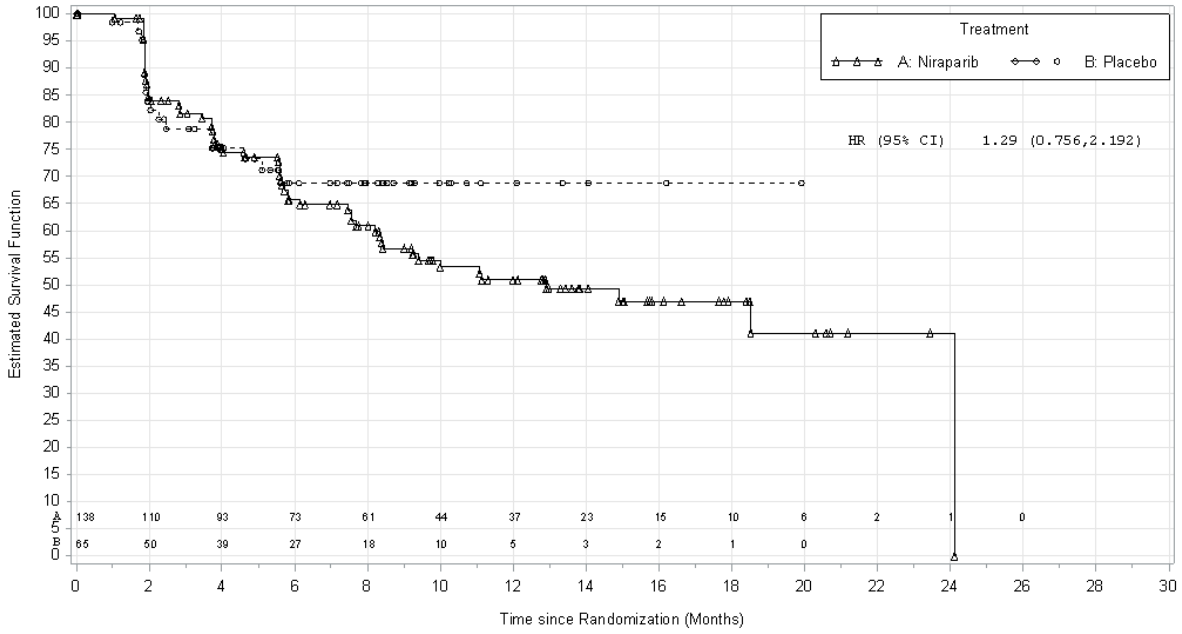


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ in der gBRCAmut-Kohorte

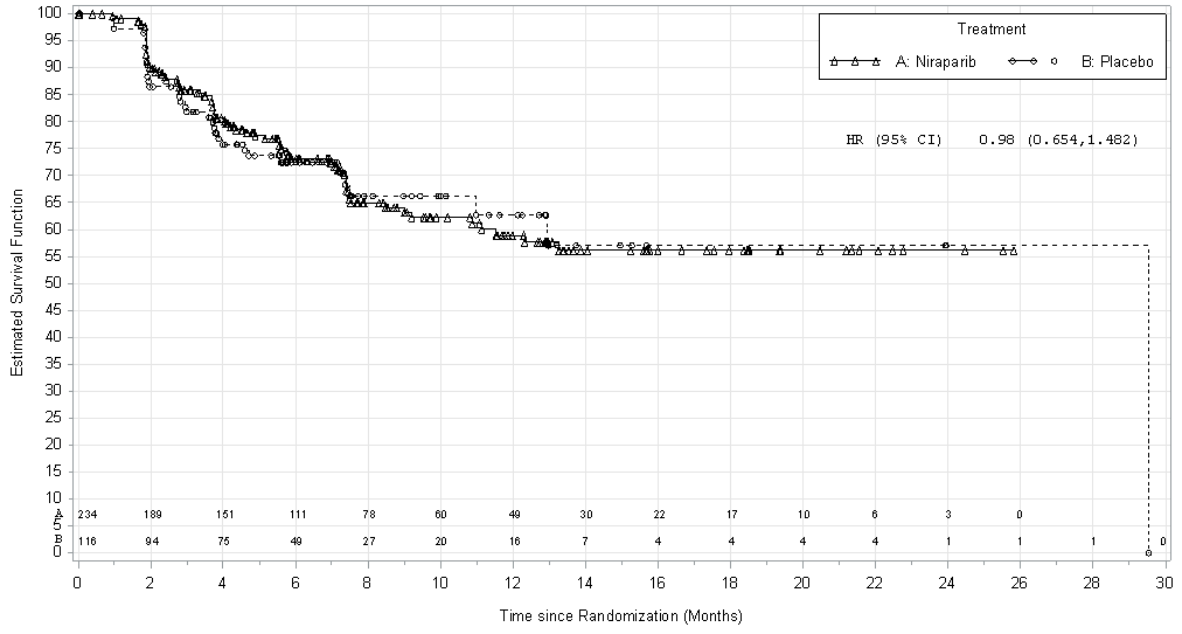


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ in der non-gBRCAmut-Kohorte

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib	**Placebo**
gBRCAmut-Kohorte	**N = 138**	**N = 65**
Anzahl Ereignisse n (%)	69 (50,0)	36 (55,4)
Stratifizierte Analyse		
HR[a]	0,79	
[95 %-KI]	[0,528; 1,193]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[b]	0,2533	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verschlechterung (Monate)[c, d]	9,2	6,1
[95 %-KI]	[5,4; NE]	[4,6; 10,3]
non-gBRCAmut-Kohorte	**N = 234**	**N = 116**
Anzahl Ereignisse n (%)	135 (57,7)	61 (52,6)
Stratifizierte Analyse		
HR[a]	1,16	
[95 %-KI]	[0,855; 1,574]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[b]	0,2026	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verschlechterung (Monate)[c, d]	5,6	7,4
[95 %-KI]	[3,8; 7,0]	[5,6; 10,2]

[a]: Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell

[b]: Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[c]: Die Zeit bis zur Verschlechterung wird für Patientinnen ohne eine Verschlechterung des FOSI nach Baseline zum Datum der letzten Messung des FOSI oder zum Zeitpunkt von Tod/Studienabbruch zensiert. Patientinnen ohne Erhebung zu Baseline und/oder nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. „Verschlechterung“ ist definiert als Abnahme des Scores um ≥ 3 Punkte von Baseline.

[d]: Quartilenschätzer der Produktlimit (Kaplan-Meier)-Methode. Konfidenzintervalle nach Brookmeyer und Crowley mit log-log Transformation.

FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); PRO = Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Ereignis); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

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

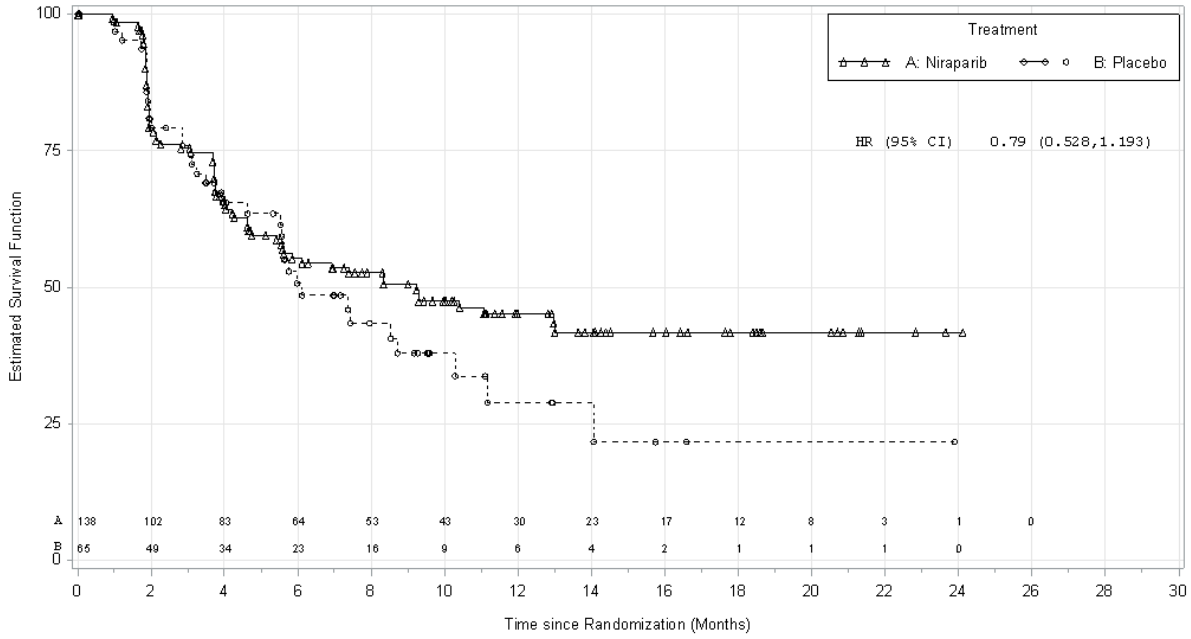


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ in der gBRCAmut-Kohorte

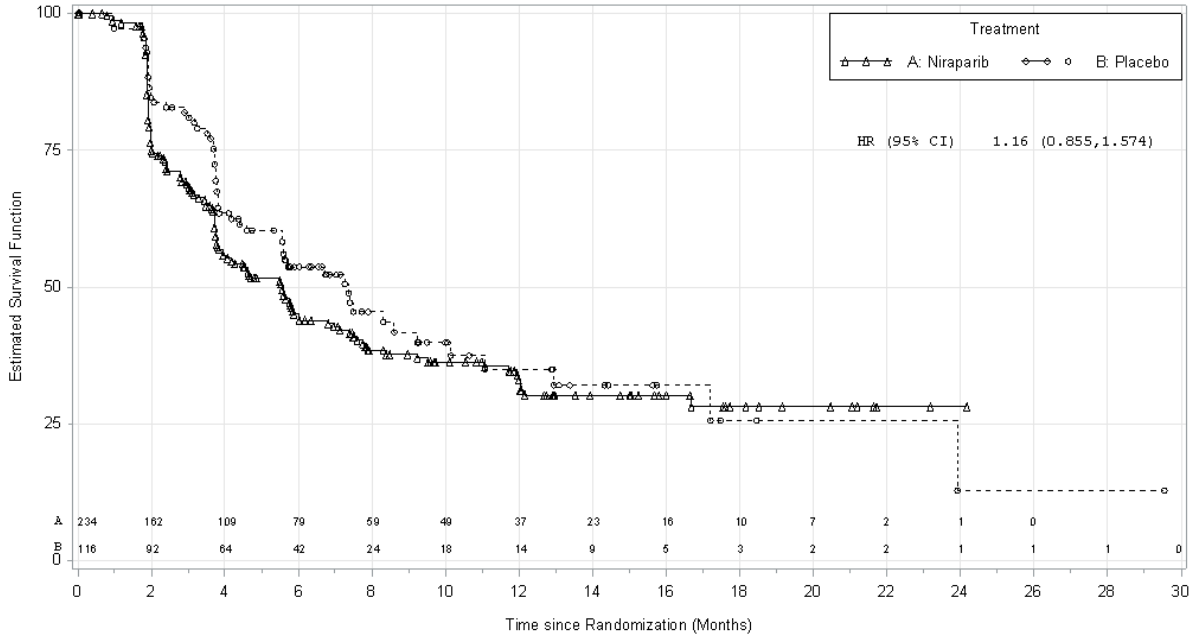


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ in der non-gBRCAmut-Kohorte

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

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

4.3.1.3.8 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
NOVA	Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei einer Patientin, welche 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 UEs 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. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß MedDRA Version 18.0 kodiert. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden nach Häufigkeit und nach NCI-CTCAE-Grad, Version 4.02, dargestellt. Die UEs wurden während der Behandlung, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) wurden während der Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.

eCRF = elektronische Case Report Form; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Es ist anzumerken, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die unerwünschten Ereignisse aufgrund der doch größtenteils sehr unspezifischen klinischen Symptomatik des Ovarialkarzinoms auch Symptome des Ovarialkarzinoms umfassen. Eine eindeutige Zuordnung, ob es sich um ein Symptom oder ein unerwünschtes Ereignis handelt ist daher aufgrund der bereits erwähnten unspezifischen klinischen Symptomatik nicht in allen Fällen möglich. Daher werden alle auftretenden unerwünschten Ereignisse unabhängig von ihrer Kausalität auch als solche erfasst.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][2] p-Wert[3]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
gBRCAmut-Kohorte	**N = 136**	**N = 65**				
UEs	136 (100,0)	61 (93,8)	**2,1 [1,5; 3,0] < 0,0001**	NE [NE; NE] NE	**1,1 [1,0; 1,1] 0,0455**	**6,2 [0,3; 12,0] 0,0390**
UEs CTCAE-Grad 3 und 4[1]	108 (79,4)	14 (21,5)	**6,7 [3,8; 11,7] < 0,0001**	**14,1 [6,8; 28,9] < 0,0001**	**3,7 [2,3; 5,9] < 0,0001**	**57,9 [45,8; 70,0] < 0,0001**
non-gBRCAmut-Kohorte	**N = 231**	**N = 114**				
UEs	231 (100,0)	110 (96,5)	**2,0 [1,5; 2,5] < 0,0001**	NE [NE; NE] NE	**1,0 [1,0; 1,1] 0,0455**	**3,5 [0,1; 6,9] 0,0417**
UEs CTCAE-Grad 3 und 4[1]	164 (71,0)	27 (23,7)	**5,0 [3,3; 7,5] < 0,0001**	**7,9 [4,7; 13,2] < 0,0001**	**3,0 [2,1; 4,2] < 0,0001**	**47,3 [37,6; 57,1] < 0,0001**

[1] Es traten keine UEs vom CTCAE-Grad 5 in der Studie auf.

[2] Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[3] Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

ARR = Absolute Risk Reduction (absolute Risikoreduktion); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patientinnen im Safety-Analysis-Set; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); OR = Odds Ratio; RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RR = Relative Risk (relatives Risiko); UE = unerwünschtes Ereignis

Basierend auf dem relativen Risiko wurde in beiden Kohorten sowohl für die Gesamtrate aller UEs als auch für die Gesamtrate aller UEs vom CTCAE-Grad 3 und 4 ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Niraparib festgestellt. Es traten keine UEs vom Grad 5 auf. In der Studie NOVA zeigte sich, dass die unerwünschten Ereignisse vorübergehender Natur waren und ihre Inzidenz nach Dosisreduktion deutlich abnahm.

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

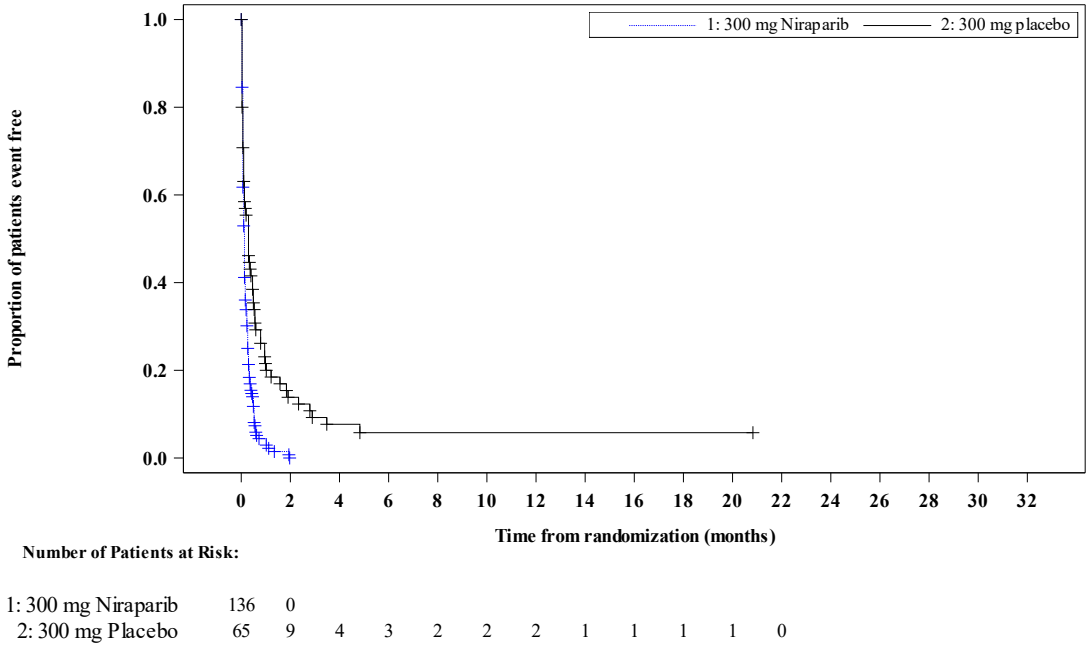


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate UEs“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

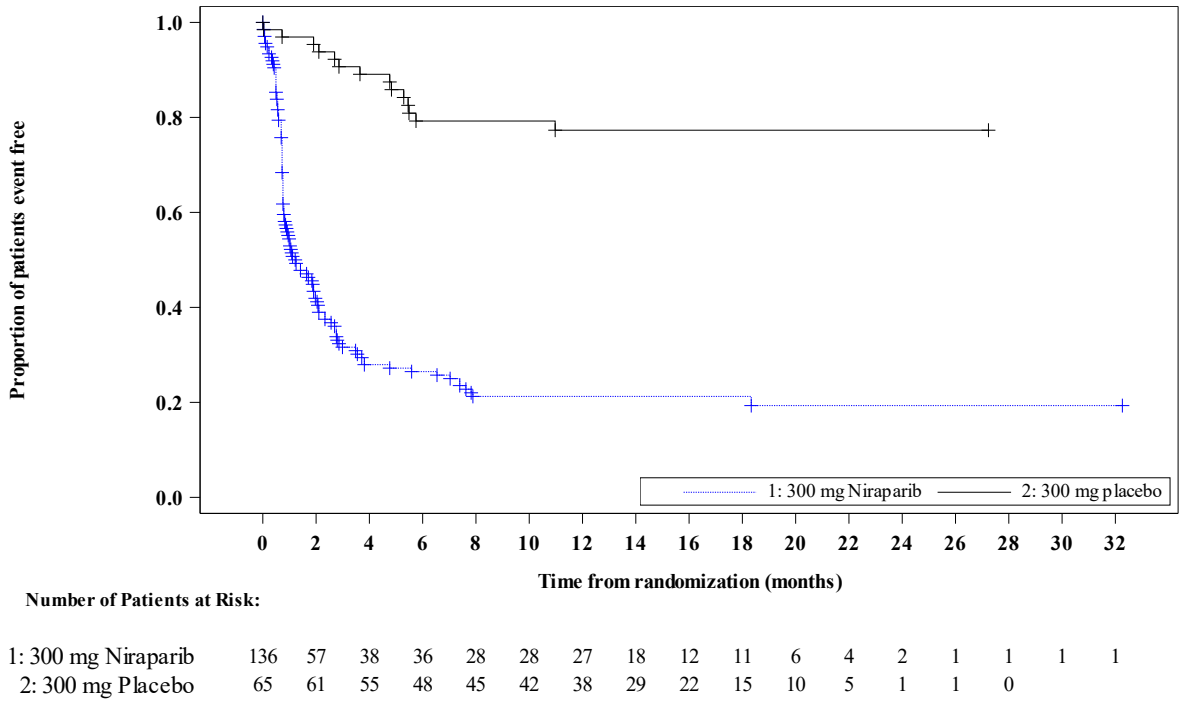


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate UEs CTCAE-Grad 3 und 4“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

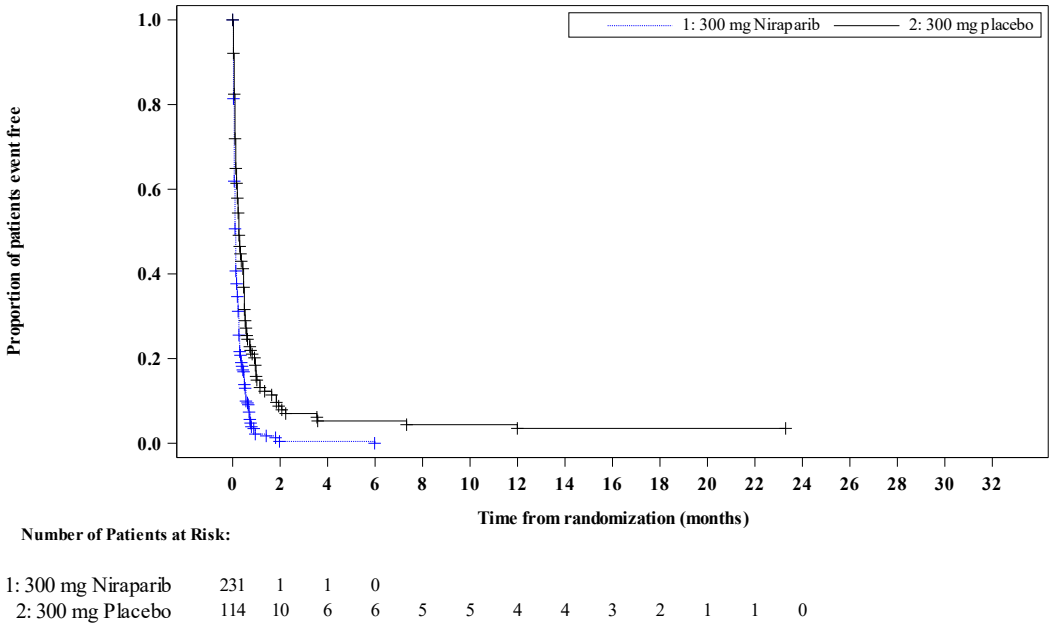
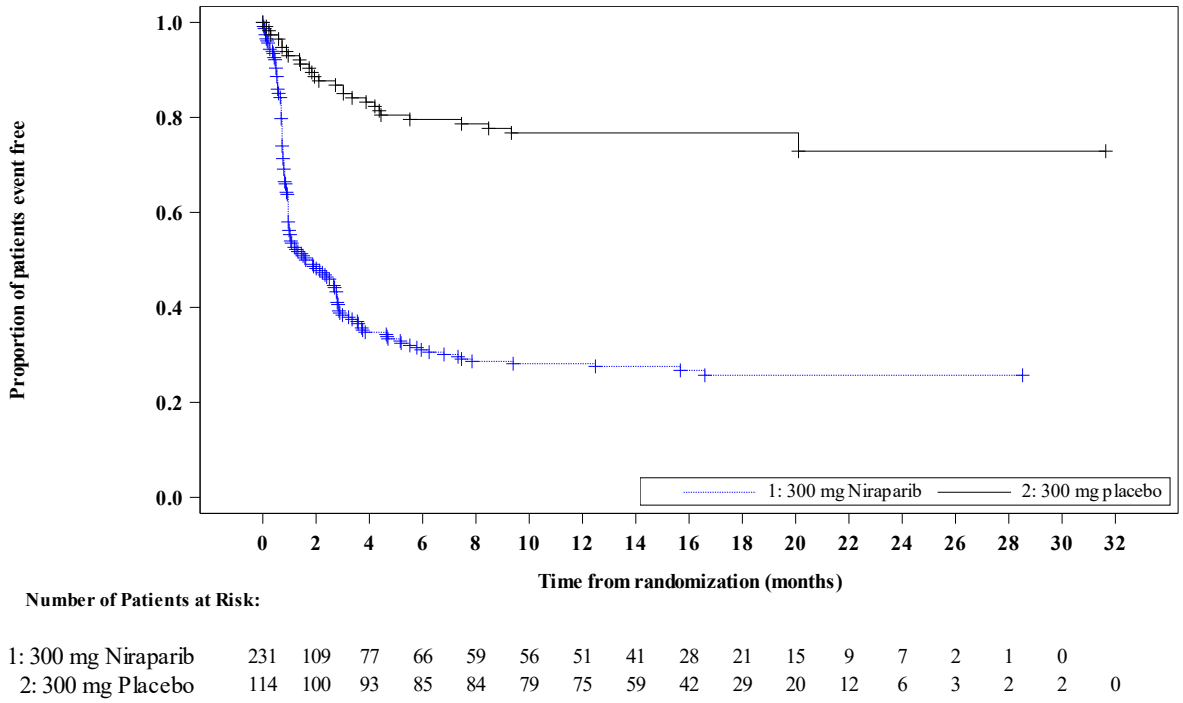


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate UEs“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	109	77	66	59	56	51	41	28	21	15	9	7	2	1	0
2: 300 mg Placebo	114	100	93	85	84	79	75	59	42	29	20	12	6	3	2	2	0

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate UEs CTCAE-Grad 3 und 4“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, die mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % in einem der Behandlungsarme auftreten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	**Niraparib**	**Placebo**	**HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
	n (%)	**n (%)**				
gBRCAmut-Kohorte	**N = 136**	**N = 65**				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	127 (93,4)	48 (73,8)	**2,5 [1,8; 3,6] < 0,0001**	**5,0 [2,1; 12,0] 0,0003**	**1,3 [1,1; 1,5] 0,0024**	**19,5 [8,1; 31,0] 0,0008**
Übelkeit	105 (77,2)	22 (33,8)	**3,9 [2,4; 6,3] < 0,0001**	**6,6 [3,5; 12,7] < 0,0001**	**2,3 [1,6; 3,2] < 0,0001**	**43,4 [29,9; 56,9] < 0,0001**
Erbrechen	54 (39,7)	10 (15,4)	**2,9 [1,5; 5,8] 0,0012**	**3,6 [1,7; 7,7] 0,0009**	**2,6 [1,4; 4,7] 0,0022**	**24,3 [12,3; 36,3] 0,0001**
Verstopfung	52 (38,2)	12 (18,5)	**2,3 [1,2; 4,3] 0,0103**	**2,7 [1,3; 5,6] 0,0059**	**2,1 [1,2; 3,6] 0,0100**	**19,8 [7,3; 32,3] 0,0019**
Diarrhöe	33 (24,3)	15 (23,1)	1,0 [0,5; 1,8] 0,9089	1,1 [0,5; 2,1] 0,8534	1,1 [0,6; 1,8] 0,8538	1,2 [-11,3; 13,7] 0,8525
Abdominelle Schmerzen	28 (20,6)	15 (23,1)	0,9 [0,5; 1,6] 0,6128	0,9 [0,4; 1,8] 0,6875	0,9 [0,5; 1,6] 0,6860	-2,5 [-14,8; 9,8] 0,6915
Dyspepsie	23 (16,9)	8 (12,3)	1,4 [0,6; 3,2] 0,4132	1,5 [0,6; 3,4] 0,3998	1,4 [0,7; 2,9] 0,4052	4,6 [-5,6; 14,8] 0,3750
Trockener Mund	18 (13,2)	2 (3,1)	**4,1 [0,9; 17,6] 0,0417**	**4,8 [1,1; 21,4] 0,0393**	**4,3 [1,0; 18,0] 0,0456**	**10,2 [3,1; 17,2] 0,0049**
Schmerzen im Oberbauch	14 (10,3)	7 (10,8)	1,0 [0,4; 2,6] 0,9656	1,0 [0,4; 2,5] 0,9180	1,0 [0,4; 2,3] 0,9179	-0,5 [-9,6; 8,6] 0,9185

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	104 (76,5)	11 (16,9)	**7,3 [3,9; 13,7] < 0,0001**	**16,0 [7,5; 34,1] < 0,0001**	**4,5 [2,6; 7,8] < 0,0001**	**59,5 [48,0; 71,1] < 0,0001**
Thrombozytopenie	74 (54,4)	2 (3,1)	**24,2 [5,9; 98,5] < 0,0001**	**37,6 [8,8; 159,9] < 0,0001**	**17,7 [4,5; 69,8] < 0,0001**	**51,3 [42,0; 60,7] < 0,0001**
Anämie	70 (51,5)	5 (7,7)	**8,2 [3,3; 20,4] < 0,0001**	**12,7 [4,8; 33,7] < 0,0001**	**6,7 [2,8; 15,8] < 0,0001**	**43,8 [33,2; 54,4] < 0,0001**
Neutropenie	24 (17,6)	3 (4,6)	**4,4 [1,3; 14,7] 0,0086**	**4,4 [1,3; 15,3] 0,0186**	**3,8 [1,2; 12,2] 0,0238**	**13,0 [4,8; 21,2] 0,0018**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	101 (74,3)	31 (47,7)	**2,0 [1,3; 3,0] 0,0009**	**3,2 [1,7; 5,9] 0,0003**	**1,6 [1,2; 2,0] 0,0015**	**26,6 [12,4; 40,8] 0,0002**
Fatigue	64 (47,1)	19 (29,2)	**1,8 [1,1; 2,9] 0,0276**	**2,2 [1,1; 4,0] 0,0174**	**1,6 [1,1; 2,4] 0,0256**	**17,8 [3,9; 31,7] 0,0118**
Asthenie	24 (17,6)	3 (4,6)	**3,8 [1,1; 12,6] 0,0204**	**4,4 [1,3; 15,3] 0,0186**	**3,8 [1,2; 12,2] 0,0238**	**13,0 [4,8; 21,2] 0,0018**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	63 (46,3)	27 (41,5)	1,0 [0,7; 1,6] 0,8966	1,2 [0,7; 2,2] 0,5236	1,1 [0,8; 1,6] 0,5302	4,8 [-9,8; 19,4] 0,5212
Rückenschmerzen	22 (16,2)	7 (10,8)	1,4 [0,6; 3,4] 0,4157	1,6 [0,6; 4,0] 0,3106	1,5 [0,7; 3,3] 0,3174	5,4 [-4,3; 15,2] 0,2771
Arthralgie	21 (15,4)	8 (12,3)	1,2 [0,5; 2,7] 0,7249	1,3 [0,5; 3,1] 0,5550	1,3 [0,6; 2,7] 0,5580	3,1 [-6,9; 13,2] 0,5405

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Untersuchungen	64 (47,1)	15 (23,1)	**2,4 [1,3; 4,2] 0,0023**	**3,0 [1,5; 5,8] 0,0014**	**2,0 [1,3; 3,3] 0,0035**	**24,0 [10,7; 37,2] 0,0004**
Thrombozytenzahl erniedrigt	31 (22,8)	1 (1,5)	**15,5 [2,1; 114,0] 0,0003**	**18,9 [2,5; 141,8] 0,0043**	**14,8 [2,1; 106,2] 0,0073**	**21,3 [13,6; 28,9] < 0,0001**
Neutrophilenzahl erniedrigt	21 (15,4)	3 (4,6)	**3,4 [1,0; 11,3] 0,0366**	**3,8 [1,1; 13,2] 0,0371**	**3,3 [1,0; 10,8] 0,0436**	**10,8 [2,9; 18,8] 0,0075**
Zahl an weißen Blutkörperchen erniedrigt	17 (12,5)	5 (7,7)	1,5 [0,6; 4,1] 0,4153	1,7 [0,6; 4,9] 0,3117	1,6 [0,6; 4,2] 0,3177	4,8 [-3,7; 13,3] 0,2696
Erkrankungen des Nervensystems	84 (61,8)	17 (26,2)	**3,0 [1,7; 5,1] < 0,0001**	**4,6 [2,4; 8,8] < 0,0001**	**2,4 [1,5; 3,6] 0,0001**	**35,6 [22,2; 49,1] < 0,0001**
Kopfschmerzen	47 (34,6)	5 (7,7)	**5,1 [2,0; 12,9] 0,0001**	**6,3 [2,4; 16,9] 0,0002**	**4,5 [1,9; 10,8] 0,0007**	**26,9 [16,6; 37,2] < 0,0001**
Schwindel	24 (17,6)	6 (9,2)	1,9 [0,8; 4,7] 0,1607	2,1 [0,8; 5,4] 0,1235	1,9 [0,8; 4,4] 0,1325	8,4 [-1,1; 17,9] 0,0830
Dysgeusie	18 (13,2)	1 (1,5)	**9,9 [1,3; 74,4] 0,0066**	**9,8 [1,3; 74,8] 0,0283**	**8,6 [1,2; 63,1] 0,0342**	**11,7 [5,3; 18,1] 0,0004**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	64 (47,1)	25 (38,5)	1,2 [0,8; 1,9] 0,4437	1,4 [0,8; 2,6] 0,2519	1,2 [0,9; 1,7] 0,2659	8,6 [-5,9; 23,1] 0,2452
Nasopharyngitis	18 (13,2)	3 (4,6)	3,1 [0,9; 10,8] 0,0559	3,2 [0,9; 11,1] 0,0742	2,9 [0,9; 9,4] 0,0817	**8,6 [1,0; 16,3] 0,0271**

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Harnwegsinfektion	15 (11,0)	6 (9,2)	1,2 [0,5; 3,0] 0,7309	1,2 [0,5; 3,3] 0,6969	1,2 [0,5; 2,9] 0,6981	1,8 [-7,0; 10,6] 0,6883
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	62 (45,6)	13 (20,0)	**2,7 [1,5; 4,9] 0,0009**	**3,4 [1,7; 6,7] 0,0007**	**2,3 [1,4; 3,8] 0,0019**	**25,6 [12,8; 38,4] 0,0001**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	52 (38,2)	19 (29,2)	1,4 [0,8; 2,4] 0,1988	1,5 [0,8; 2,8] 0,2129	1,3 [0,8; 2,0] 0,2257	9,0 [-4,7; 22,8] 0,1992
Verminderter Appetit	30 (22,1)	9 (13,8)	1,7 [0,8; 3,7] 0,1431	1,8 [0,8; 4,0] 0,1721	1,6 [0,8; 3,2] 0,1819	8,2 [-2,7; 19,1] 0,1402
Hypomagnesiämie	14 (10,3)	8 (12,3)	0,8 [0,3; 1,8] 0,5351	0,8 [0,3; 2,1] 0,6692	0,8 [0,4; 1,9] 0,6682	-2,0 [-11,5; 7,5] 0,6772
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	53 (39,0)	7 (10,8)	**4,0 [1,8; 8,7] 0,0002**	**5,3 [2,2; 12,5] 0,0001**	**3,6 [1,7; 7,5] 0,0006**	**28,2 [17,1; 39,3] < 0,0001**
Dyspnoe	23 (16,9)	3 (4,6)	**3,8 [1,1; 12,6] 0,0217**	**4,2 [1,2; 14,6] 0,0234**	**3,7 [1,1; 11,8] 0,0291**	**12,3 [4,2; 20,4] 0,0029**
Husten	22 (16,2)	1 (1,5)	**10,8 [1,4; 80,0] 0,0037**	**12,4 [1,6; 93,8] 0,0151**	**10,5 [1,4; 76,3] 0,0200**	**14,6 [7,8; 21,5] < 0,0001**
Psychiatrische Erkrankungen	40 (29,4)	11 (16,9)	1,7 [0,9; 3,3] 0,1186	2,0 [1,0; 4,3] 0,0601	1,7 [1,0; 3,2] 0,0702	**12,5 [0,6; 24,4] 0,0398**
Schlaflosigkeit	24 (17,6)	4 (6,2)	**2,9 [1,0; 8,2] 0,0431**	**3,3 [1,1; 9,9] 0,0354**	**2,9 [1,0; 7,9] 0,0422**	**11,5 [2,8; 20,2] 0,0094**

NOVA	Niraparib n (%)	Placebo n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
Angst	13 (9,6)	7 (10,8)	0,7 [0,3; 1,8] 0,4616	0,9 [0,3; 2,3] 0,7887	0,9 [0,4; 2,1] 0,7882	-1,2 [-10,2; 7,8] 0,7924
Gefäßerkrankungen	43 (31,6)	11 (16,9)	**2,2 [1,1; 4,2] 0,0210**	**2,3 [1,1; 4,8] 0,0304**	**1,9 [1,0; 3,4] 0,0387**	**14,7 [2,7; 26,7] 0,0165**
Hypertonie	29 (21,3)	5 (7,7)	**3,2 [1,2; 8,4] 0,0113**	**3,3 [1,2; 8,8] 0,0208**	**2,8 [1,1; 6,8] 0,0267**	**13,6 [4,2; 23,1] 0,0047**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	25 (18,4)	3 (4,6)	**3,8 [1,1; 12,7] 0,0191**	**4,7 [1,4; 16,0] 0,0148**	**4,0 [1,2; 12,7] 0,0196**	**13,8 [5,5; 22,0] 0,0011**
Herzerkrankungen	25 (18,4)	1 (1,5)	**11,7 [1,6; 86,5] 0,0022**	**14,4 [1,9; 108,9] 0,0097**	**11,9 [1,7; 86,3] 0,0139**	**16,8 [9,7; 24,0] < 0,0001**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (11,0)	2 (3,1)	3,4 [0,8; 14,9] 0,0829	3,9 [0,9; 17,6] 0,0763	3,6 [0,8; 15,2] 0,0835	**8,0 [1,2; 14,7] 0,0206**
non-gBRCAmut-Kohorte	**N = 231**	**N = 114**				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	209 (90,5)	81 (71,1)	**2,4 [1,8; 3,2] < 0,0001**	**3,9 [2,1; 7,0] < 0,0001**	**1,3 [1,1; 1,4] 0,0001**	**19,4 [10,3; 28,6] < 0,0001**
Übelkeit	165 (71,4)	41 (36,0)	**3,1 [2,2; 4,4] < 0,0001**	**4,5 [2,8; 7,2] < 0,0001**	**2,0 [1,5; 2,6] < 0,0001**	**35,5 [24,9; 46,0] < 0,0001**
Verstopfung	94 (40,7)	24 (21,1)	**2,3 [1,5; 3,6] 0,0002**	**2,6 [1,5; 4,3] 0,0004**	**1,9 [1,3; 2,8] 0,0009**	**19,6 [9,8; 29,4] 0,0001**

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Erbrechen	72 (31,2)	19 (16,7)	**2,1 [1,3; 3,5] 0,0035**	**2,3 [1,3; 4,0] 0,0046**	**1,9 [1,2; 2,9] 0,0068**	**14,5 [5,4; 23,6] 0,0017**
Abdominelle Schmerzen	55 (23,8)	38 (33,3)	0,7 [0,5; 1,0] 0,0617	0,6 [0,4; 1,0] 0,0618	0,7 [0,5; 1,0] 0,0576	-9,5 [-19,8; 0,7] 0,0686
Diarrhöe	37 (16,0)	22 (19,3)	0,9 [0,5; 1,5] 0,5432	0,8 [0,4; 1,4] 0,4471	0,8 [0,5; 1,3] 0,4444	-3,3 [-11,9; 5,4] 0,4573
Abdominale Distension	24 (10,4)	18 (15,8)	0,6 [0,3; 1,2] 0,1421	0,6 [0,3; 1,2] 0,1518	0,7 [0,4; 1,2] 0,1490	-5,4 [-13,2; 2,4] 0,1729
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	155 (67,1)	65 (57,0)	**1,4 [1,0; 1,9] 0,0238**	1,5 [1,0; 2,4] 0,0676	1,2 [1,0; 1,4] 0,0815	10,1 [-0,8; 21,0] 0,0704
Fatigue	104 (45,0)	39 (34,2)	1,4 [1,0; 2,1] 0,0587	1,6 [1,0; 2,5] 0,0560	1,3 [1,0; 1,8] 0,0651	10,8 [0,0; 21,6] 0,0501
Asthenie	34 (14,7)	13 (11,4)	1,4 [0,7; 2,6] 0,3280	1,3 [0,7; 2,7] 0,3997	1,3 [0,7; 2,3] 0,4033	3,3 [-4,1; 10,7] 0,3806
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	158 (68,4)	14 (12,3)	**8,8 [5,1; 15,2] < 0,0001**	**15,5 [8,3; 28,9] < 0,0001**	**5,6 [3,4; 9,2] < 0,0001**	**56,1 [47,6; 64,6] < 0,0001**
Anämie	108 (46,8)	7 (6,1)	**10,0 [4,7; 21,6] < 0,0001**	**13,4 [6,0; 30,1] < 0,0001**	**7,6 [3,7; 15,8] < 0,0001**	**40,6 [32,8; 48,4] < 0,0001**
Thrombozytopenie	95 (41,1)	4 (3,5)	**15,4 [5,7; 42,0] < 0,0001**	**19,2 [6,8; 53,9] < 0,0001**	**11,7 [4,4; 31,1] < 0,0001**	**37,6 [30,4; 44,8] < 0,0001**

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Neutropenie	42 (18,2)	3 (2,6)	**7,5 [2,3; 24,2] 0,0001**	**8,2 [2,5; 27,2] 0,0005**	**6,9 [2,2; 21,8] 0,0010**	**15,6 [9,8; 21,3] < 0,0001**
Untersuchungen	105 (45,5)	23 (20,2)	**2,9 [1,8; 4,5] < 0,0001**	**3,3 [1,9; 5,6] < 0,0001**	**2,3 [1,5; 3,3] < 0,0001**	**25,3 [15,5; 35,1] < 0,0001**
Thrombozytenzahl erniedrigt	43 (18,6)	3 (2,6)	**8,0 [2,5; 25,9] < 0,0001**	**8,5 [2,6; 27,9] 0,0005**	**7,1 [2,2; 22,3] 0,0008**	**16,0 [10,2; 21,8] < 0,0001**
Neutrophilenzahl erniedrigt	28 (12,1)	2 (1,8)	**7,0 [1,7; 29,4] 0,0020**	**7,7 [1,8; 33,0] 0,0058**	**6,9 [1,7; 28,5] 0,0075**	**10,4 [5,5; 15,2] < 0,0001**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	96 (41,6)	53 (46,5)	0,8 [0,6; 1,2] 0,2727	0,8 [0,5; 1,3] 0,3846	0,9 [0,7; 1,1] 0,3779	-4,9 [-16,1; 6,2] 0,3857
Rückenschmerzen	27 (11,7)	14 (12,3)	0,9 [0,5; 1,7] 0,7718	0,9 [0,5; 1,9] 0,8729	1,0 [0,5; 1,7] 0,8728	-0,6 [-7,9; 6,7] 0,8738
Arthralgie	22 (9,5)	14 (12,3)	0,7 [0,4; 1,3] 0,2733	0,8 [0,4; 1,5] 0,4319	0,8 [0,4; 1,5] 0,4300	-2,8 [-9,9; 4,4] 0,4476
Myalgie	17 (7,4)	12 (10,5)	0,7 [0,3; 1,4] 0,2482	0,7 [0,3; 1,5] 0,3211	0,7 [0,3; 1,4] 0,3191	-3,2 [-9,7; 3,4] 0,3443
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	107 (46,3)	41 (36,0)	1,3 [0,9; 1,9] 0,1626	1,5 [1,0; 2,4] 0,0683	1,3 [1,0; 1,7] 0,0782	10,4 [-0,6; 21,3] 0,0628
Nasopharyngitis	23 (10,0)	10 (8,8)	1,1 [0,5; 2,2] 0,8726	1,2 [0,5; 2,5] 0,7250	1,1 [0,6; 2,3] 0,7257	1,2 [-5,3; 7,7] 0,7197

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Harnwegsinfektion	23 (10,0)	5 (4,4)	2,5 [0,9; 6,5] 0,0595	2,4 [0,9; 6,5] 0,0829	2,3 [0,9; 5,8] 0,0876	**5,6 [0,2; 11,0] 0,0428**
Erkrankungen des Nervensystems	114 (49,4)	37 (32,5)	**1,7 [1,2; 2,5] 0,0045**	**2,0 [1,3; 3,2] 0,0032**	**1,5 [1,1; 2,0] 0,0054**	**16,9 [6,2; 27,6] 0,0021**
Kopfschmerzen	48 (20,8)	12 (10,5)	**2,1 [1,1; 3,9] 0,0193**	**2,2 [1,1; 4,4] 0,0203**	**2,0 [1,1; 3,6] 0,0242**	**10,3 [2,6; 17,9] 0,0090**
Schwindel	37 (16,0)	7 (6,1)	**2,7 [1,2; 6,0] 0,0134**	**2,9 [1,3; 6,8] 0,0127**	**2,6 [1,2; 5,7] 0,0155**	**9,9 [3,4; 16,3] 0,0027**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	99 (42,9)	29 (25,4)	**1,9 [1,3; 2,9] 0,0018**	**2,2 [1,3; 3,6] 0,0018**	**1,7 [1,2; 2,4] 0,0033**	**17,4 [7,2; 27,6] 0,0008**
Dyspnoe	48 (20,8)	12 (10,5)	**2,1 [1,1; 4,0] 0,0159**	**2,2 [1,1; 4,4] 0,0203**	**2,0 [1,1; 3,6] 0,0242**	**10,3 [2,6; 17,9] 0,0090**
Husten	33 (14,3)	7 (6,1)	**2,4 [1,0; 5,4] 0,0328**	**2,5 [1,1; 6,0] 0,0308**	**2,3 [1,1; 5,1] 0,0348**	**8,1 [1,8; 14,5] 0,0114**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	98 (42,4)	32 (28,1)	**1,6 [1,1; 2,4] 0,0156**	**1,9 [1,2; 3,1] 0,0102**	**1,5 [1,1; 2,1] 0,0142**	**14,4 [3,9; 24,8] 0,0070**
Photosensibilität	23 (10,0)	1 (0,9)	**11,9 [1,6; 88,1] 0,0021**	**12,5 [1,7; 93,7] 0,0140**	**11,4 [1,6; 83,0] 0,0167**	**9,1 [4,9; 13,3] < 0,0001**

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	97 (42,0)	31 (27,2)	**1,8 [1,2; 2,6] 0,0065**	**1,9 [1,2; 3,2] 0,0079**	**1,5 [1,1; 2,2] 0,0114**	**14,8 [4,4; 25,2] 0,0051**
Verminderter Appetit	63 (27,3)	17 (14,9)	**2,0 [1,2; 3,5] 0,0090**	**2,1 [1,2; 3,9] 0,0117**	**1,8 [1,1; 3,0] 0,0150**	**12,4 [3,7; 21,1] 0,0054**
Psychiatrische Erkrankungen	91 (39,4)	19 (16,7)	**2,9 [1,7; 4,7] < 0,0001**	**3,3 [1,9; 5,7] < 0,0001**	**2,4 [1,5; 3,7] 0,0001**	**22,7 [13,4; 32,0] < 0,0001**
Schlaflosigkeit	65 (28,1)	9 (7,9)	**4,0 [2,0; 8,0] < 0,0001**	**4,6 [2,2; 9,6] 0,0001**	**3,6 [1,8; 6,9] 0,0002**	**20,2 [12,6; 27,9] < 0,0001**
Gefäßerkrankungen	73 (31,6)	12 (10,5)	**3,3 [1,8; 6,1] 0,0001**	**3,9 [2,0; 7,6] < 0,0001**	**3,0 [1,7; 5,3] 0,0001**	**21,1 [12,8; 29,3] < 0,0001**
Hypertonie	42 (18,2)	3 (2,6)	**7,2 [2,2; 23,3] 0,0001**	**8,2 [2,5; 27,2] 0,0005**	**6,9 [2,2; 21,8] 0,0010**	**15,6 [9,8; 21,3] < 0,0001**
Flush	23 (10,0)	6 (5,3)	1,8 [0,7; 4,5] 0,1828	2,0 [0,8; 5,0] 0,1460	1,9 [0,8; 4,5] 0,1510	4,7 [-0,9; 10,3] 0,1023
Herzerkrankungen	48 (20,8)	6 (5,3)	**4,3 [1,8; 10,0] 0,0003**	**4,7 [2,0; 11,4] 0,0006**	**3,9 [1,7; 9,0] 0,0010**	**15,5 [8,9; 22,2] < 0,0001**
Palpitationen	26 (11,3)	3 (2,6)	**4,6 [1,4; 15,1] 0,0065**	**4,7 [1,4; 15,9] 0,0128**	**4,3 [1,3; 13,8] 0,0152**	**8,6 [3,6; 13,6] 0,0008**

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				

[1] Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[2] Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

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

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

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, trockener Mund
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Fatigue, Asthenie
- Untersuchungen: Thrombozytenzahl erniedrigt, Neutrophilenzahl erniedrigt
- Erkrankungen des Nervensystems: Kopfschmerzen, Dysgeusie
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe, Husten
- Schlaflosigkeit
- Gefäßerkrankungen: Hypertonie
- Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
- Herzerkrankungen

Für die non-gBRCAmut-Kohorte wurde auf der Ebene des relativen Risikos für folgende SOCs und PTs ein für Niraparib ungünstiger Effekt identifiziert:

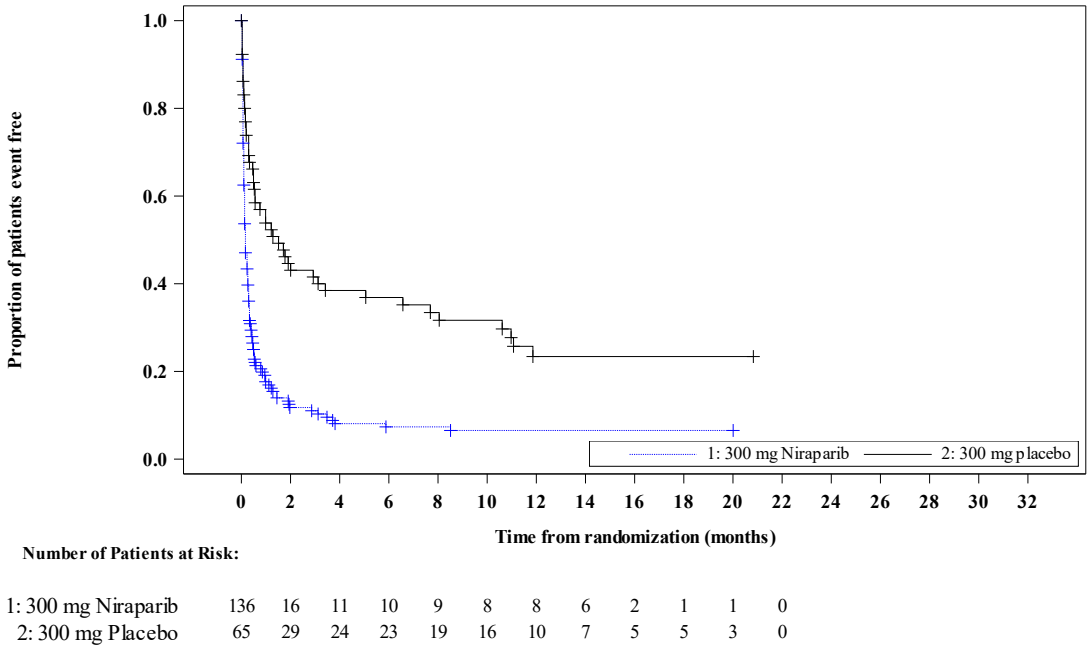
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie
- Untersuchungen: Thrombozytenzahl erniedrigt, Neutrophilenzahl erniedrigt
- Erkrankungen des Nervensystems: Kopfschmerzen, Schwindel
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe, Husten
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Photosensibilität
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: verminderter Appetit
- Psychiatrische Erkrankungen: Schlaflosigkeit

- Gefäßerkrankungen: Hypertonie
- Herzerkrankungen: Palpitationen

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

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

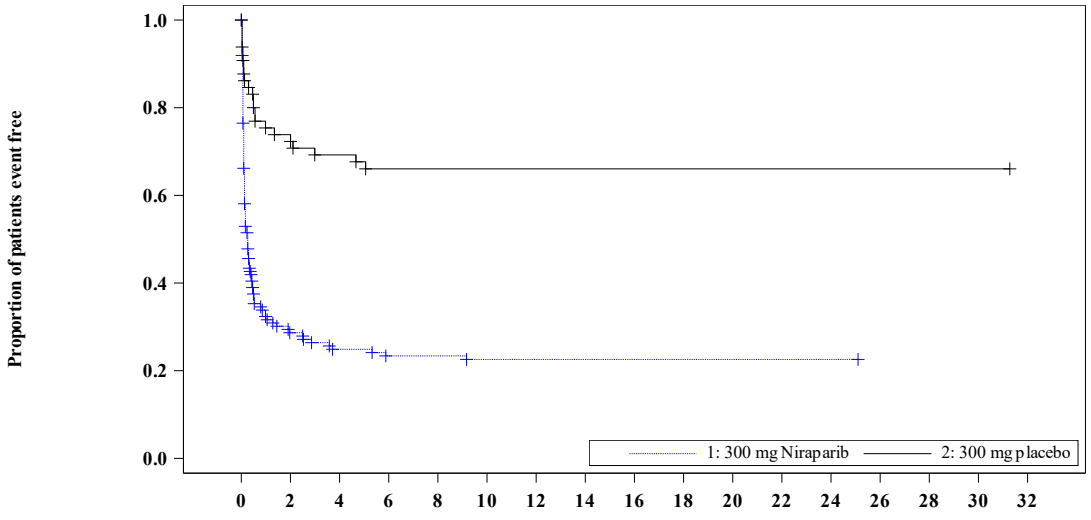
gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	16	11	10	9	8	8	6	2	1	1	0
2: 300 mg Placebo	65	29	24	23	19	16	10	7	5	5	3	0

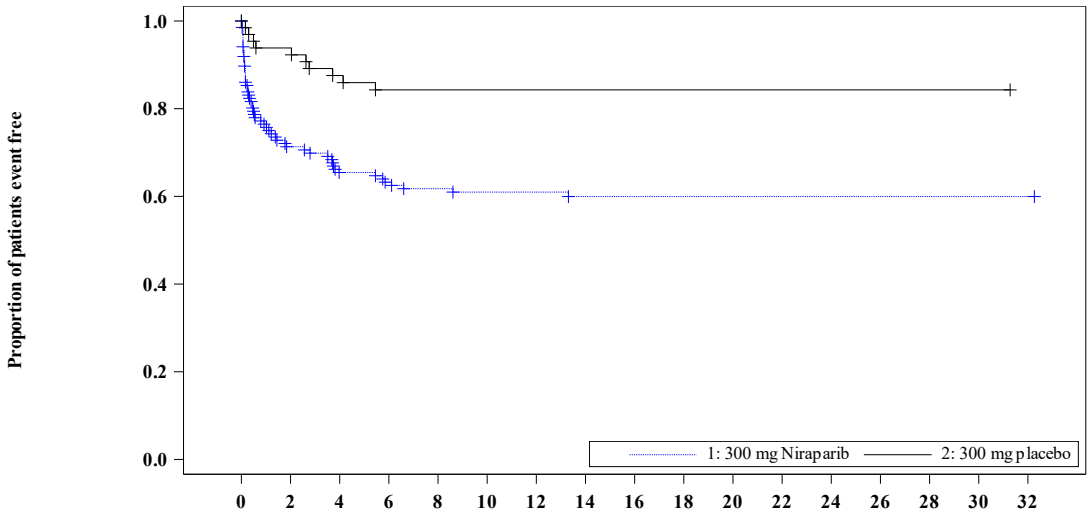
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	38	33	31	29	28	26	22	17	12	9	6	2	0		
2: 300 mg Placebo	65	48	44	41	38	35	33	24	18	13	8	3	2	2	1	1	0

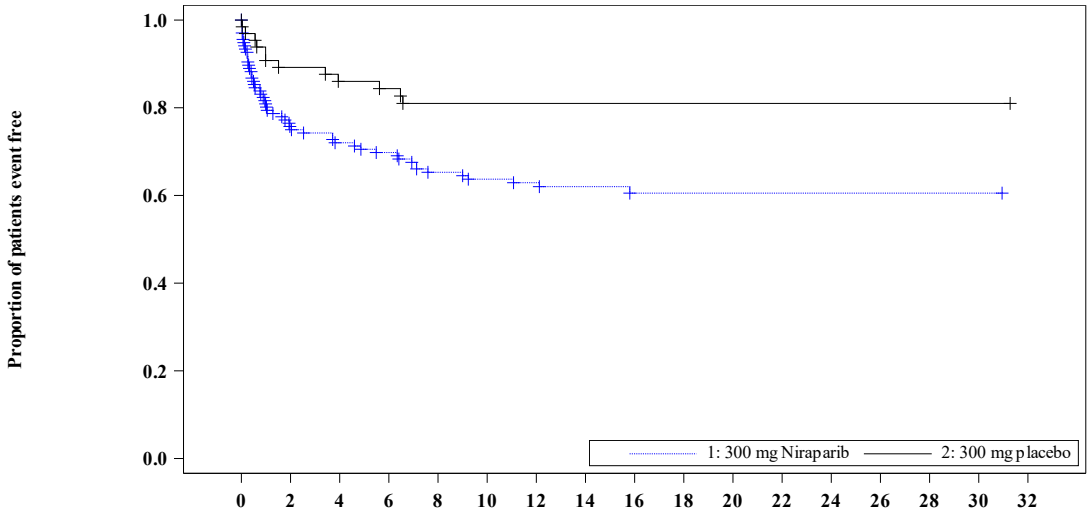
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve „Übelkeit (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	97	89	86	80	78	71	53	41	28	23	16	8	2	2	1	1
2: 300 mg Placebo	65	60	54	51	48	46	41	30	24	17	12	6	3	3	1	1	0

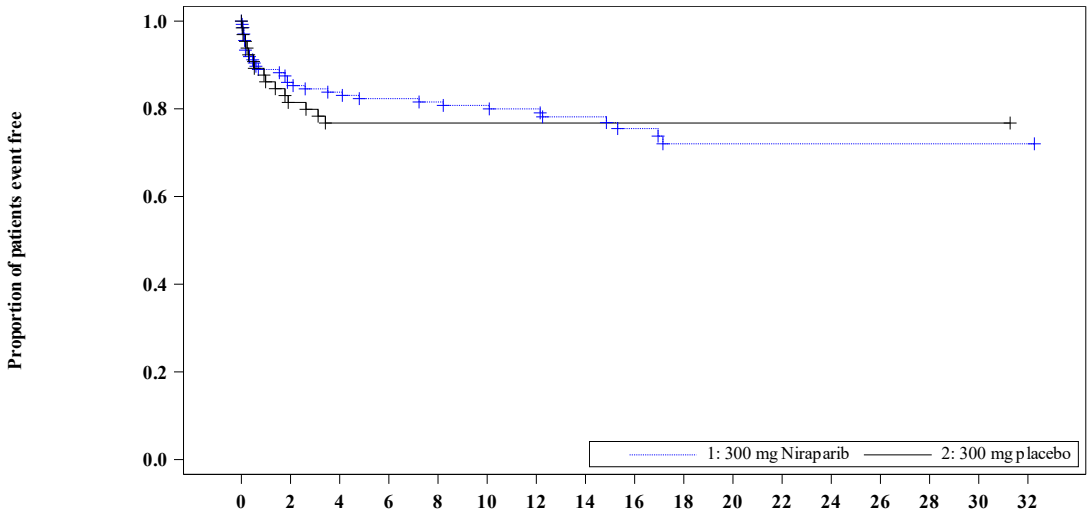
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve „Erbrechen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	102	97	94	85	81	72	55	38	29	22	15	6	3	2	2	0
2: 300 mg Placebo	65	57	53	51	47	45	41	32	25	17	10	6	3	3	1	1	0

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve „Verstopfung (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	116	113	110	105	102	93	71	50	37	29	20	10	4	3	2	1
2: 300 mg Placebo	65	52	47	47	44	42	39	27	22	17	11	5	3	3	1	1	0

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve „Diarrhöe (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

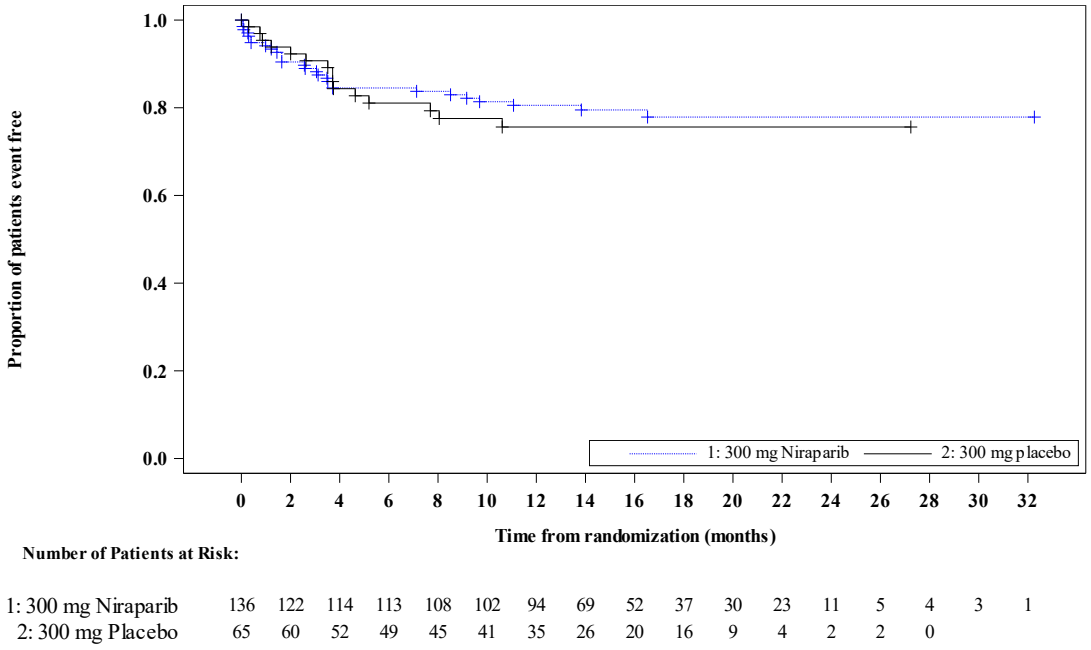


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve „Abdominelle Schmerzen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

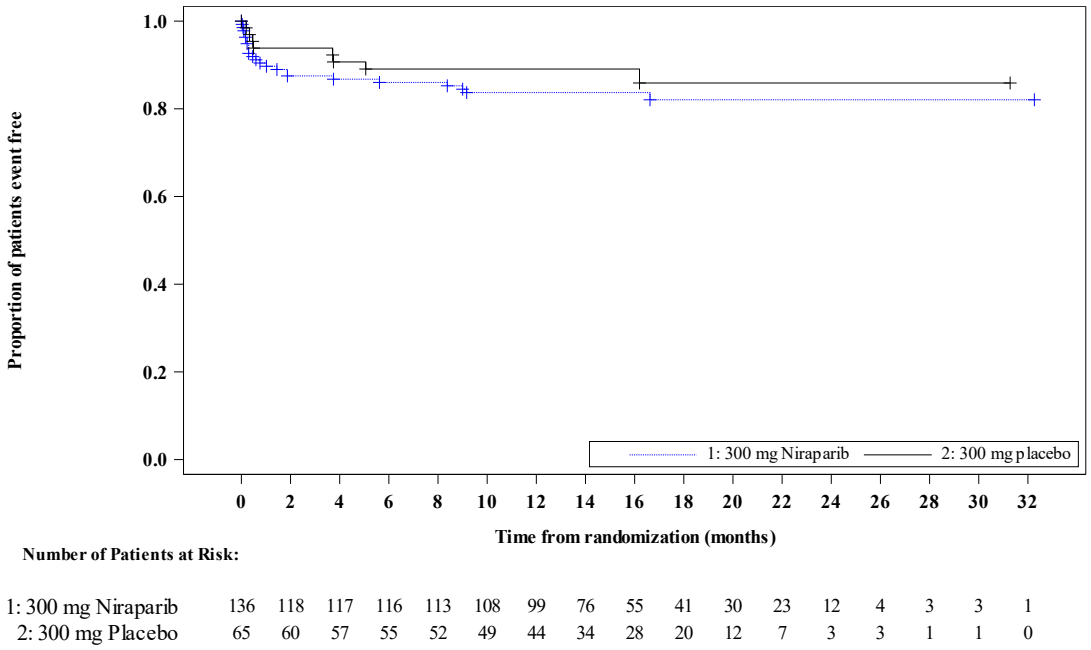
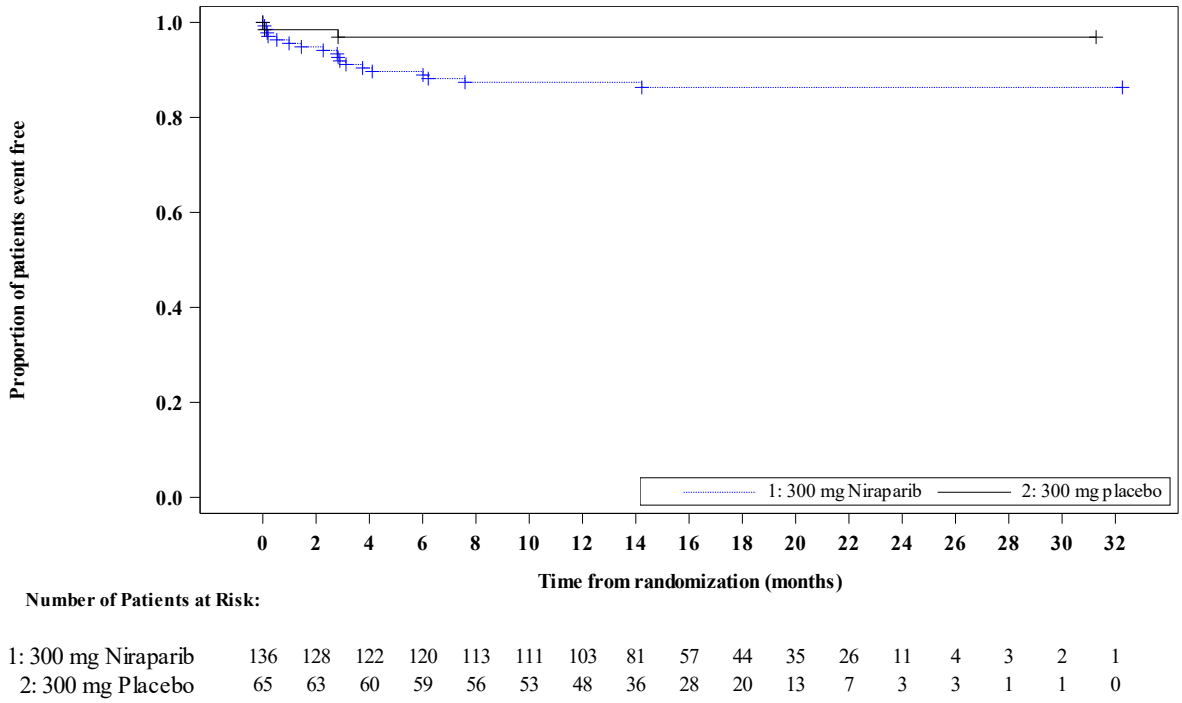


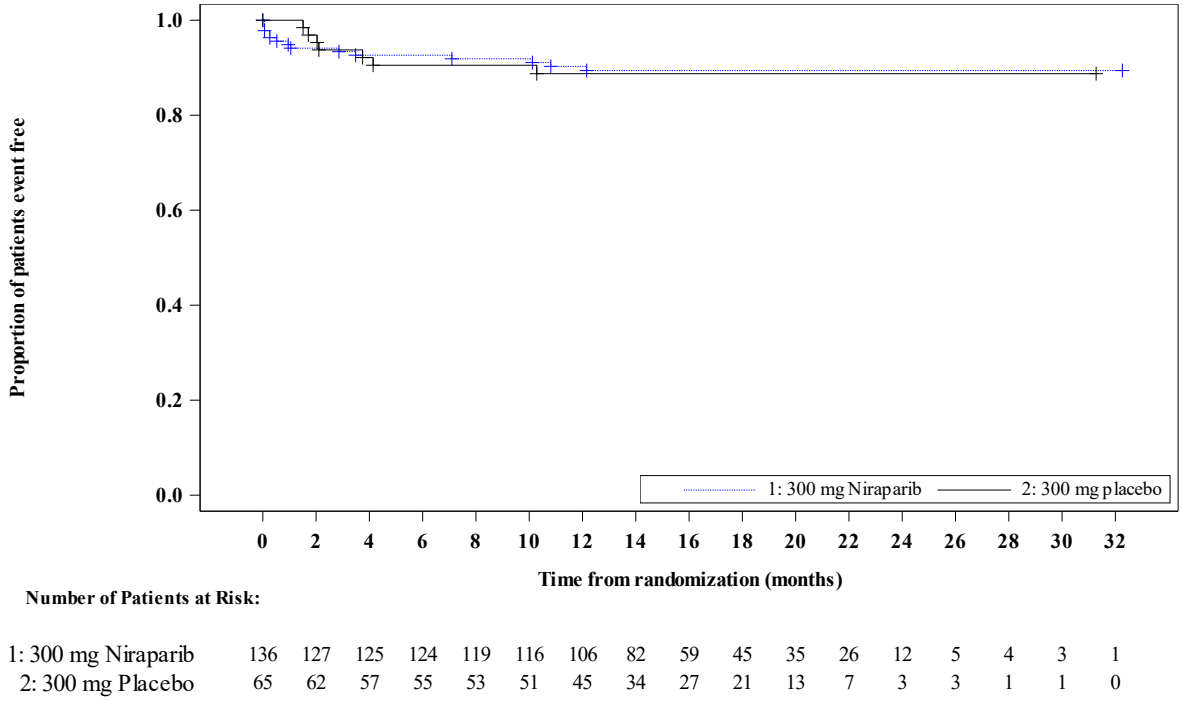
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve „Dyspepsie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	128	122	120	113	111	103	81	57	44	35	26	11	4	3	2	1
2: 300 mg Placebo	65	63	60	59	56	53	48	36	28	20	13	7	3	3	1	1	0

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve „Trockener Mund (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	127	125	124	119	116	106	82	59	45	35	26	12	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	62	57	55	53	51	45	34	27	21	13	7	3	3	1	1	0

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve „Schmerzen im Oberbauch (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

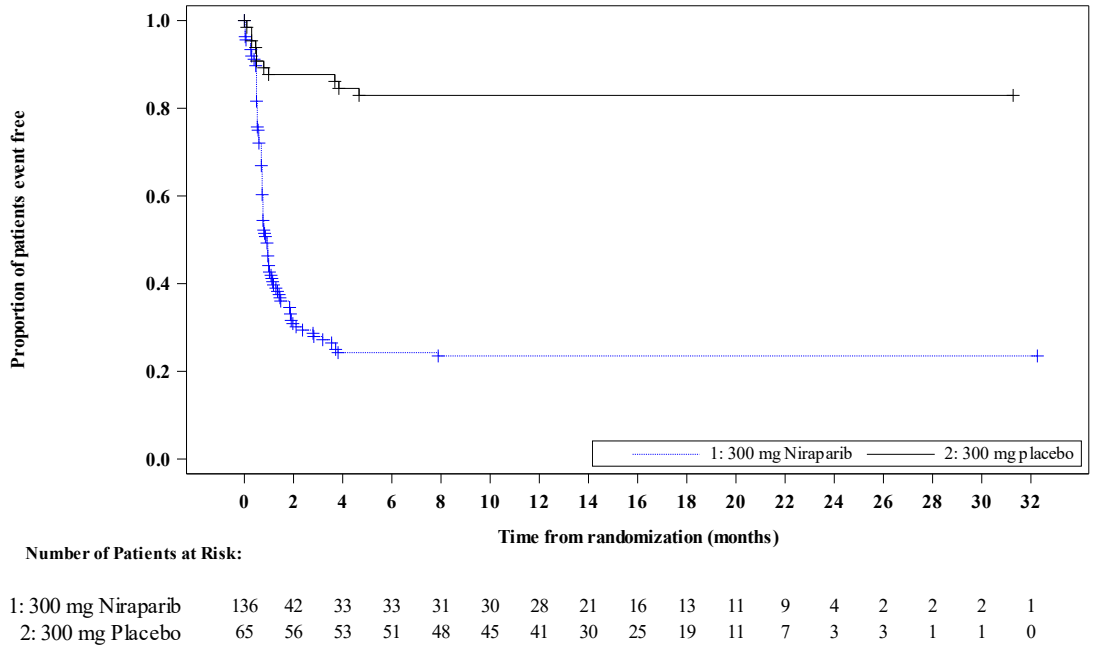


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

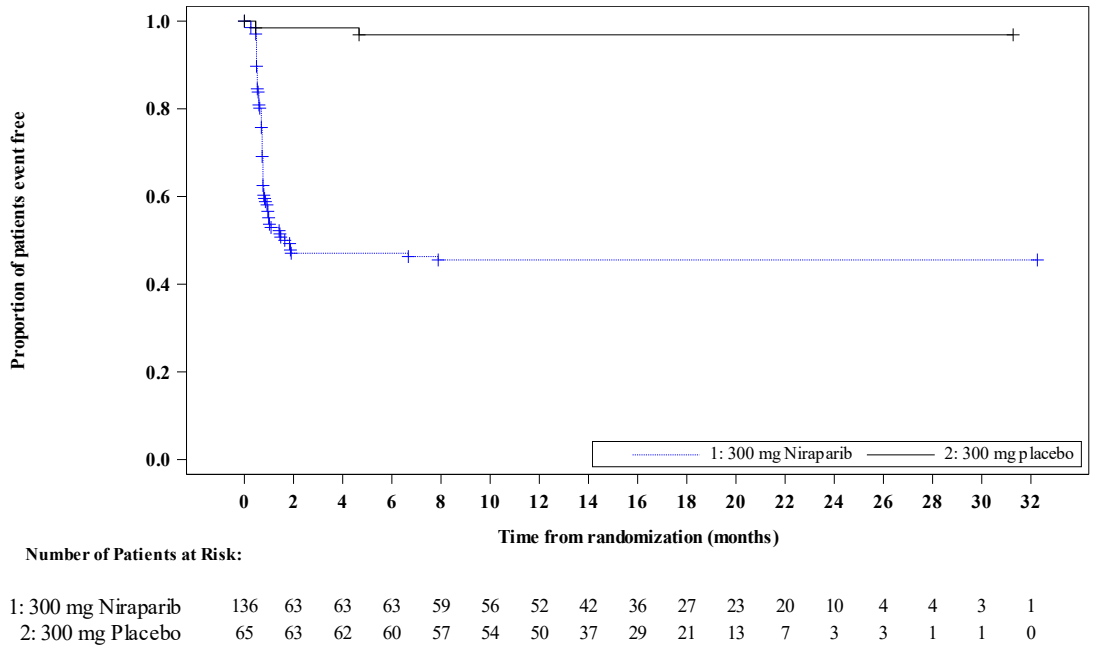


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytopenie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

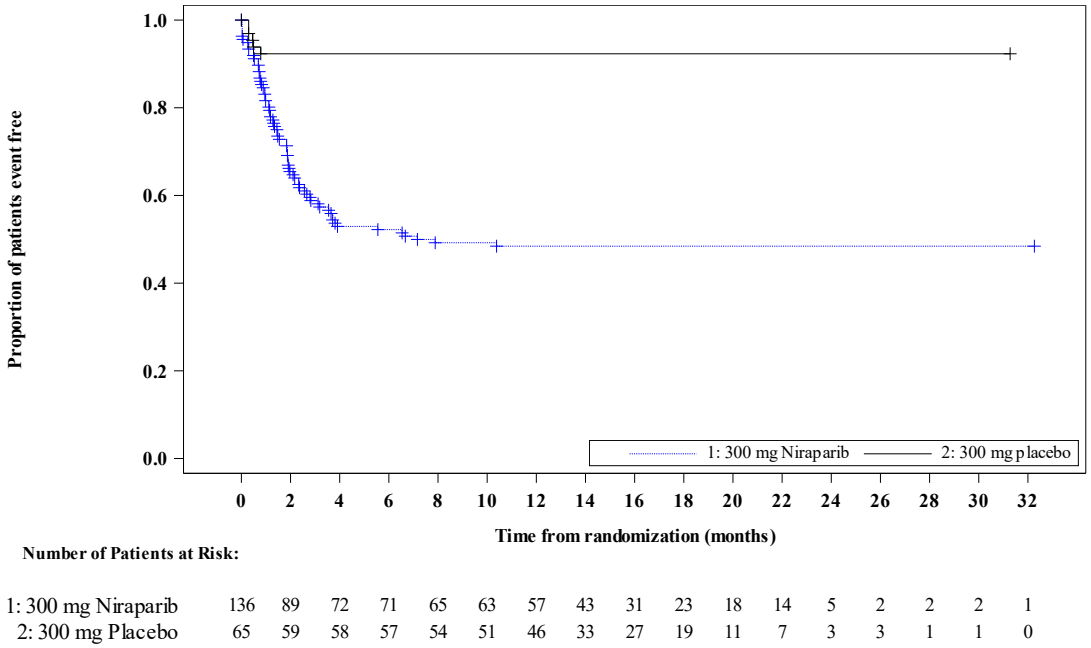


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve „Anämie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

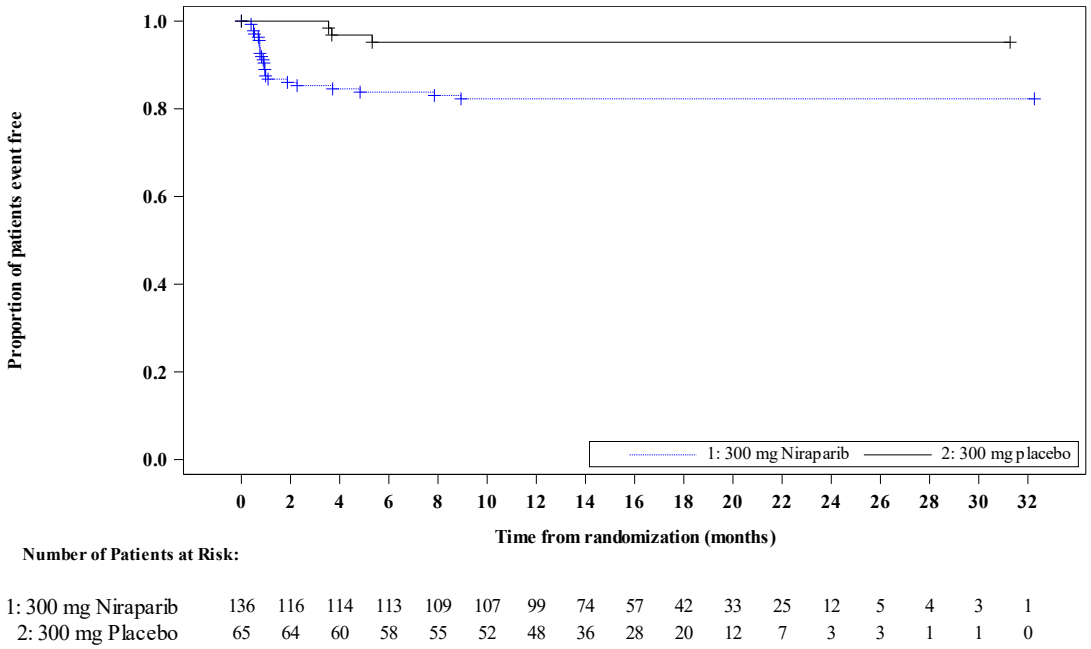
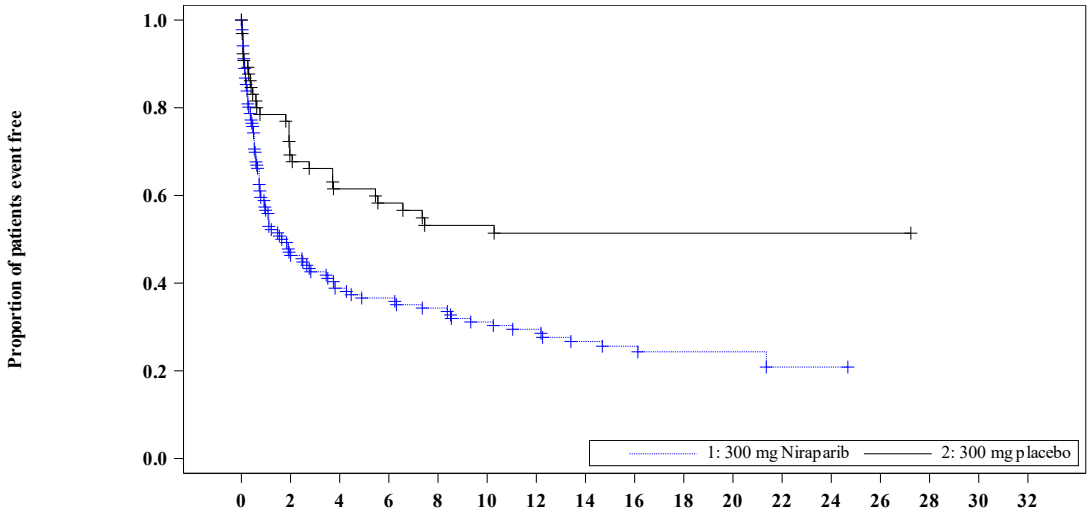


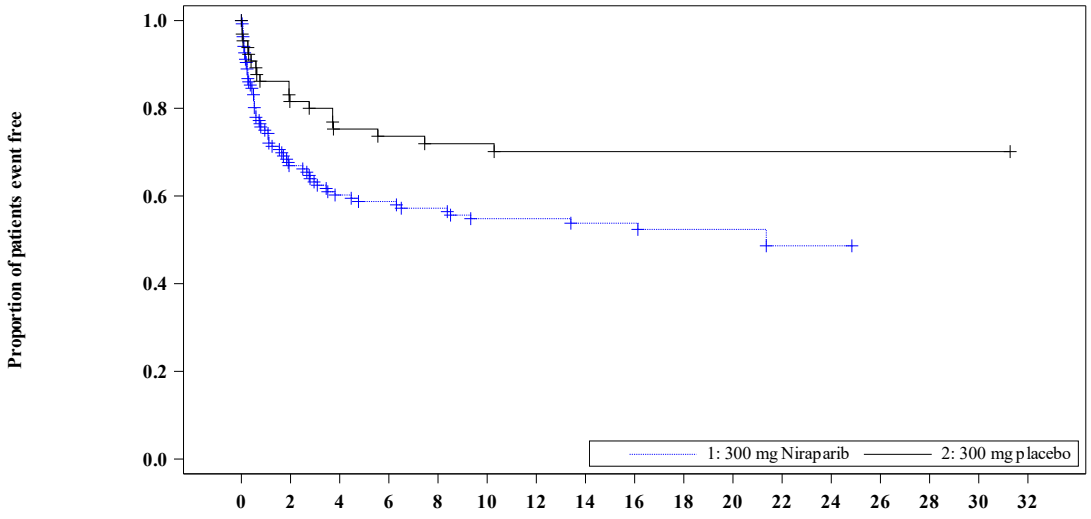
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve „Neutropenie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	63	52	49	44	39	33	26	20	12	9	5	2	0
2: 300 mg Placebo	65	45	39	36	31	30	26	18	16	12	7	3	2	2	0

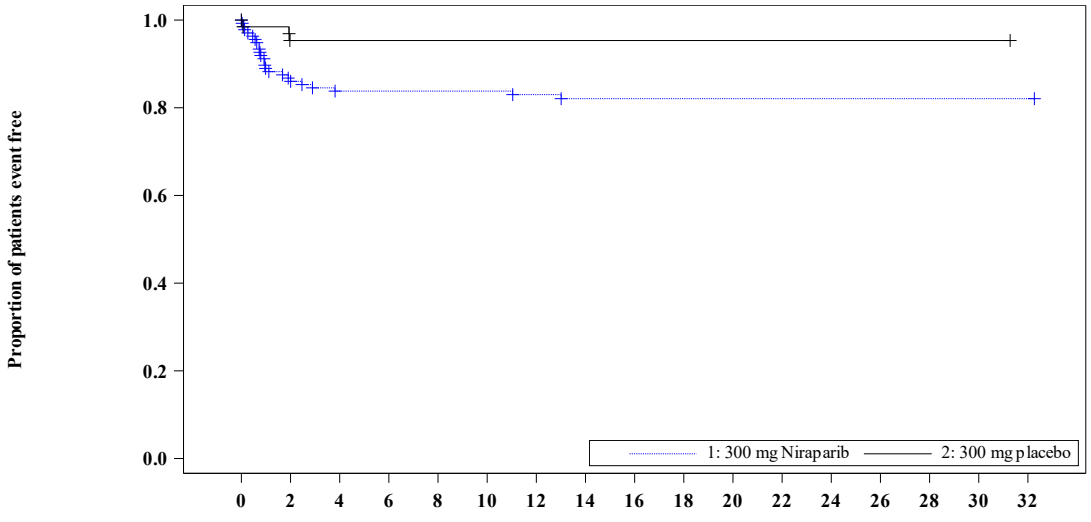
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	90	81	78	73	68	61	47	38	24	17	10	3	0		
2: 300 mg Placebo	65	53	47	45	42	40	35	26	21	15	9	4	3	3	1	1	0

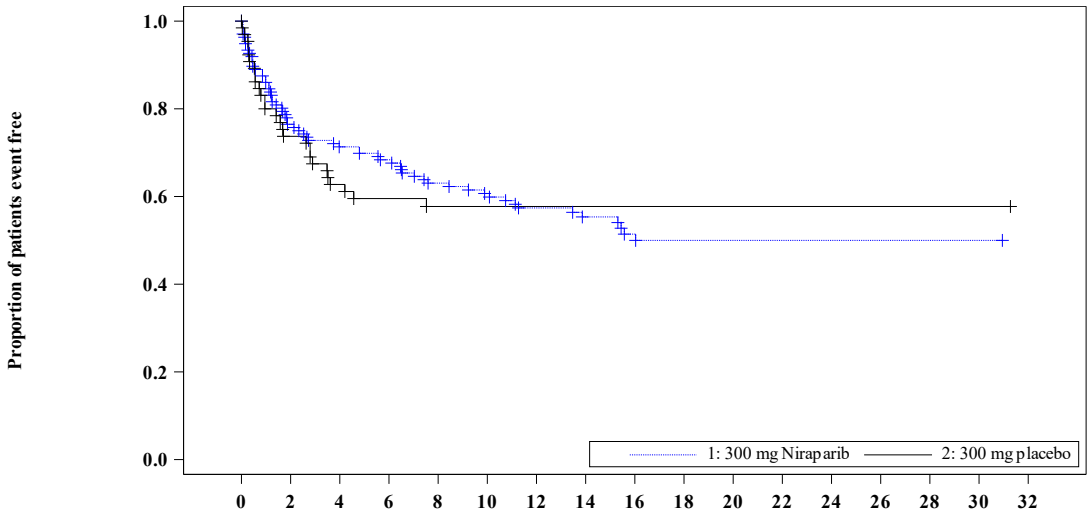
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve „Fatigue (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	117	113	113	109	106	98	79	57	44	34	25	13	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	61	59	58	55	52	47	34	28	20	12	7	3	3	1	1	0

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve „Asthenie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	104	97	92	81	76	65	51	36	25	21	14	5	3	2	1	0
2: 300 mg Placebo	65	47	39	36	32	30	28	22	17	13	7	5	3	3	1	1	0

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

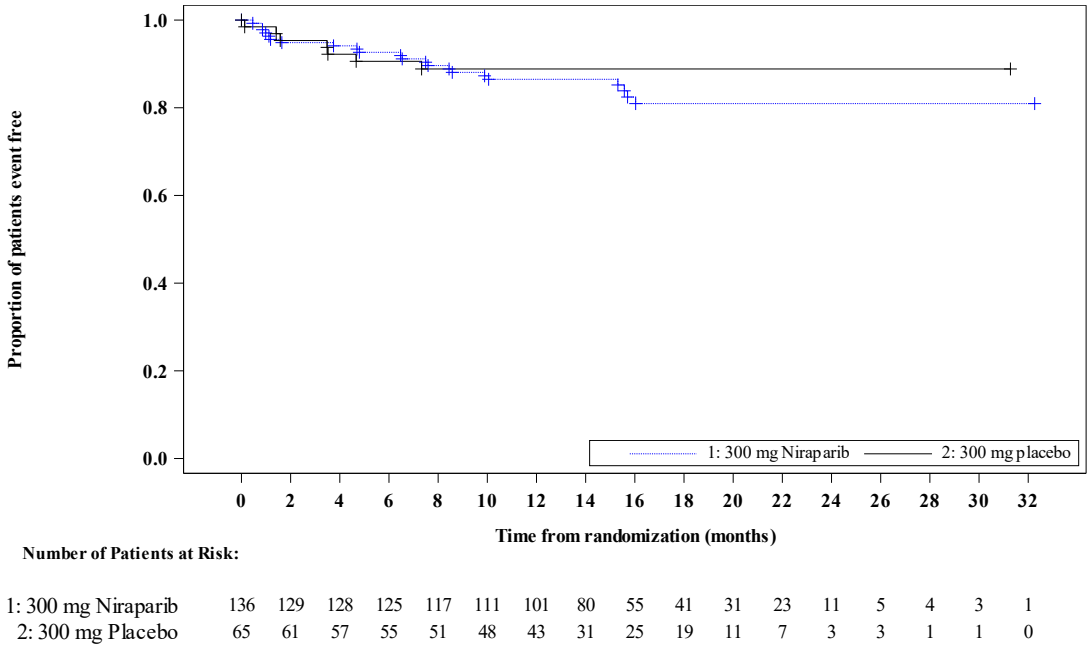


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve „Rückenschmerzen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

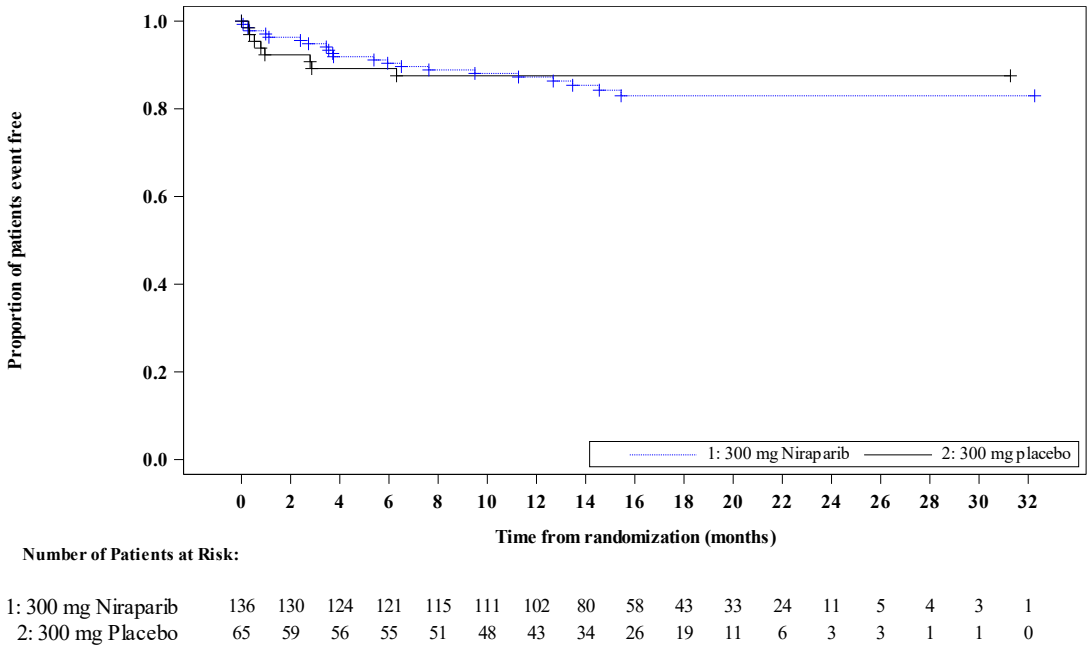


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve „Arthralgie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

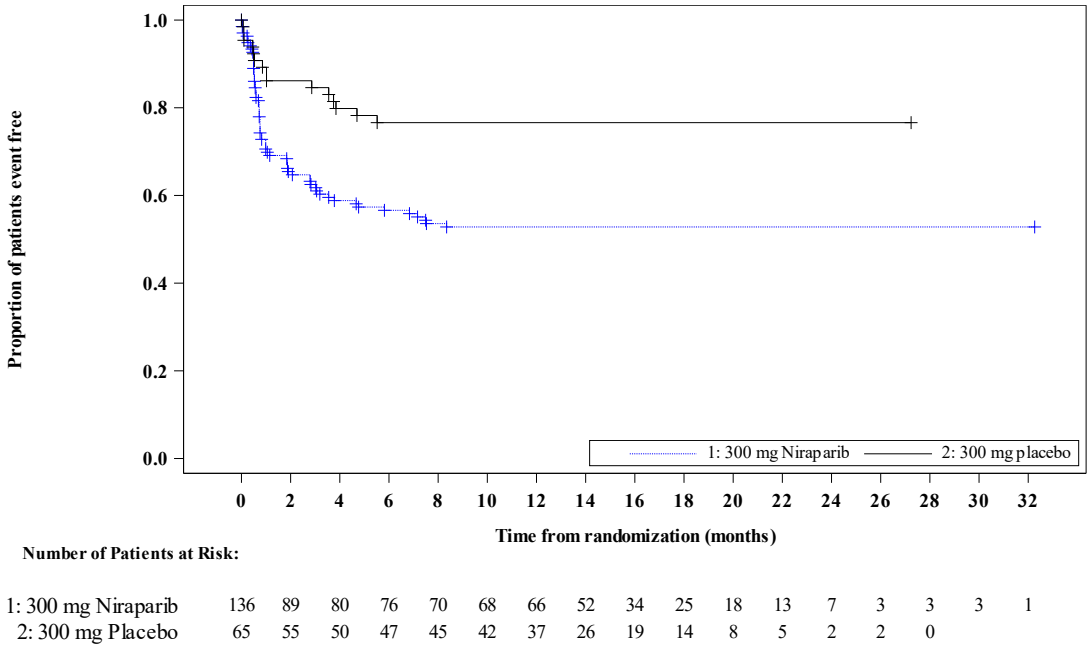


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve „Untersuchungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

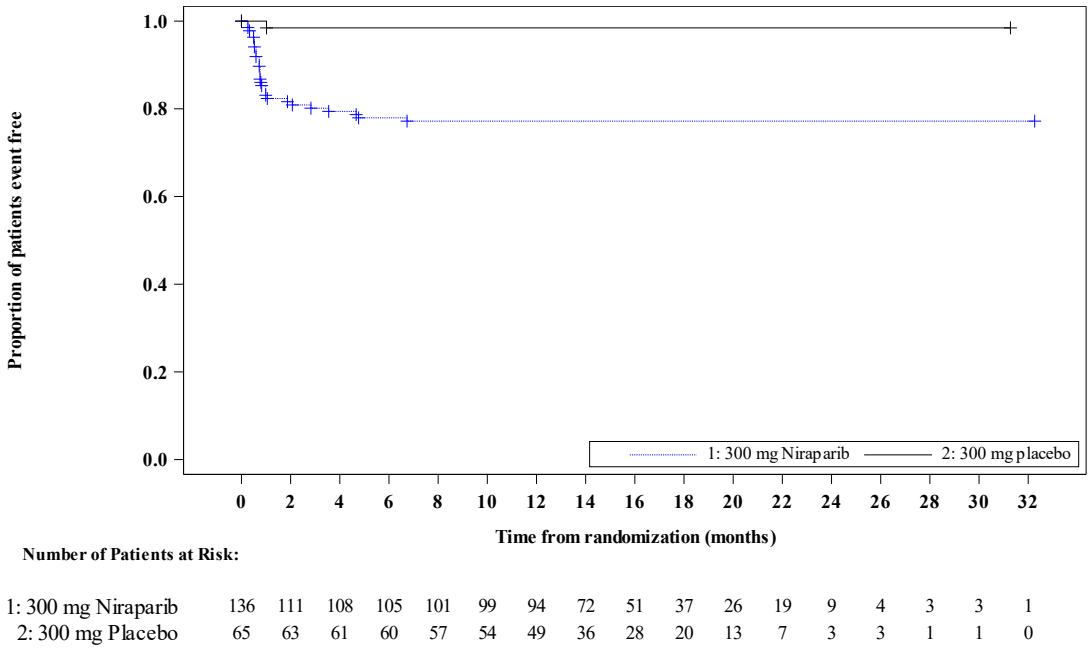


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytenzahl erniedrigt (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

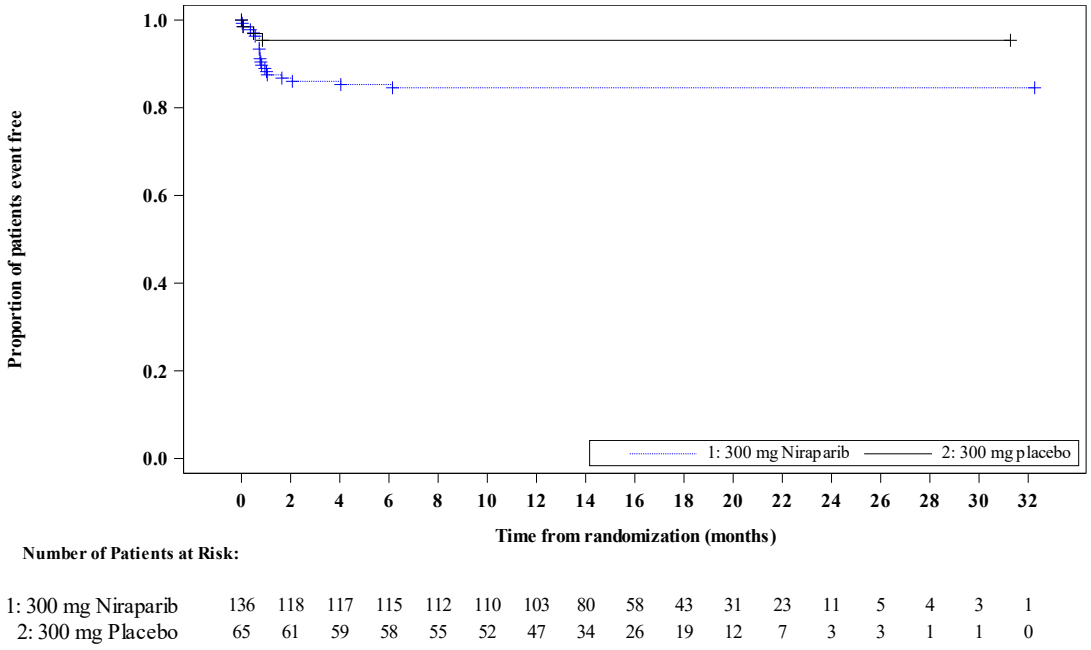


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve „Neutrophilenzahl erniedrigt (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

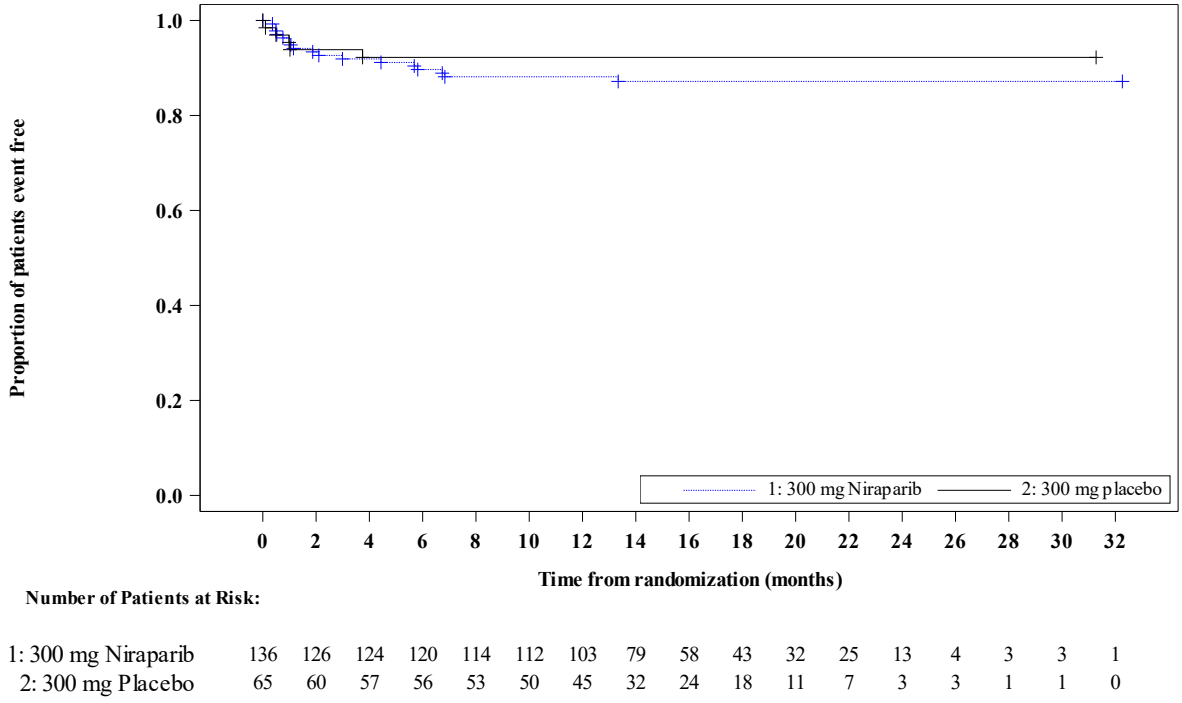
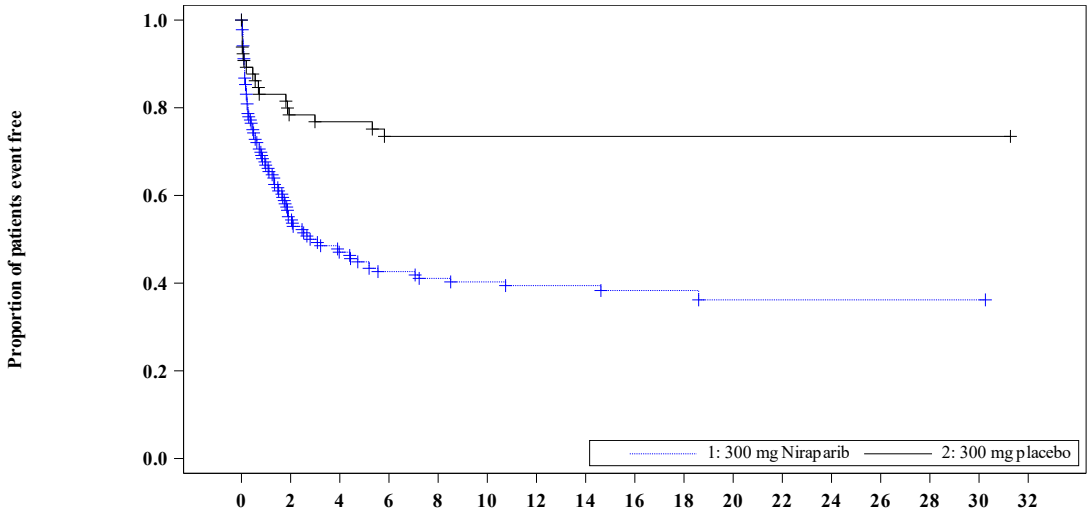


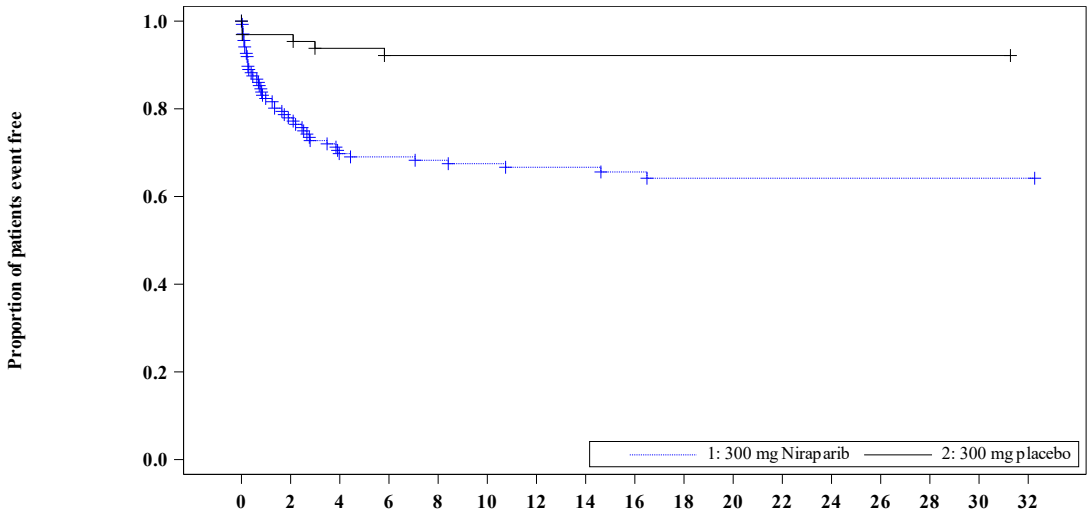
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve „Zahl an weißen Blutkörperchen erniedrigt (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	75	64	57	52	49	43	37	27	19	15	8	3	1	1	1	0
2: 300 mg Placebo	65	50	47	44	41	38	34	25	18	12	7	2	1	1	1	1	0

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Nervensystems (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	105	94	92	88	85	77	66	50	35	28	20	10	4	3	3	1
2: 300 mg Placebo	65	62	58	56	53	50	45	34	26	19	12	6	2	2	1	1	0

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve „Kopfschmerzen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

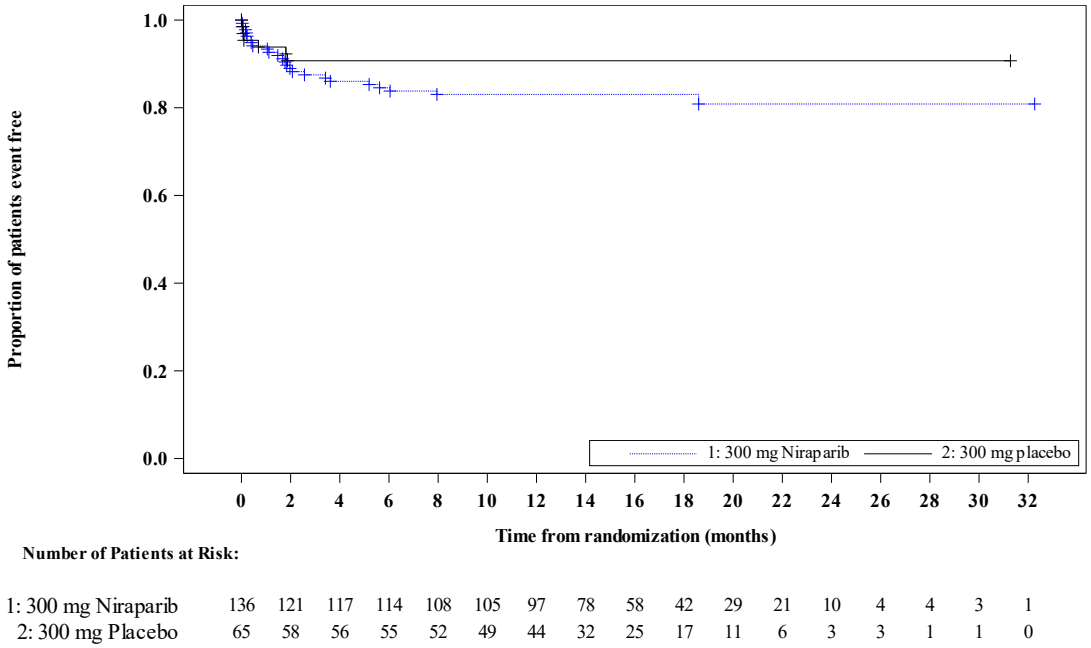


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve „Schwindel (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

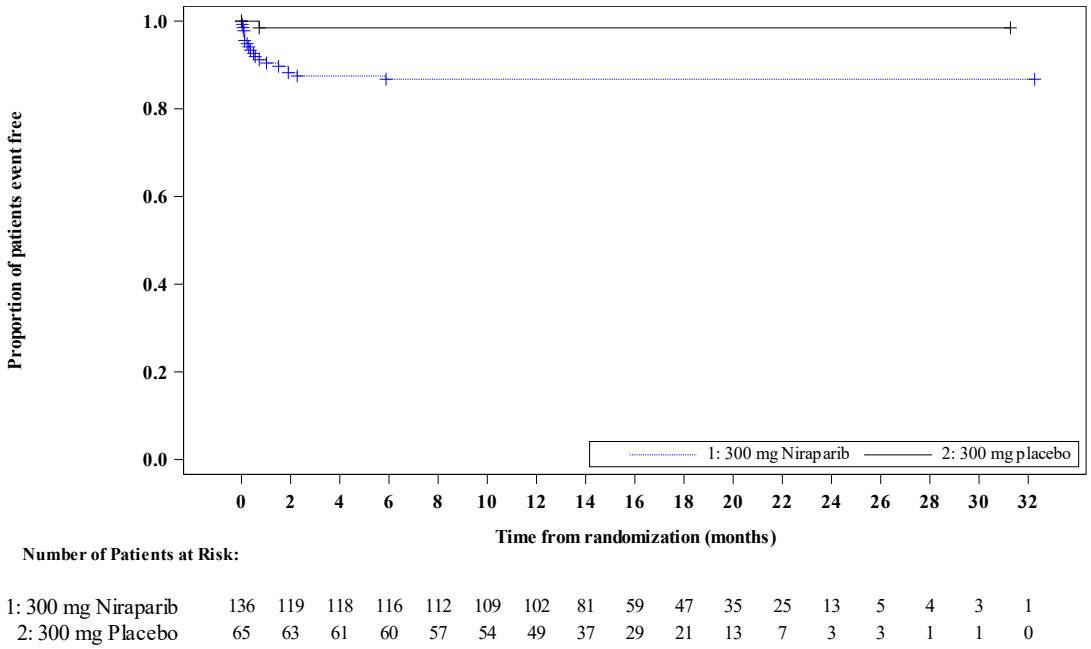


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve „Dysgeusie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

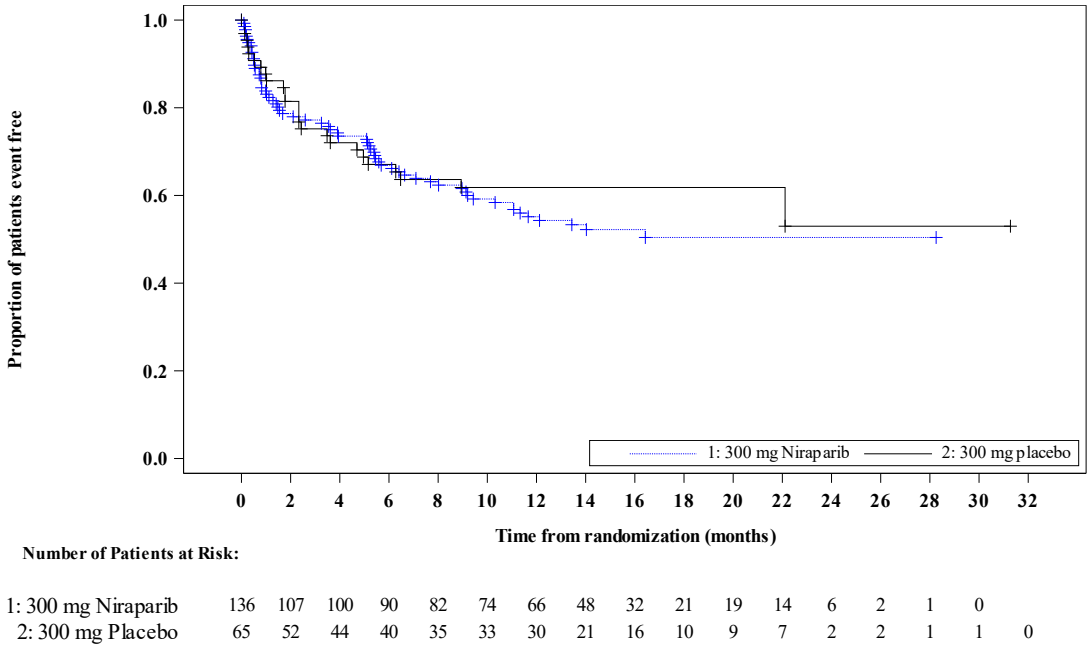


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

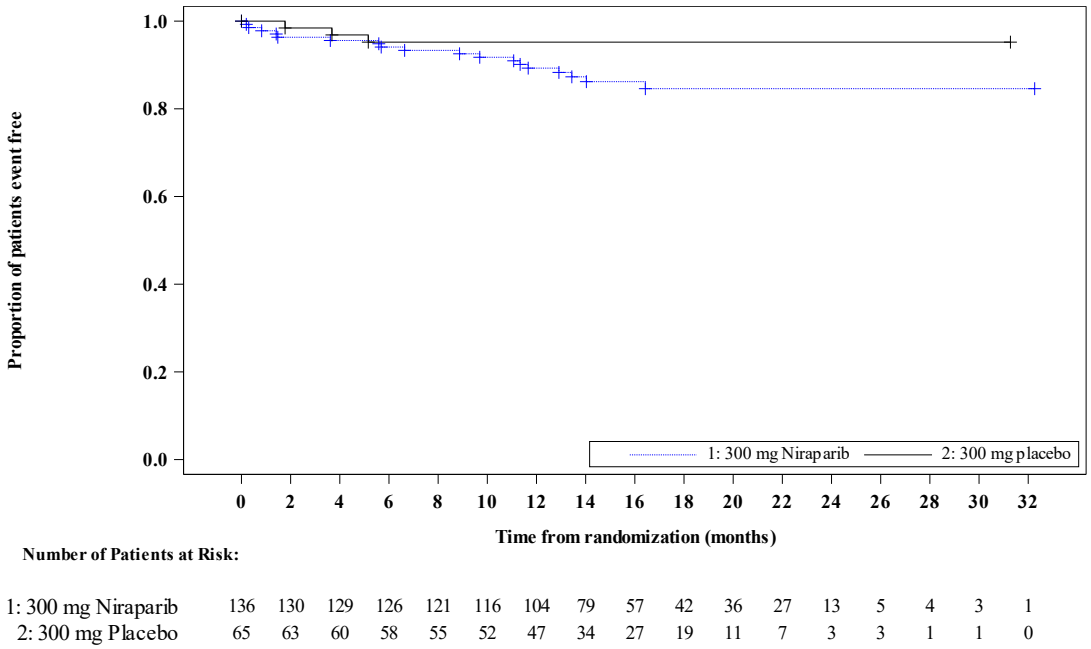
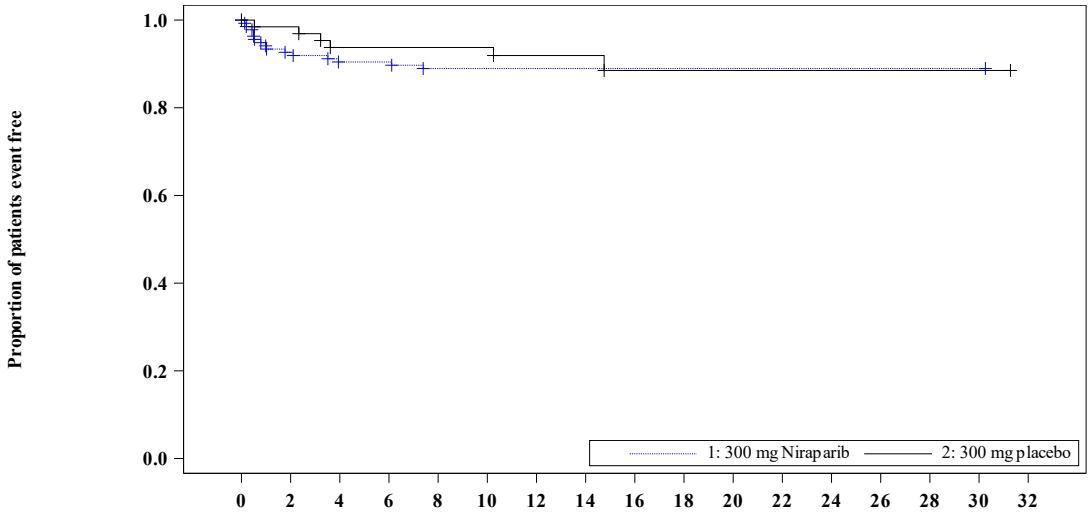


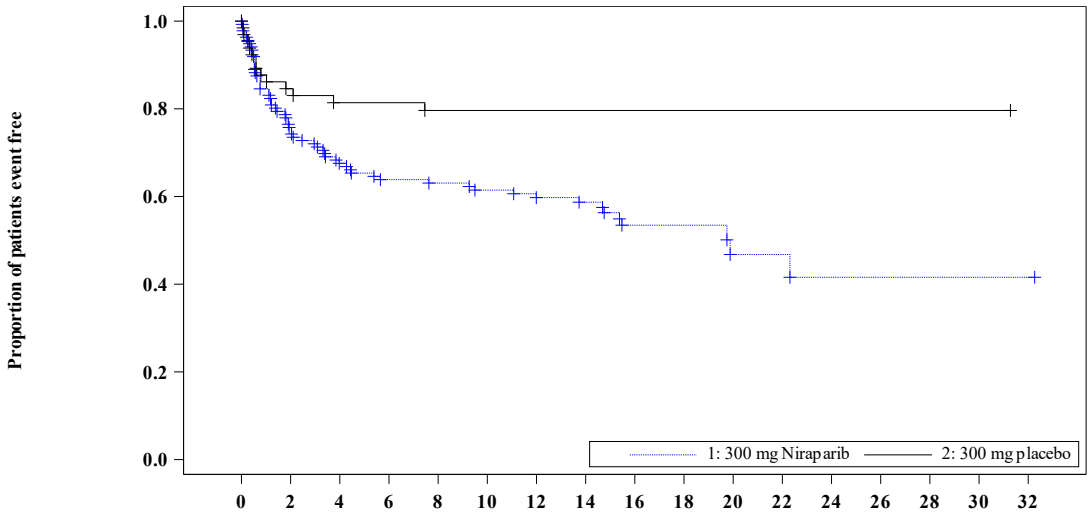
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve „Nasopharyngitis (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	126	123	122	117	114	108	84	63	47	36	26	11	3	2	1	0
2: 300 mg Placebo	65	63	58	57	54	51	46	34	25	17	13	7	3	3	1	1	0

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve „Harnwegsinfektion (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	102	91	85	81	76	67	53	32	22	14	9	7	2	2	2	1
2: 300 mg Placebo	65	54	50	49	45	43	40	30	24	18	12	6	2	2	1	1	0

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

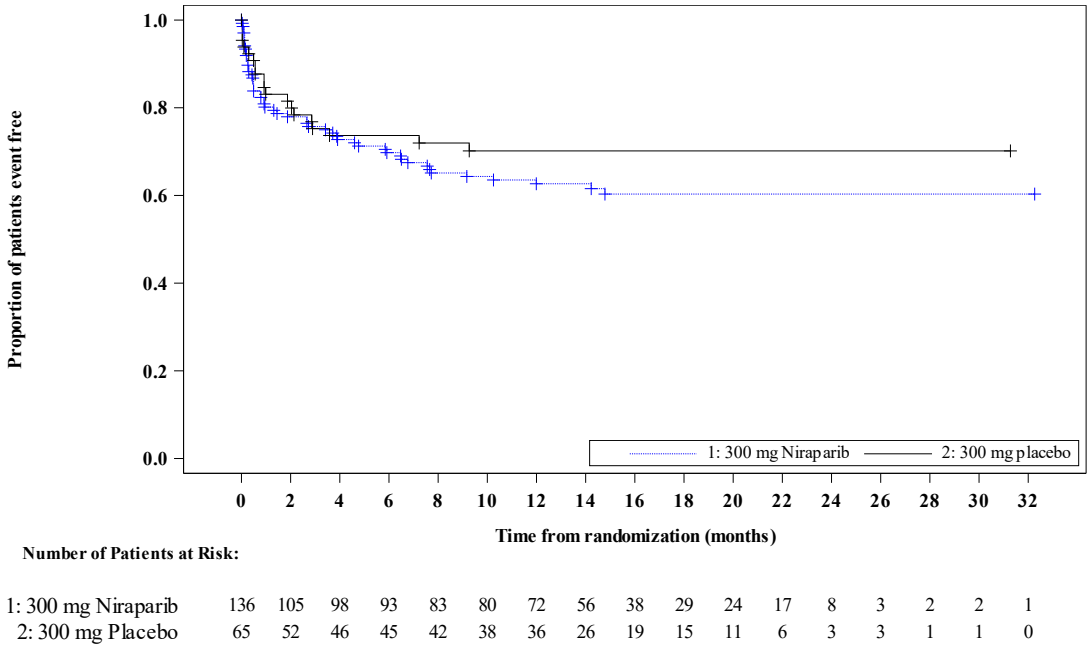


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

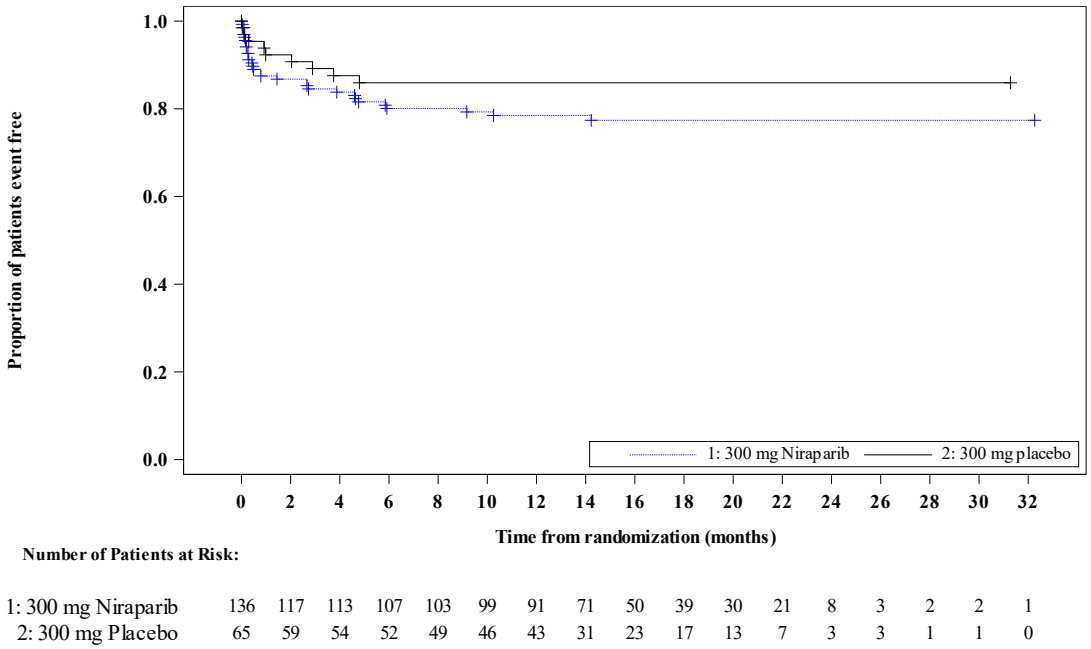
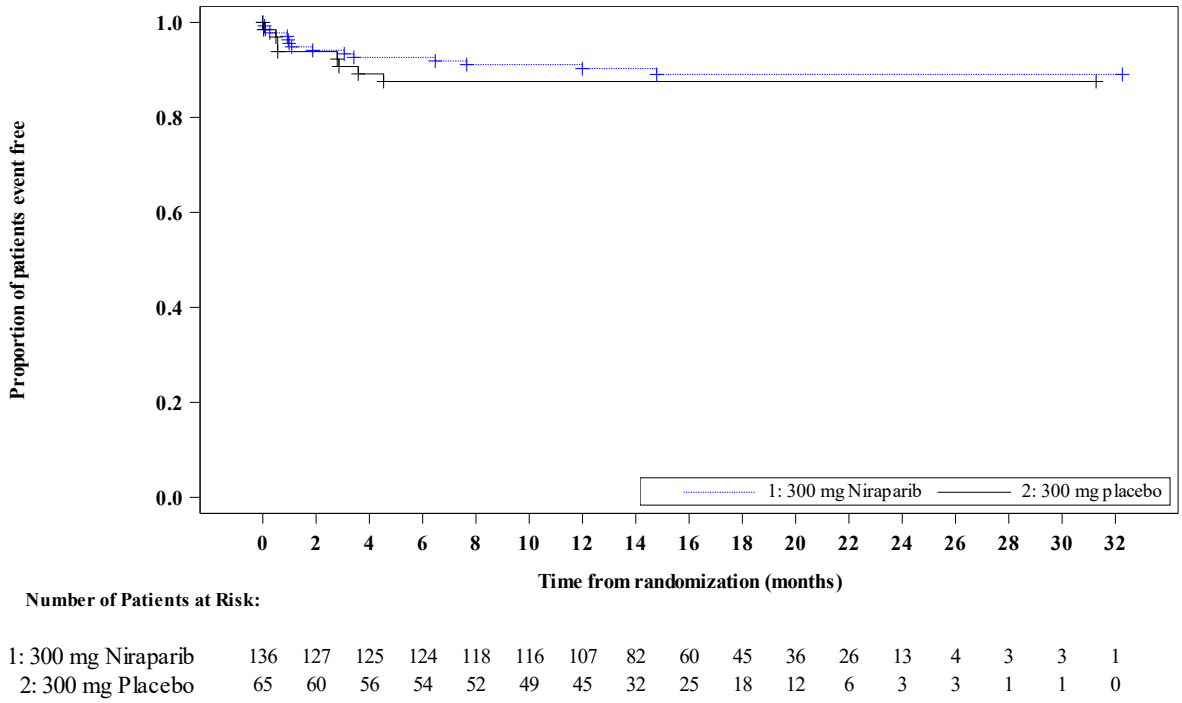


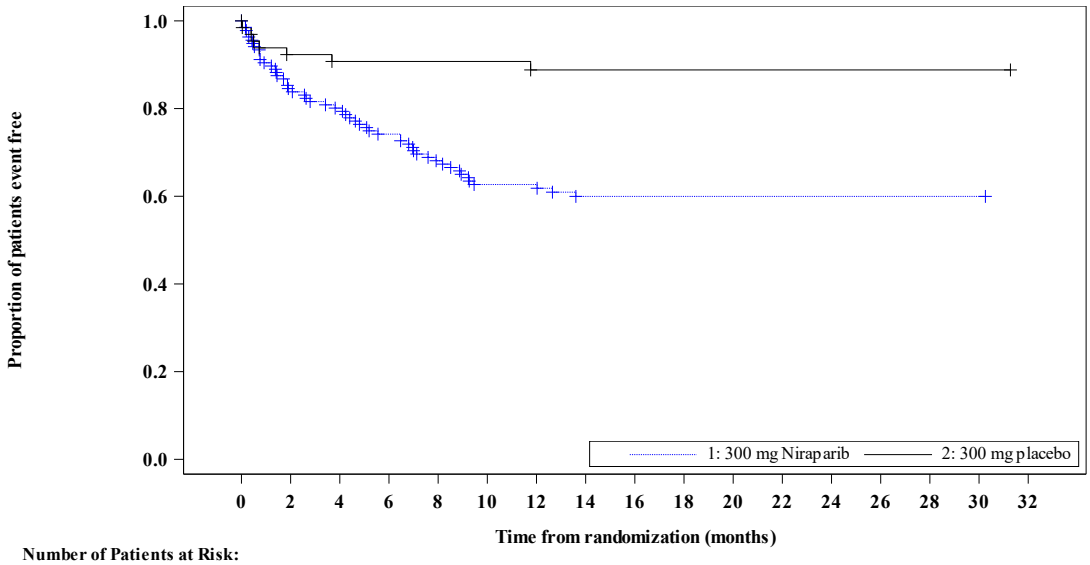
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve „Verminderter Appetit (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	127	125	124	118	116	107	82	60	45	36	26	13	4	3	3	1
2: 300 mg Placebo	65	60	56	54	52	49	45	32	25	18	12	6	3	3	1	1	0

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve „Hypomagnesiämie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	114	108	99	89	80	74	55	38	28	24	17	8	2	2	1	0
2: 300 mg Placebo	65	60	57	56	53	50	45	34	26	21	13	7	3	3	1	1	0

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

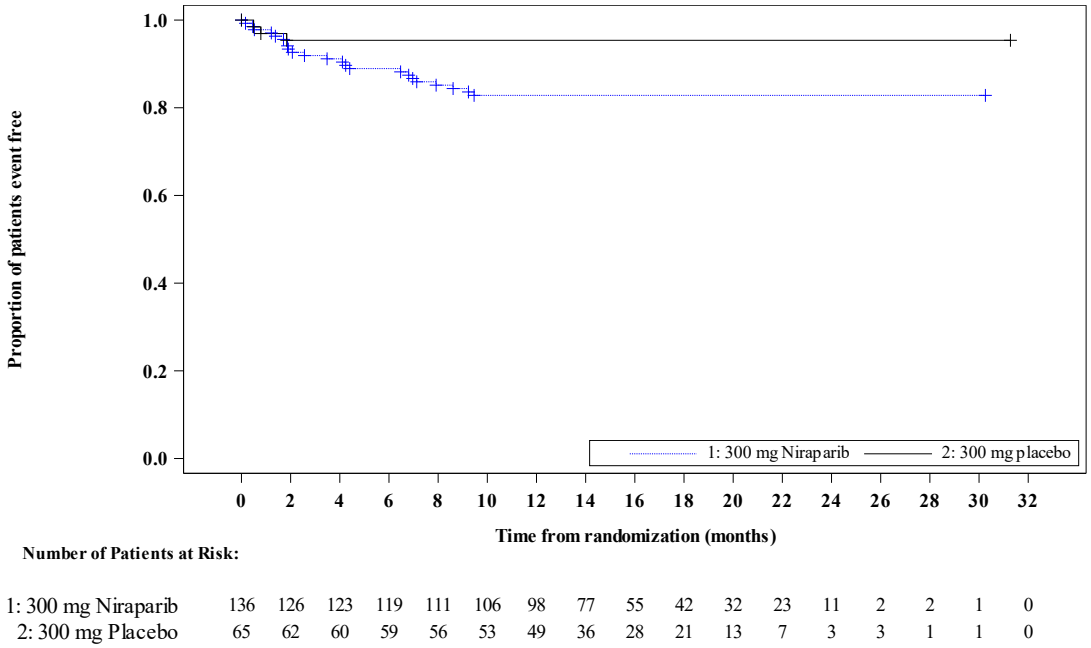


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve „Dyspnoe (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

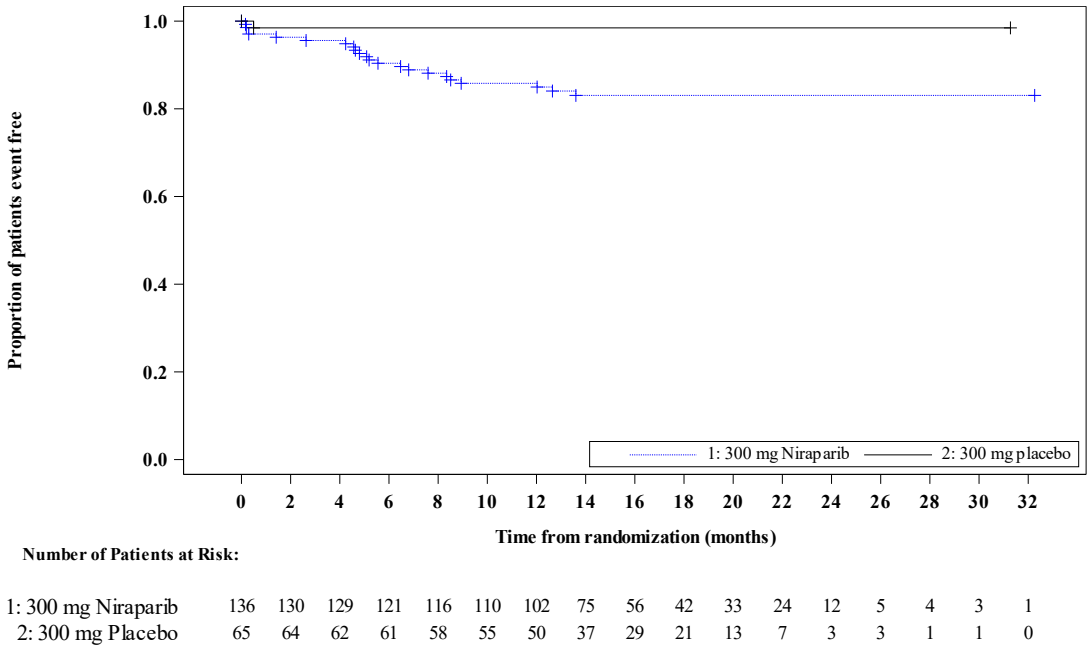
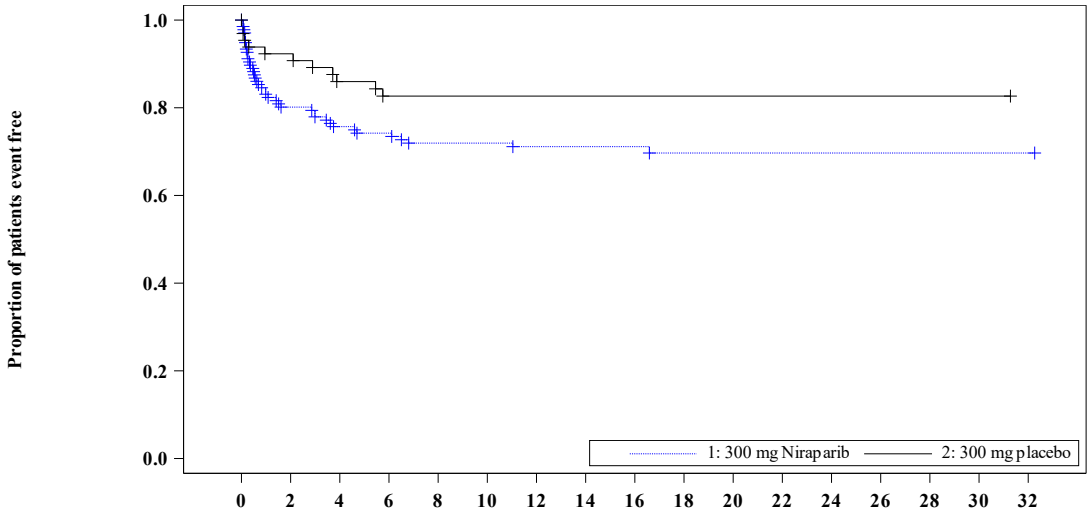


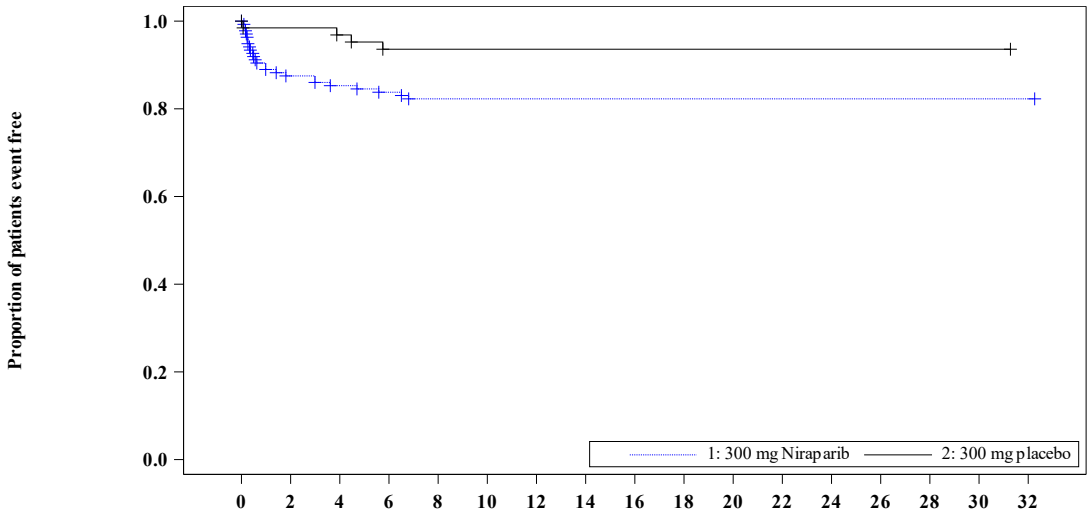
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve „Husten (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	108	102	99	93	91	83	66	52	41	32	24	11	4	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	59	53	50	47	44	39	28	22	16	11	6	2	2	1	1	0

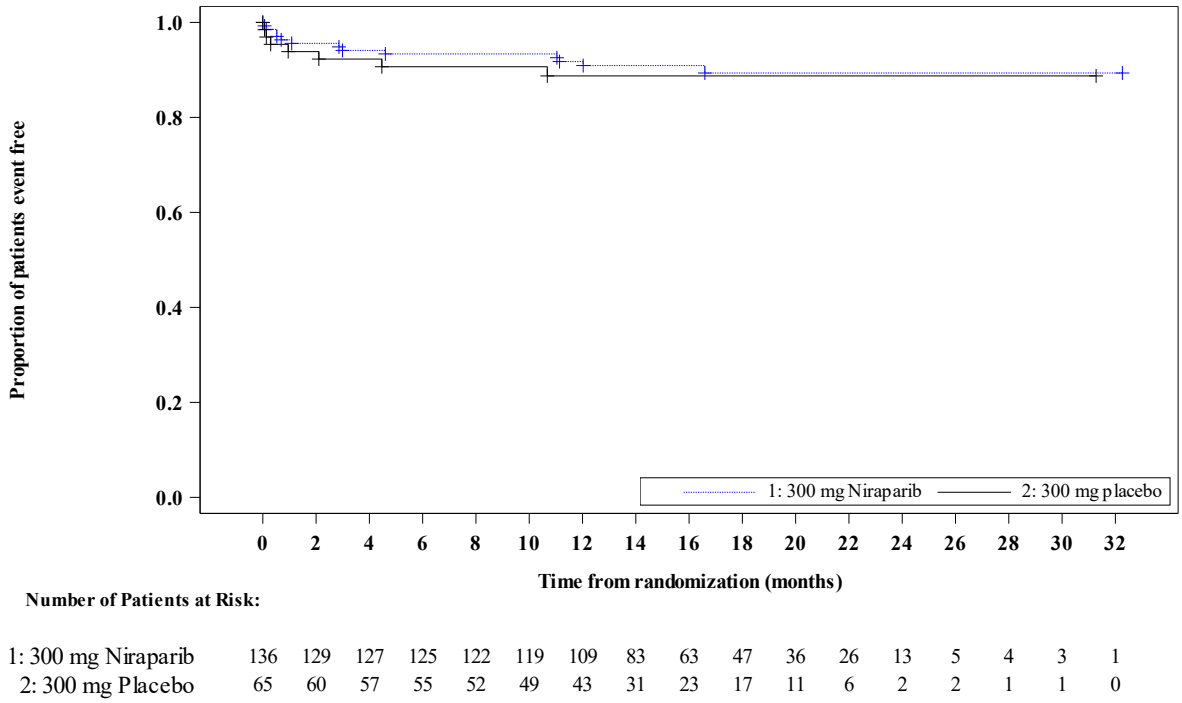
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve „Psychiatrische Erkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	118	115	112	107	105	96	75	57	45	34	26	12	4	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	63	60	57	54	51	46	33	27	20	12	6	2	2	1	1	0

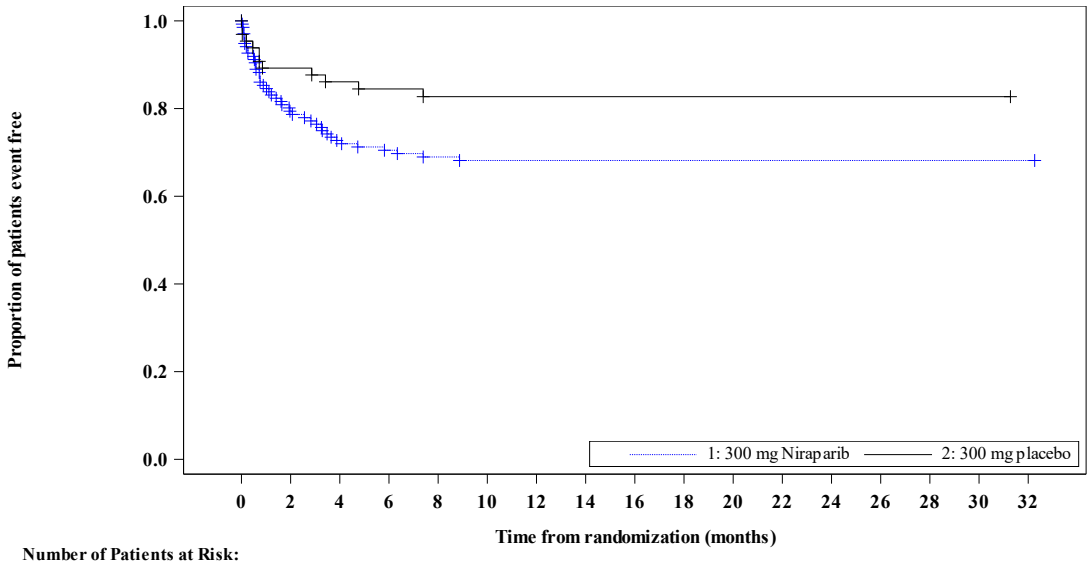
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve „Schlaflosigkeit (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	129	127	125	122	119	109	83	63	47	36	26	13	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	60	57	55	52	49	43	31	23	17	11	6	2	2	1	1	0

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve „Angst (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	107	98	94	88	84	78	61	43	35	26	18	11	4	3	2	1
2: 300 mg Placebo	65	57	53	51	47	44	39	29	23	15	9	5	2	2	1	1	0

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve „Gefäßerkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

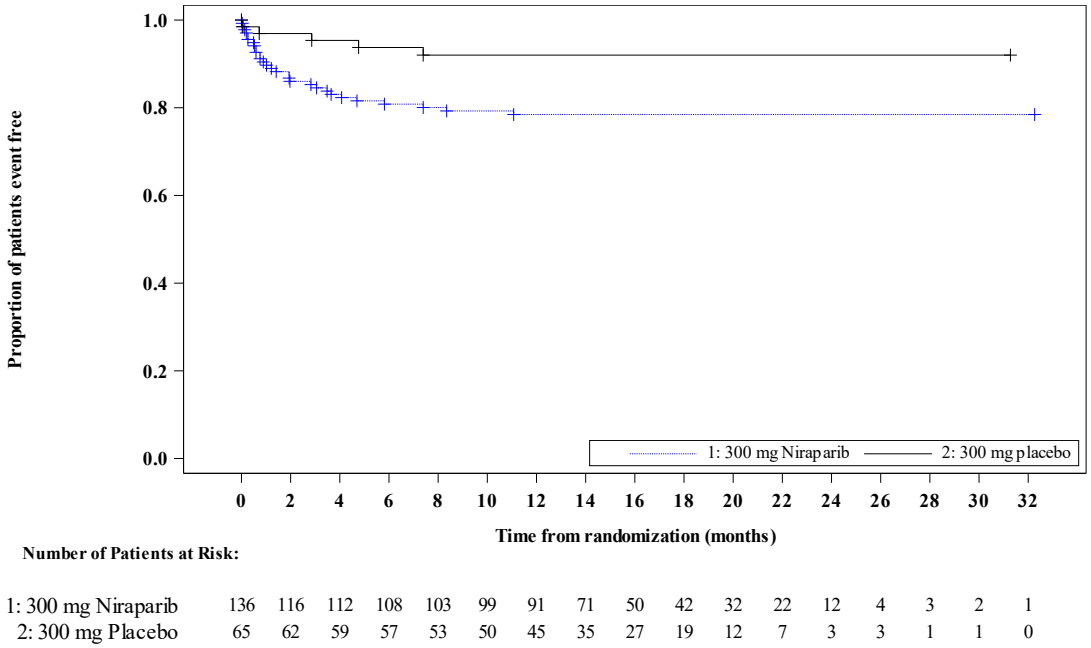


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve „Hypertonie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

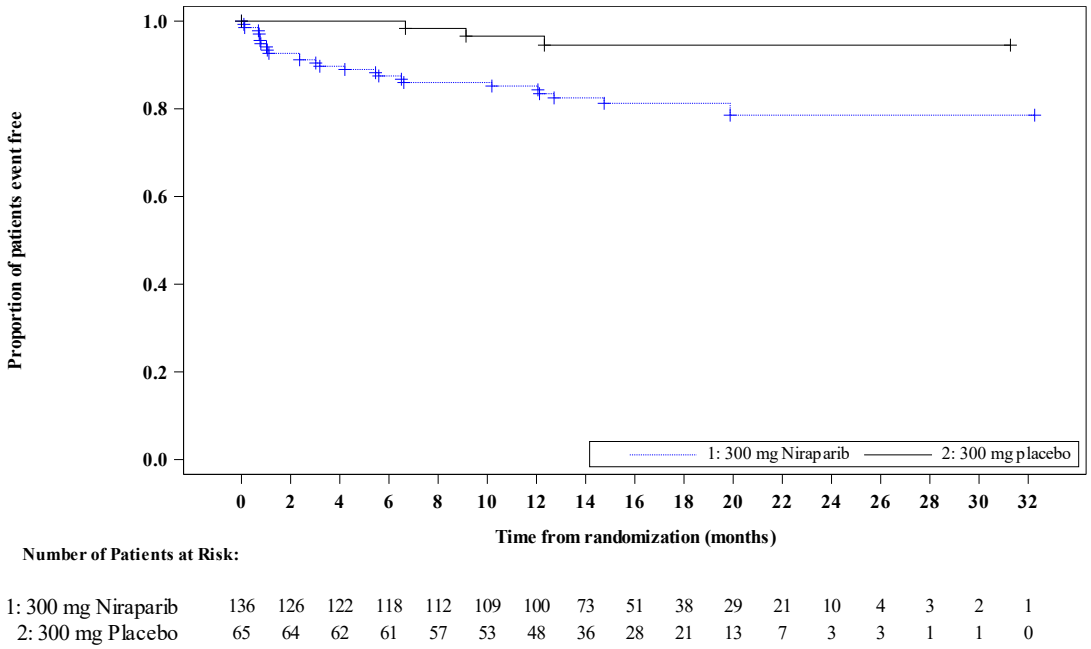
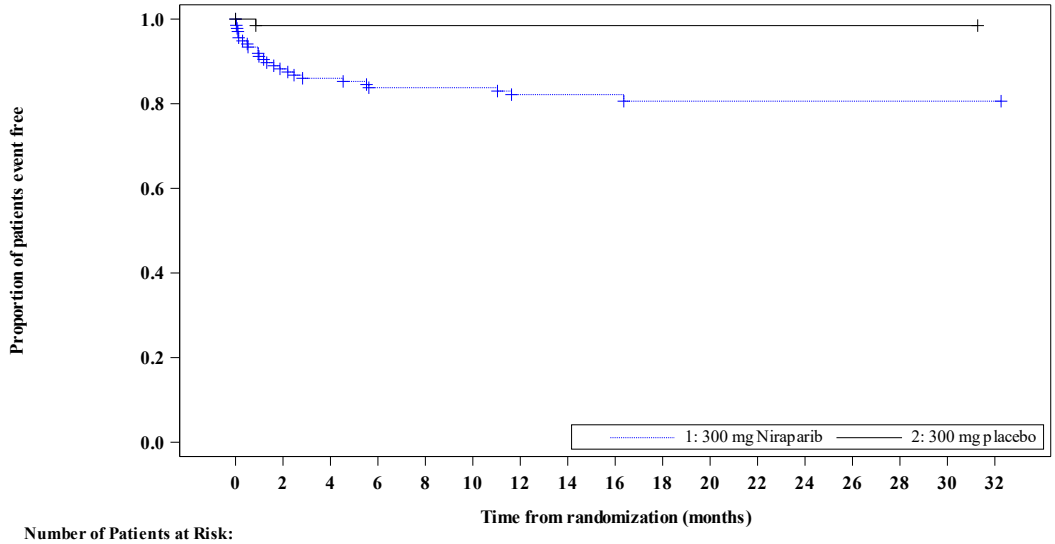


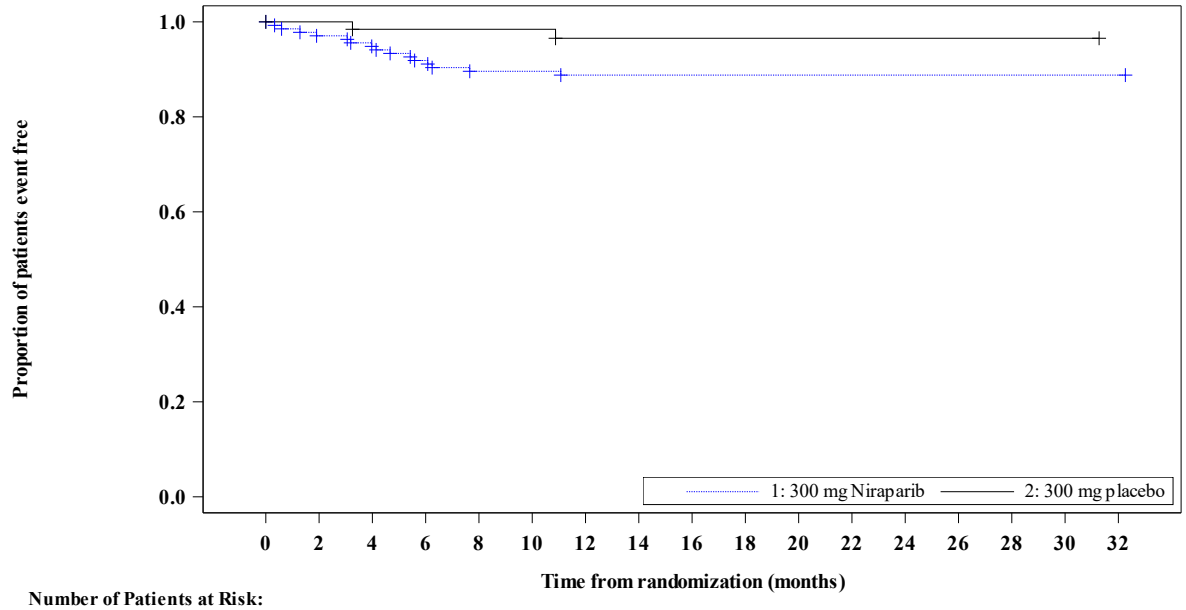
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	119	116	113	109	107	97	75	55	42	32	22	12	4	3	2	1
2: 300 mg Placebo	65	63	61	60	57	54	49	36	29	21	13	7	3	3	1	1	0

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve „Herzerkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

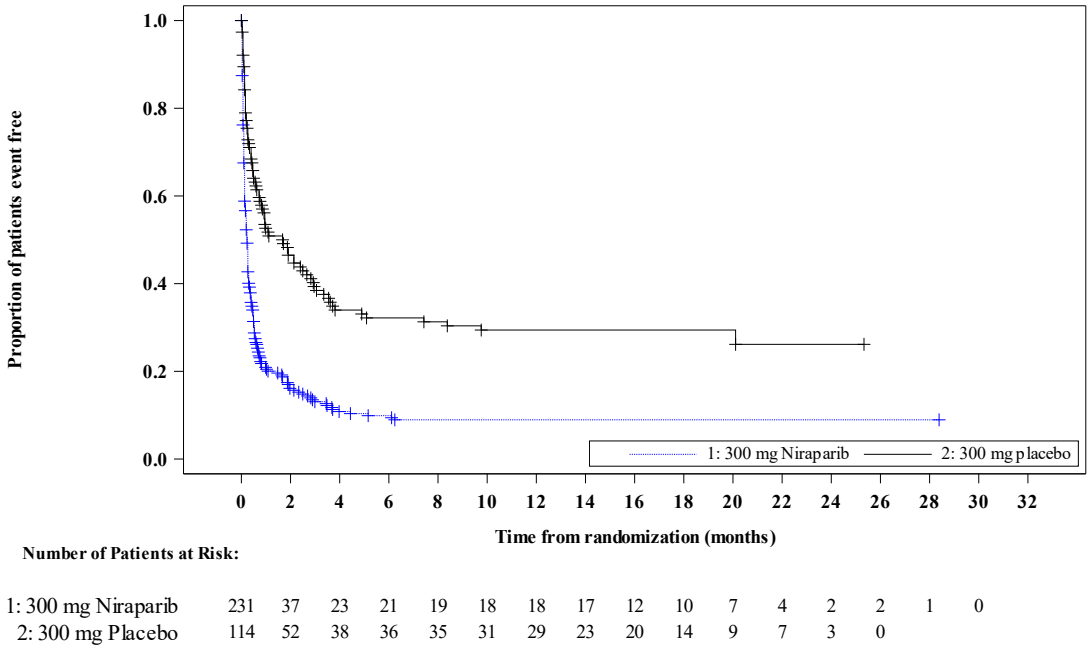


Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	131	128	123	116	113	104	81	60	44	36	27	13	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	61	60	57	54	49	36	28	20	13	7	3	3	1	1	0

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

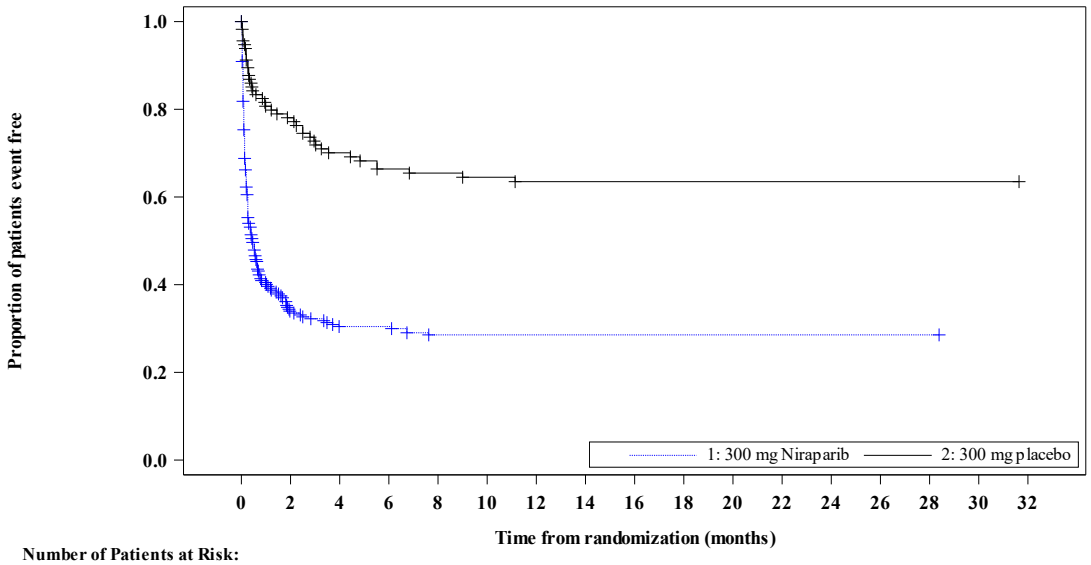
non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	37	23	21	19	18	18	17	12	10	7	4	2	2	1	0
2: 300 mg Placebo	114	52	38	36	35	31	29	23	20	14	9	7	3	0		

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	78	67	65	60	59	56	48	35	26	17	8	3	2	1	0
2: 300 mg Placebo	114	88	78	72	70	66	61	47	33	22	14	10	5	1	1	1	0

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve „Übelkeit (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

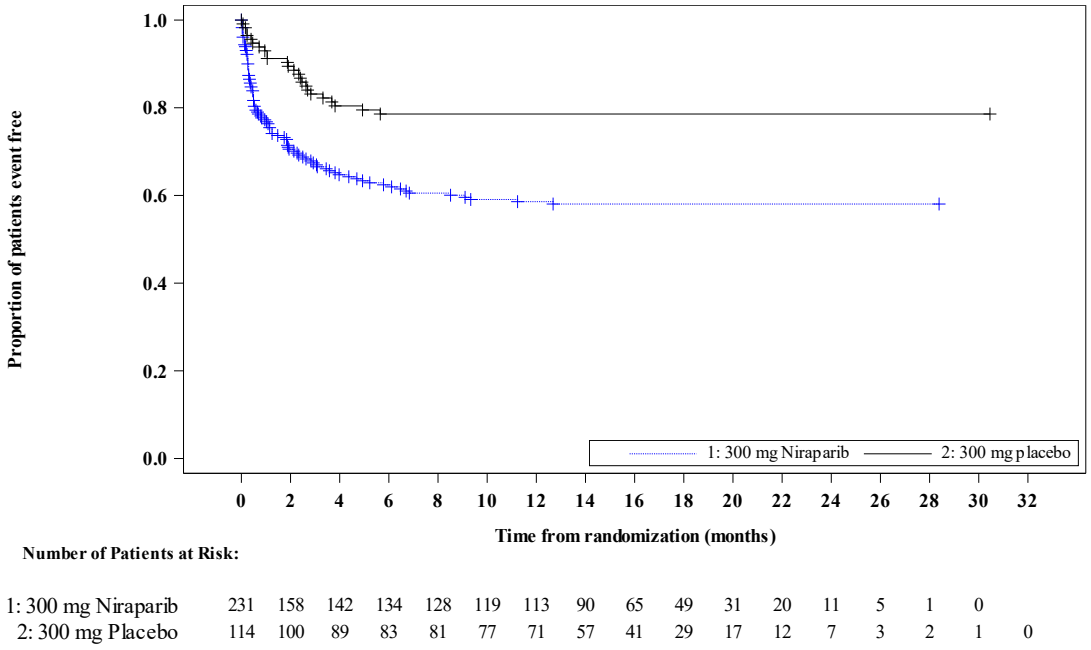


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve „Verstopfung (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

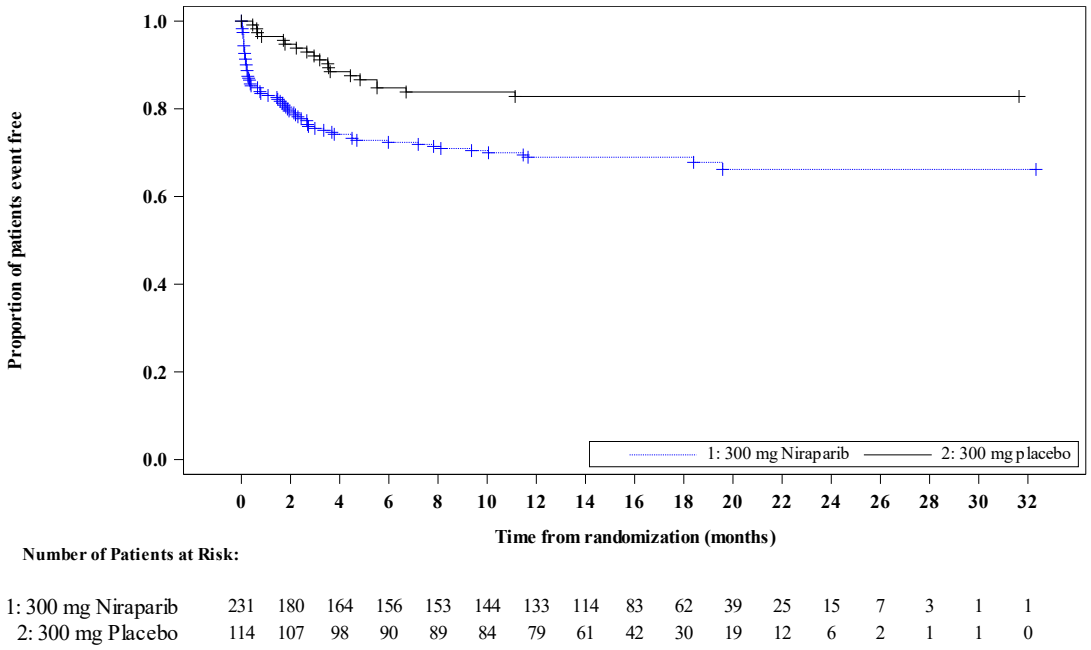


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve „Erbrechen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

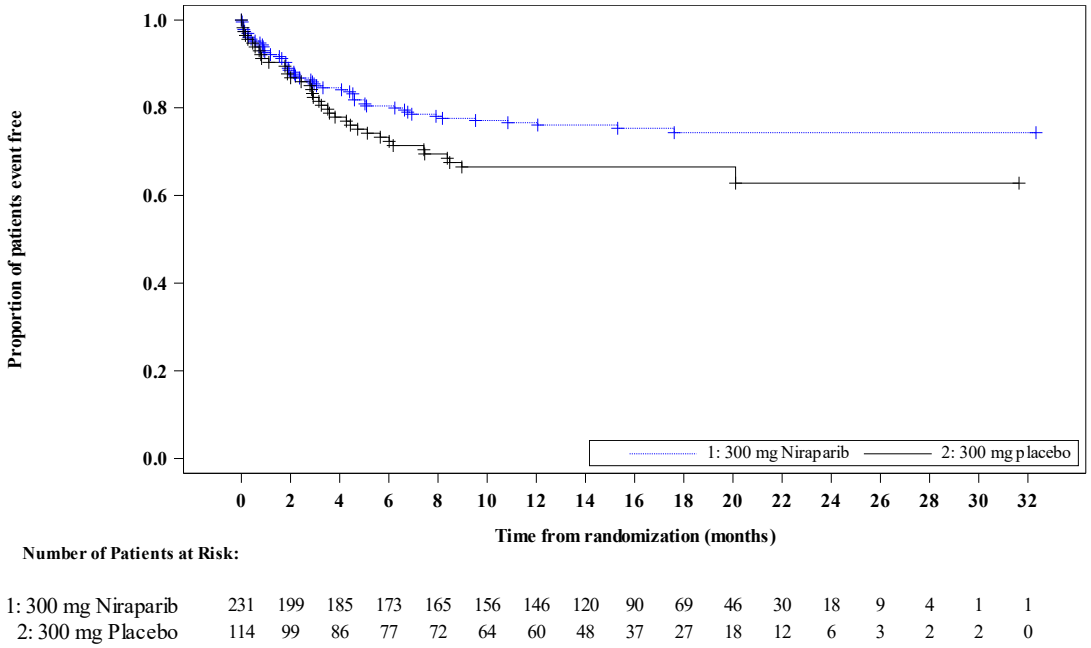


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve „Abdominelle Schmerzen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

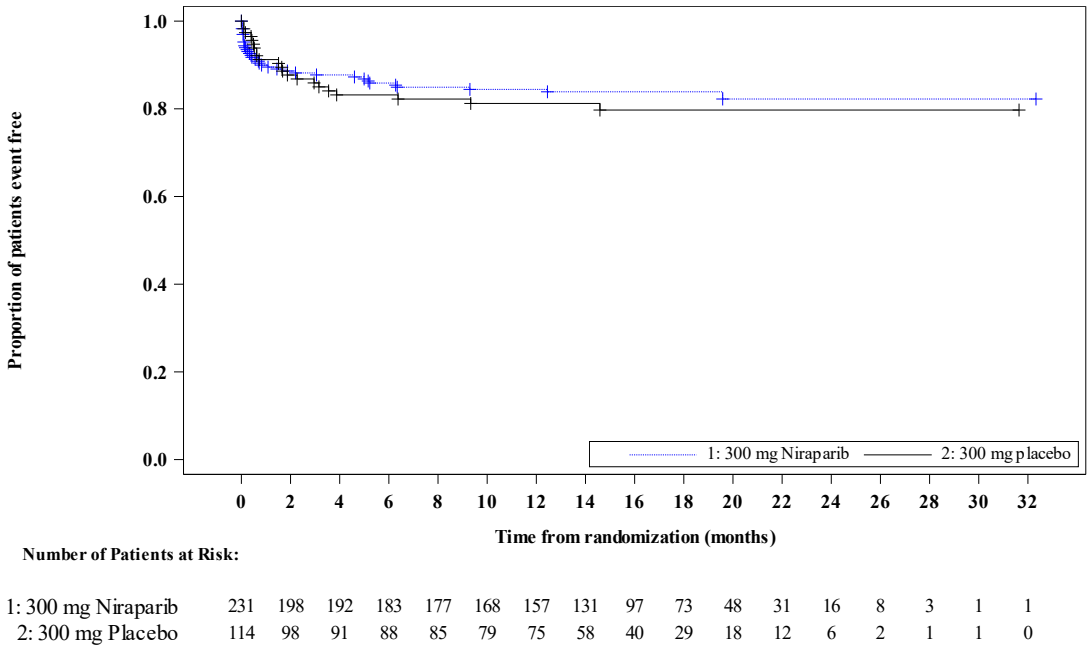
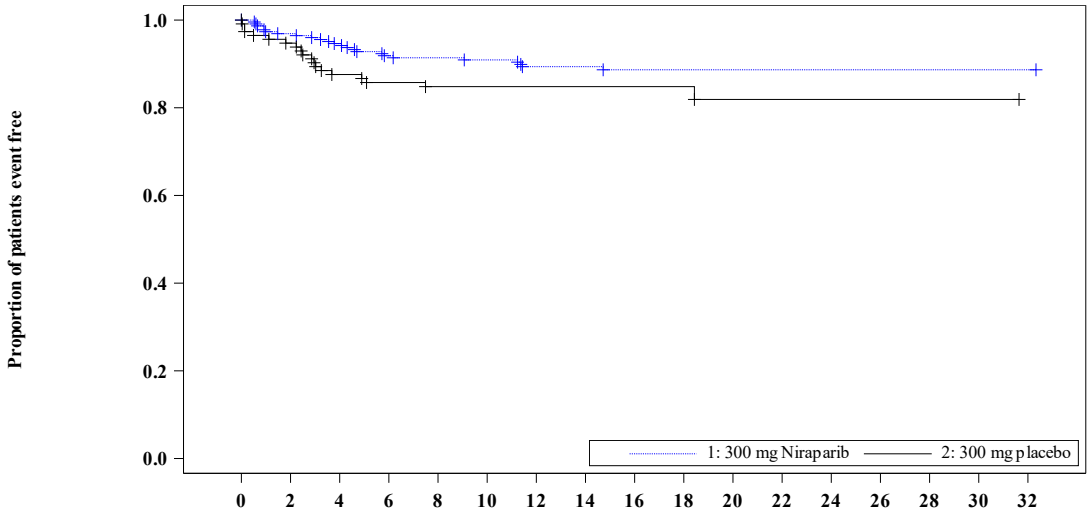


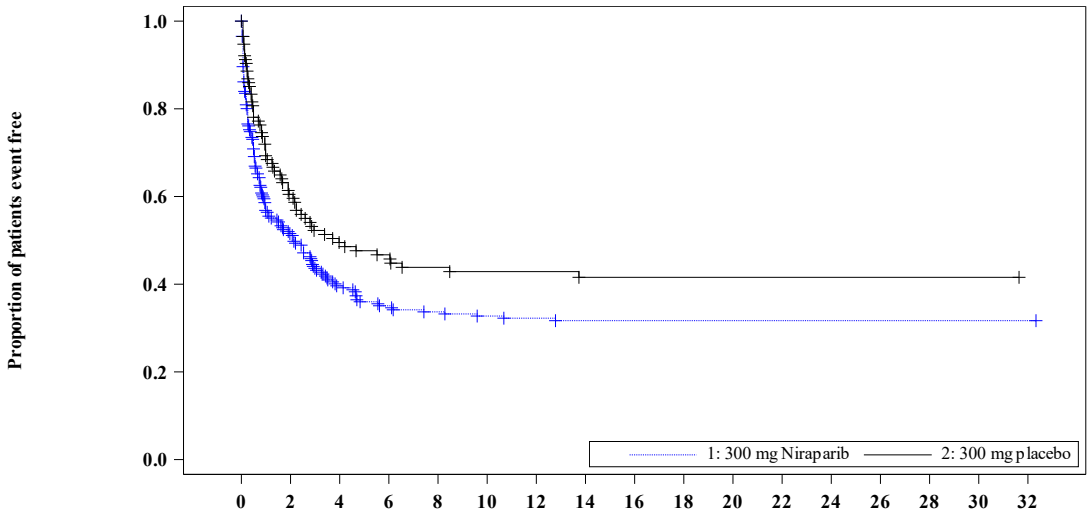
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve „Diarrhöe (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	217	207	196	191	182	168	137	99	76	54	35	19	11	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	107	97	92	91	85	80	63	45	33	18	12	7	3	2	1	0

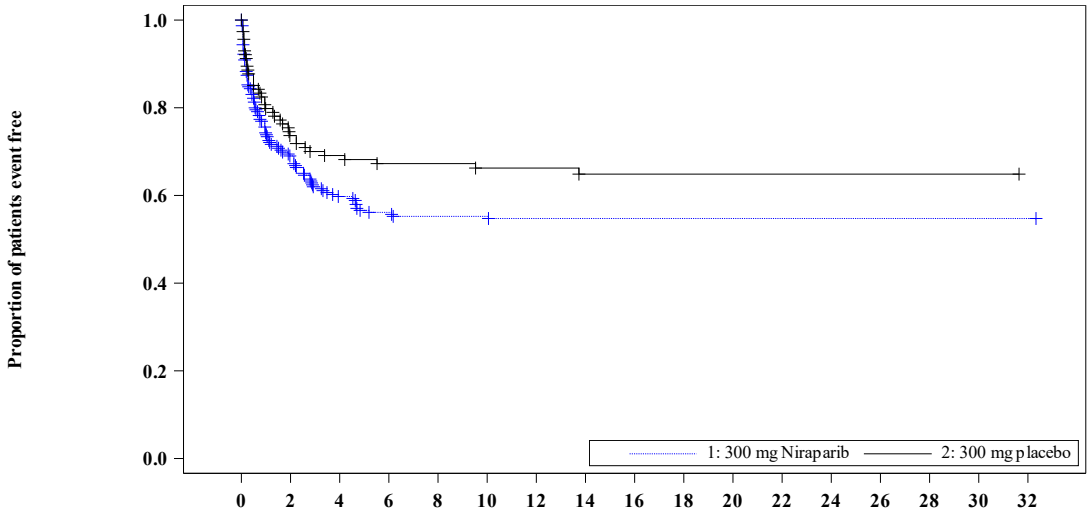
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve „Abdominale Distension (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	117	88	77	72	67	62	52	32	26	18	10	7	5	3	1	1
2: 300 mg Placebo	114	67	54	49	45	42	38	32	25	20	12	8	3	1	1	1	0

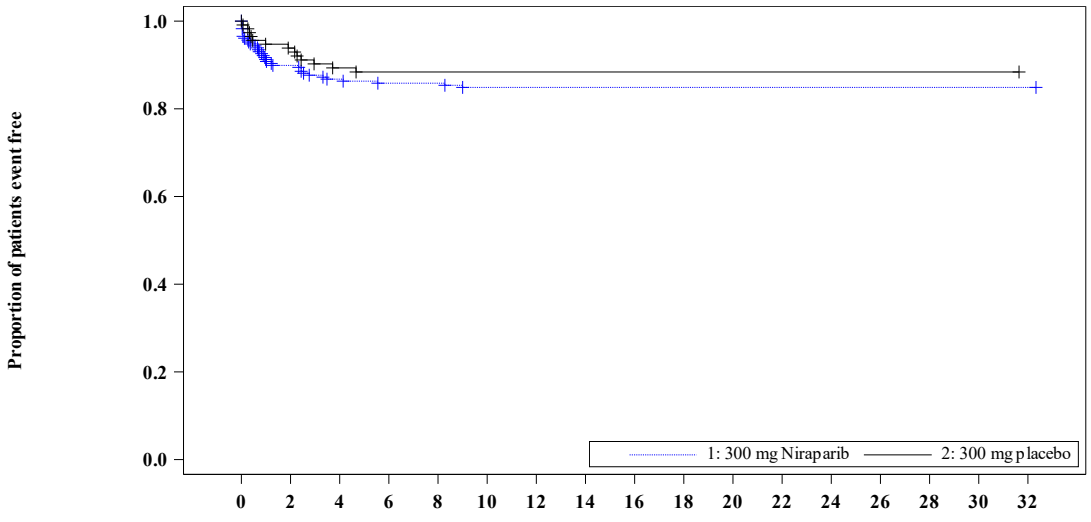
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	157	133	124	119	114	105	85	57	45	32	18	11	5	3	1	1
2: 300 mg Placebo	114	82	76	72	70	65	60	47	35	26	15	10	4	1	1	1	0

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve „Fatigue (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	201	190	183	180	169	159	138	99	77	55	36	20	11	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	105	98	91	89	84	78	63	46	34	21	13	8	4	3	2	0

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve „Asthenie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

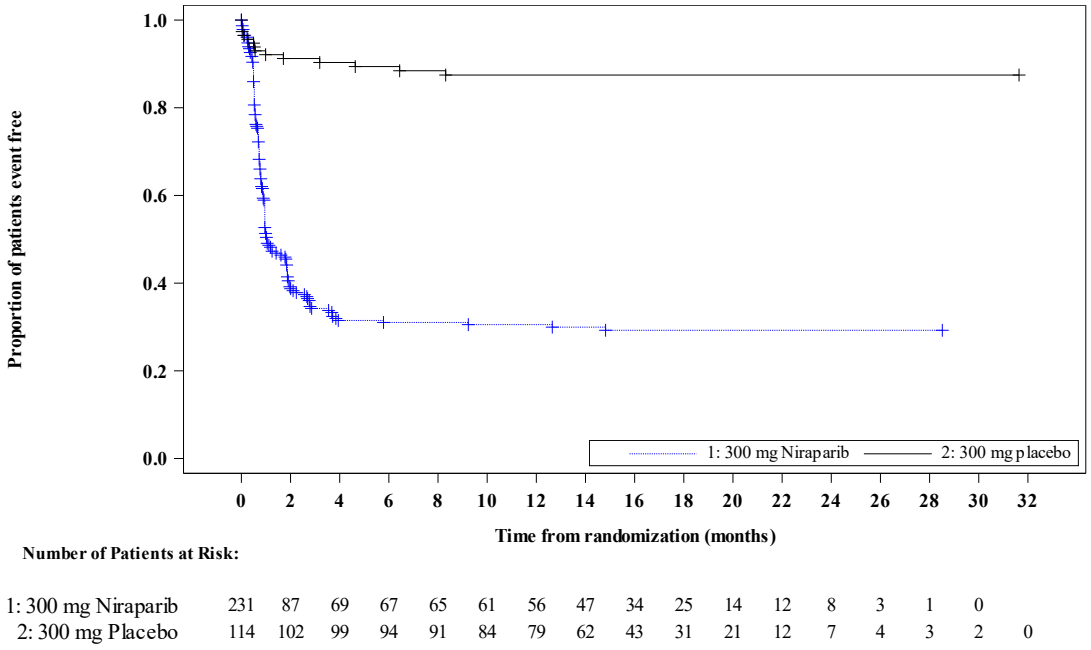


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

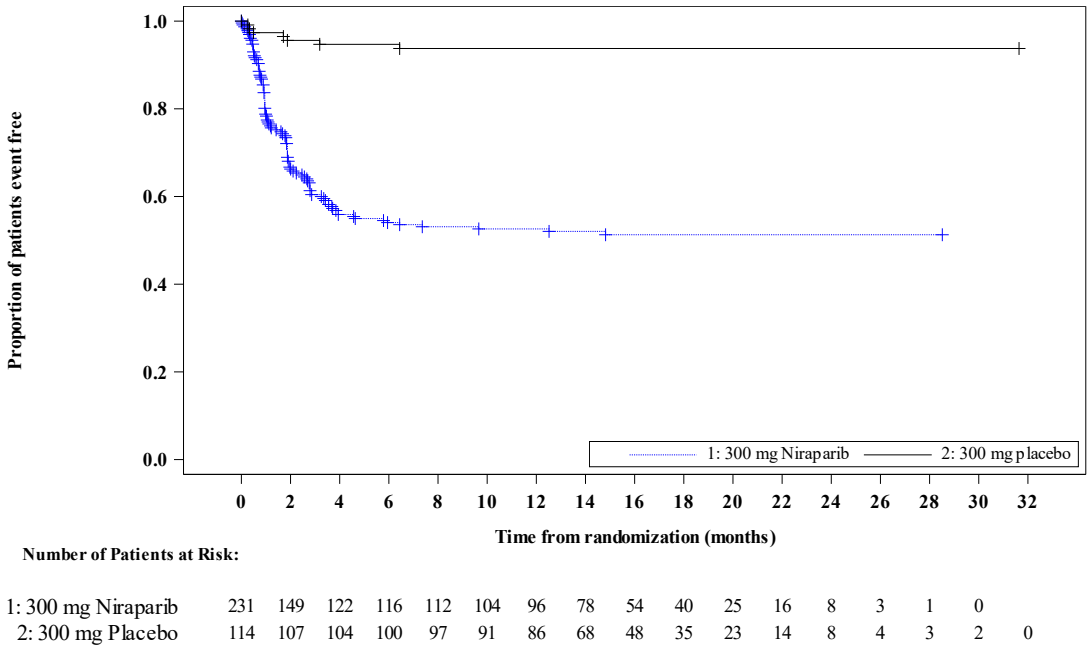


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve „Anämie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

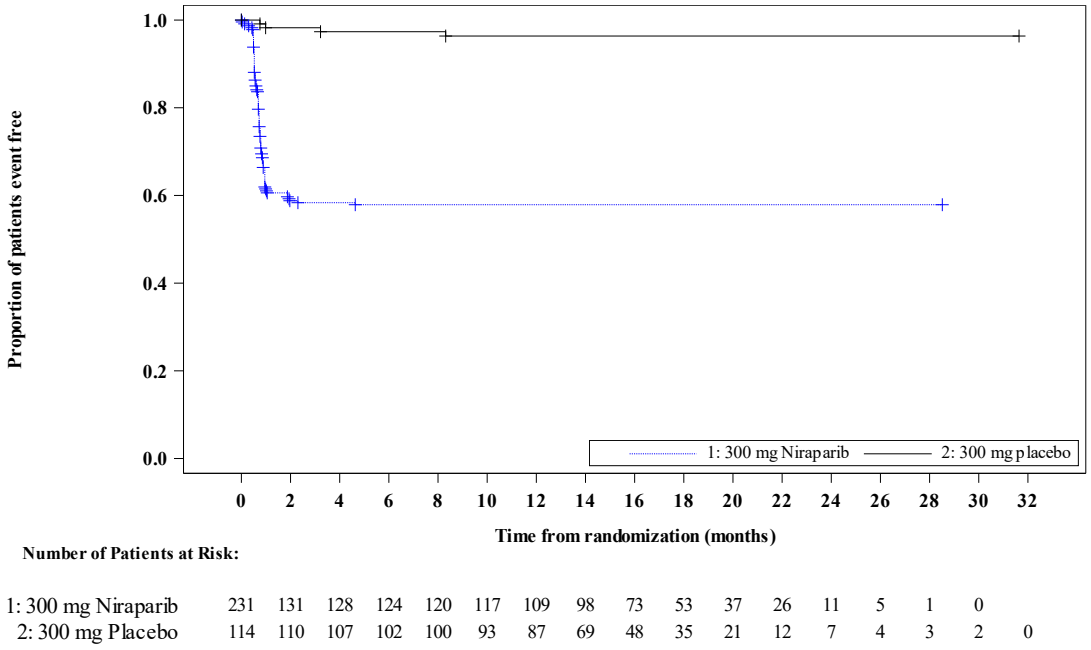


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytopenie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

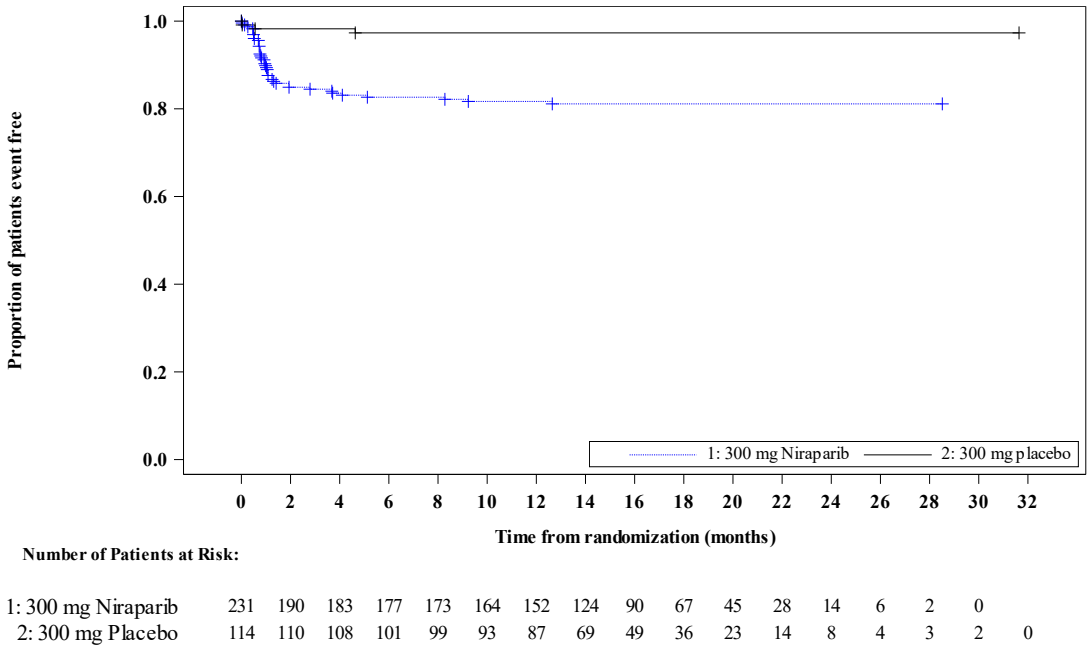
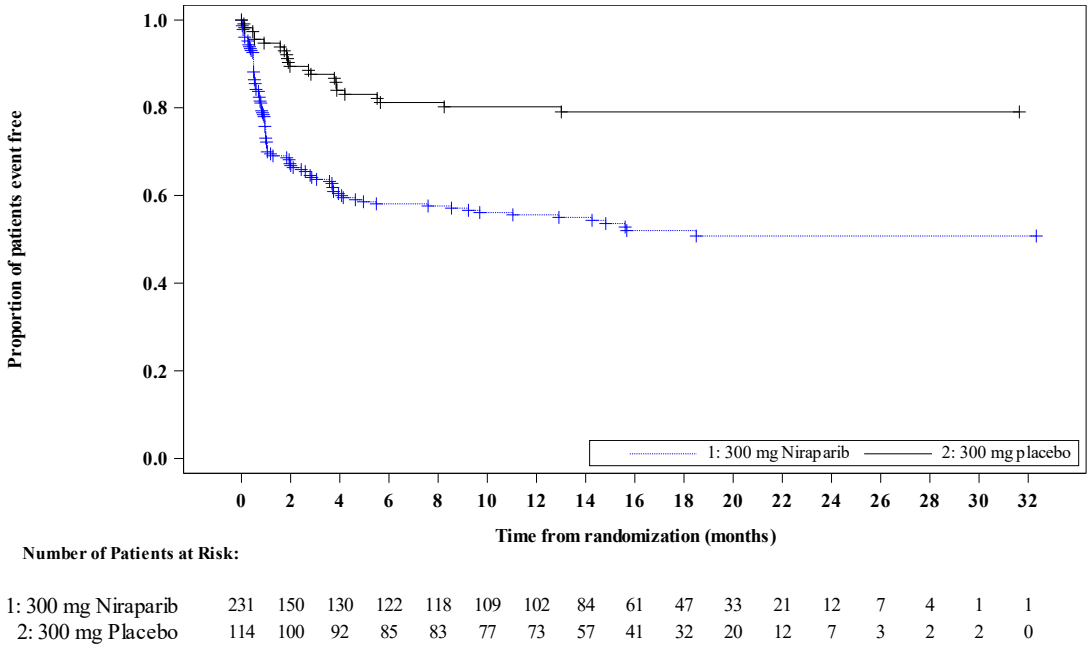


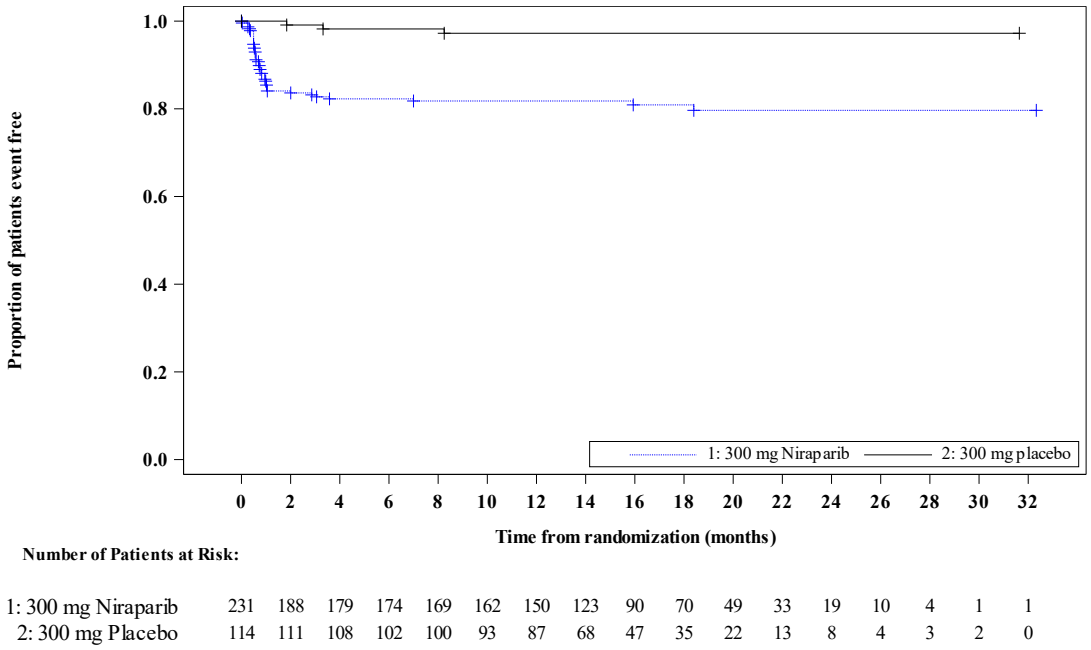
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve „Neutropenie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	150	130	122	118	109	102	84	61	47	33	21	12	7	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	100	92	85	83	77	73	57	41	32	20	12	7	3	2	2	0

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve „Untersuchungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	188	179	174	169	162	150	123	90	70	49	33	19	10	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	111	108	102	100	93	87	68	47	35	22	13	8	4	3	2	0

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytenzahl erniedrigt (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

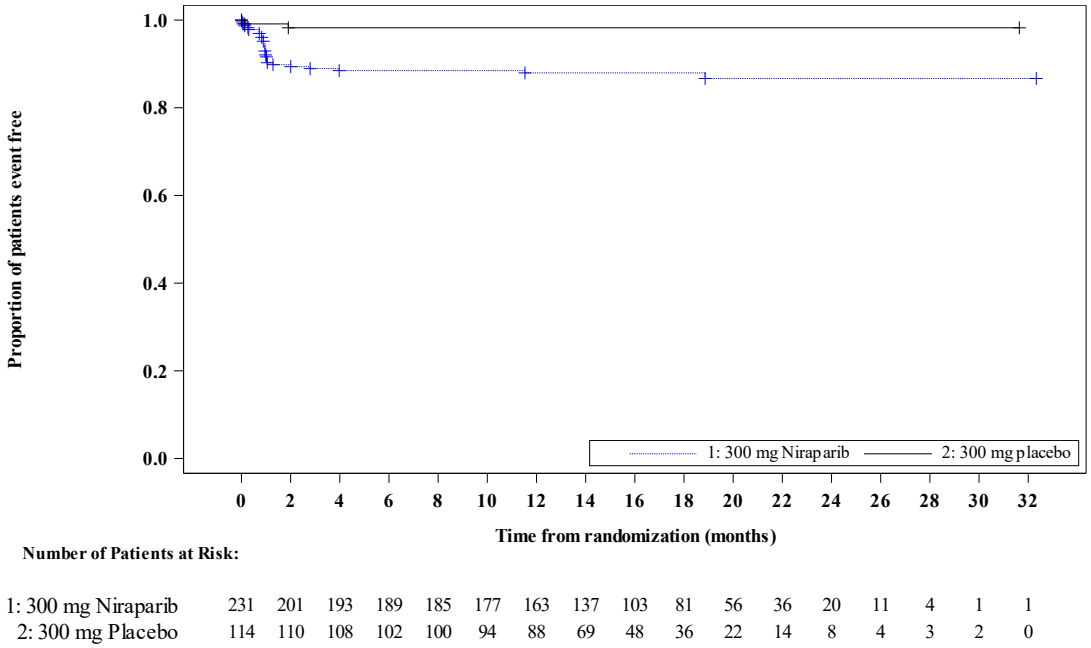


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve „Neutrophilenzahl erniedrigt (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

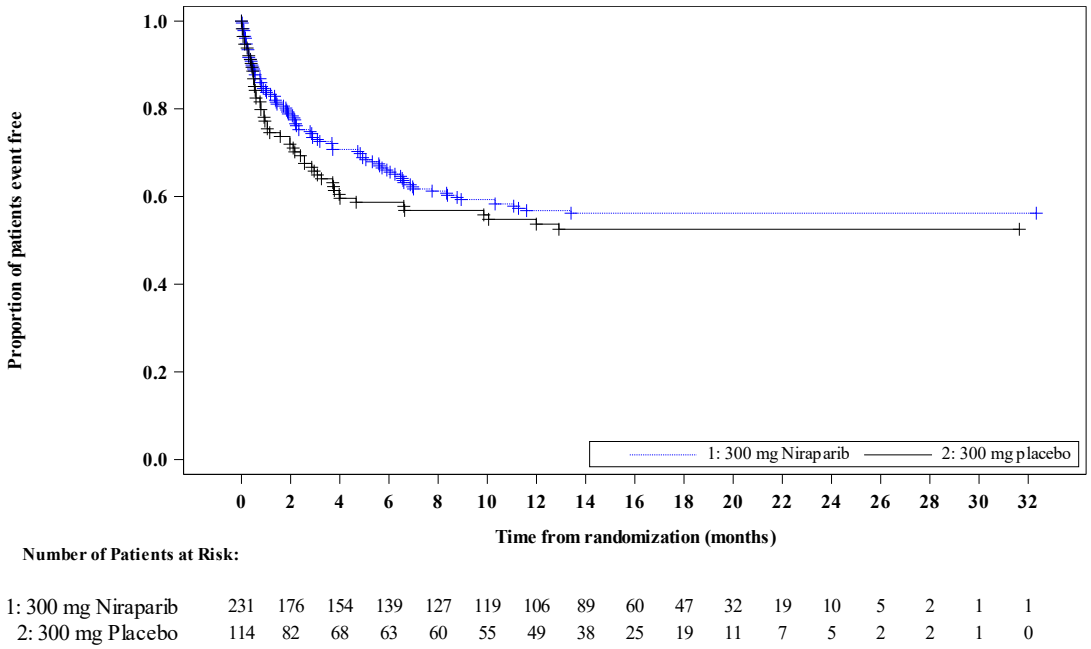


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

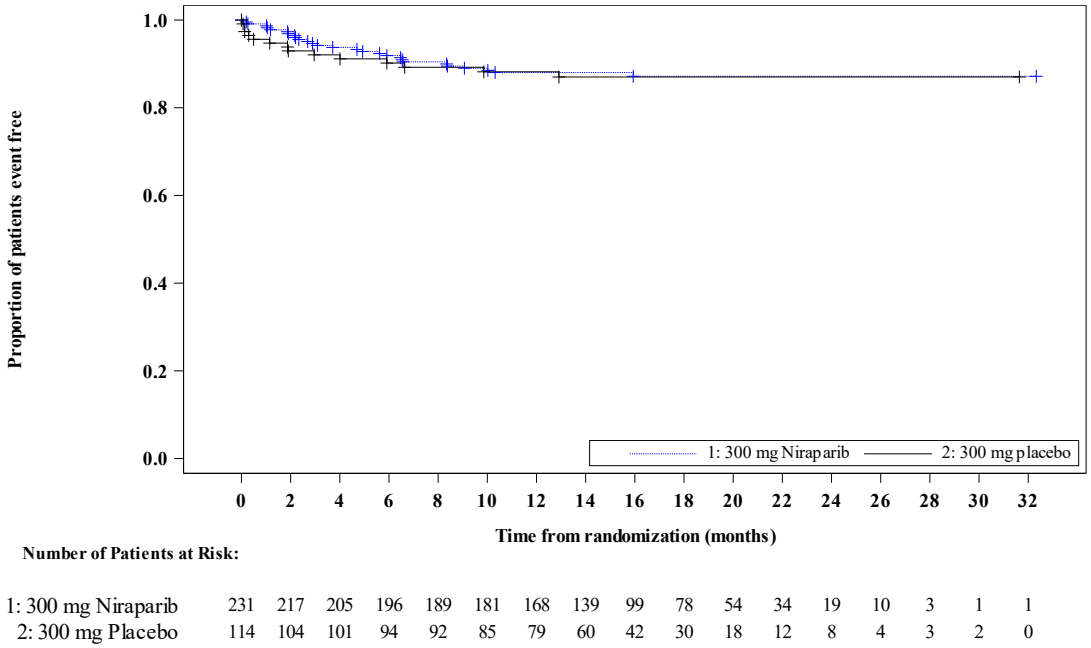


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve „Rückenschmerzen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

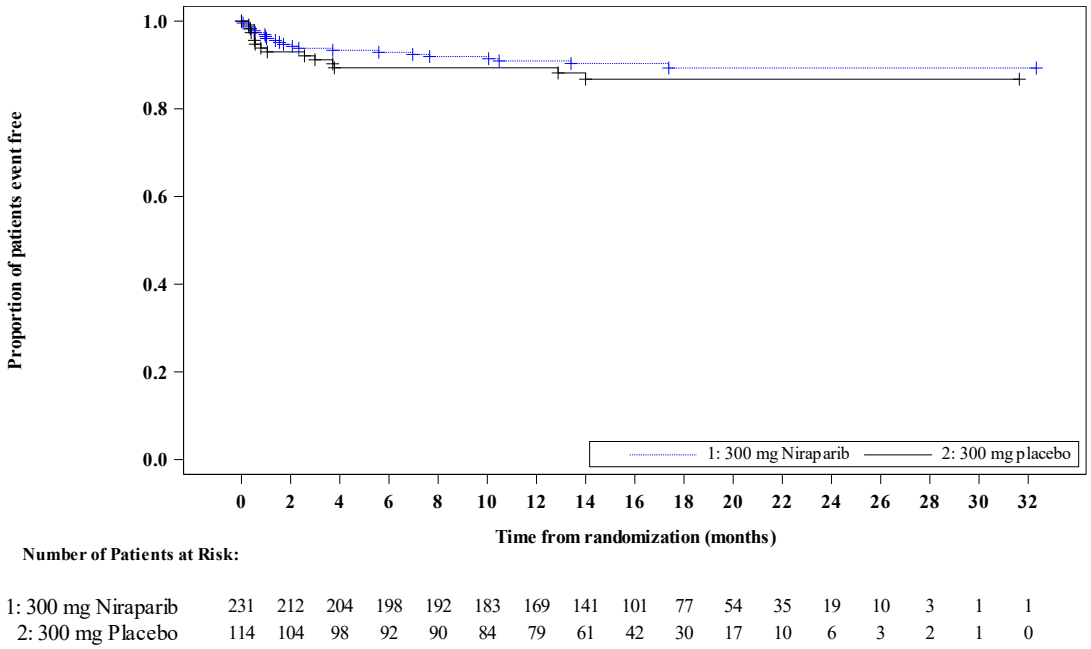


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve „Arthralgie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

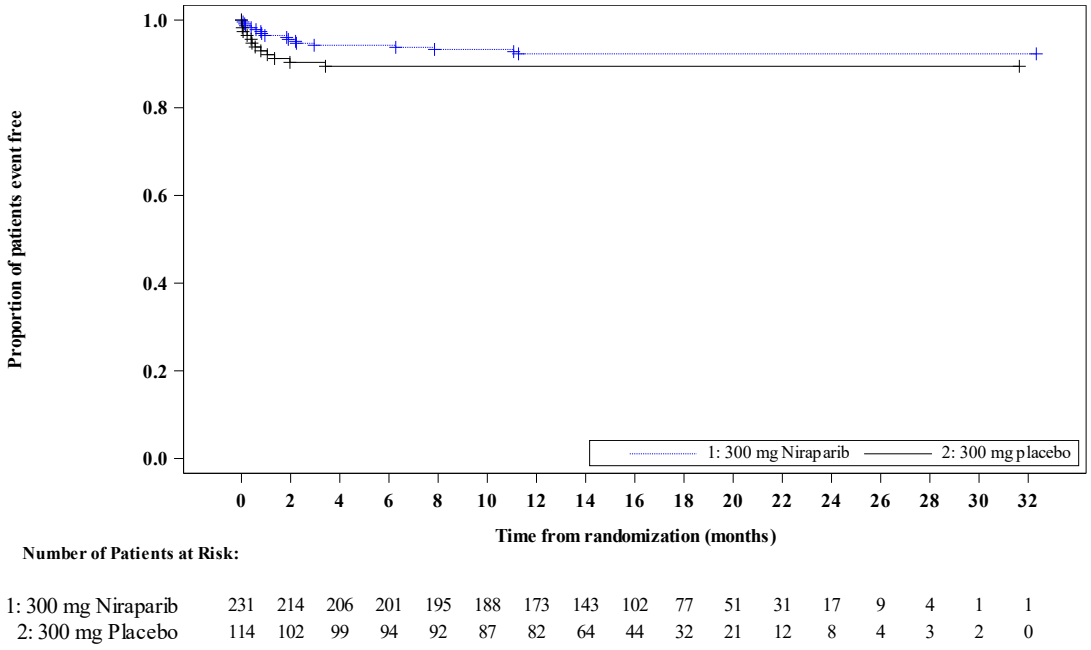


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve „Myalgie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

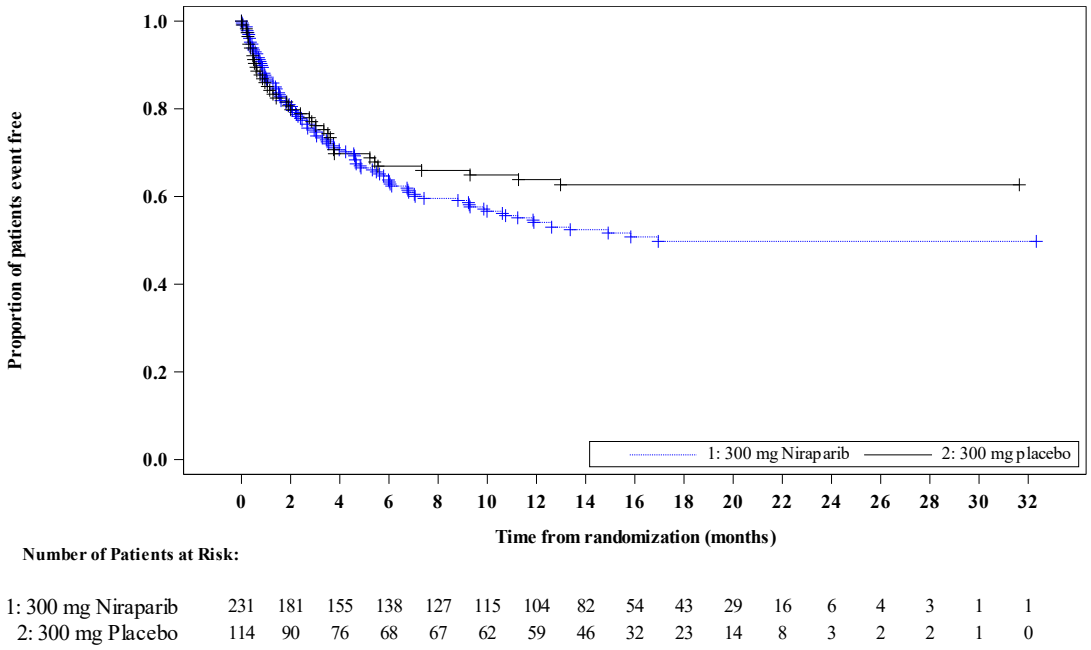


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

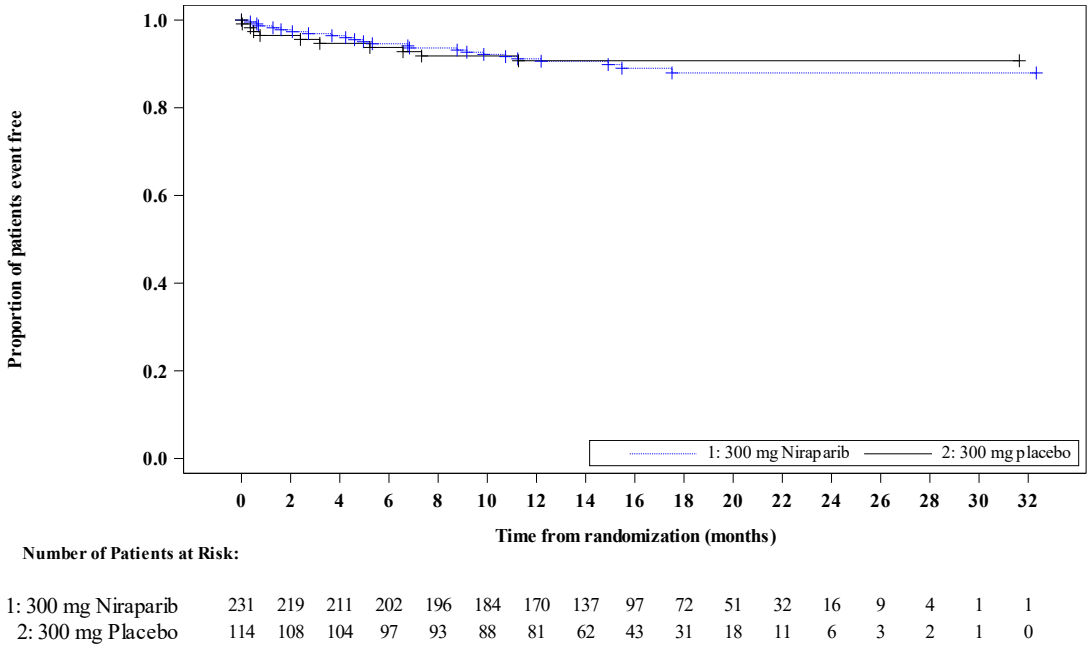


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve „Nasopharyngitis (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

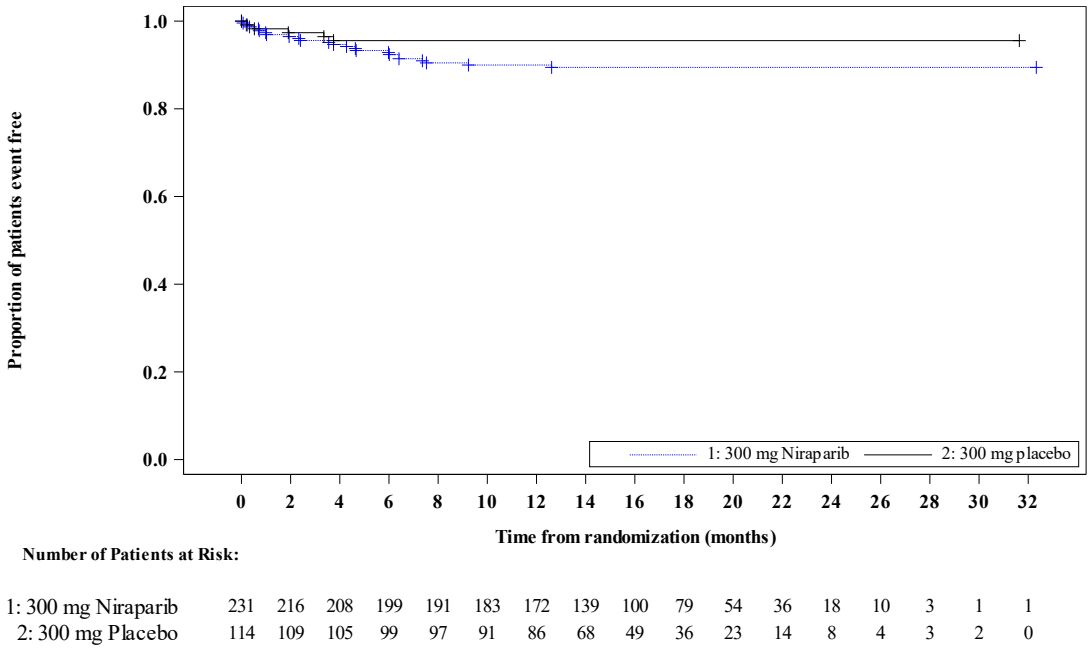


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve „Harnwegsinfektion (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

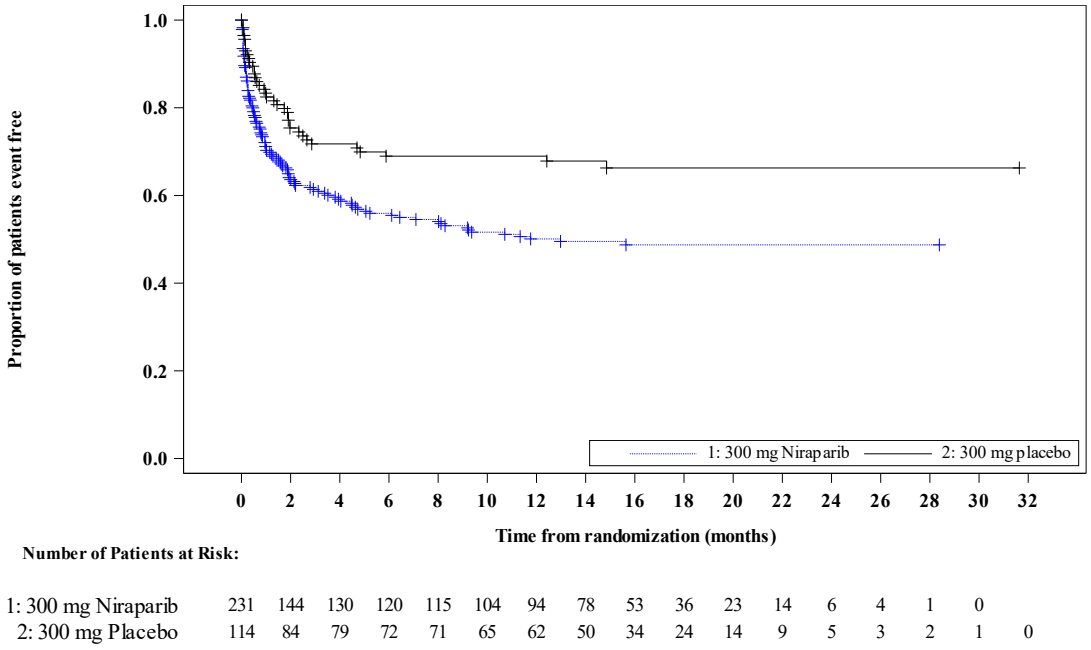


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Nervensystems (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

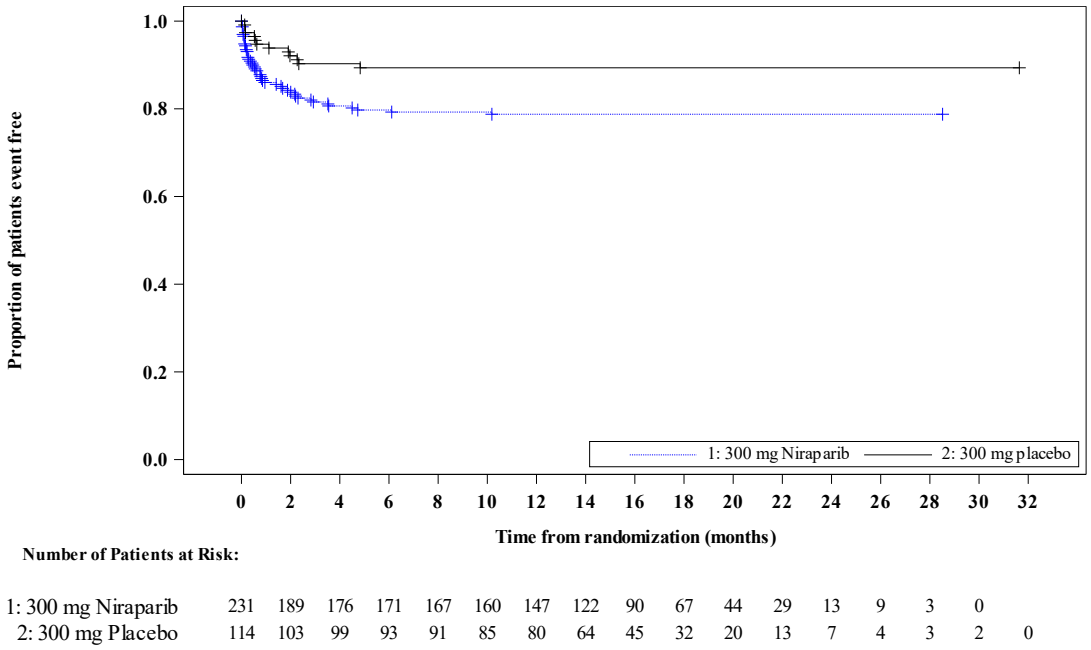


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve „Kopfschmerzen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

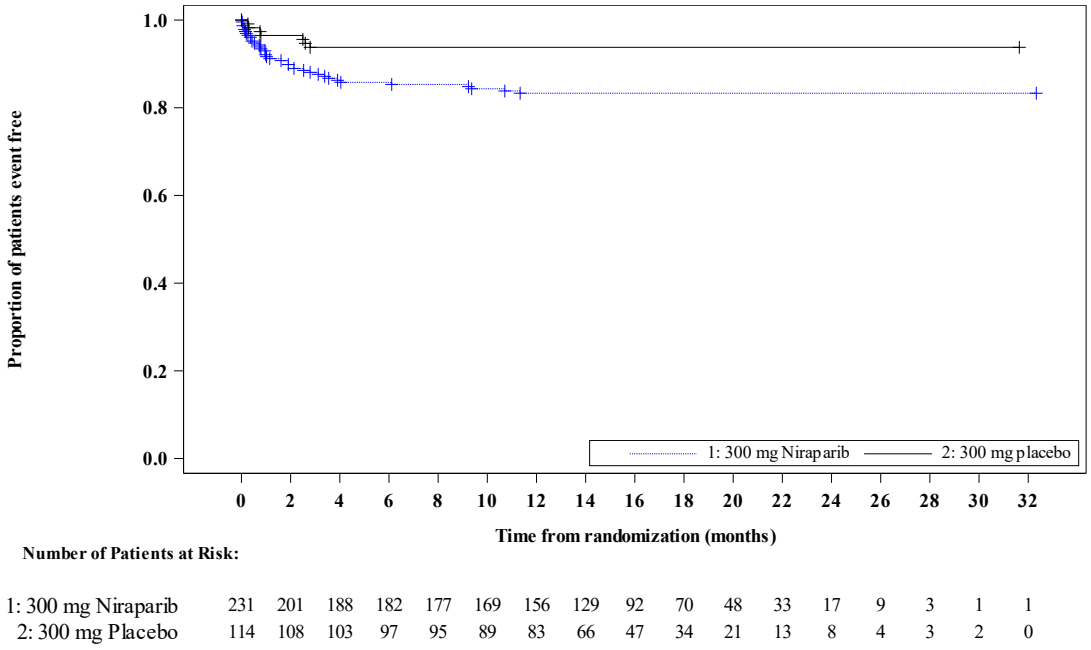


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve „Schwindel (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

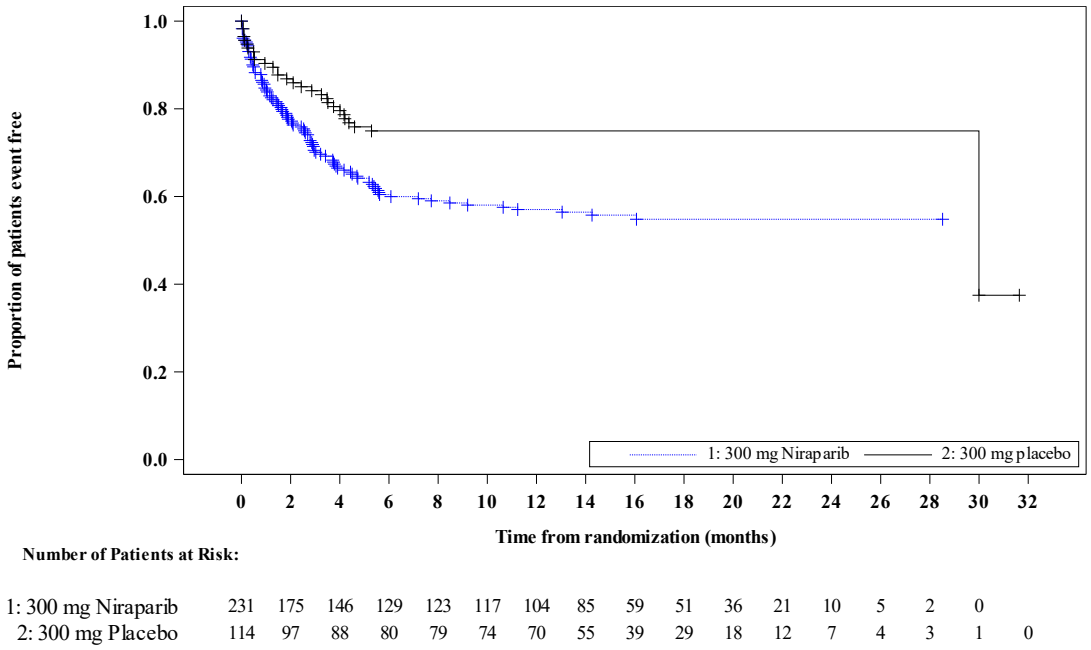


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

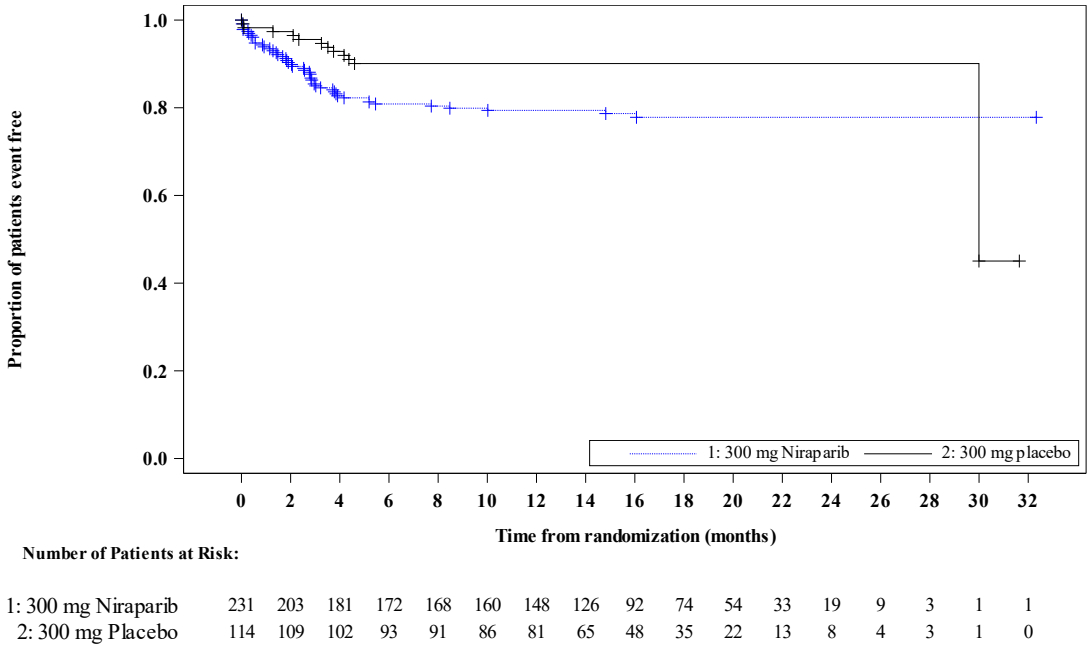


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve „Dyspnoe (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

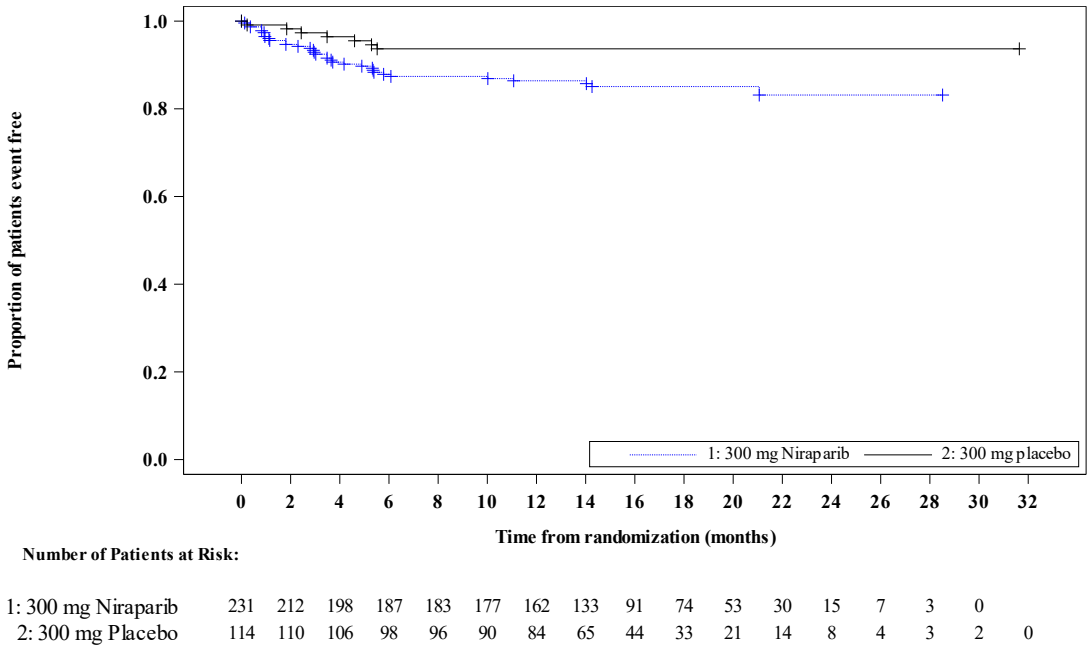


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve „Husten (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

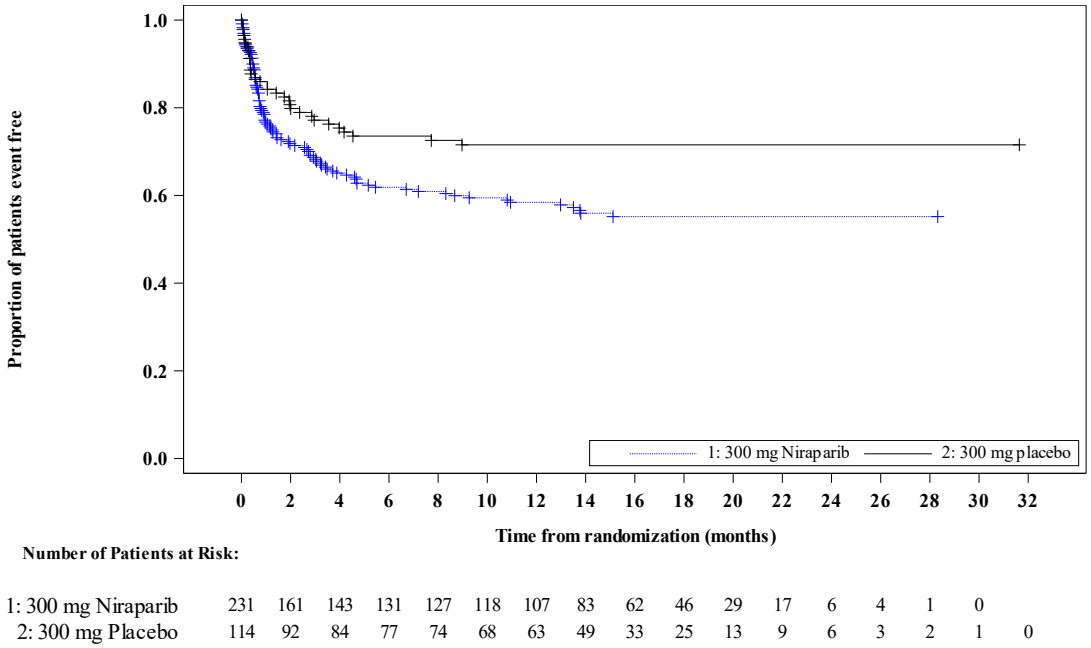


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

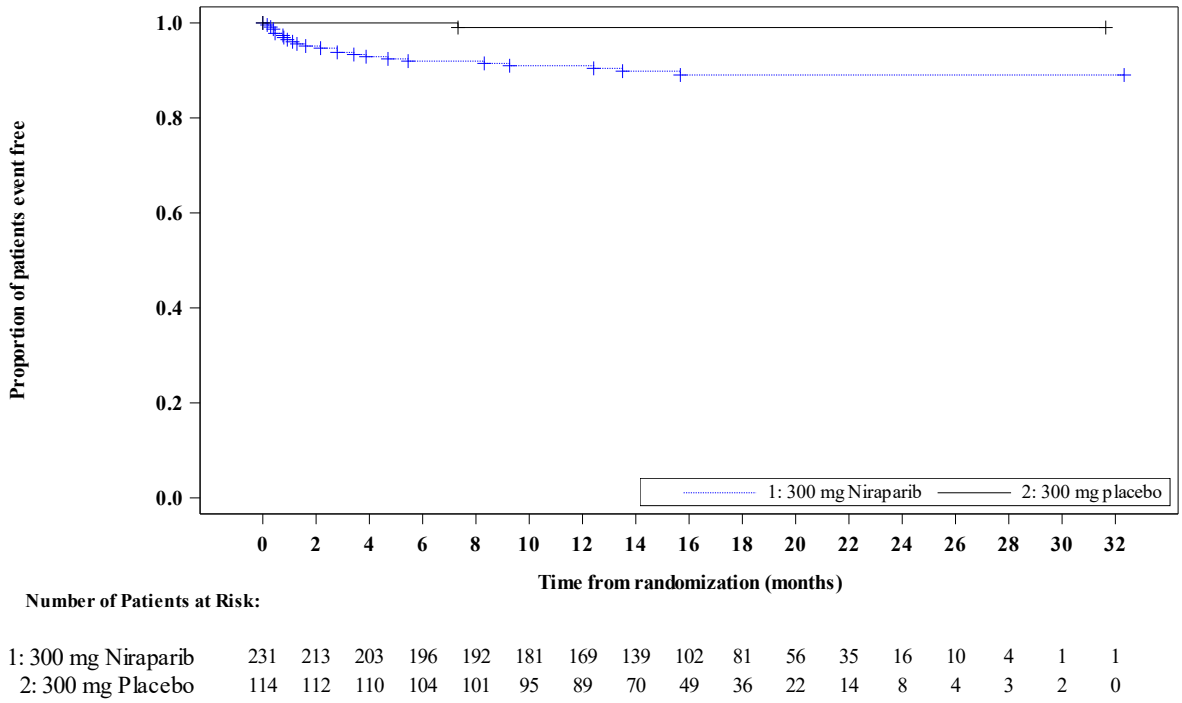
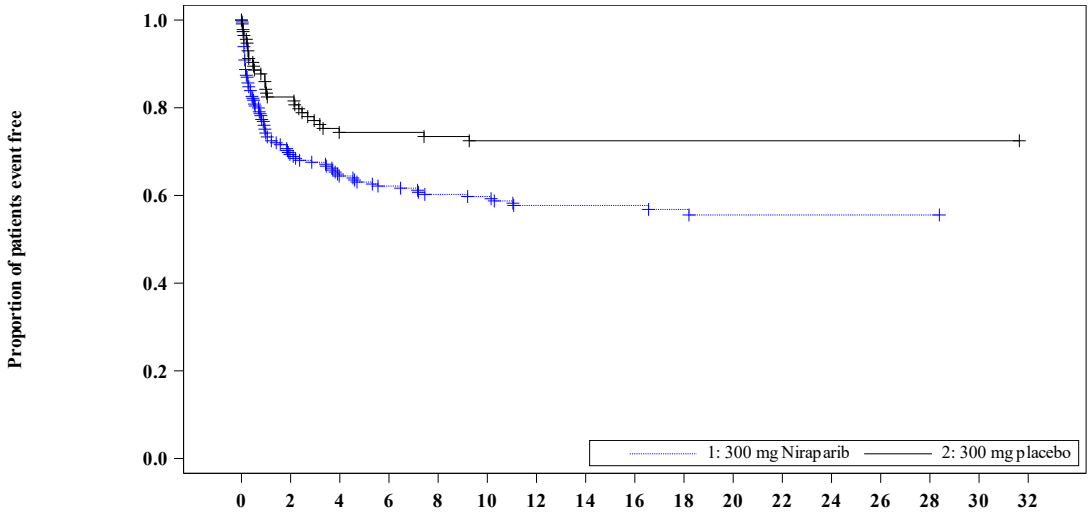


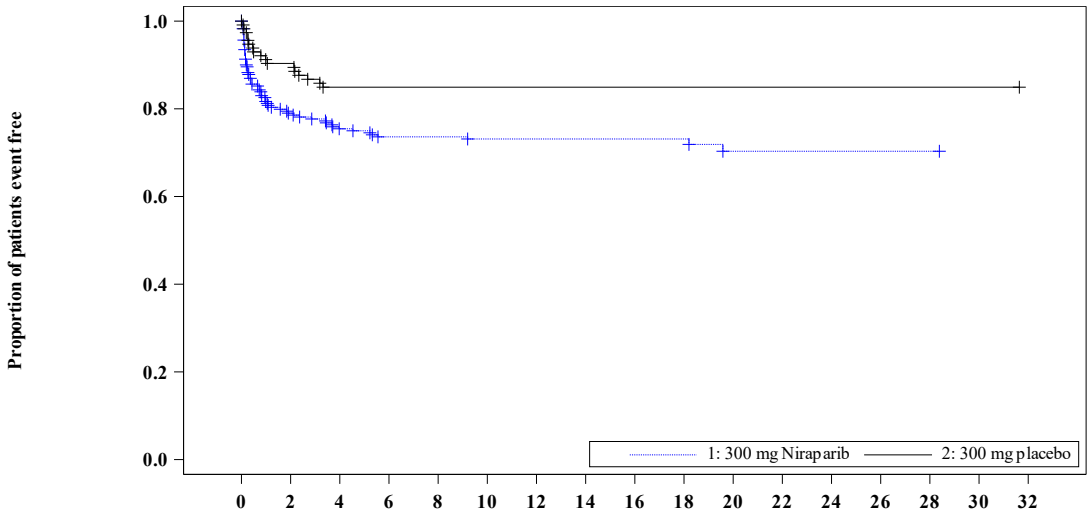
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve „Photosensibilität (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	156	143	135	127	119	108	89	65	47	32	19	8	3	1	0
2: 300 mg Placebo	114	93	82	79	78	75	72	57	42	30	17	10	6	2	1	1	0

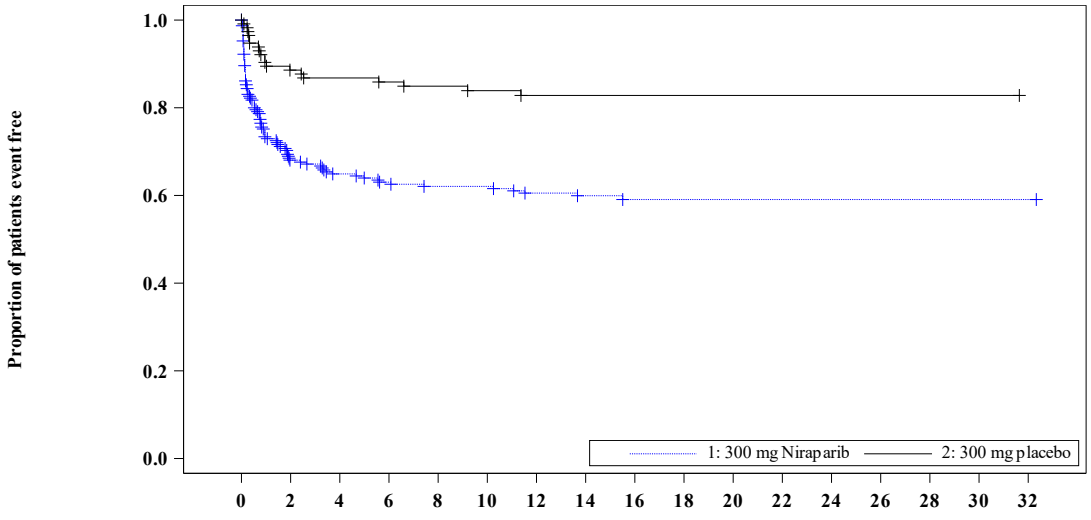
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	178	167	160	156	147	135	113	81	62	42	25	13	4	1	0
2: 300 mg Placebo	114	101	93	88	87	84	80	63	46	33	19	12	7	3	2	2	0

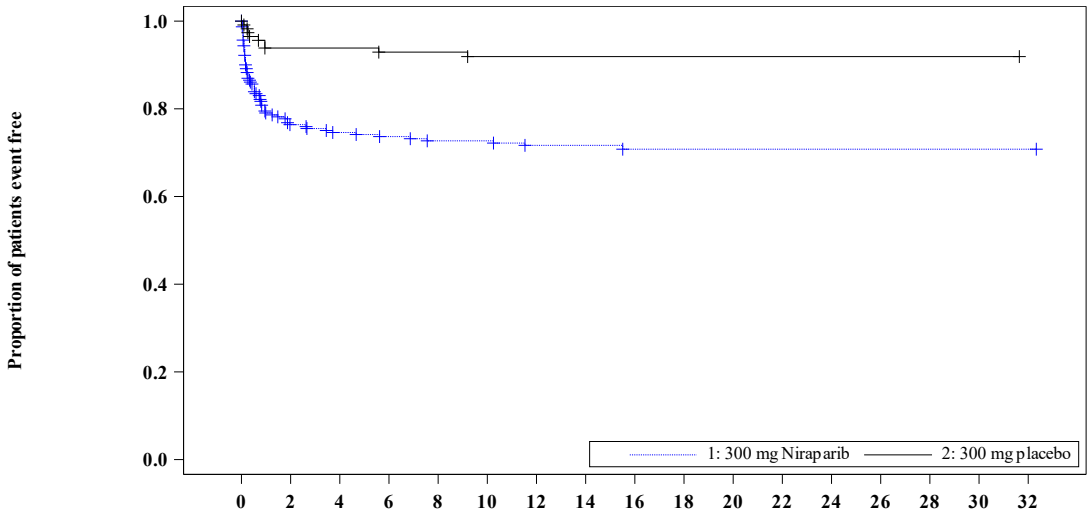
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve „Verminderter Appetit (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	153	141	133	127	122	112	93	63	48	30	20	11	6	3	1	1
2: 300 mg Placebo	114	99	96	90	87	80	74	62	43	32	20	13	7	4	3	2	0

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve „Psychiatrische Erkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	172	163	156	150	143	132	110	75	59	39	24	13	7	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	105	103	97	95	88	82	67	47	34	21	13	7	4	3	2	0

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve „Schlaflosigkeit (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

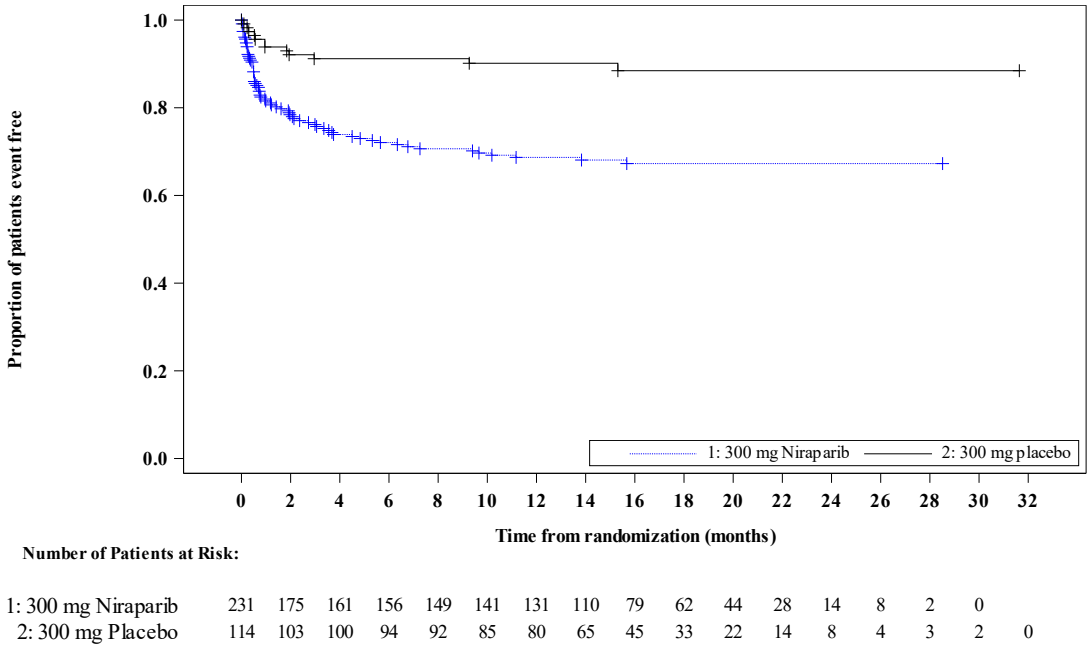


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve „Gefäßerkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

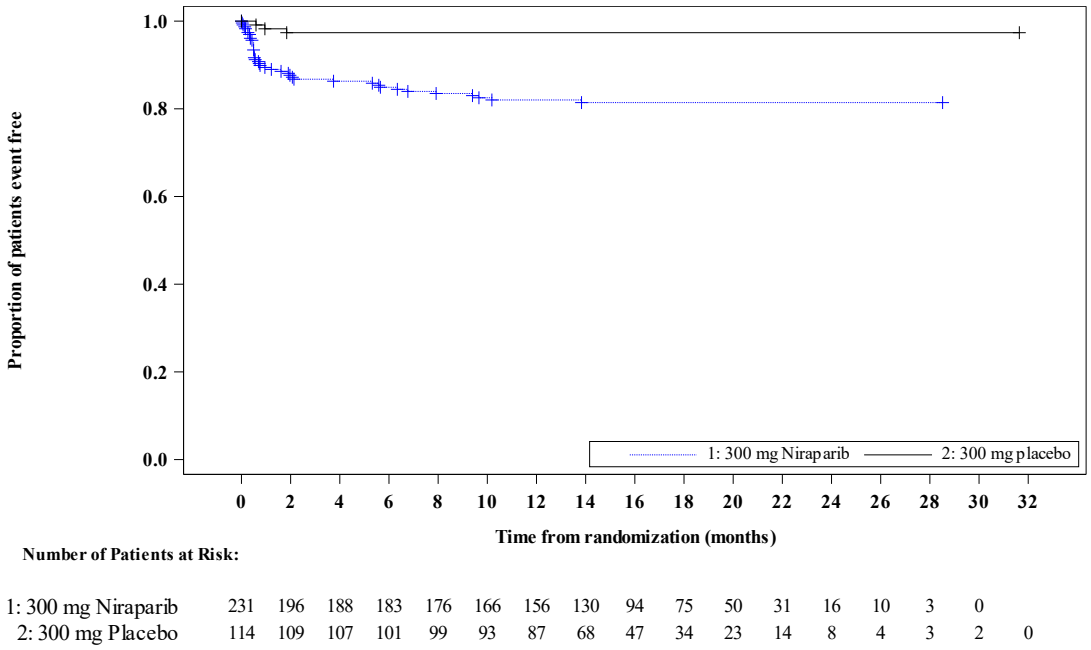


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve „Hypertonie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

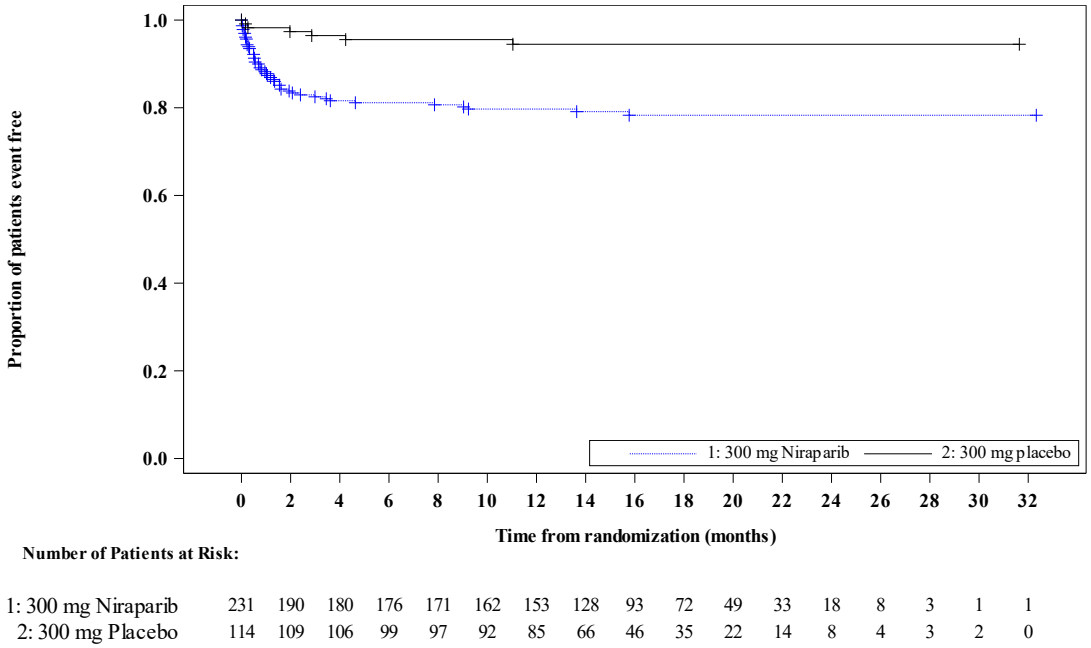


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve „Herzerkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

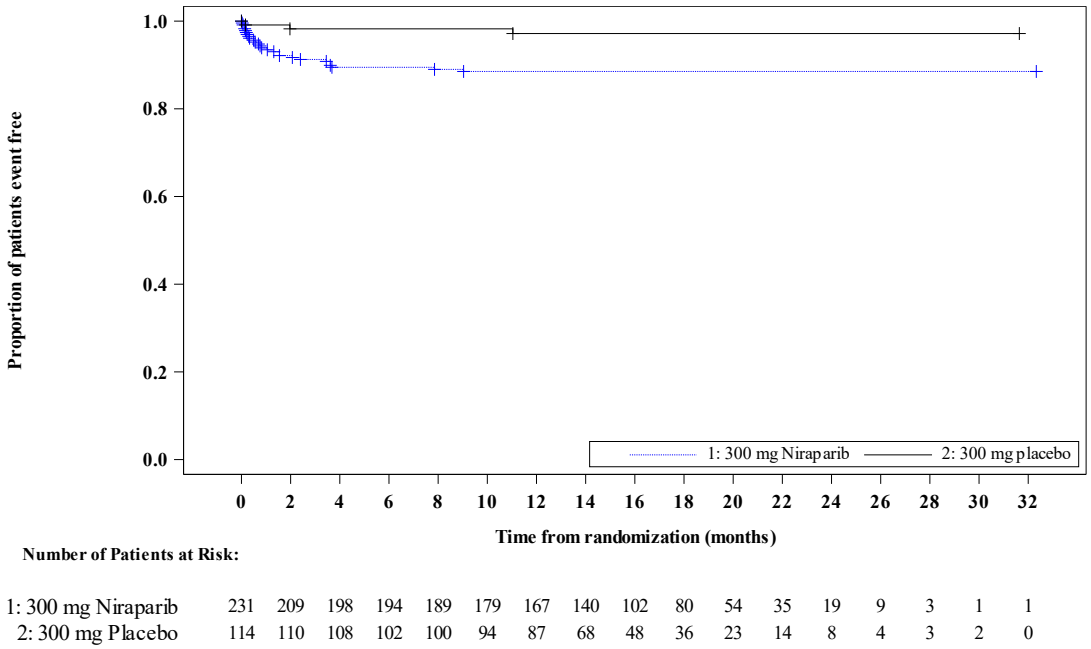


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve „Palpitationen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 nach Systemorganklassen und Preferred Terms, die mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in einem der Behandlungsarme auftreten“[1] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	**Niraparib**	**Placebo**	**HR [95 %-KI][2] p-Wert[3]**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
	n (%)	**n (%)**				
gBRCAmut-Kohorte	**N = 136**	**N = 65**				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	78 (57,4)	1 (1,5)	**55,3 [7,7; 398,8] < 0,0001**	**86,1 [11,6; 638,7] < 0,0001**	**37,3 [5,3; 262,1] 0,0003**	**55,8 [47,0; 64,6] < 0,0001**
Anämie	45 (33,1)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**33,1 [25,2; 41,0] < 0,0001**
Thrombozytopenie	42 (30,9)	1 (1,5)	**23,3 [3,2; 169,6] < 0,0001**	**28,6 [3,8; 213,1] 0,0011**	**20,1 [2,8; 142,7] 0,0027**	**29,3 [21,0; 37,7] < 0,0001**
Neutropenie	17 (12,5)	1 (1,5)	**9,3 [1,2; 70,7] 0,0088**	**9,1 [1,2; 70,3] 0,0335**	**8,1 [1,1; 59,7] 0,0396**	**11,0 [4,6; 17,3] 0,0007**
Untersuchungen	30 (22,1)	2 (3,1)	**8,2 [1,9; 34,1] 0,0006**	**8,9 [2,1; 38,6] 0,0034**	**7,2 [1,8; 29,1] 0,0058**	**19,0 [10,8; 21,7] < 0,0001**
Neutrophilenzahl erniedrigt	13 (9,6)	1 (1,5)	**6,6 [0,9; 50,4] 0,0364**	6,8 [0,9; 52,9] 0,0684	6,2 [0,8; 46,5] 0,0752	**8,0 [2,2; 13,8] 0,0065**
Thrombozytenzahl erniedrigt	11 (8,1)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**8,1 [3,5; 12,7] 0,0005**

NOVA	Niraparib n (%)	Placebo n (%)	HR [95 %-KI][2] p-Wert[3]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (11,8)	4 (6,2)	1,8 [0,6; 5,5] 0,2747	2,0 [0,7; 6,3] 0,2217	1,9 [0,7; 5,5] 0,2286	5,6 [-2,4; 13,6] 0,1674
Übelkeit	7 (5,1)	2 (1,3)	1,5 [0,3; 7,4] 0,5972	1,7 [0,3; 8,5] 0,5114	1,7 [0,4; 7,8] 0,5135	2,1 [-3,5; 7,7] 0,4691
Gefäßerkrankungen	14 (10,3)	3 (4,6)	2,6 [0,7; 9,3] 0,1202	2,4 [0,7; 8,6] 0,1874	2,2 [0,7; 7,5] 0,1943	5,7 [-1,5; 12,9] 0,1231
Hypertonie	11 (8,1)	3 (4,6)	2,1 [0,6; 7,5] 0,2680	1,8 [0,5; 6,8] 0,3717	1,8 [0,5; 6,1] 0,3760	3,5 [-3,4; 10,3] 0,3209
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (8,8)	2 (3,1)	2,9 [0,7; 13,0] 0,1428	3,0 [0,7; 14,0] 0,1526	2,9 [0,7; 12,4] 0,1594	5,7 [-0,6; 12,1] 0,0762
Fatigue	7 (5,1)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**5,1 [1,4; 8,9] 0,0066**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (5,1)	1 (1,5)	3,1 [0,4; 25,0] 0,2716	3,5 [0,4; 28,8] 0,2490	3,3 [0,4; 26,6] 0,2538	3,6 [-1,2; 8,4] 0,1380
non-gBRCAmut-Kohorte	**N = 231**	**N = 114**				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	107 (46,3)	1 (0,9)	**71,6 [10,0; 513,0] < 0,0001**	**97,5 [13,4; 710,1] < 0,0001**	**52,8 [7,5; 373,5] 0,0001**	**45,4 [38,8; 52,1] < 0,0001**
Thrombozytopenie	62 (26,8)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**26,8 [21,1; 32,6] < 0,0001**

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][2] p-Wert[3]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Anämie	46 (19,9)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**19,9 [14,8; 25,1]** **< 0,0001**
Neutropenie	24 (10,4)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**10,4 [6,5; 14,3]** **< 0,0001**
Untersuchungen	52 (22,5)	7 (6,1)	**4,2 [1,9; 9,2]** **0,0001**	**4,4 [1,9; 10,1]** **0,0004**	**3,7 [1,7; 7,8]** **0,0008**	**16,4 [9,4; 23,3]** **< 0,0001**
Neutrophilenzahl erniedrigt	19 (8,2)	1 (0,9)	**9,5 [1,3; 70,9]** **0,0073**	**10,1 [1,3; 76,6]** **0,0249**	**9,4 [1,3; 69,2]** **0,0281**	**7,3 [3,4; 11,3]** **0,0003**
Thrombozytenzahl erniedrigt	16 (6,9)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**6,9 [3,7; 10,2]** **< 0,0001**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (6,5)	12 (10,5)	0,6 [0,3; 1,3] 0,1948	0,6 [0,3; 1,3] 0,1936	0,6 [0,3; 1,3] 0,1917	-4,0 [-10,5; 2,4] 0,2217
Gefäßerkrankungen	25 (10,8)	1 (0,9)	**13,1 [1,8; 96,9]** **0,0011**	**13,7 [1,8; 102,5]** **0,0107**	**12,3 [1,7; 89,9]** **0,0132**	**9,9 [5,6; 14,3]** **< 0,0001**
Hypertonie	19 (8,2)	1 (0,9)	**9,9 [1,3; 73,7]** **0,0060**	**10,1 [1,3; 76,6]** **0,0249**	**9,4 [1,3; 69,2]** **0,0281**	**7,3 [3,4; 11,3]** **0,0003**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22 (9,5)	1 (0,9)	**11,2 [1,5; 82,9]** **0,0030**	**11,9 [1,6; 89,4]** **0,0161**	**10,9 [1,5; 79,5]** **0,0189**	**8,6 [4,5; 12,8]** **< 0,0001**
Fatigue	14 (6,1)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**6,1 [3,0; 9,1]** **0,0001**

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][2] p-Wert[3]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (3,5)	6 (5,3)	0,6 [0,2; 1,7] 0,3378	0,6 [0,2; 1,9] 0,4287	0,7 [0,2; 1,9] 0,4278	-1,8 [-6,5; 2,9] 0,4556

[1] Es traten keine UEs vom CTCAE-Grad 5 in der Studie auf.

[2] Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[3] Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

ARR = Absolute Risk Reduction (absolute Risikoreduktion); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patientinnen im Safety-Analysis-Set; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); OR = Odds Ratio; RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RR = Relative Risk (relatives Risiko); UE = unerwünschtes Ereignis

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

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie, Neutropenie
- Untersuchungen

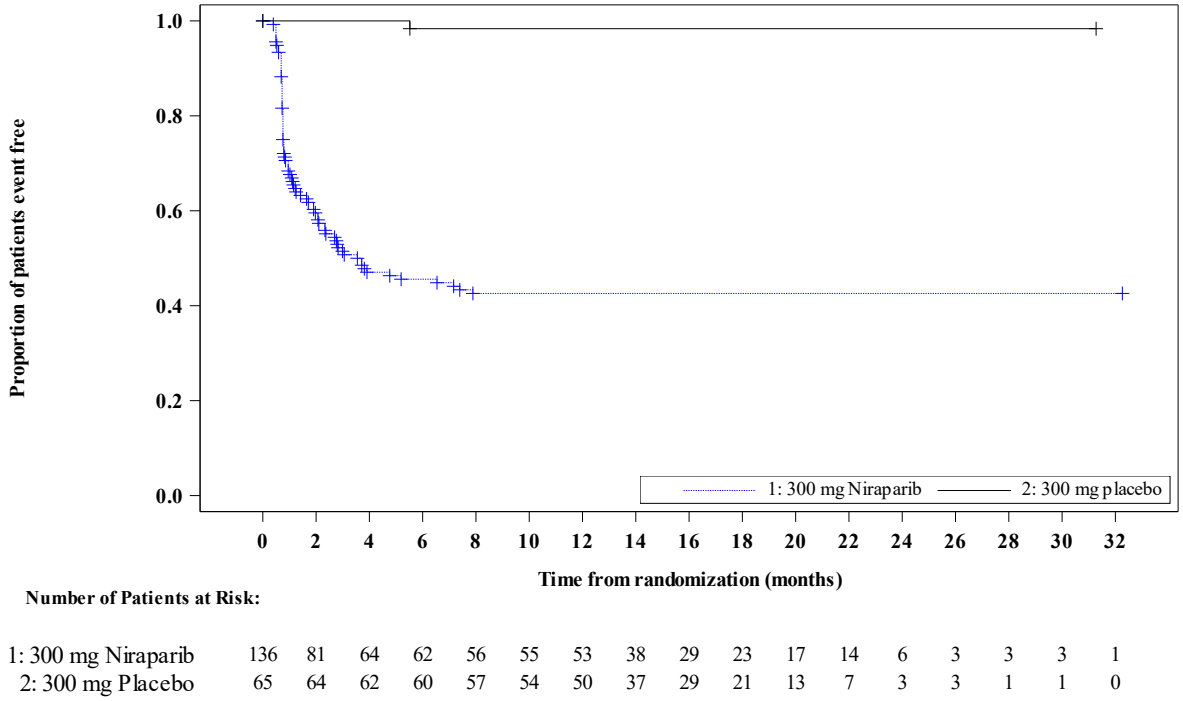
Für die non-gBRCAmut-Kohorte wurde auf der Ebene des relativen Risikos für folgende SOCs und PTs ein für Niraparib ungünstiger Effekt identifiziert:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
- Untersuchungen: Neutrophilenzahl erniedrigt
- Gefäßerkrankungen: Hypertonie
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	81	64	62	56	55	53	38	29	23	17	14	6	3	3	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	62	60	57	54	50	37	29	21	13	7	3	3	1	1	0

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

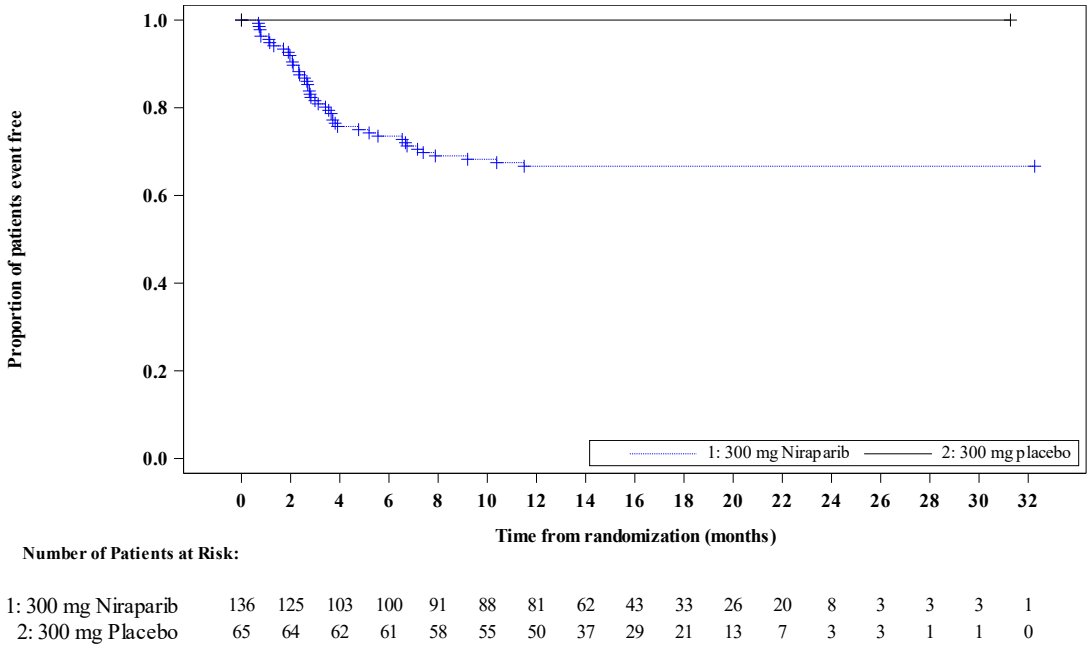


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve „Anämie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

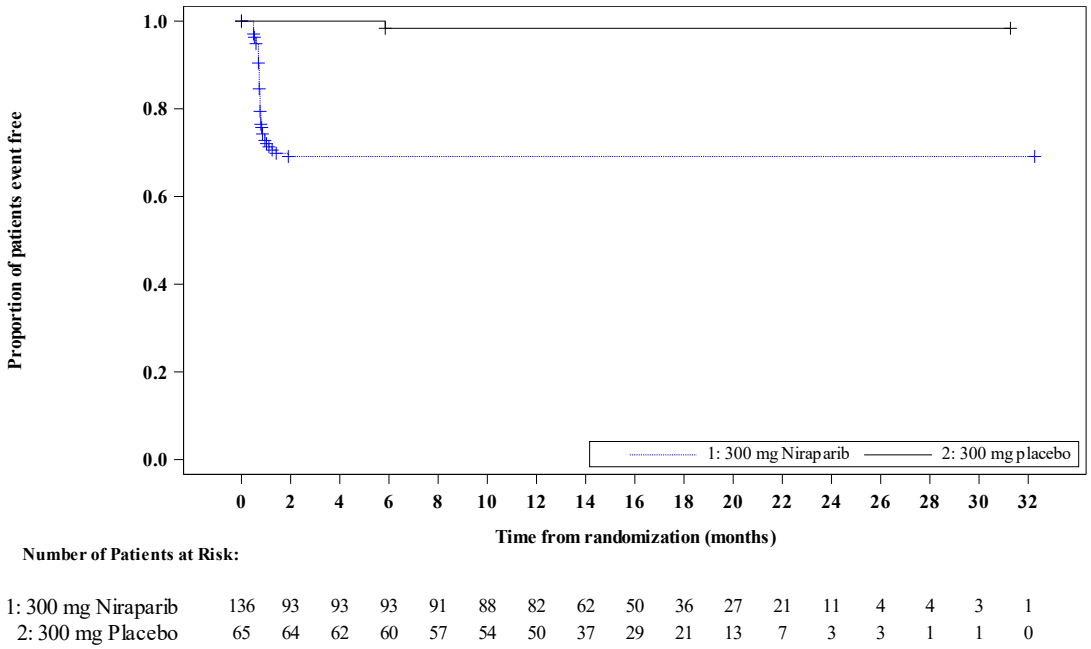


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytopenie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

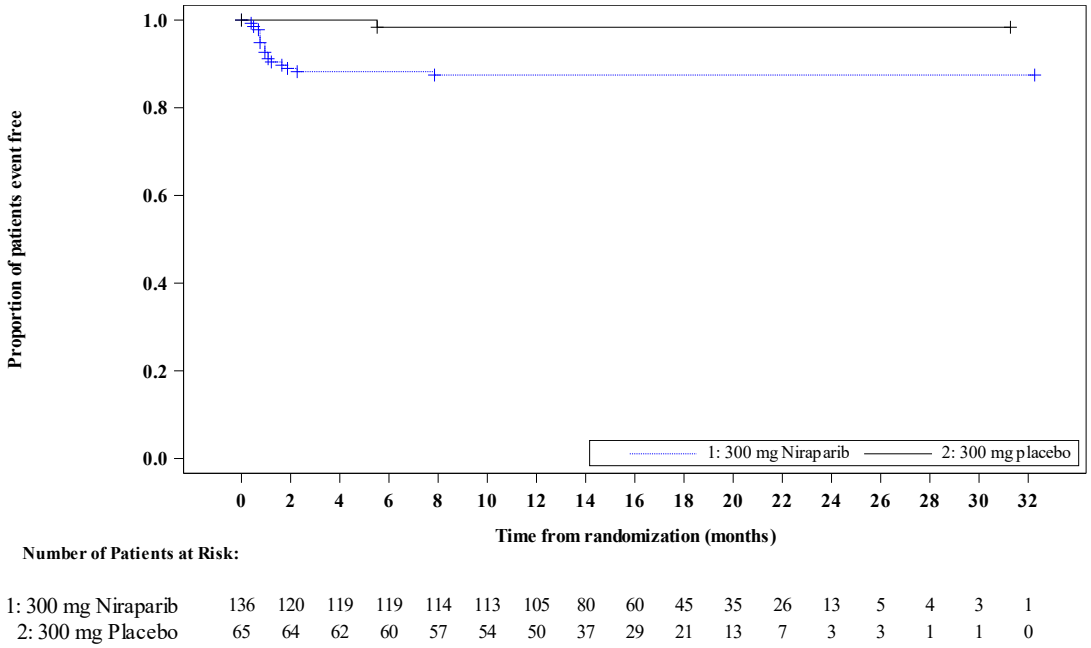


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve „Neutropenie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

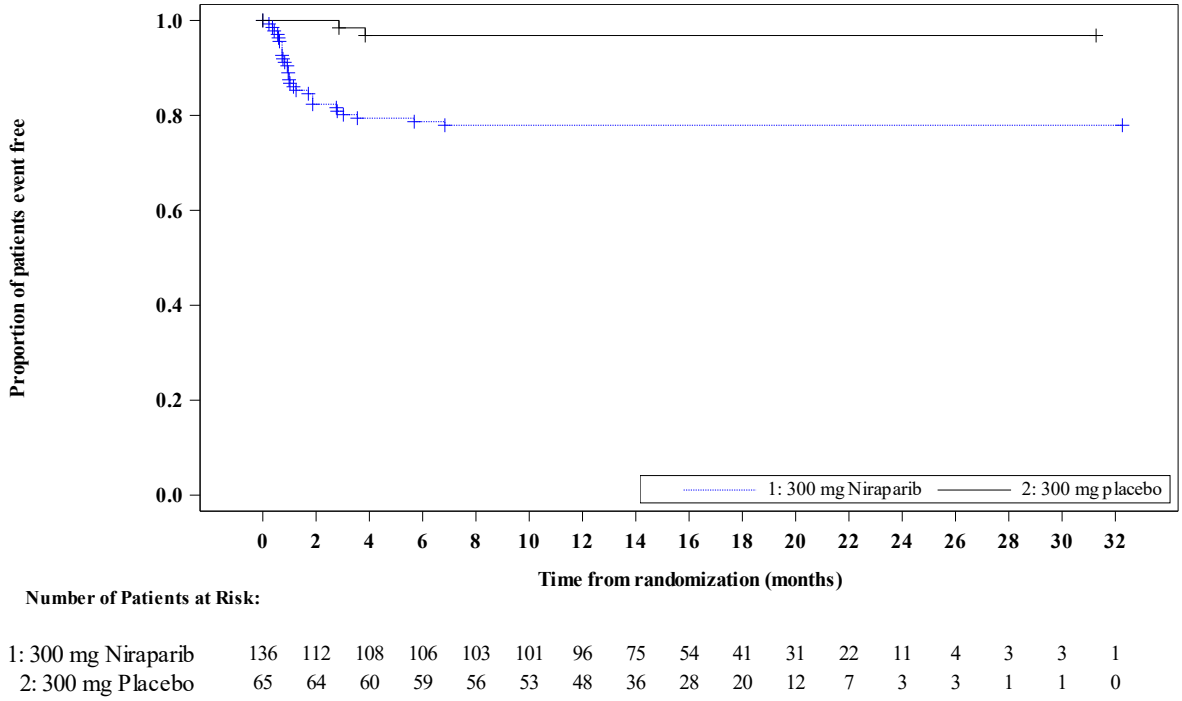


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve „Untersuchungen (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

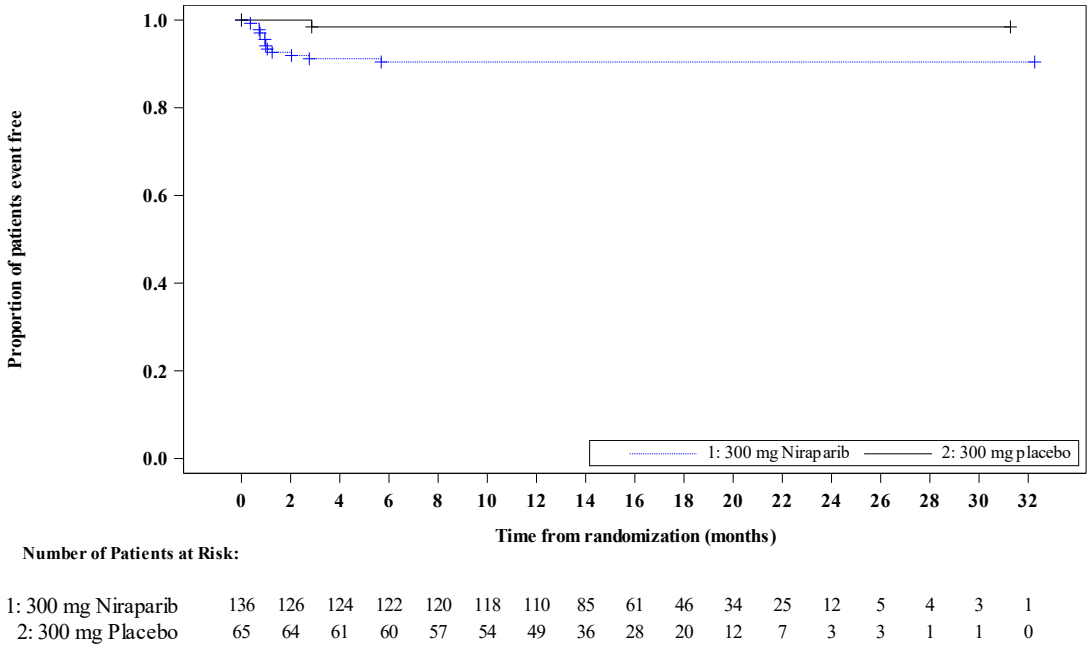


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve „Neutrophilenzahl erniedrigt (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

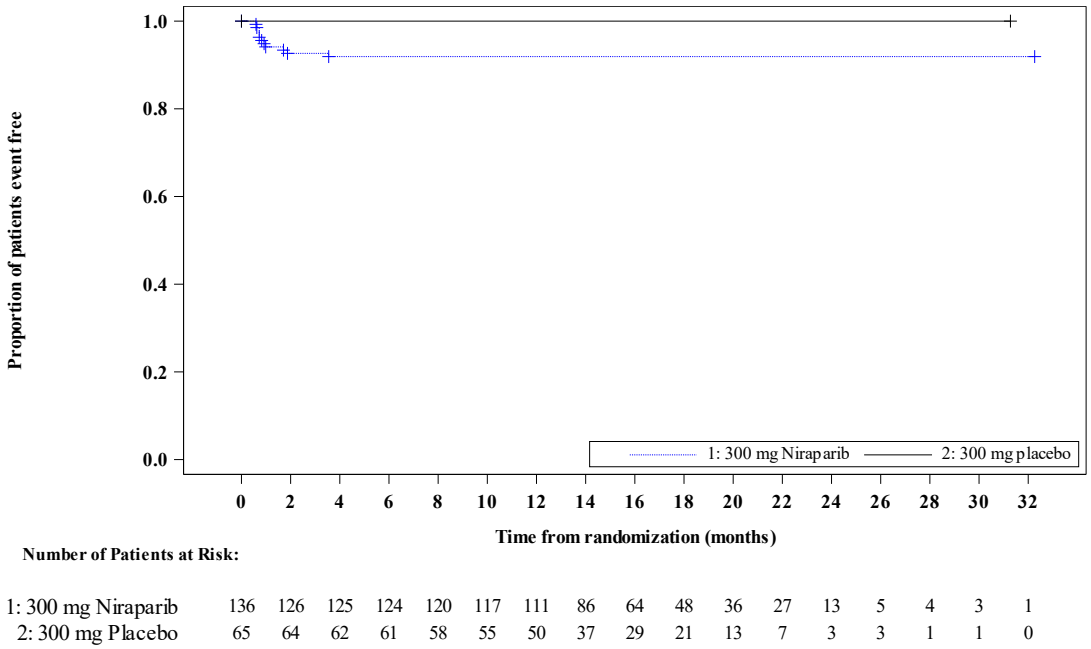
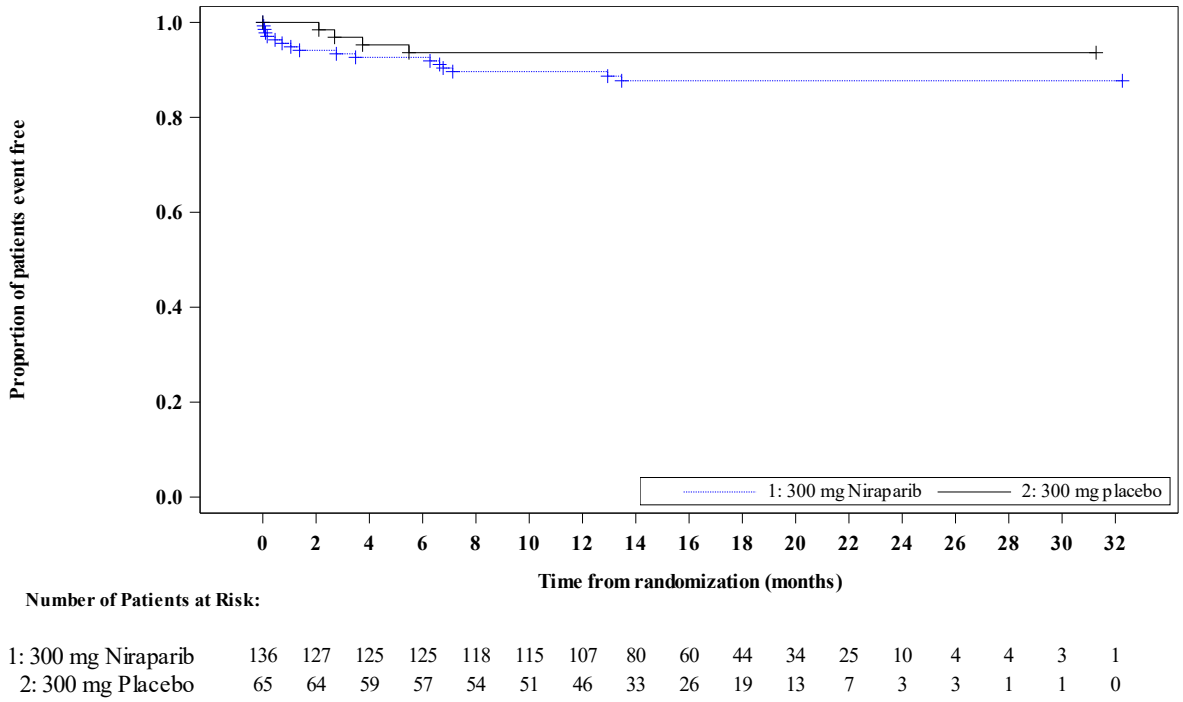


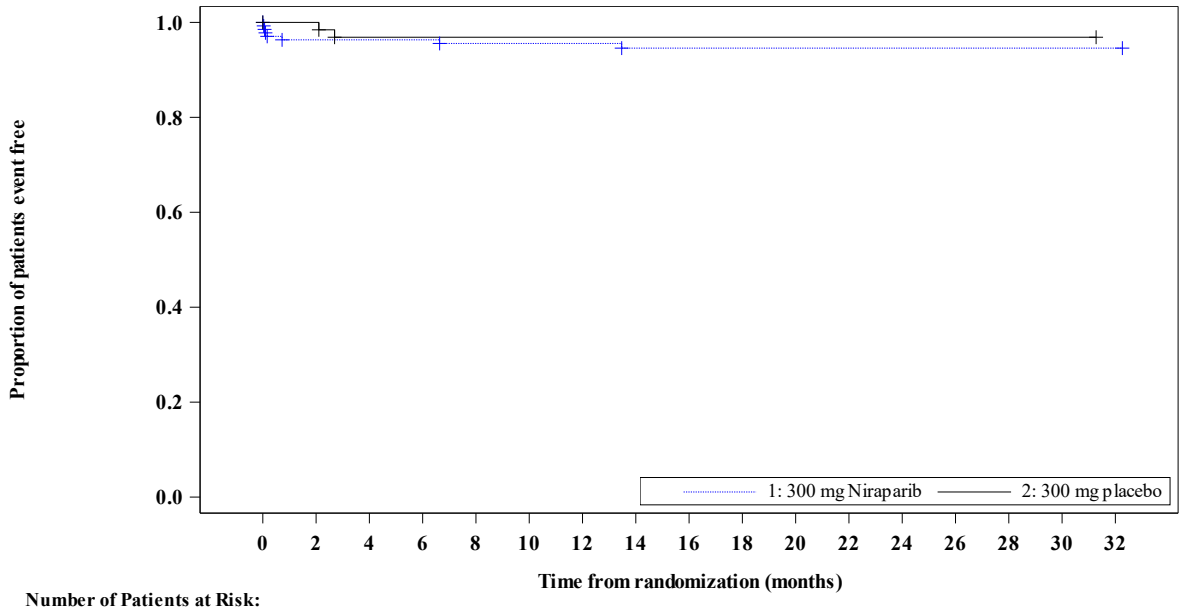
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytenzahl erniedrigt (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	127	125	125	118	115	107	80	60	44	34	25	10	4	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	59	57	54	51	46	33	26	19	13	7	3	3	1	1	0

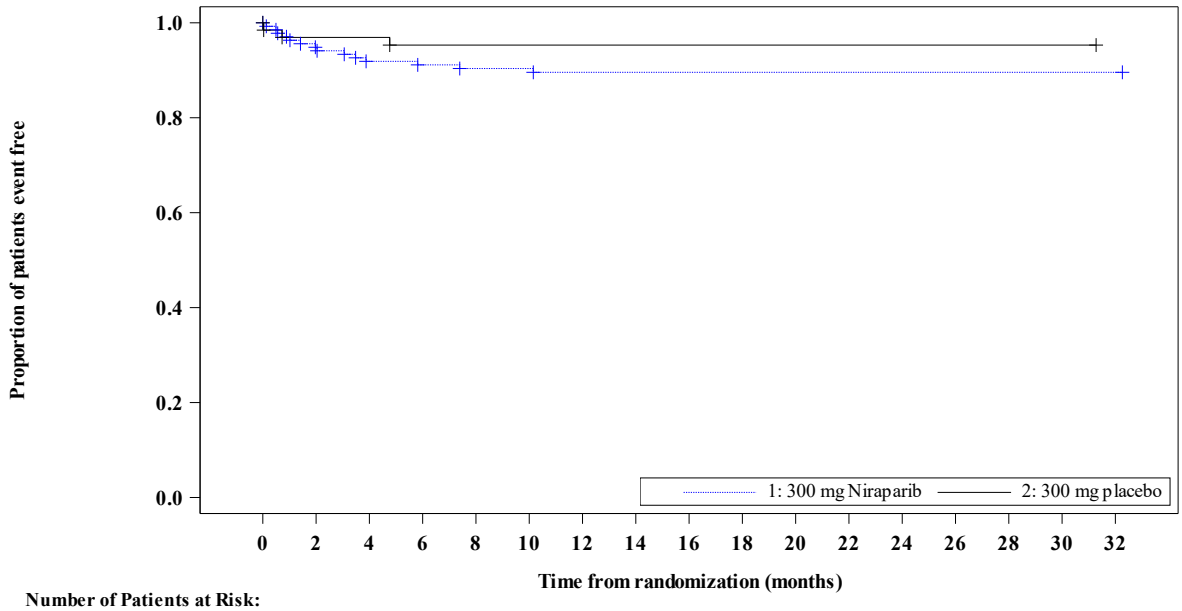
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	130	130	129	124	121	112	86	64	48	37	27	12	4	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	60	59	56	53	48	35	27	20	13	7	3	3	1	1	0

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve „Übelkeit (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	128	124	122	117	114	104	82	59	48	36	26	14	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	62	60	58	55	52	47	37	29	21	13	7	3	3	1	1	0

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve „Gefäßerkrankungen (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

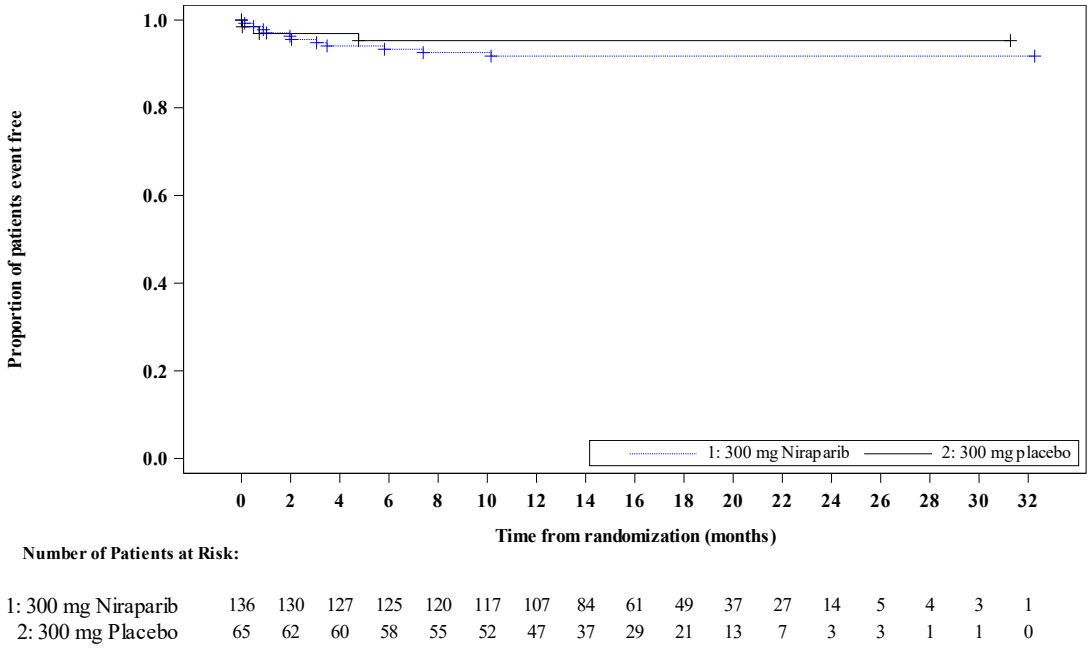


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve „Hypertonie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

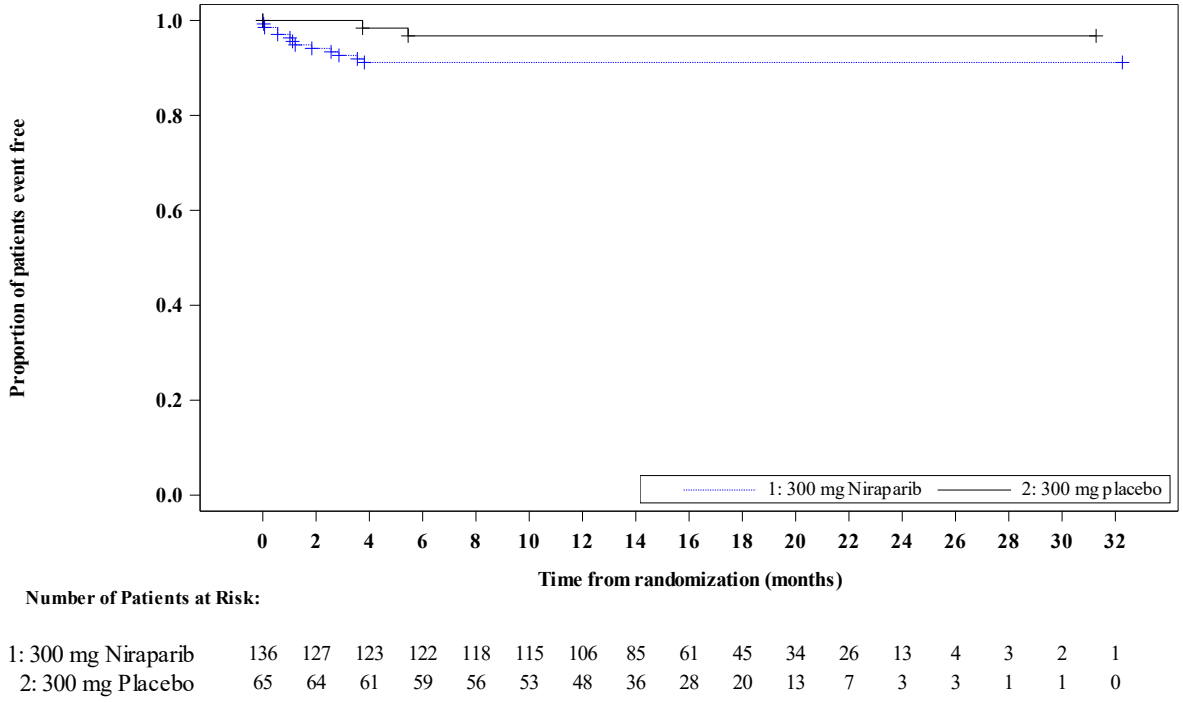


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

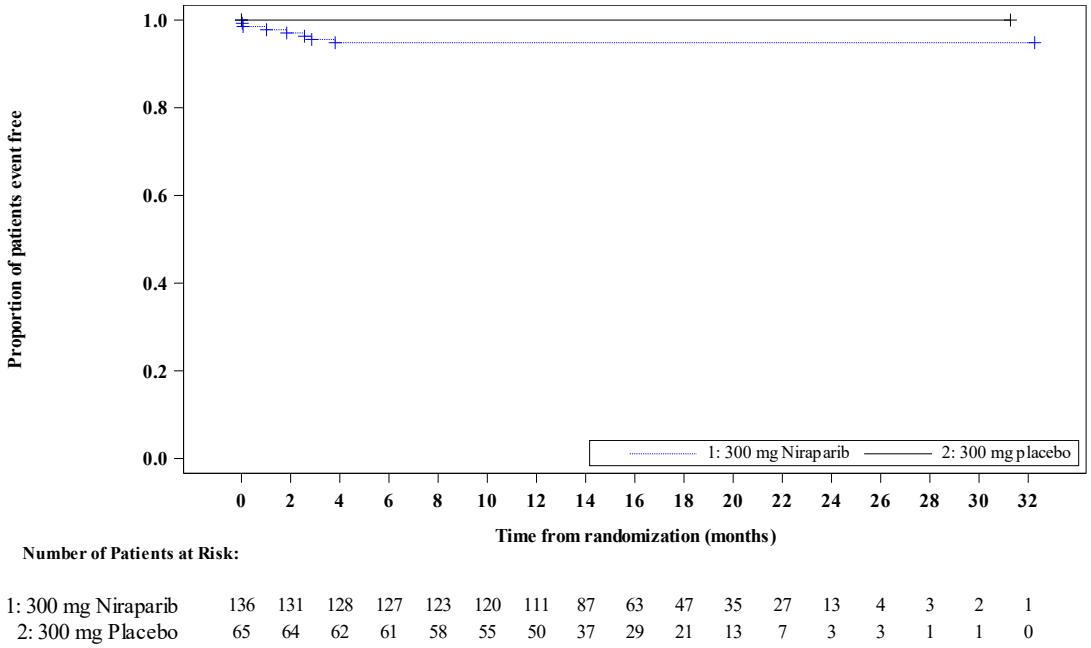


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve „Fatigue (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

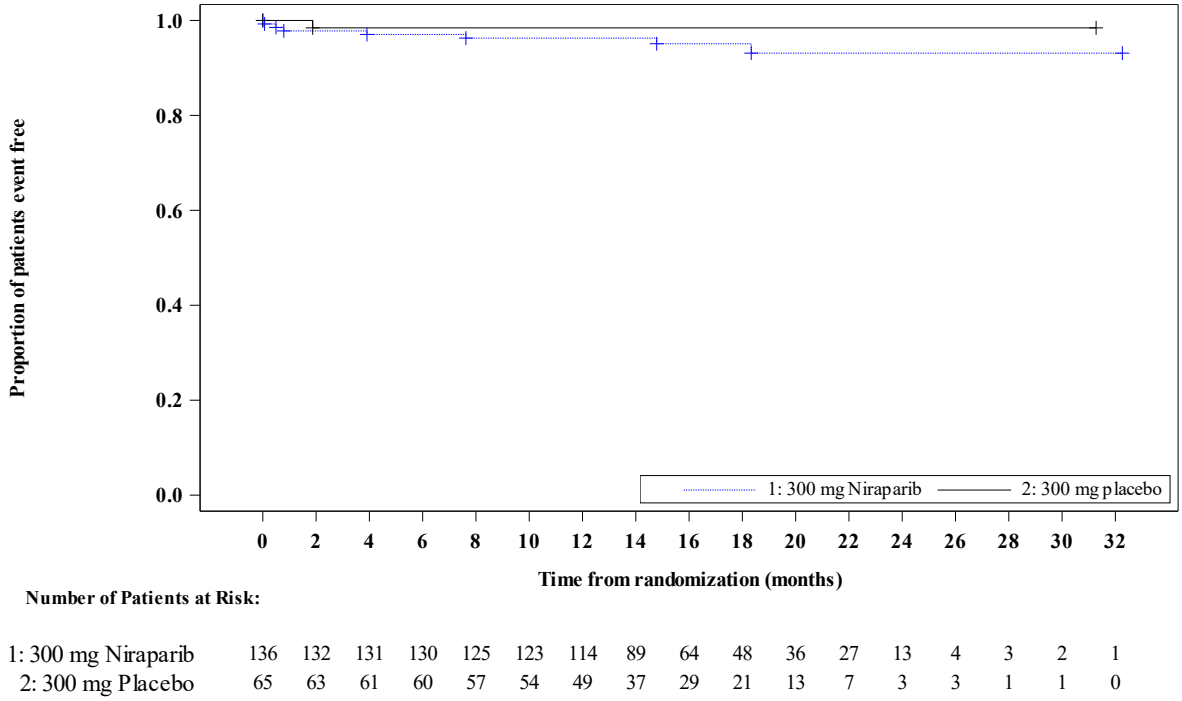
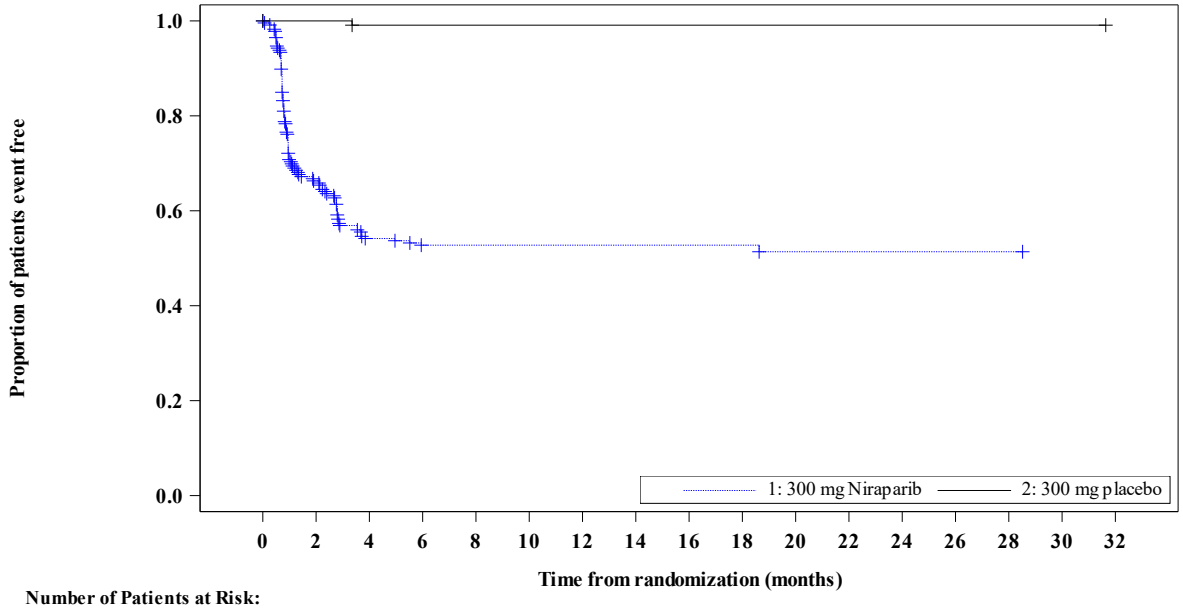


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	148	118	112	109	104	98	82	58	44	27	20	11	4	1	0
2: 300 mg Placebo	114	112	109	104	102	96	90	71	50	37	23	14	8	4	3	2	0

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut Kohorte

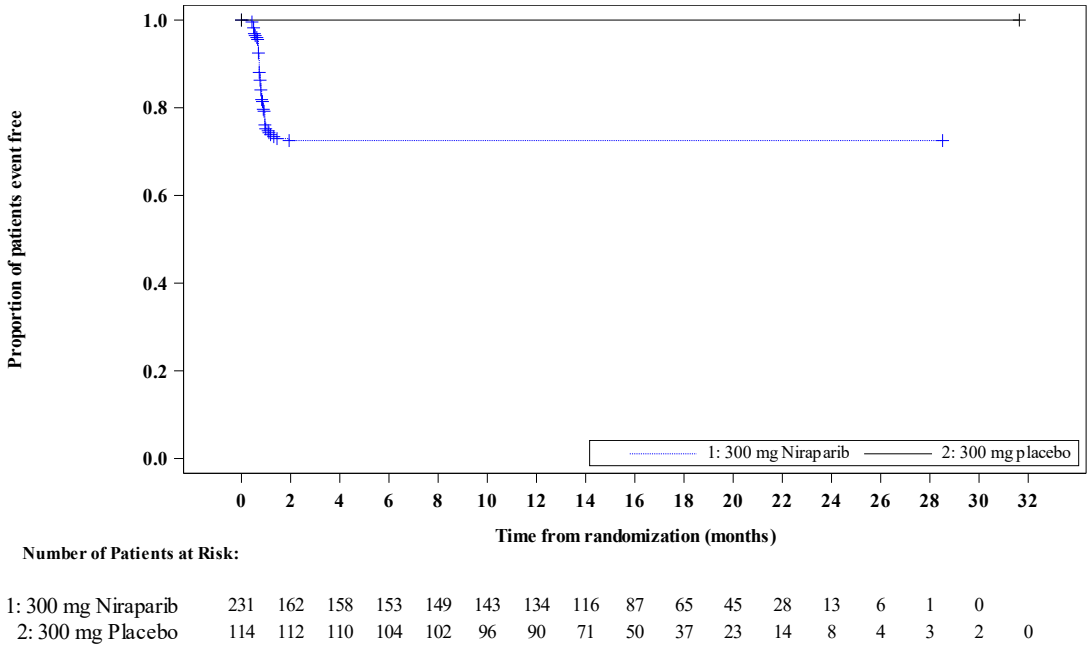


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytopenie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

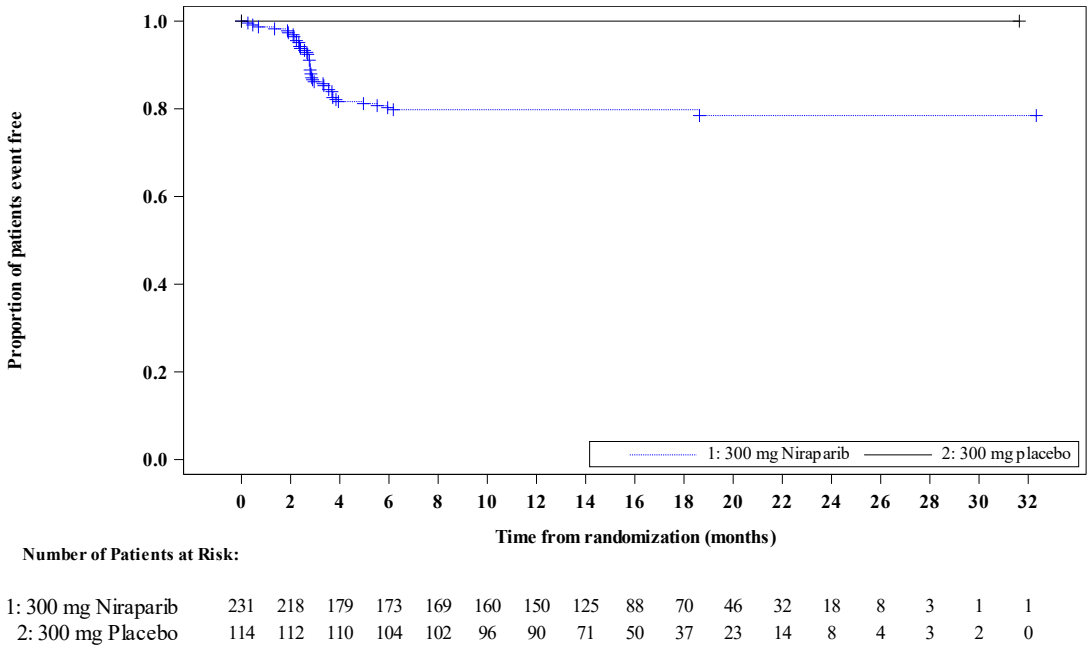


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve „Anämie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

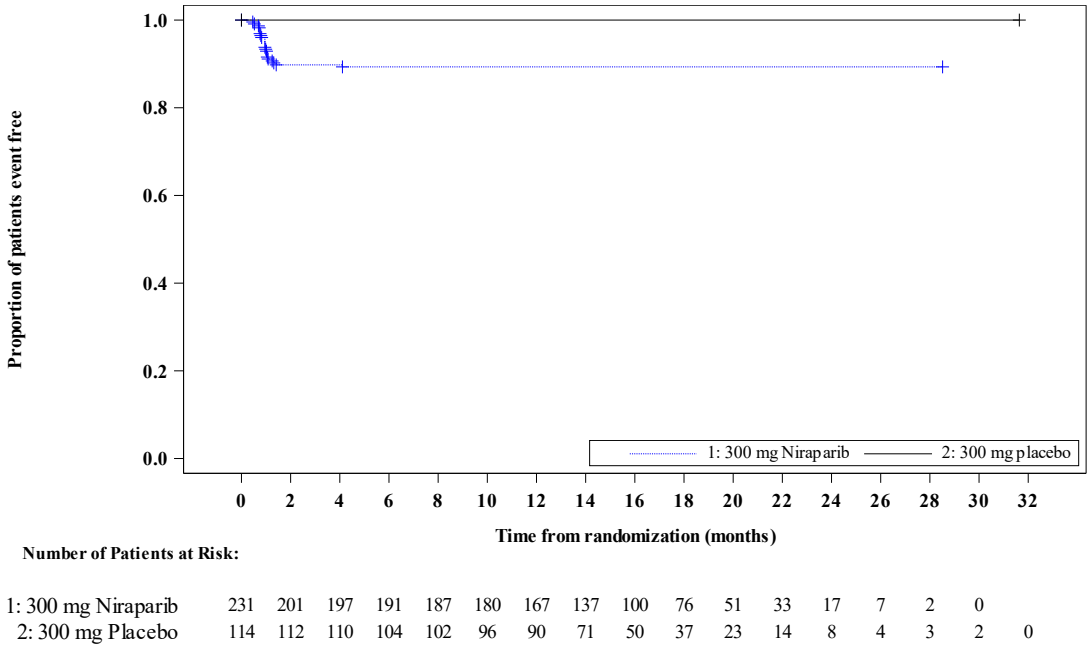


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve „Neutropenie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

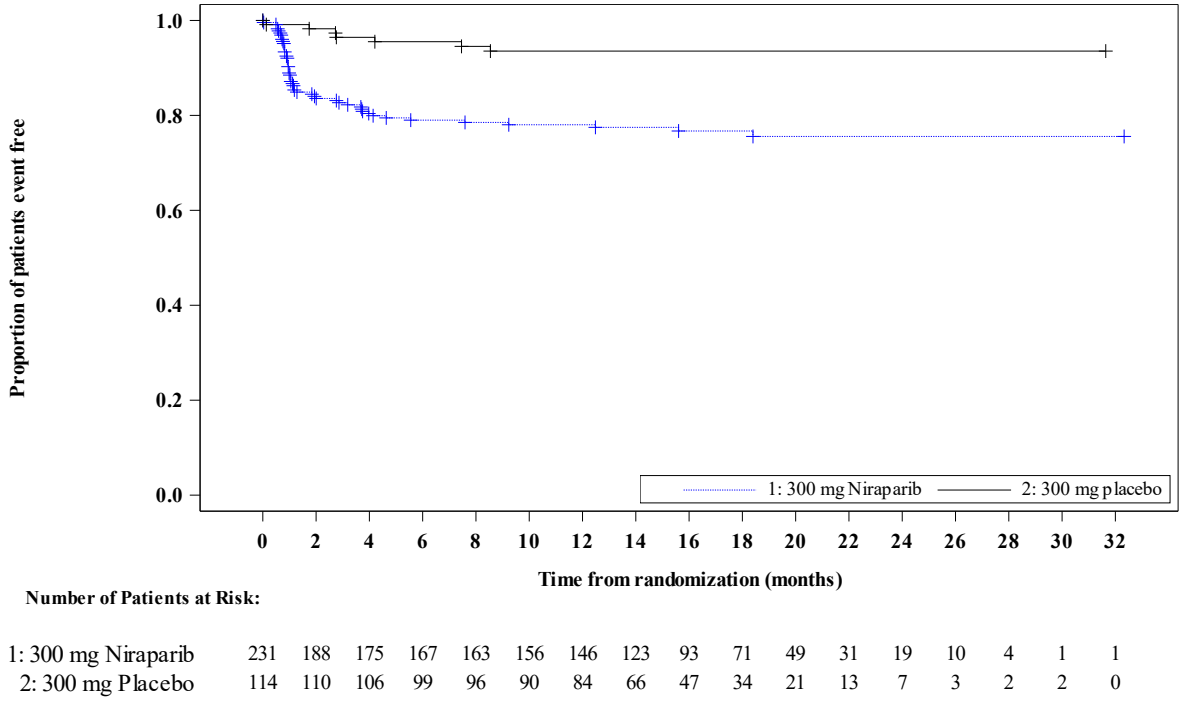


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve „Untersuchungen (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

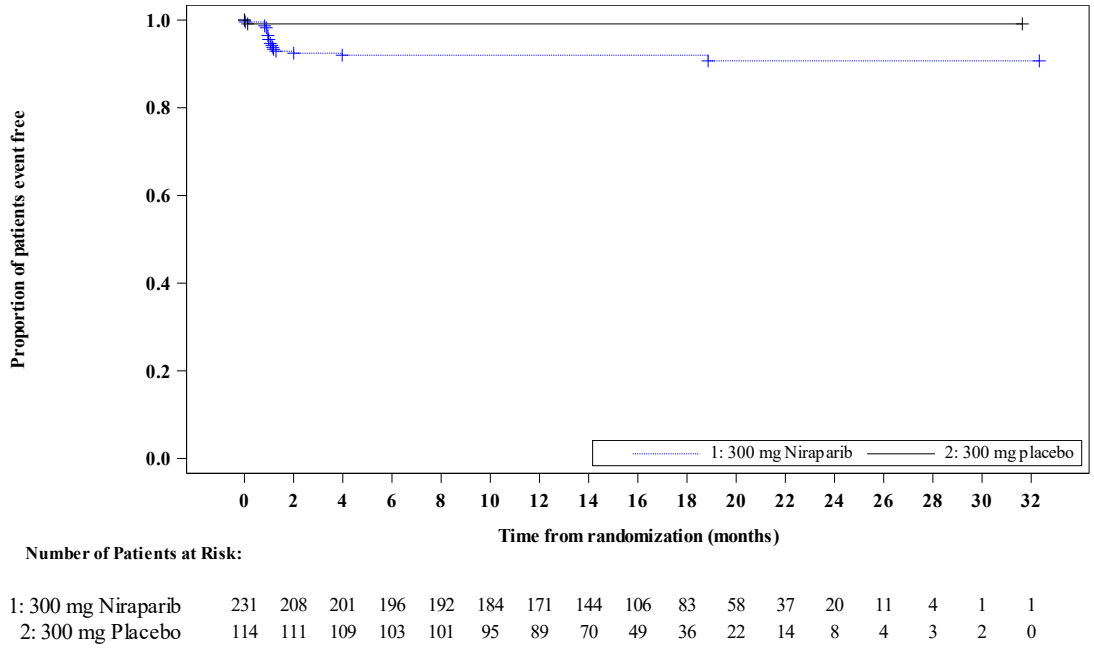


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve „Neutrophilenzahl erniedrigt (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

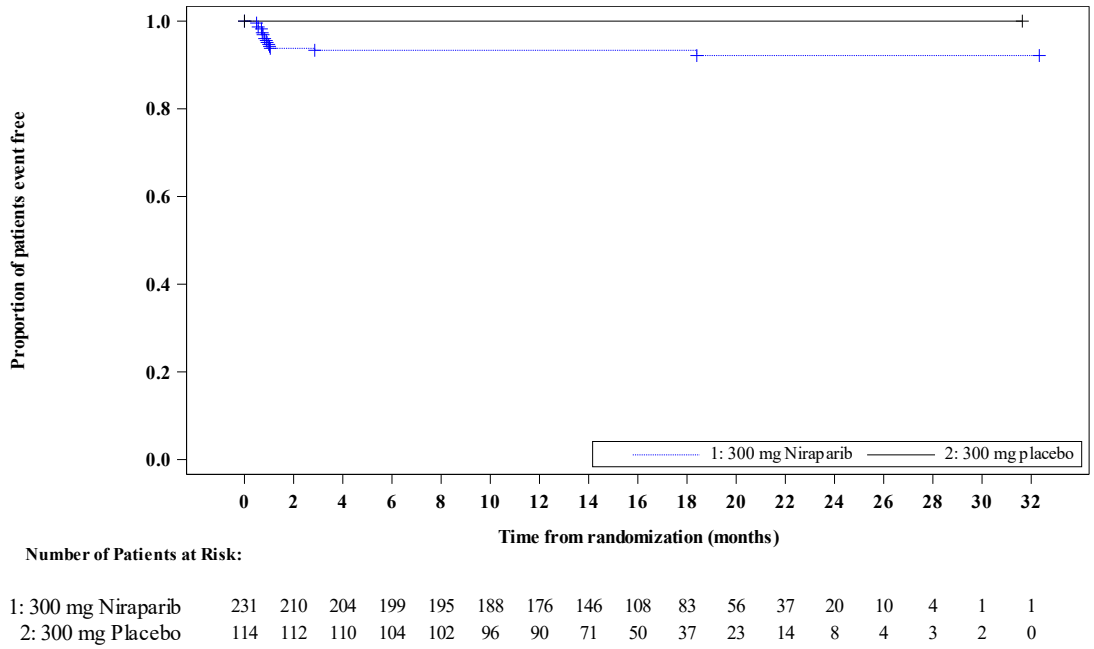
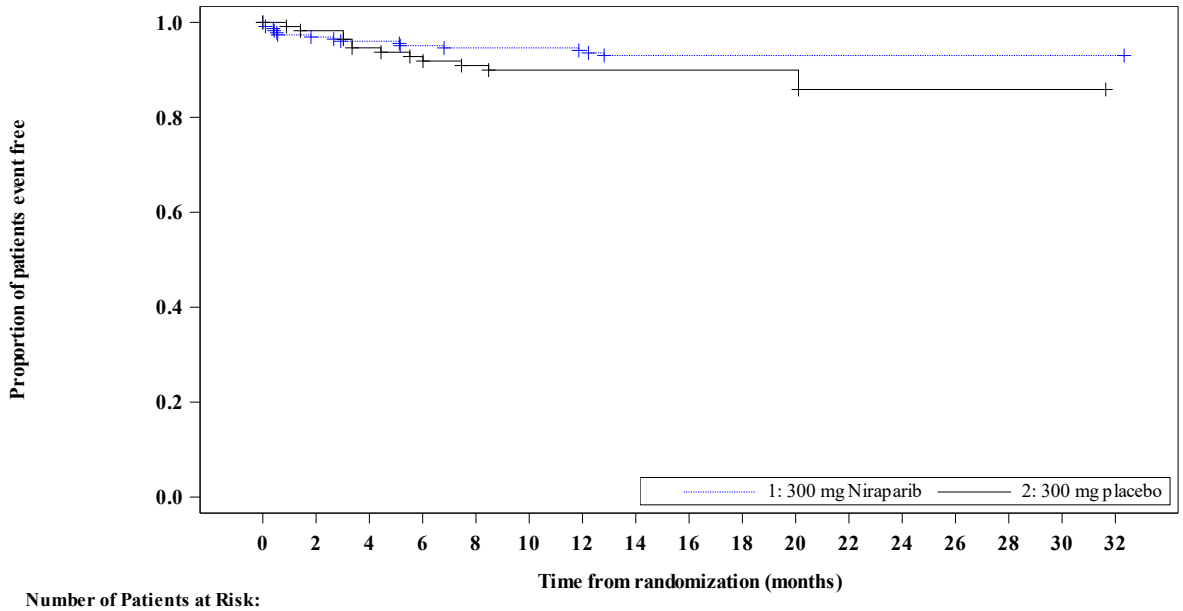


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytenzahl erniedrigt (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	217	210	204	200	192	179	147	107	84	58	38	20	10	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	110	105	98	96	89	85	66	47	34	22	12	6	3	2	2	0

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen es Gastrointestinaltrakts (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

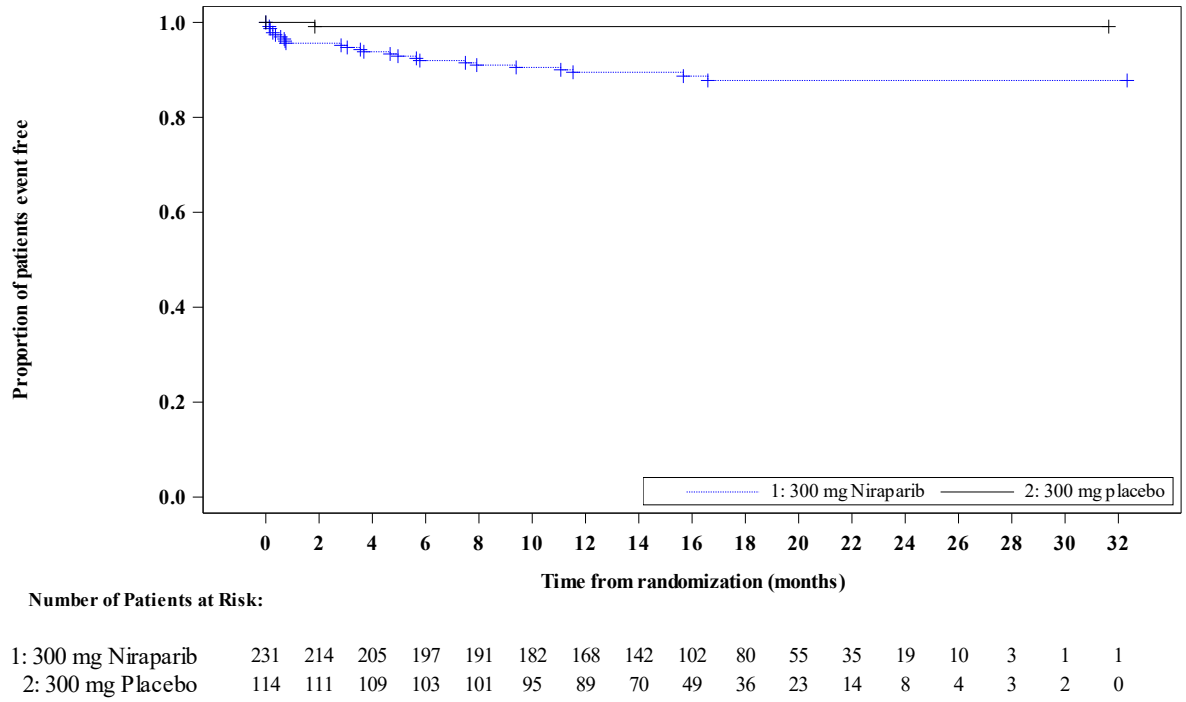


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve „Gefäßerkrankungen (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

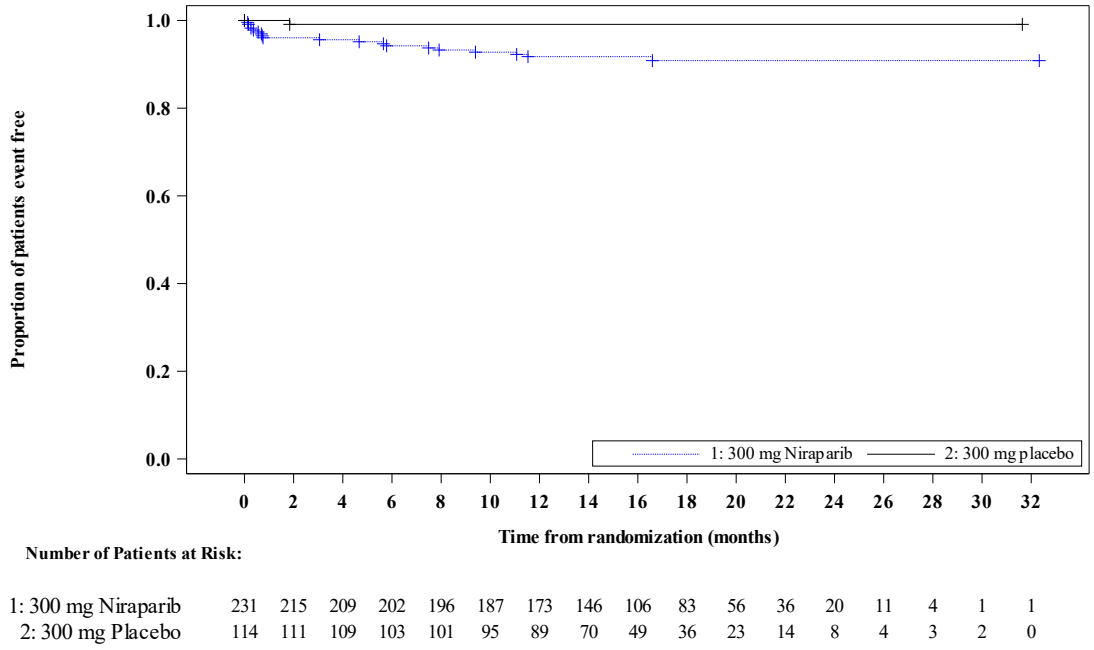
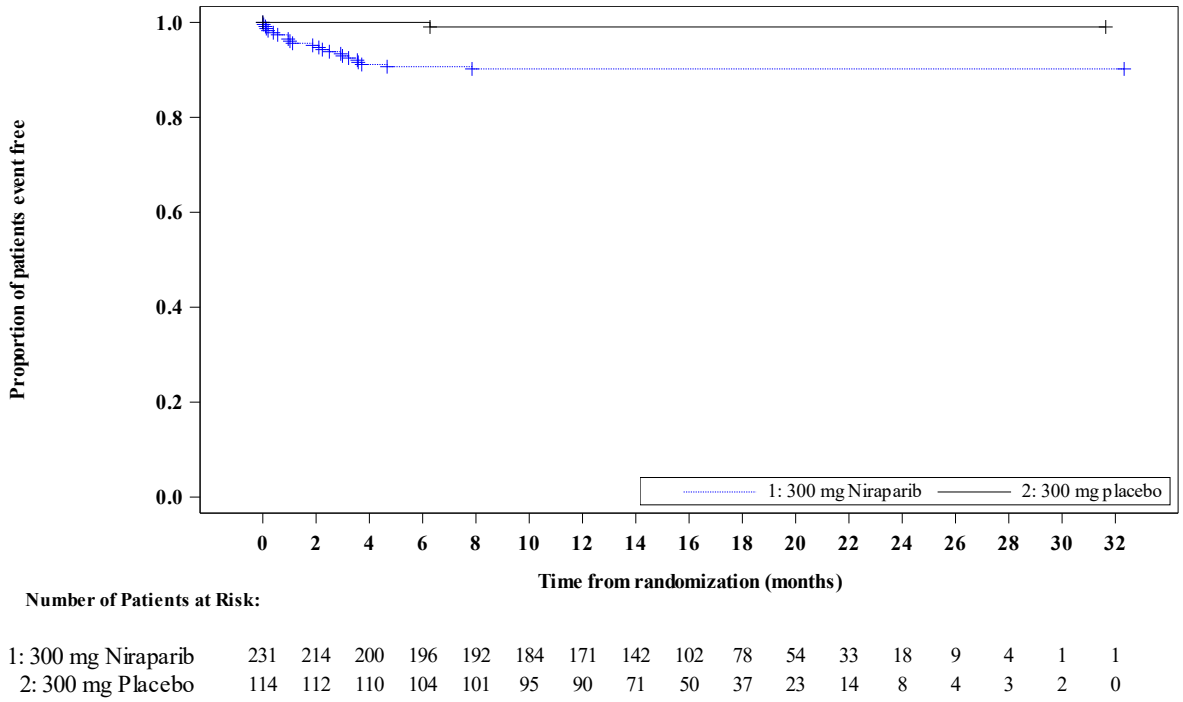


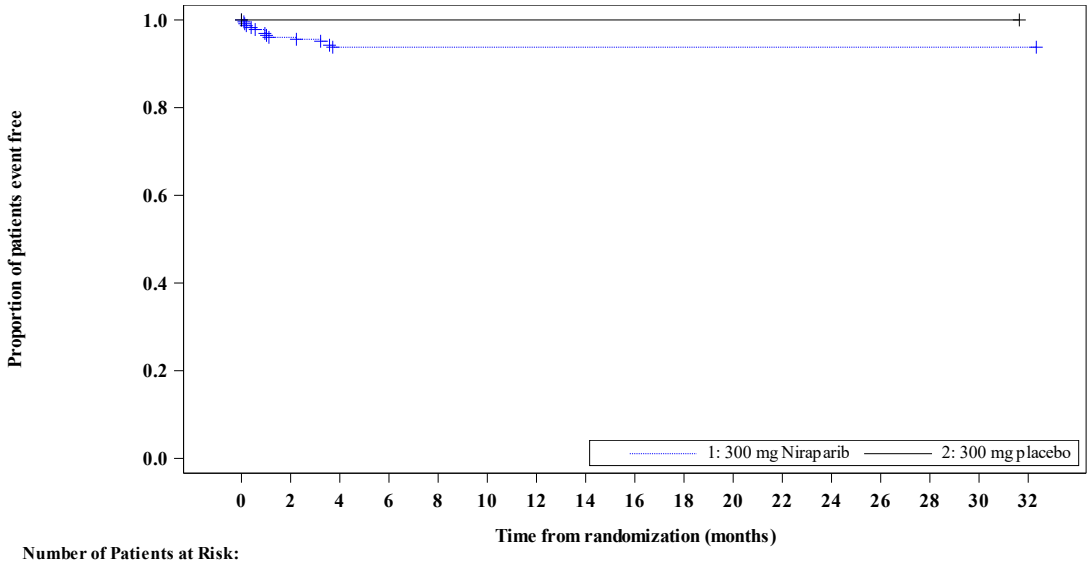
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve „Hypertonie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	214	200	196	192	184	171	142	102	78	54	33	18	9	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	112	110	104	101	95	90	71	50	37	23	14	8	4	3	2	0

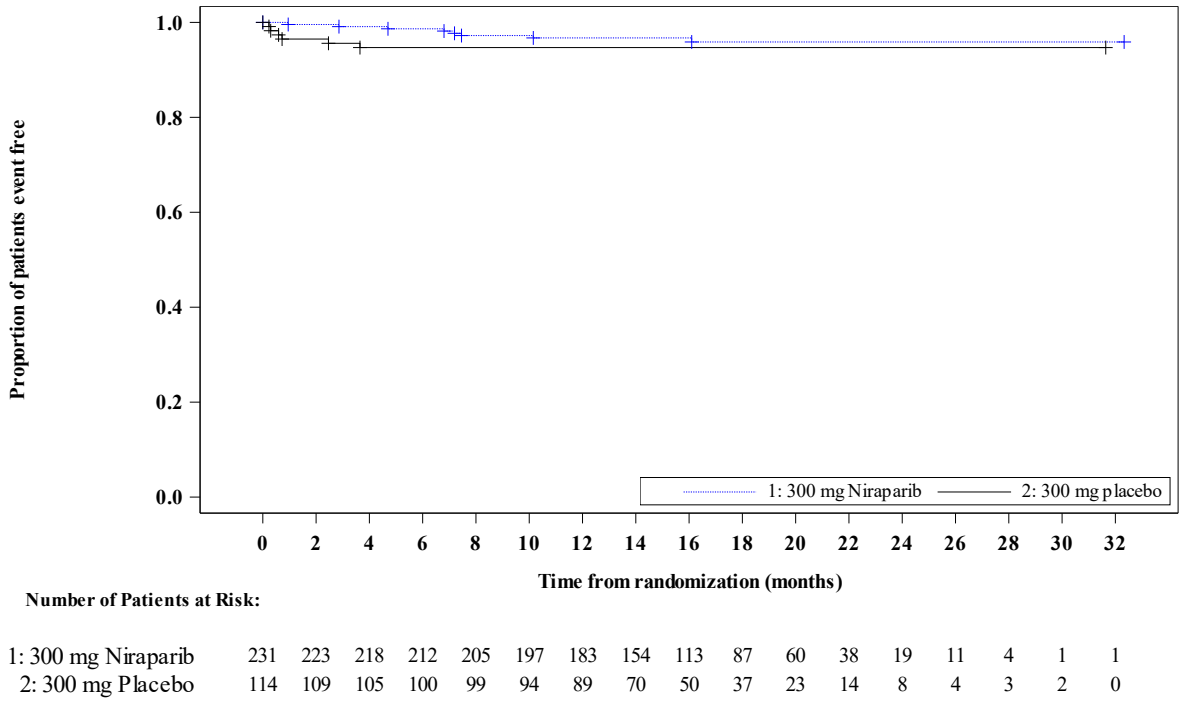
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	216	206	202	198	190	177	147	107	83	57	35	18	9	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	112	110	104	102	96	90	71	50	37	23	14	8	4	3	2	0

Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve „Fatigue (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	223	218	212	205	197	183	154	113	87	60	38	19	11	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	109	105	100	99	94	89	70	50	37	23	14	8	4	3	2	0

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

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

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

4.3.1.3.9 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
NOVA	Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist ein unerwünschtes Ereignis, das dosisunabhängig: • zum Tod führte, • lebensbedrohlich war, • in dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung/Untauglichkeit resultierte, • einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderte, • eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler beim Nachkommen der Studienpatientin zur Folge hatte, • 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 SUEs gemeldet werden. Die unerwünschten Ereignisse (UEs) wurden während der Behandlung, die SUEs wurden während der Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.
(S)UE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
gBRCAmut-Kohorte	**N = 136**	**N = 65**				
SUEs	42 (30,9)	7 (10,8)	**3,2 [1,4; 7,1] 0,0033**	**3,7 [1,6; 8,8] 0,0030**	**2,9 [1,4; 6,0] 0,0055**	**20,1 [9,3; 30,9] 0,0003**
non-gBRCAmut-Kohorte	**N = 231**	**N = 114**				
SUEs	68 (29,4)	20 (17,5)	**1,8 [1,1; 3,0] 0,0163**	**2,0 [1,1; 3,4] 0,0183**	**1,7 [1,1; 2,6] 0,0227**	**11,9 [2,8; 21,0] 0,0106**

[1] Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[2] Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

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

Basierend auf dem relativen Risiko wurde in beiden Kohorten ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Niraparib festgestellt. In der Studie NOVA zeigte sich, dass die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorübergehender Natur waren und ihre Inzidenz nach Dosisreduktion deutlich abnahm.

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

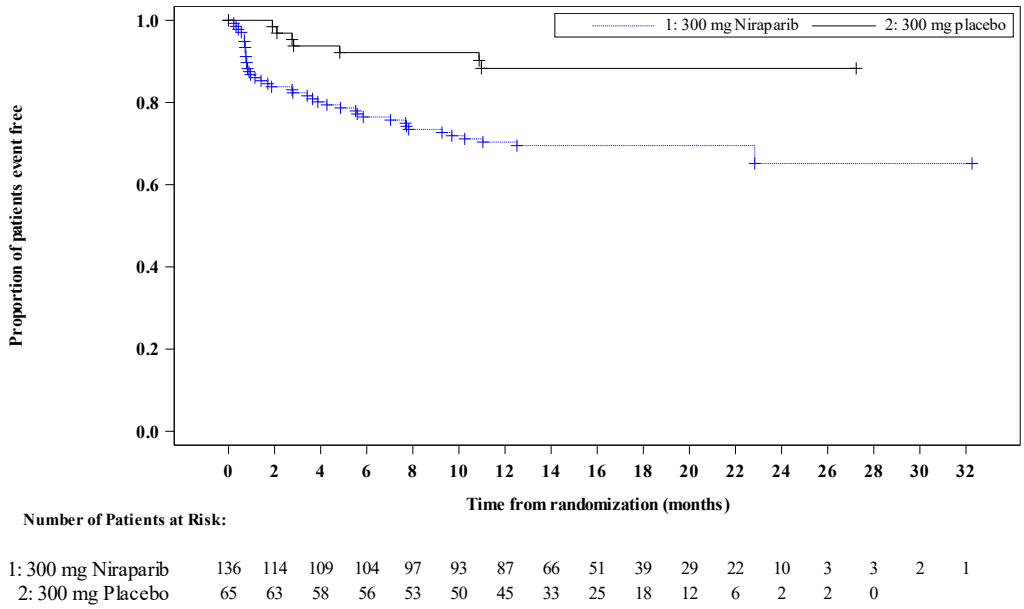


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate SUEs“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

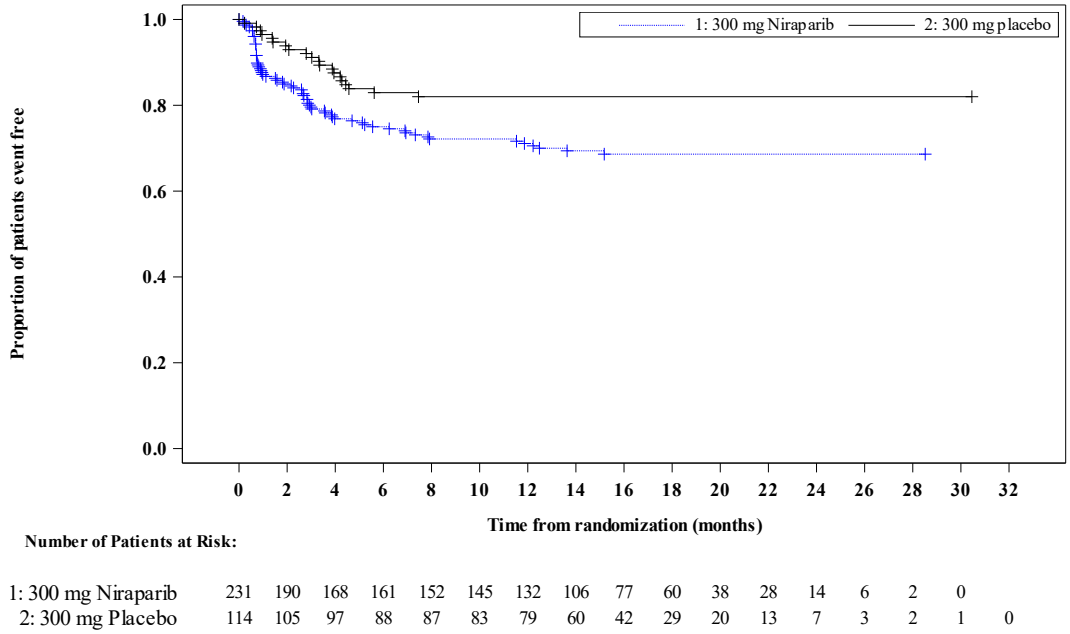


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate SUEs“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, die mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % in einem der Behandlungsarme auftreten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	**Niraparib**	**Placebo**	**HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
	n (%)	**n (%)**				
gBRCAmut-Kohorte	**N = 136**	**N = 65**				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	22 (16,2)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**16,2 [10,0; 22,4]** **< 0,0001**
Thrombozytopenie	18 (13,2)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**13,2 [7,5; 18,9]** **< 0,0001**
Anämie	4 (2,9)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**2,9 [0,1; 5,8]** **0,0423**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (7,4)	2 (3,1)	2,4 [0,5; 11,3] 0,2481	2,5 [0,5; 11,8] 0,2460	2,4 [0,5; 10,6] 0,2515	4,3 [-1,8; 10,3] 0,1675
Aszites	2 (1,5)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,5 [-0,6; 3,5] 0,1542
Dünndarmobstruktion	2 (1,5)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,5 [-0,6; 3,5] 0,1542
Übelkeit	1 (0,7)	2 (3,1)	0,2 [0,0; 2,3] 0,1510	0,2 [0,0; 2,6] 0,2383	0,2 [0,0; 2,6] 0,2389	-2,3 [-6,8; 2,1] 0,3010

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (2,9)	1 (1,5)	1,8 [0,2; 15,8] 0,6096	1,9 [0,2; 17,7] 0,5572	1,9 [0,2; 16,8] 0,5586	1,4 [-2,7; 5,5] 0,5051
Harnwegsinfektion	1 (0,7)	1 (1,5)	0,5 [0,0; 7,2] 0,5629	0,5 [0,0; 7,7] 0,5997	0,5 [0,0; 7,5] 0,5996	-0,8 [-4,1; 2,5] 0,6353
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (2,9)	1 (1,5)	2,4 [0,3; 23,2] 0,4238	1,9 [0,2; 17,7] 0,5572	1,9 [0,2; 16,8] 0,5586	1,4 [-2,7; 5,5] 0,5051
Pleuraerguss	1 (0,7)	1 (1,5)	0,9 [0,0; 15,2] 0,9101	0,5 [0,0; 7,7] 0,5997	0,5 [0,0; 7,5] 0,5996	-0,8 [-4,1; 2,5] 0,6353
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (2,9)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**2,9 [0,1; 5,8] 0,0423**
Fieber	2 (1,5)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,5 [-0,6; 3,5] 0,1542
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (2,2)	1 (1,5)	1,4 [0,1; 13,6] 0,7659	1,4 [0,1; 14,2] 0,7526	1,4 [0,2; 13,5] 0,7529	0,7 [-3,2; 4,5] 0,7359
Myelodysplastisches Syndrom	2 (1,5)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,5 [-0,6; 3,5] 0,1542
Metastasen im zentralen Nervensystem	0 (0,0)	1 (1,5)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,0 [NE; NE] NE	-1,5 [-4,5; 1,5] 0,3136

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (1,5)	1 (1,5)	0,9 [0,1; 9,8] 0,9206	1,0 [0,1; 10,7] 0,9704	1,0 [0,1; 10,4] 0,9704	-0,1 [-3,7; 3,5] 0,9706
Hydronephrose	0 (0,0)	1 (1,5)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,0 [NE; NE] NE	-1,5 [-4,5; 1,5] 0,3136
Herzerkrankungen	2 (1,5)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,5 [-0,6; 3,5] 0,1542
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (1,5)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,5 [-0,6; 3,5] 0,1542
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,7)	1 (1,5)	0,0 [0,0; NE] 0,1138	0,5 [0,0; 7,7] 0,5997	0,5 [0,0; 7,5] 0,5996	-0,8 [-4,1; 2,5] 0,6353
Suizidversuch	0 (0,0)	1 (1,5)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,0 [NE; NE] NE	-1,5 [-4,5; 1,5] 0,3136
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0 (0,0)	1 (1,5)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,0 [NE; NE] NE	-1,5 [-4,5; 1,5] 0,3136
Mastektomie	0 (0,0)	1 (1,5)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,0 [NE; NE] NE	-1,5 [-4,5; 1,5] 0,3136

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
non-gBRCAmut-Kohorte	**N = 231**	**N = 114**				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	31 (13,4)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**13,4 [9,0; 17,8]** **< 0,0001**
Thrombozytopenie	22 (9,5)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**9,5 [5,7; 13,3]** **< 0,0001**
Anämie	10 (4,3)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**4,3 [1,7; 7,0]** **0,0012**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (5,2)	12 (10,5)	0,5 [0,2; 1,1] 0,0621	0,5 [0,2; 1,1] 0,0725	0,5 [0,2; 1,1] 0,0715	-5,3 [-11,7; 1,0] 0,0982
Verstopfung	3 (1,3)	1 (0,9)	1,5 [0,2; 14,3] 0,7318	1,5 [0,2; 14,5] 0,7325	1,5 [0,2; 14,1] 0,7327	0,4 [-1,8; 2,7] 0,7135
Dünndarmobstruktion	3 (1,3)	4 (3,5)	0,3 [0,1; 1,5] 0,1272	0,4 [0,1; 1,6] 0,1882	0,4 [0,1; 1,6] 0,1881	-2,2 [-5,9; 1,5] 0,2391
Aszites	0 (0,0)	2 (1,8)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	-1,8 [-4,2; 0,7] 0,1536
Darmverschluss	0 (0,0)	2 (1,8)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	-1,8 [-4,2; 0,7] 0,1536
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (3,5)	4 (3,5)	1,0 [0,3; 3,3] 0,9771	1,0 [0,3; 3,3] 0,9827	1,0 [0,3; 3,2] 0,9827	0,0 [-4,2; 4,1] 0,9827
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (3,0)	1 (0,9)	4,1 [0,5; 33,1] 0,1550	3,5 [0,4; 29,1] 0,2407	3,5 [0,4; 27,7] 0,2435	2,2 [-0,6; 4,9] 0,1312

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (1,7)	1 (0,9)	1,7 [0,2; 15,0] 0,6465	2,0 [0,2; 18,0] 0,5400	2,0 [0,2; 17,5] 0,5409	0,9 [-1,5; 3,3] 0,4853
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,4)	3 (2,6)	0,2 [0,0; 1,5] 0,0664	0,2 [0,0; 1,6] 0,1154	0,2 [0,0; 1,6] 0,1162	-2,2 [-5,3; 0,9] 0,1588
Herzerkrankungen	3 (1,3)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,3 [-0,2; 2,8] 0,0813
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (1,3)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,3 [-0,2; 2,8] 0,0813

[1] Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

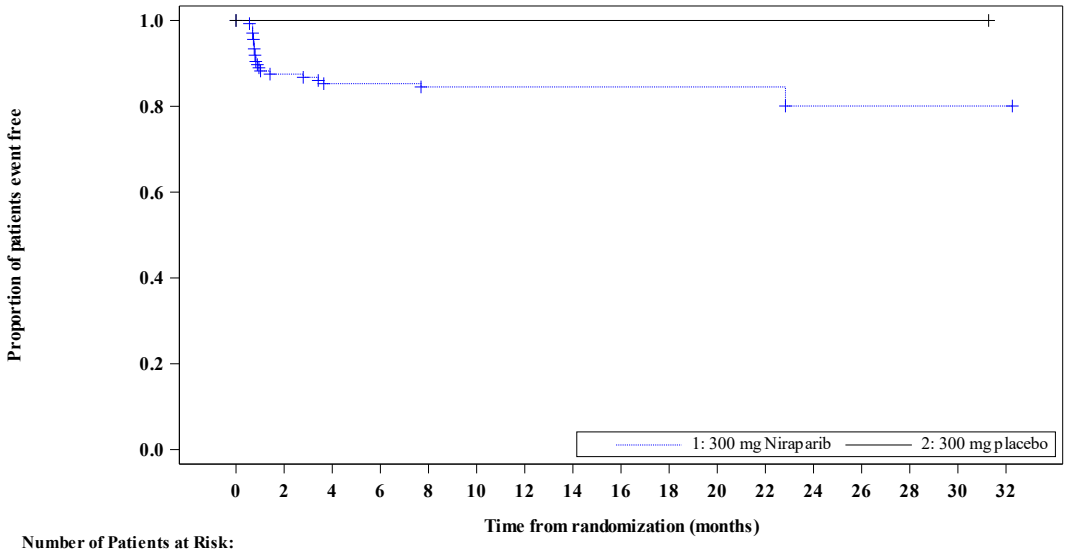
[2] Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

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

Auf der Ebene des relativen Risikos wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt. In der Studie NOVA zeigte sich, dass die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorübergehender Natur waren und ihre Inzidenz nach Dosisreduktion deutlich abnahm.

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

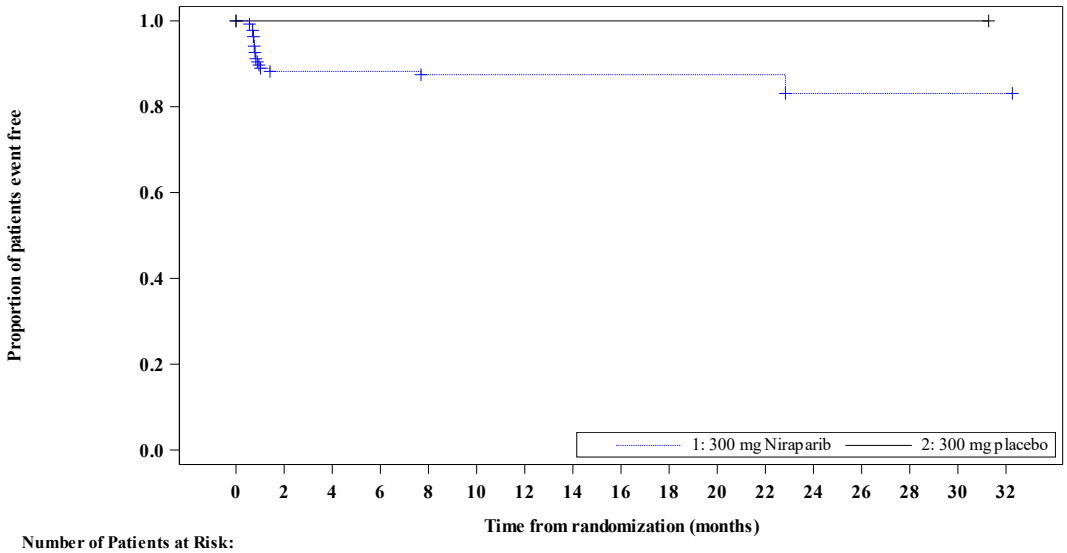
gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	118	115	115	111	108	102	79	60	46	34	26	12	4	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	62	61	58	55	50	37	29	21	13	7	3	3	1	1	0

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	119	119	118	114	111	105	81	62	47	35	27	12	4	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	62	61	58	55	50	37	29	21	13	7	3	3	1	1	0

Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytopenie (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

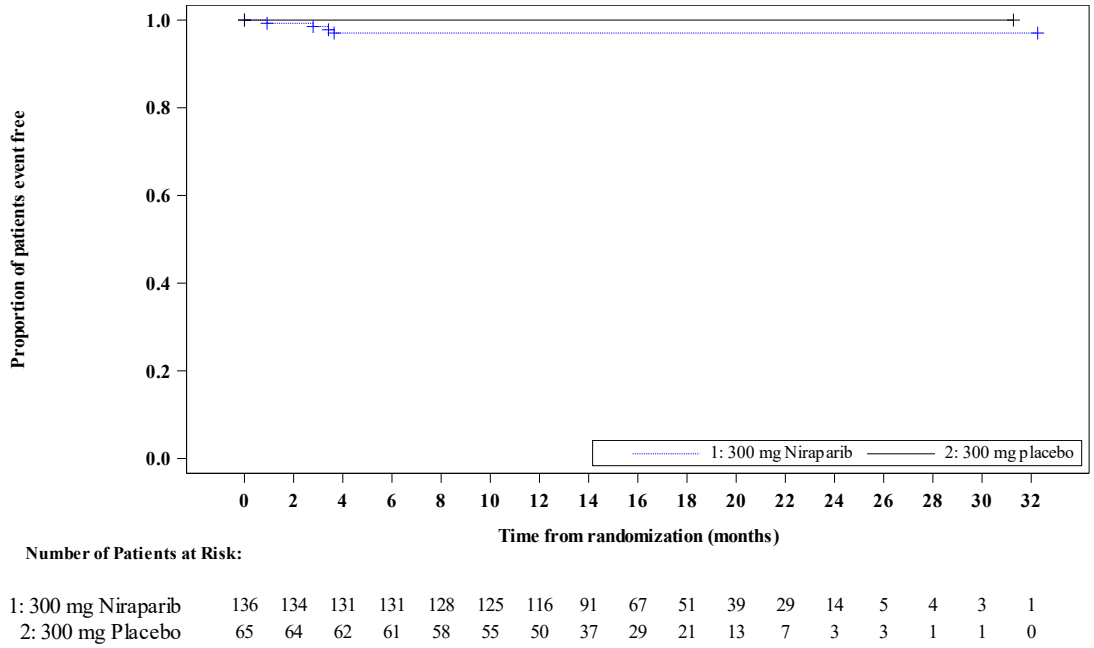


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve „Anämie (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

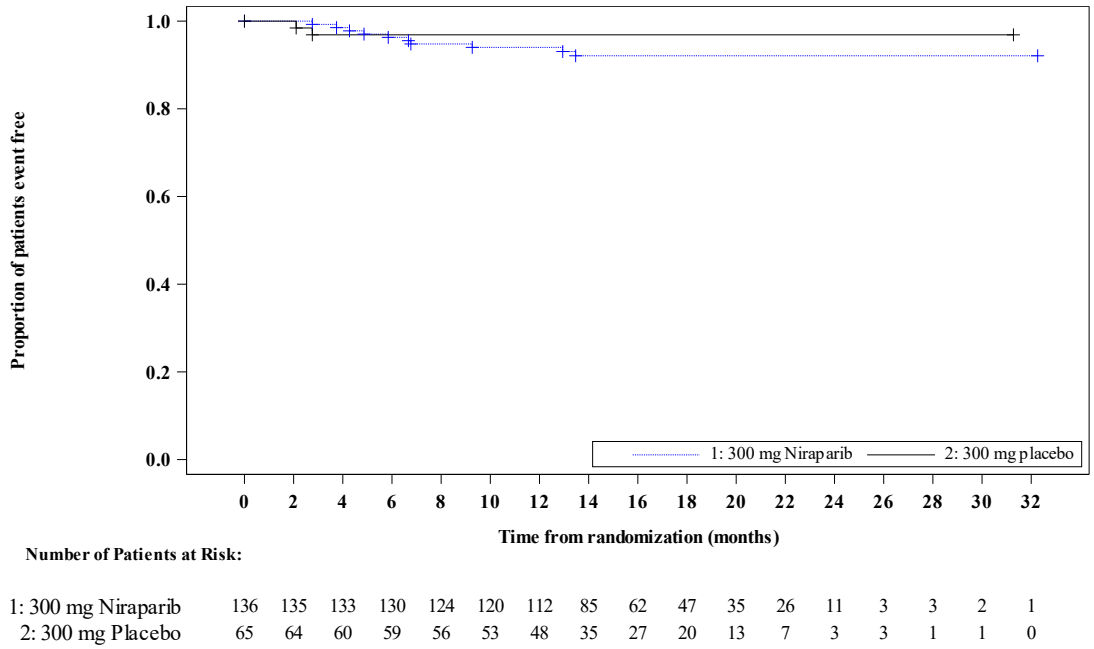


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

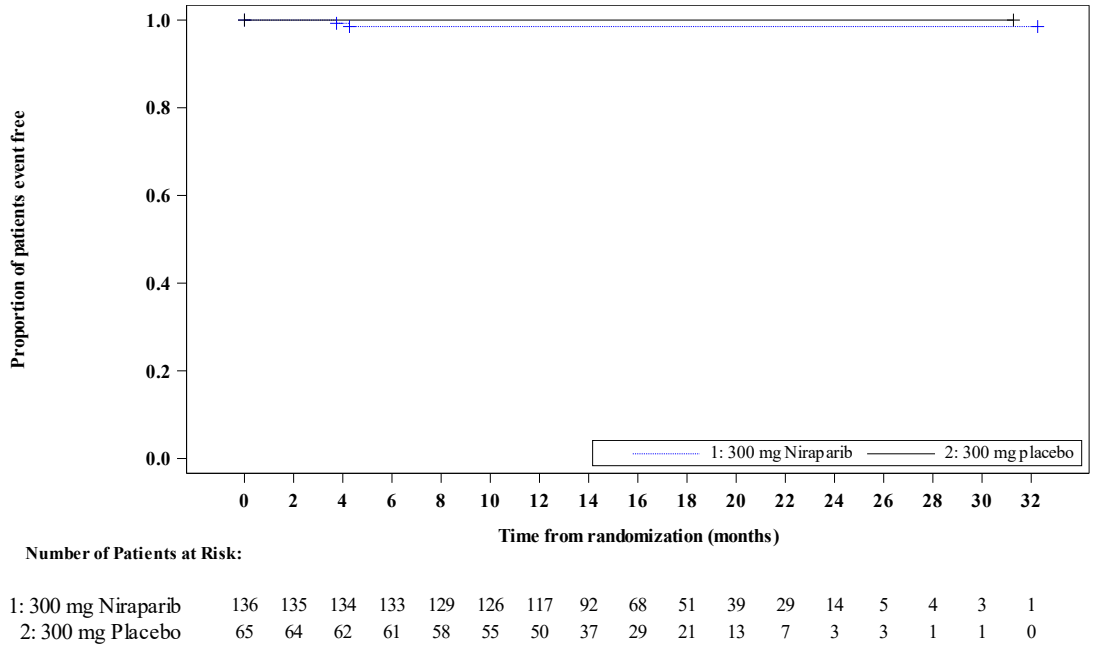


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve „Aszites (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

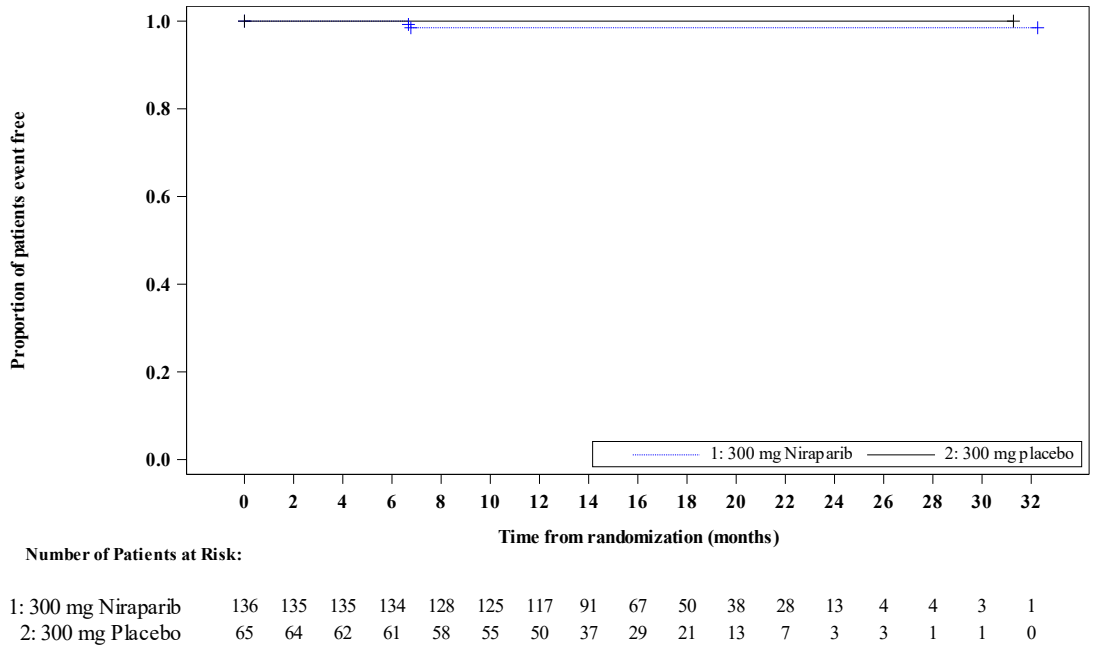


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve „Dünndarmobstruktion (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

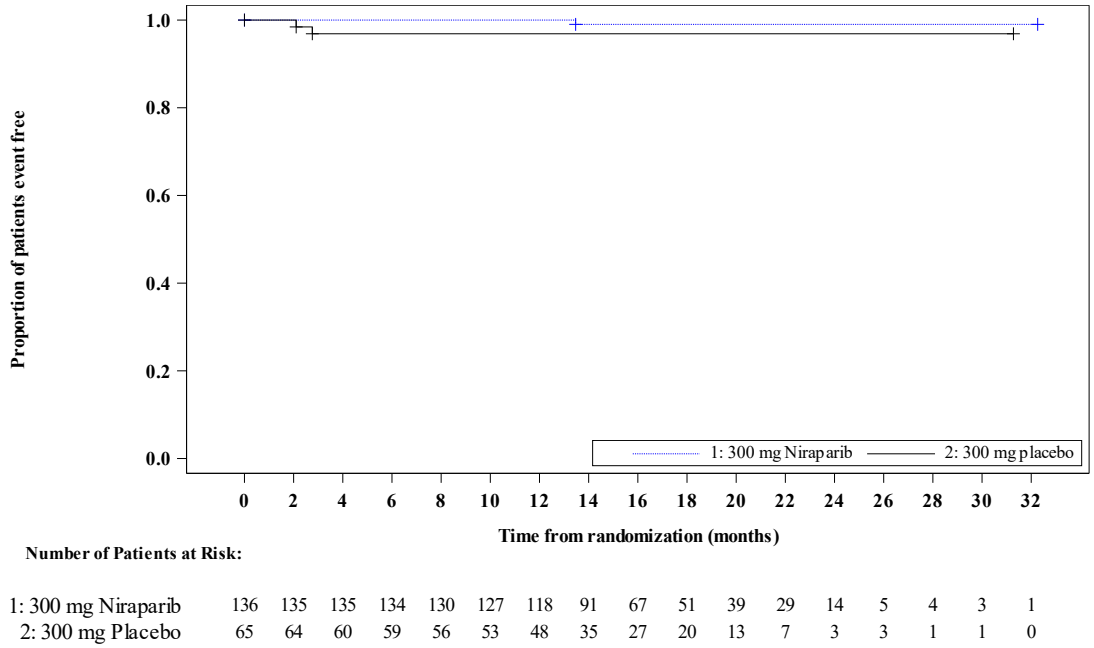


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve „Übelkeit (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

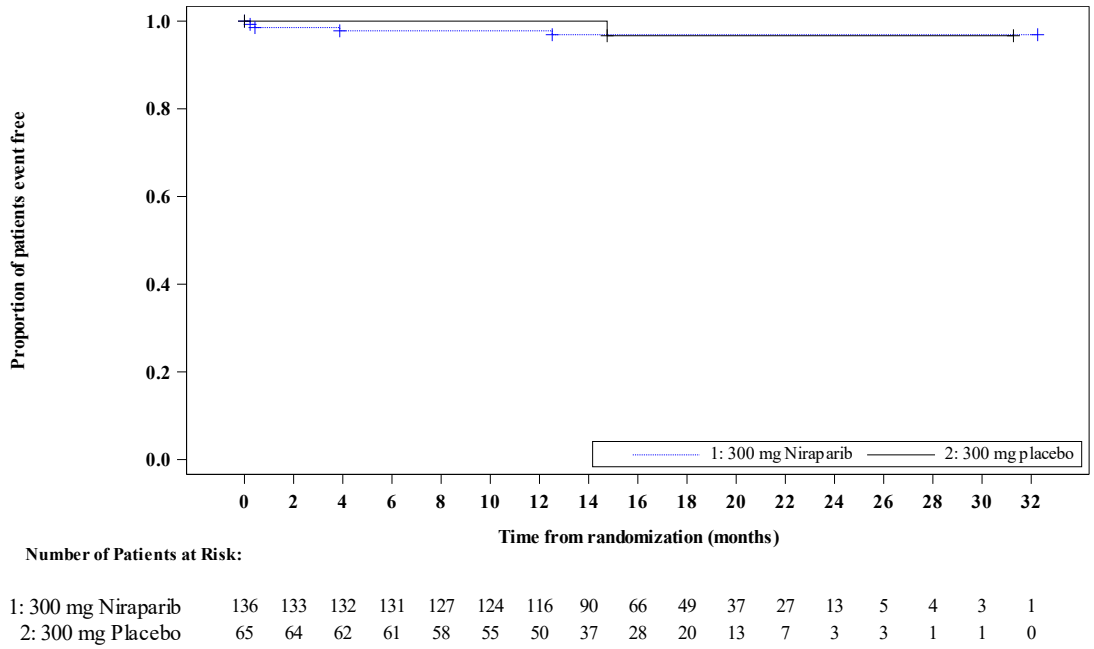


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

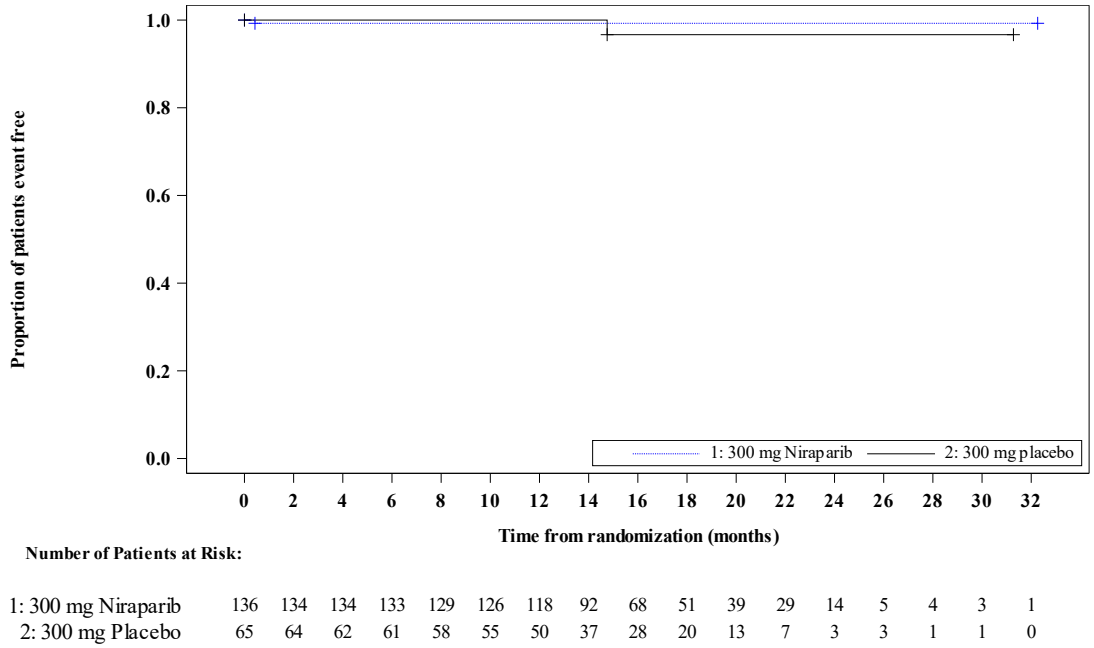


Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve „Harnwegsinfektion (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

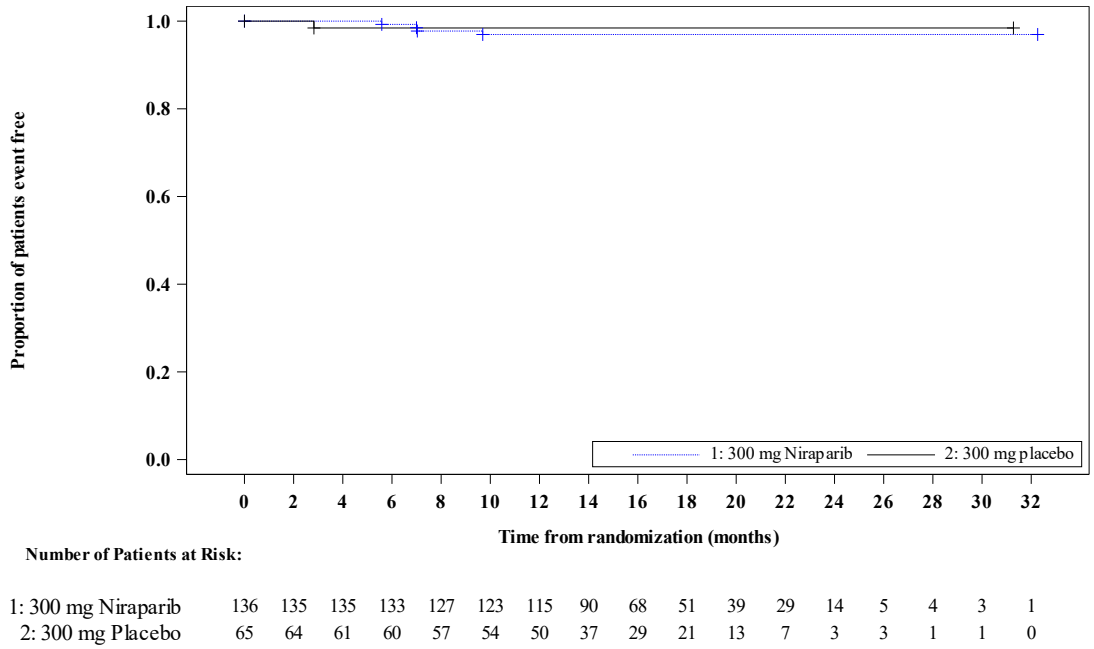


Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

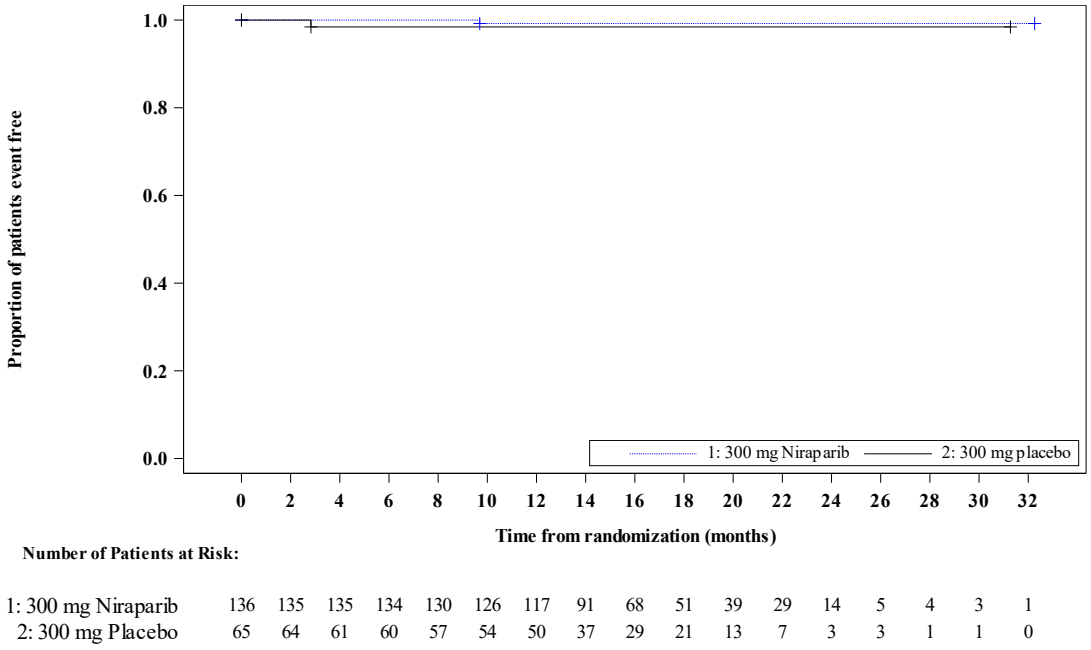


Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve „Pleuraerguss (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

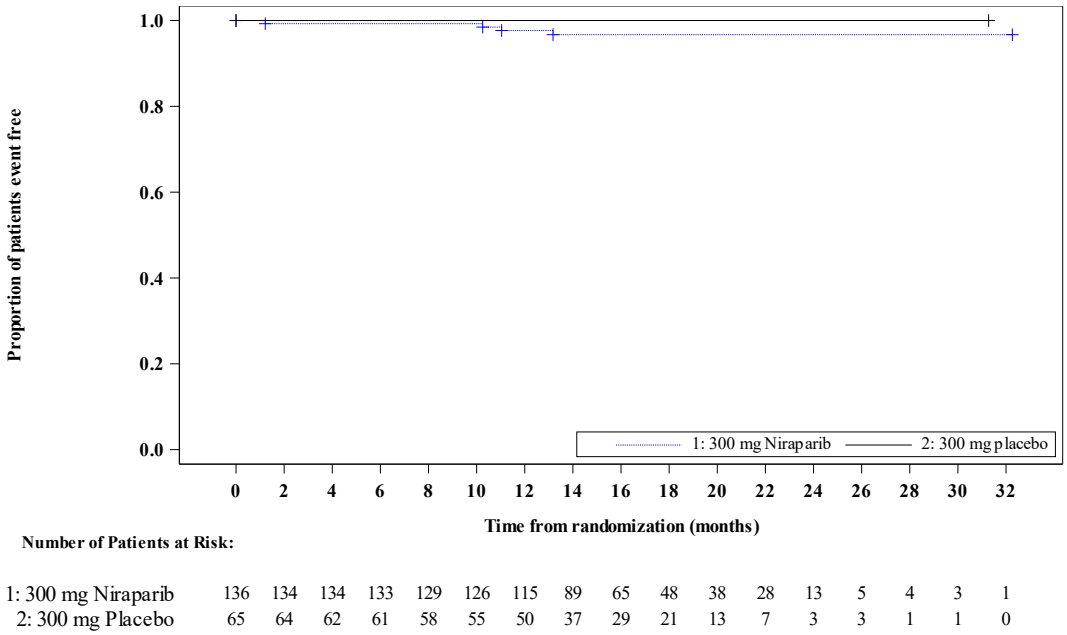
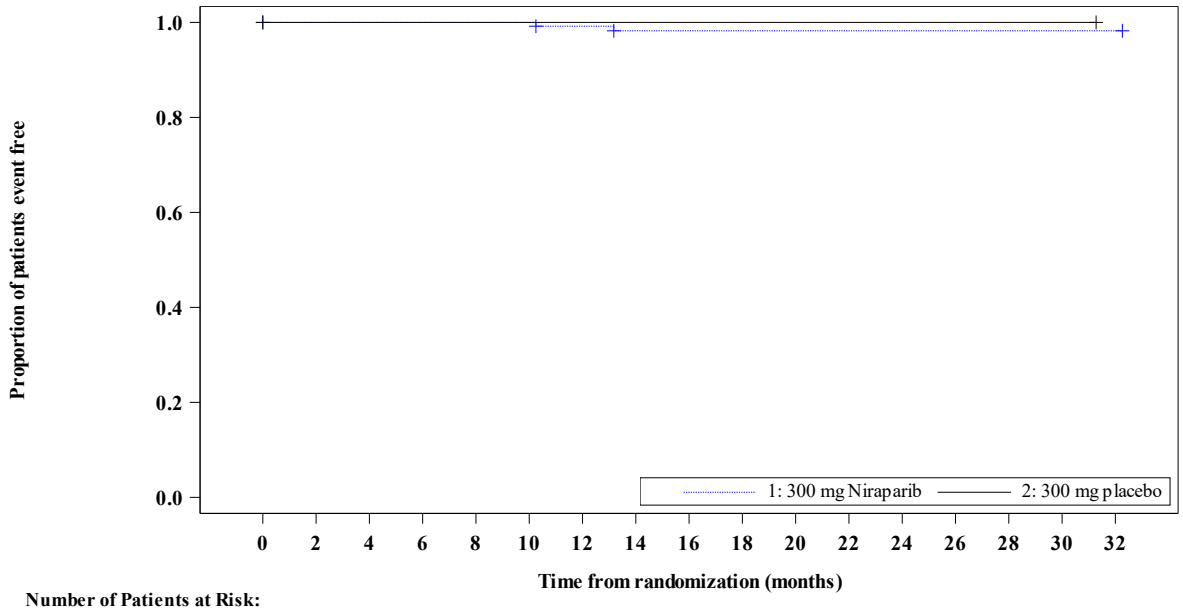


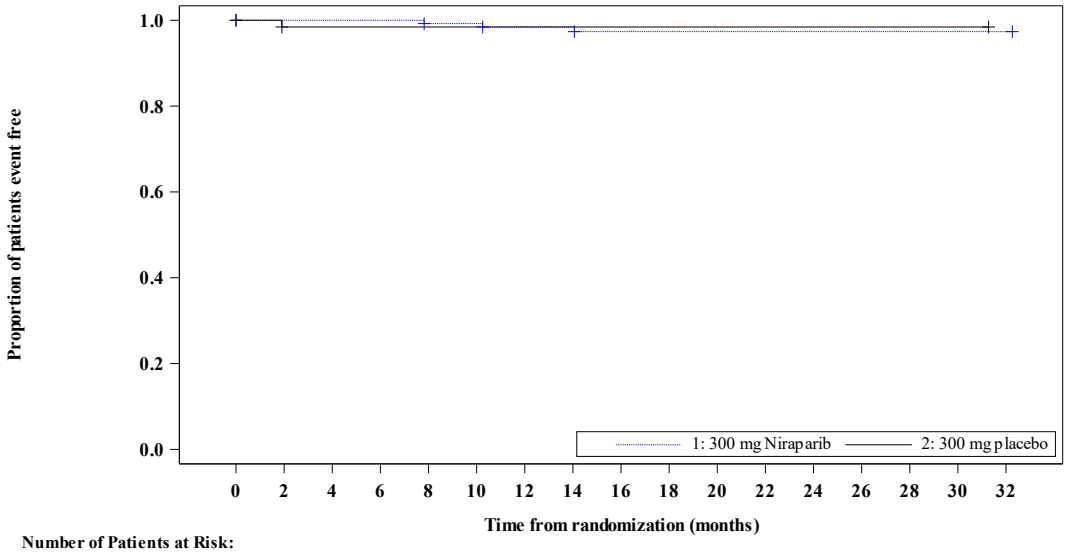
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	135	135	134	130	127	117	90	66	49	38	28	13	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	62	61	58	55	50	37	29	21	13	7	3	3	1	1	0

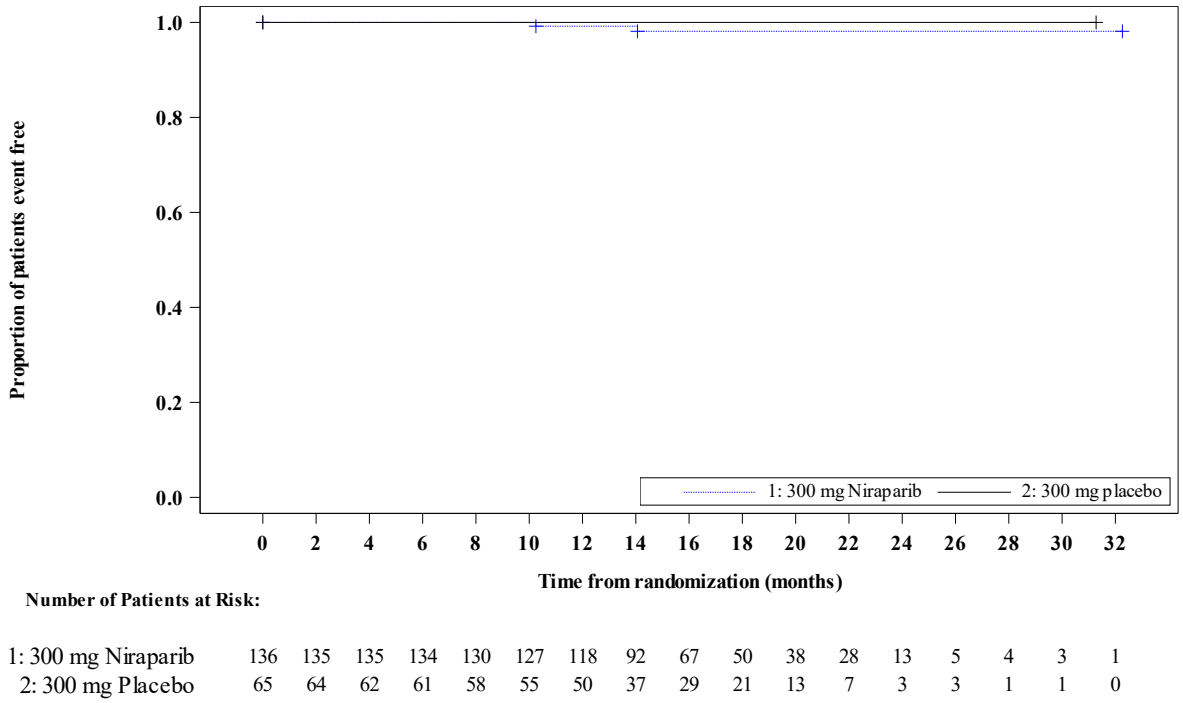
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve „Fieber (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	135	135	134	129	126	117	91	66	49	37	27	13	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	63	61	60	57	54	50	37	29	21	13	7	3	3	1	1	0

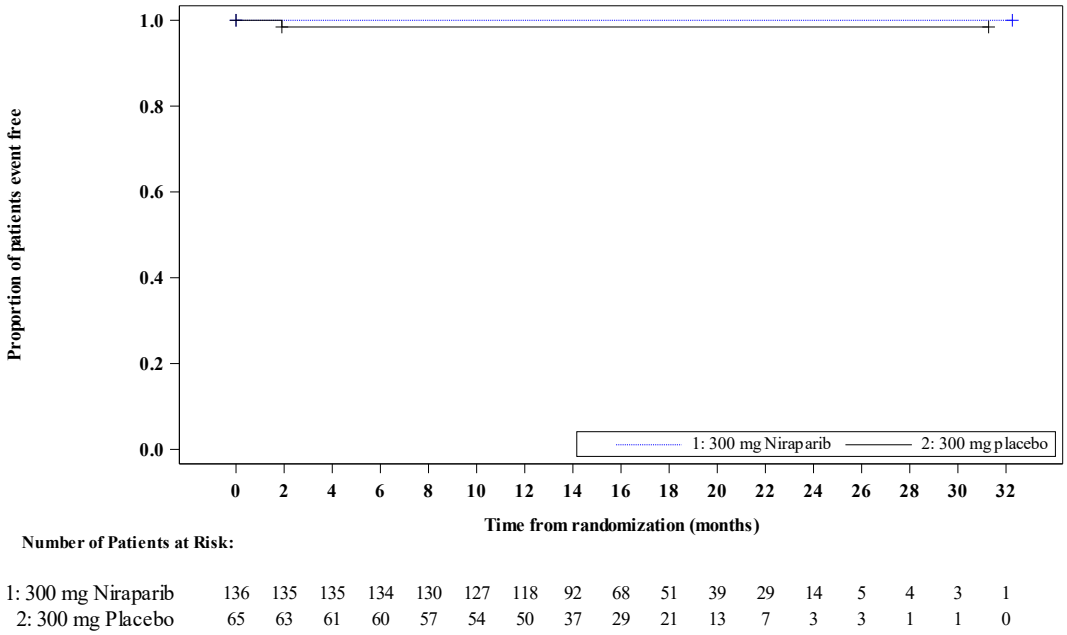
Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	135	135	134	130	127	118	92	67	50	38	28	13	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	62	61	58	55	50	37	29	21	13	7	3	3	1	1	0

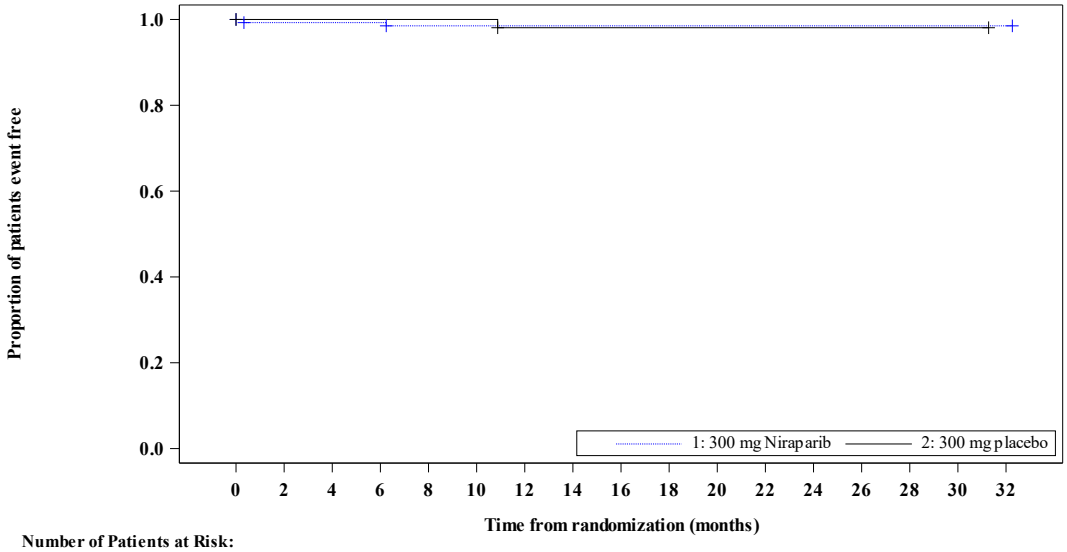
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve „Myelodysplastisches Syndrom (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	135	135	134	130	127	118	92	68	51	39	29	14	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	63	61	60	57	54	50	37	29	21	13	7	3	3	1	1	0

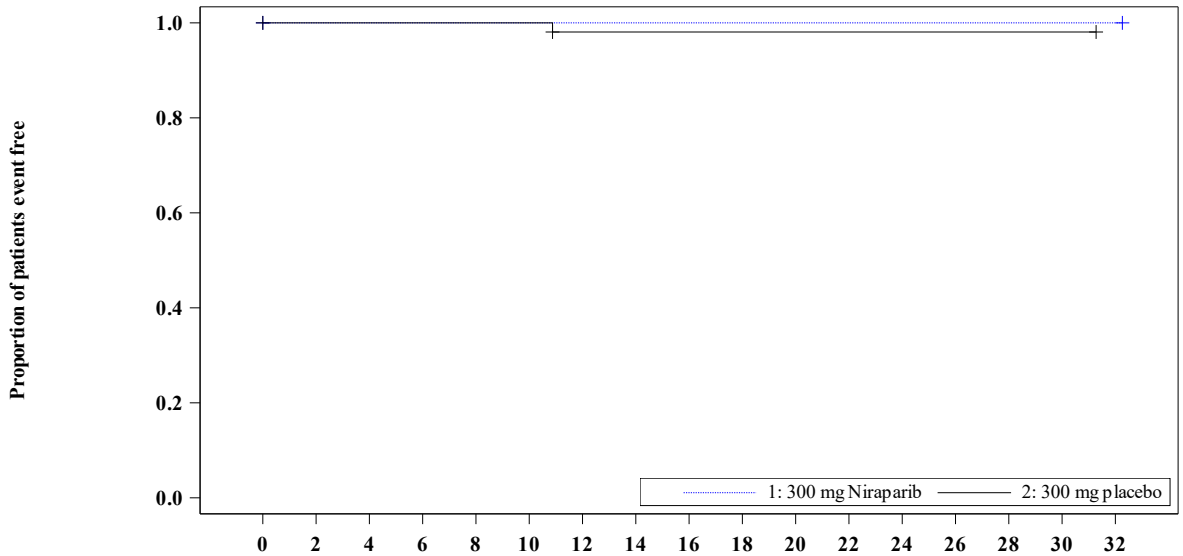
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve „Metastasen im zentralen Nervensystem (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	134	134	133	128	125	116	90	68	51	39	29	14	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	62	61	58	55	49	36	28	20	13	7	3	3	1	1	0

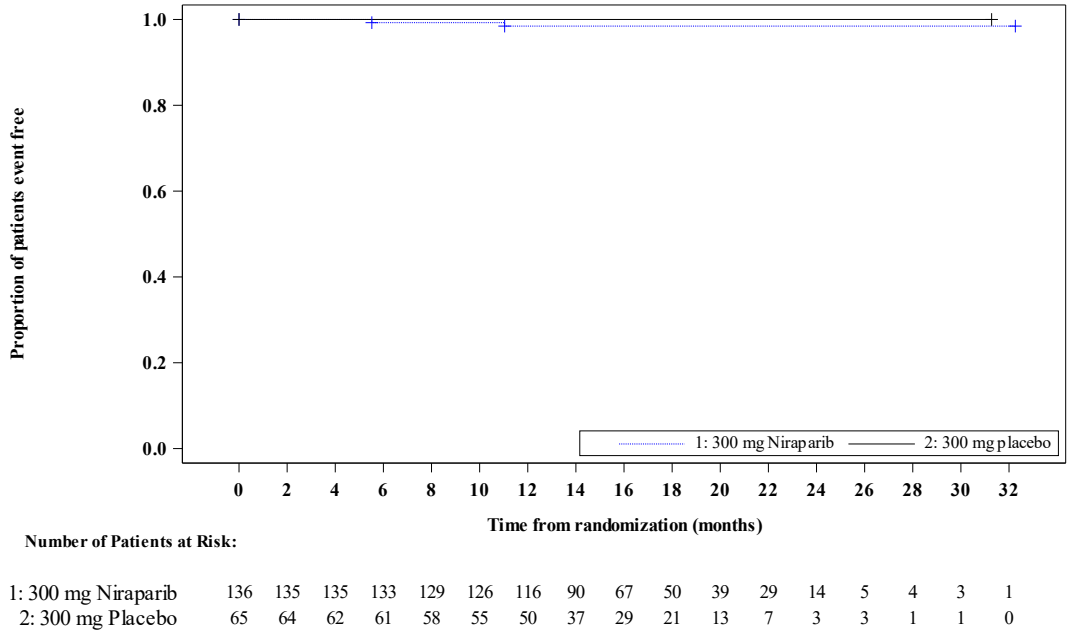
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	135	135	134	130	127	118	92	68	51	39	29	14	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	62	61	58	55	49	36	28	20	13	7	3	3	1	1	0

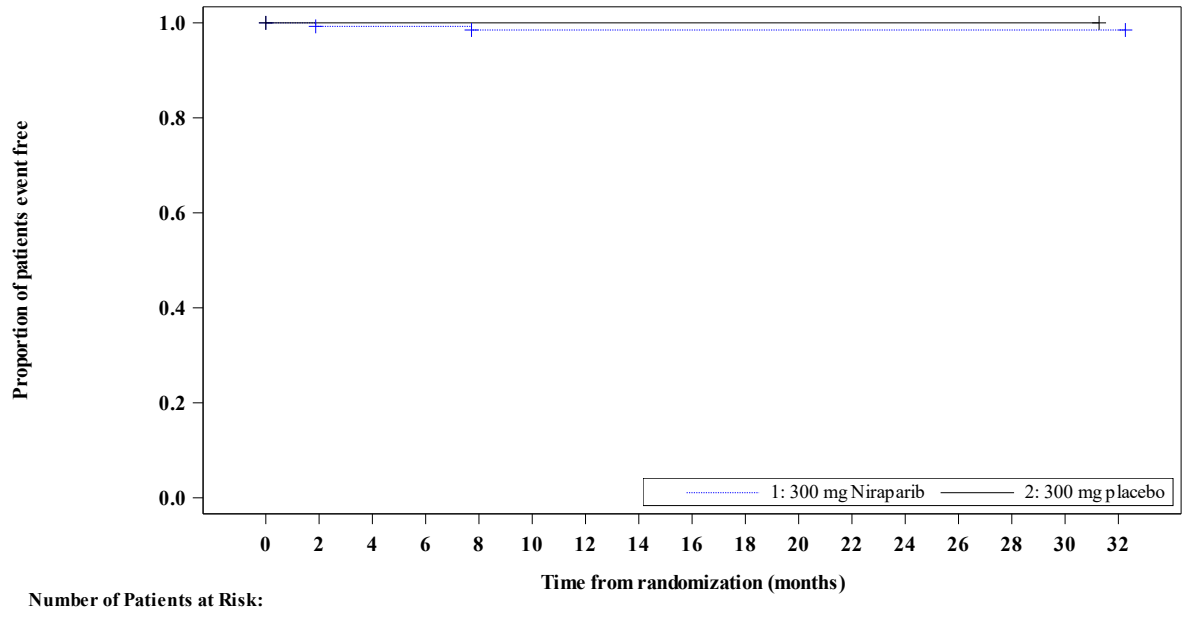
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve „Hydronephrose (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	135	135	133	129	126	116	90	67	50	39	29	14	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	62	61	58	55	50	37	29	21	13	7	3	3	1	1	0

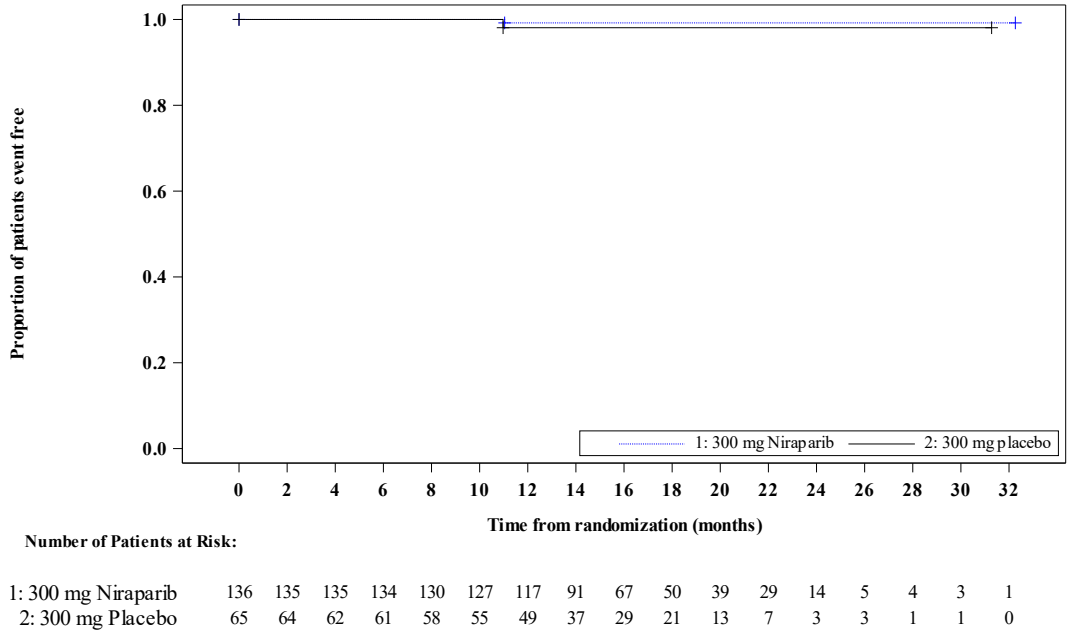
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve „Herzerkrankungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	134	134	133	128	126	117	92	68	51	39	29	14	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	62	61	58	55	50	37	29	21	13	7	3	3	1	1	0

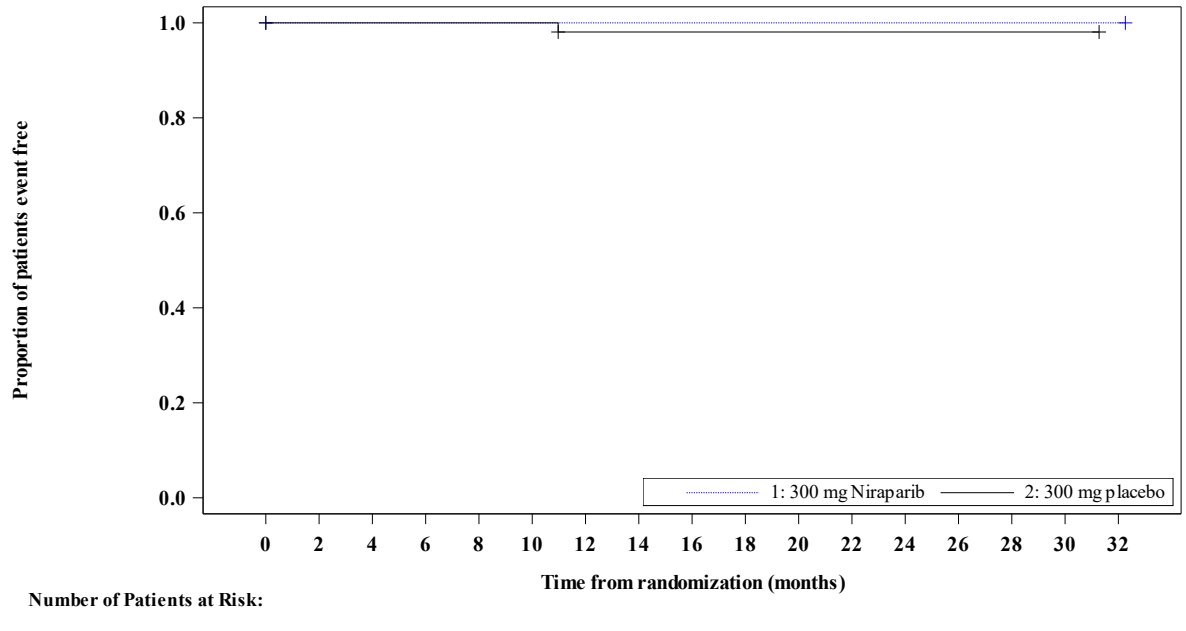
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	135	135	134	130	127	117	91	67	50	39	29	14	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	62	61	58	55	49	37	29	21	13	7	3	3	1	1	0

Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve „Psychiatrische Erkrankungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	135	135	134	130	127	118	92	68	51	39	29	14	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	62	61	58	55	49	37	29	21	13	7	3	3	1	1	0

Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve „Suizidversuch (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

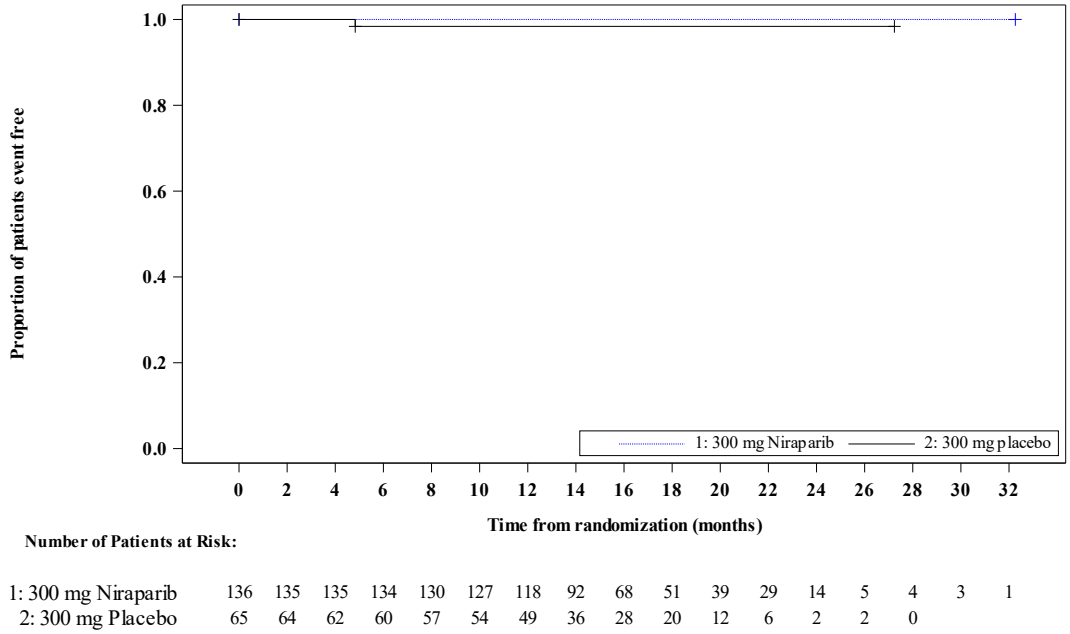


Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve „Chirurgische und medizinische Eingriffe (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

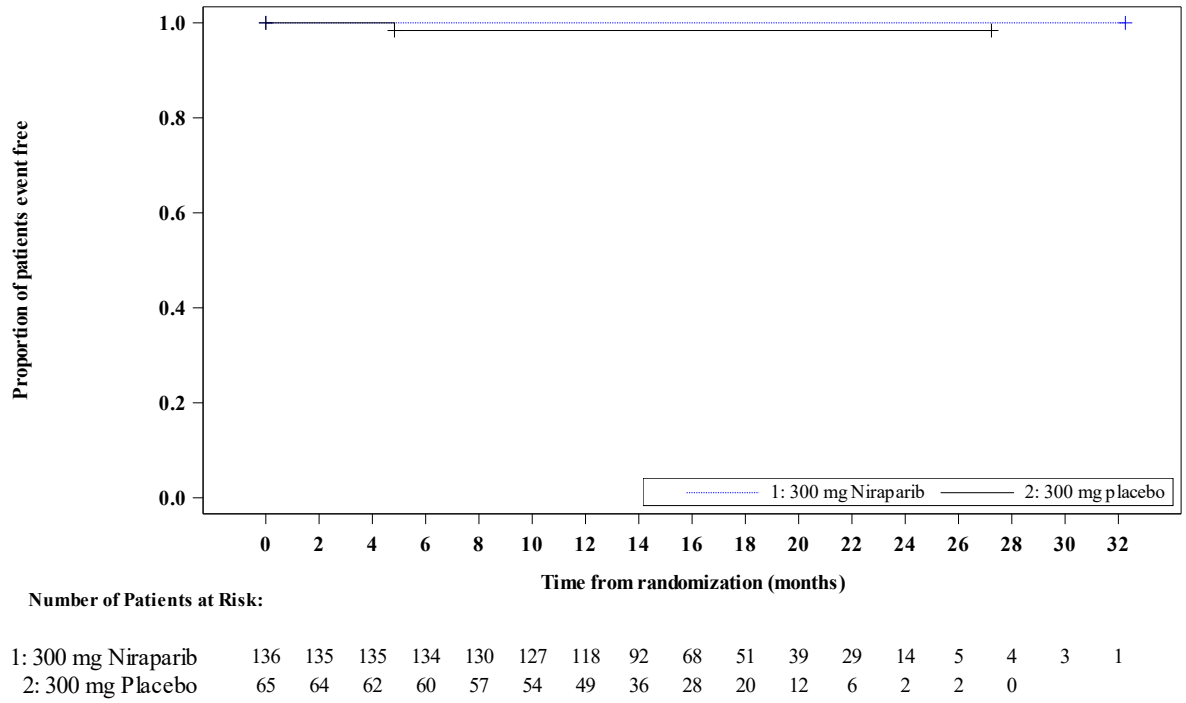
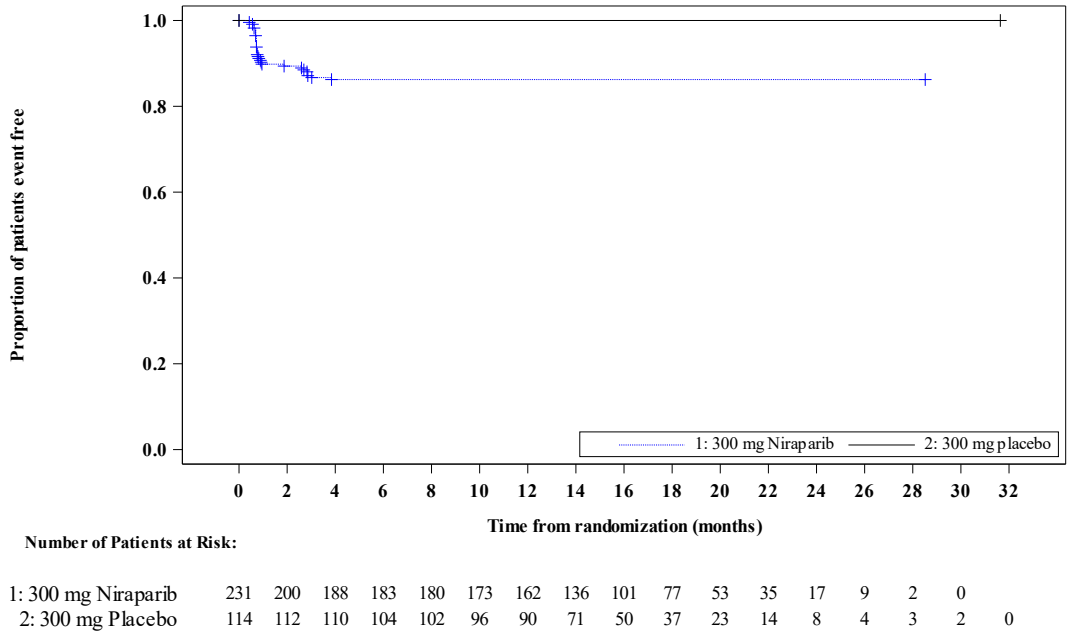


Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve „Mastektomie (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

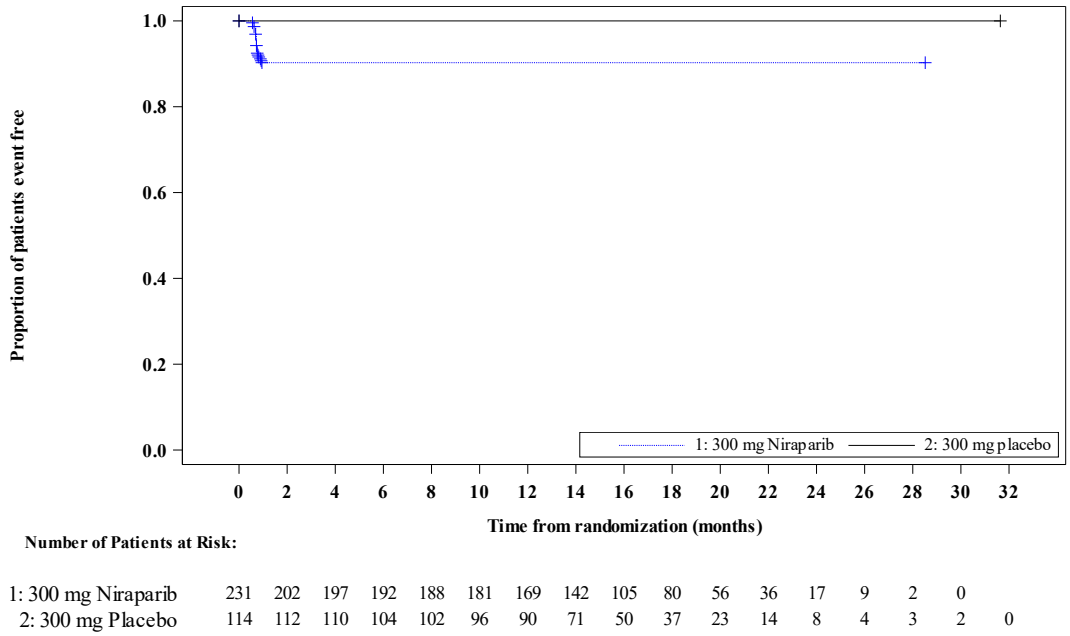
non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	200	188	183	180	173	162	136	101	77	53	35	17	9	2	0
2: 300 mg Placebo	114	112	110	104	102	96	90	71	50	37	23	14	8	4	3	2	0

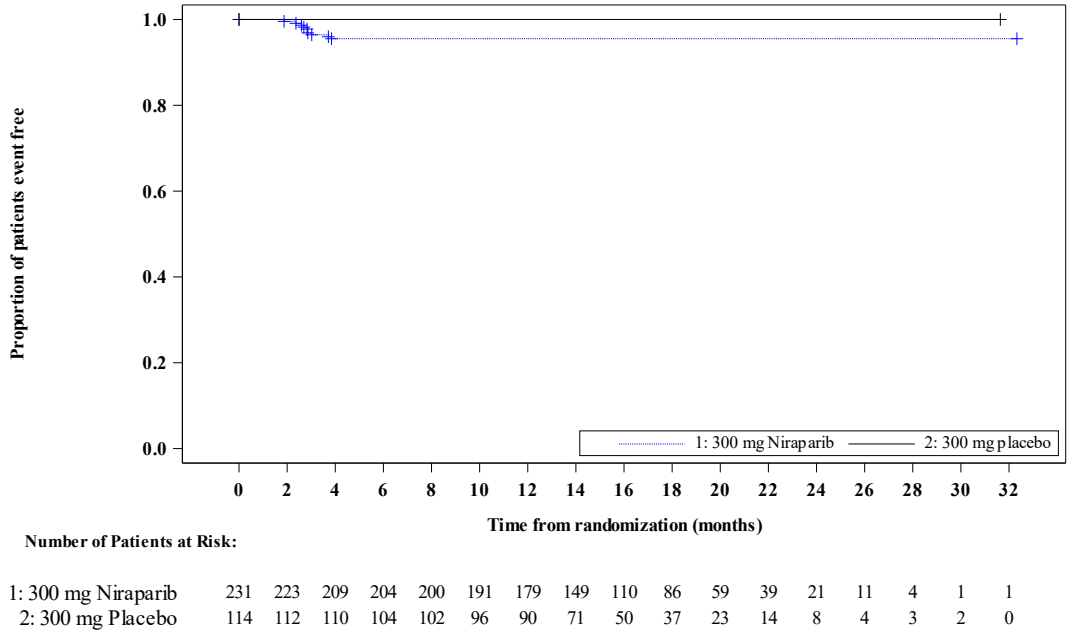
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	202	197	192	188	181	169	142	105	80	56	36	17	9	2	0
2: 300 mg Placebo	114	112	110	104	102	96	90	71	50	37	23	14	8	4	3	2	0

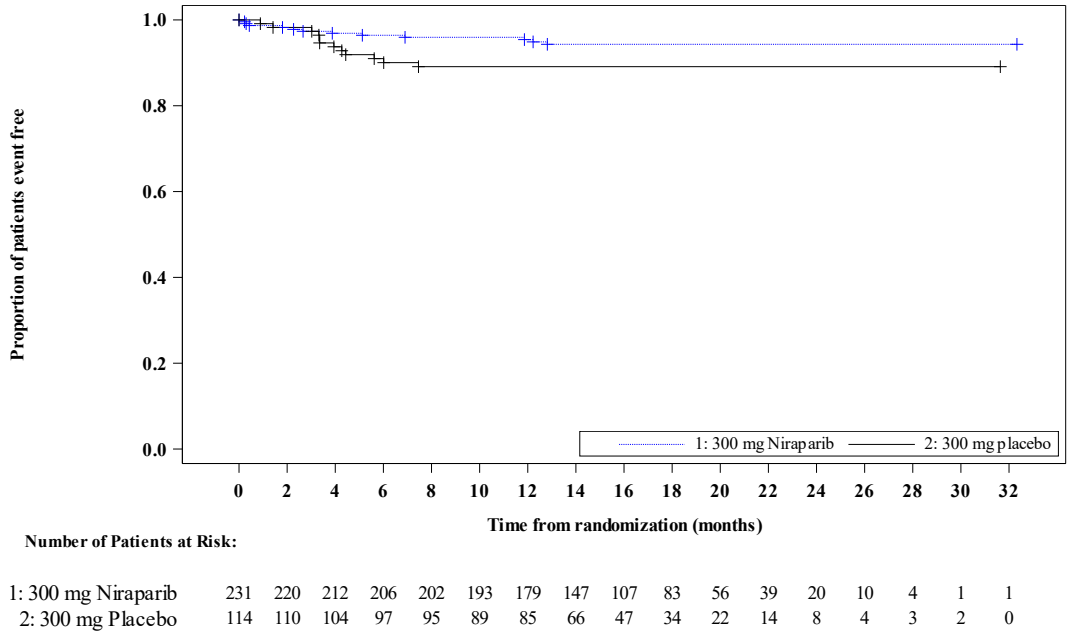
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytopenie (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	223	209	204	200	191	179	149	110	86	59	39	21	11	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	112	110	104	102	96	90	71	50	37	23	14	8	4	3	2	0

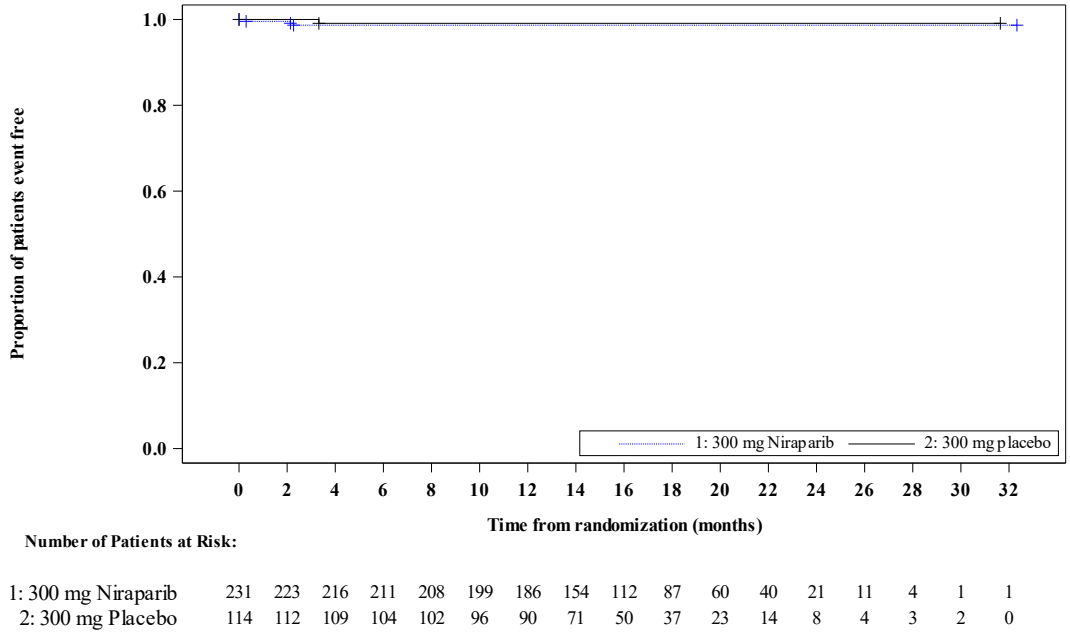
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve „Anämie (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	220	212	206	202	193	179	147	107	83	56	39	20	10	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	110	104	97	95	89	85	66	47	34	22	14	8	4	3	2	0

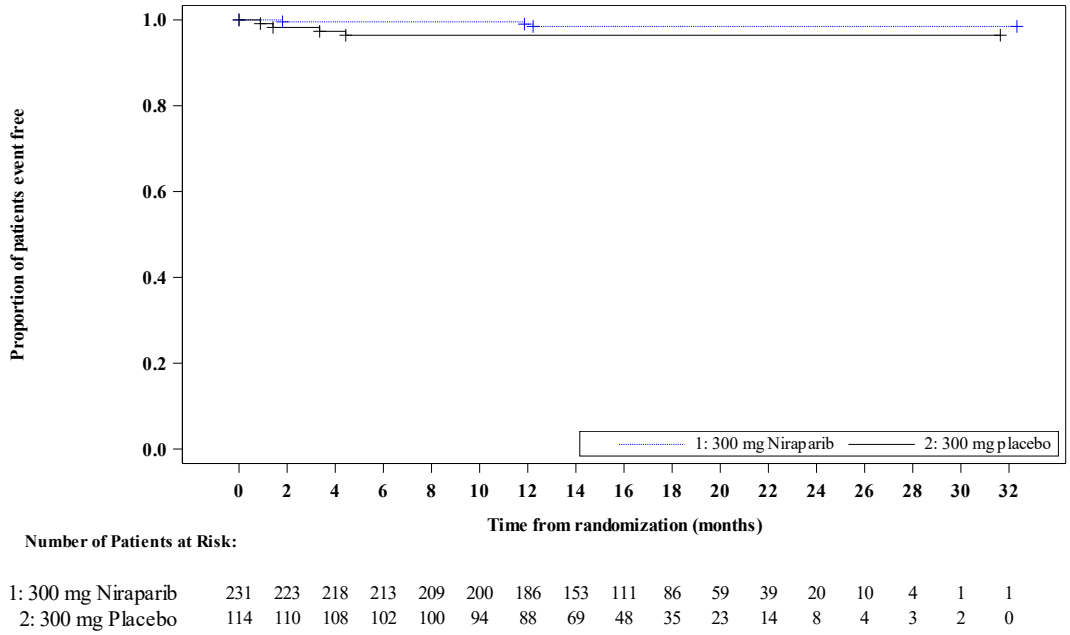
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	223	216	211	208	199	186	154	112	87	60	40	21	11	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	112	109	104	102	96	90	71	50	37	23	14	8	4	3	2	0

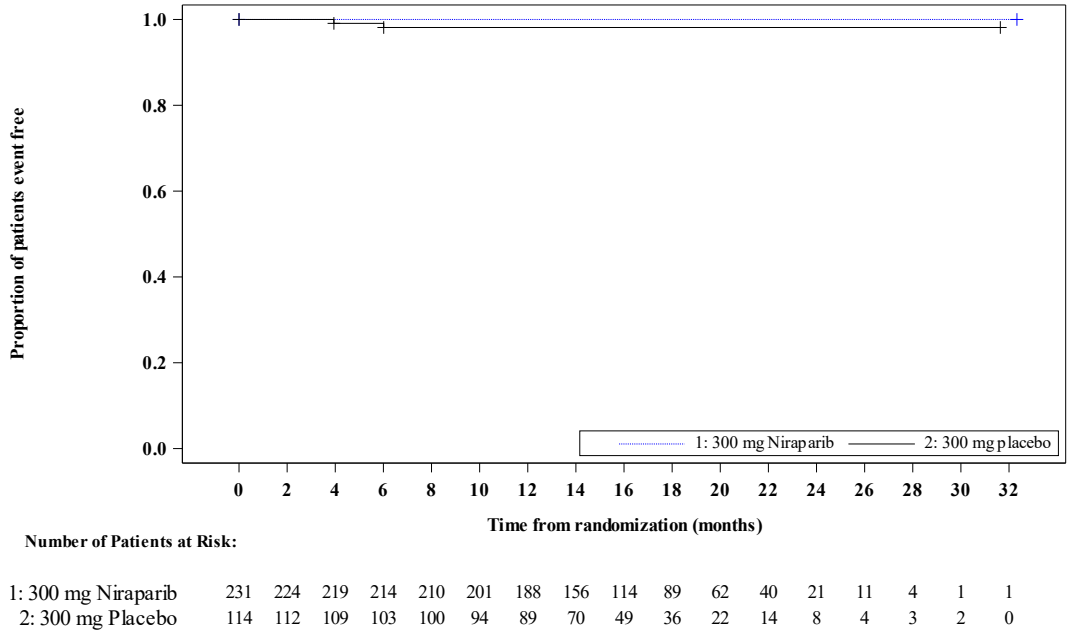
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve „Verstopfung (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	223	218	213	209	200	186	153	111	86	59	39	20	10	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	110	108	102	100	94	88	69	48	35	23	14	8	4	3	2	0

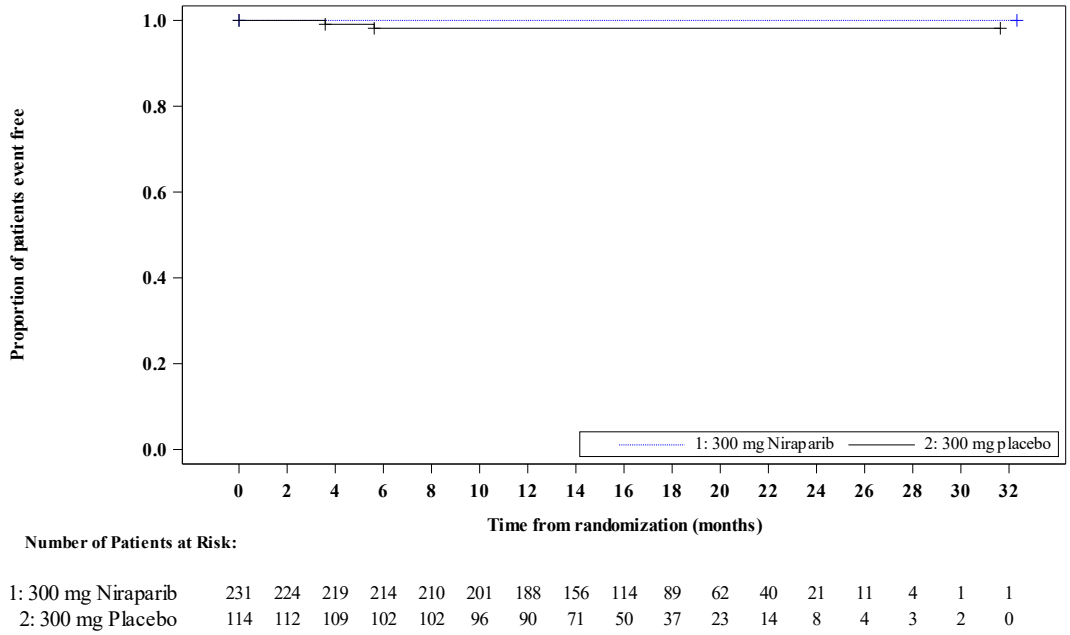
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve „Dünndarmobstruktion (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	224	219	214	210	201	188	156	114	89	62	40	21	11	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	112	109	103	100	94	89	70	49	36	22	14	8	4	3	2	0

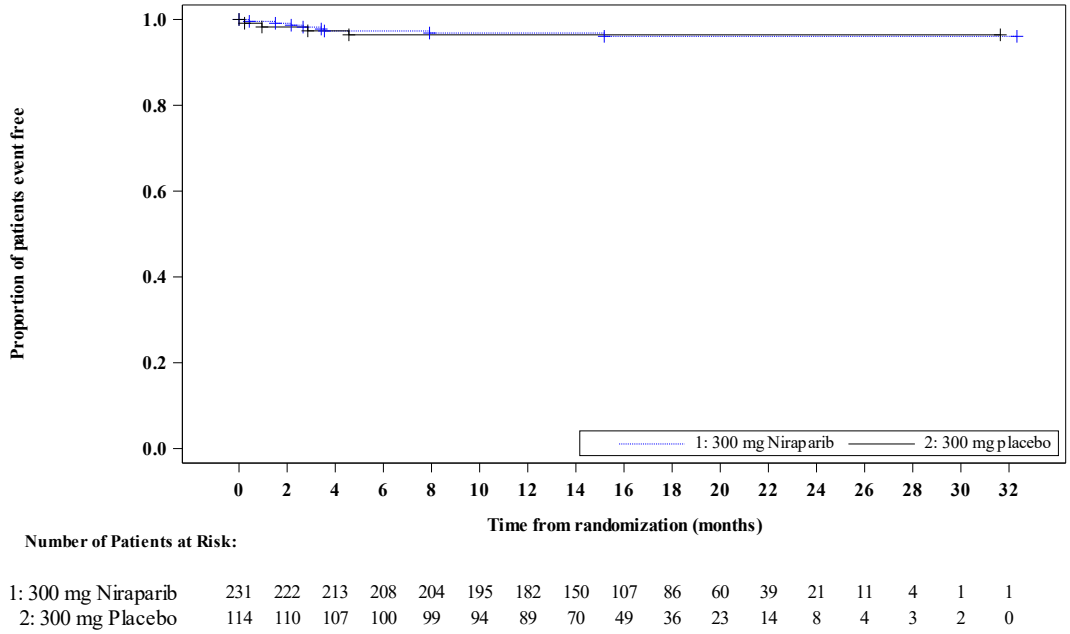
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve „Aszites (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	224	219	214	210	201	188	156	114	89	62	40	21	11	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	112	109	102	102	96	90	71	50	37	23	14	8	4	3	2	0

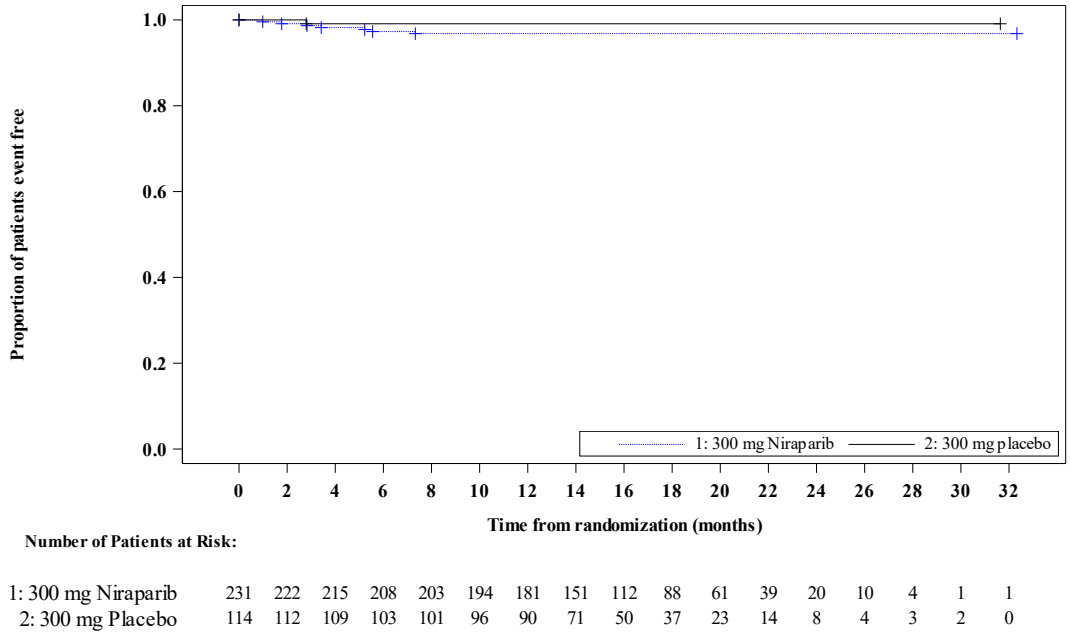
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve „Darmverschluss (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	222	213	208	204	195	182	150	107	86	60	39	21	11	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	110	107	100	99	94	89	70	49	36	23	14	8	4	3	2	0

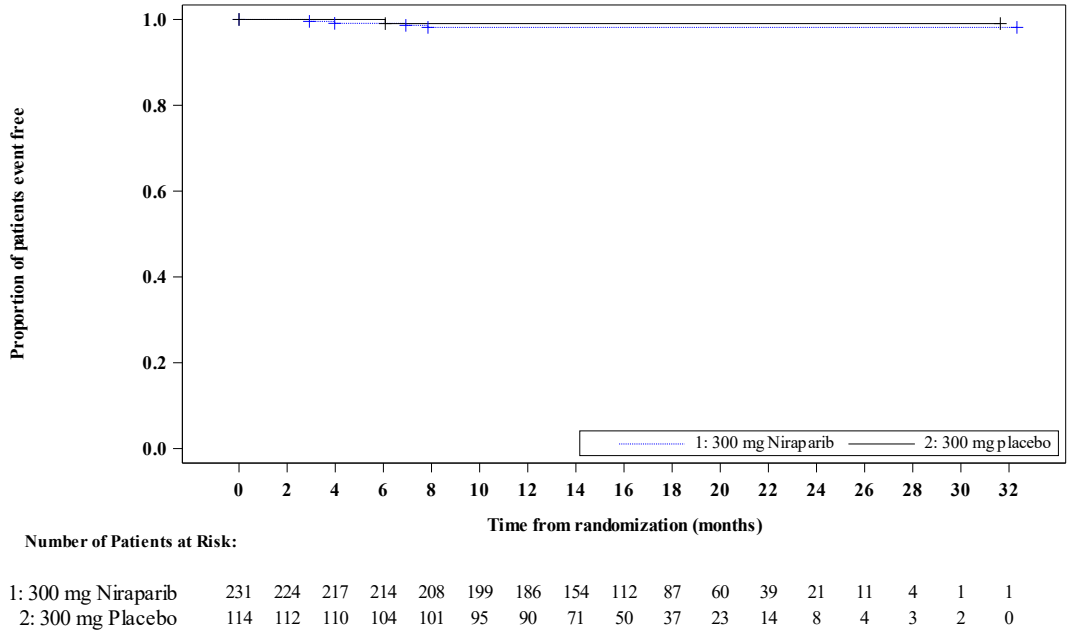
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	222	215	208	203	194	181	151	112	88	61	39	20	10	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	112	109	103	101	96	90	71	50	37	23	14	8	4	3	2	0

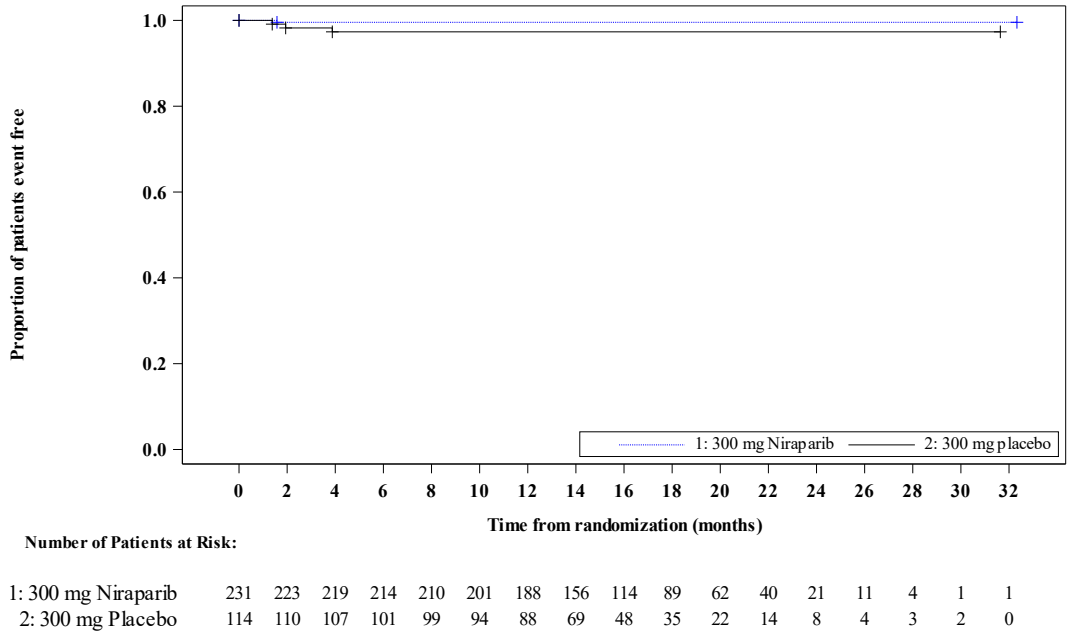
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	224	217	214	208	199	186	154	112	87	60	39	21	11	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	112	110	104	101	95	90	71	50	37	23	14	8	4	3	2	0

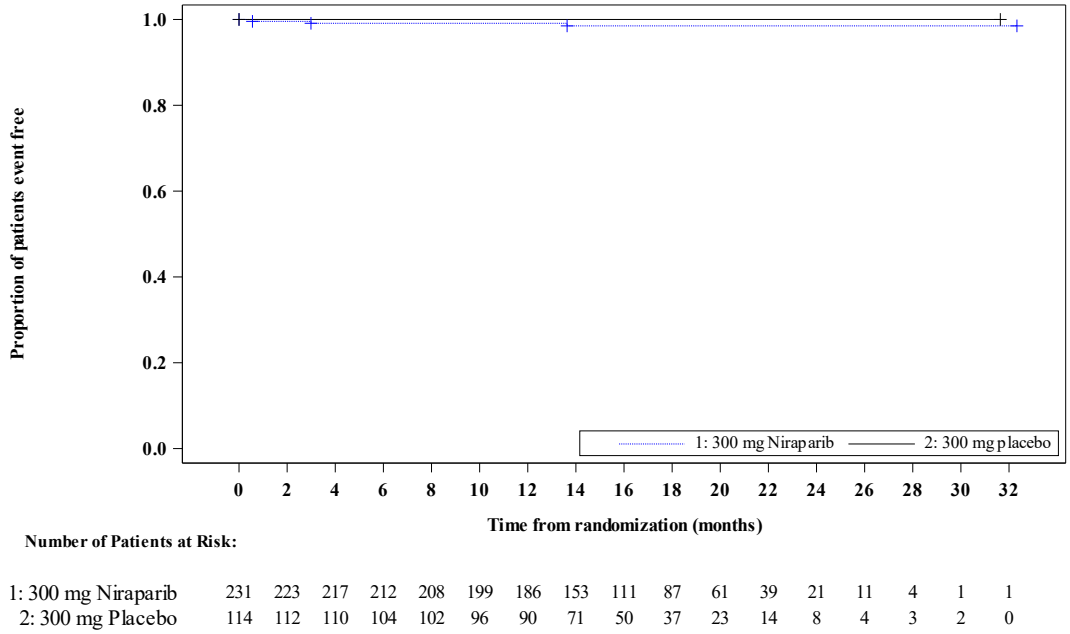
Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	223	219	214	210	201	188	156	114	89	62	40	21	11	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	110	107	101	99	94	88	69	48	35	22	14	8	4	3	2	0

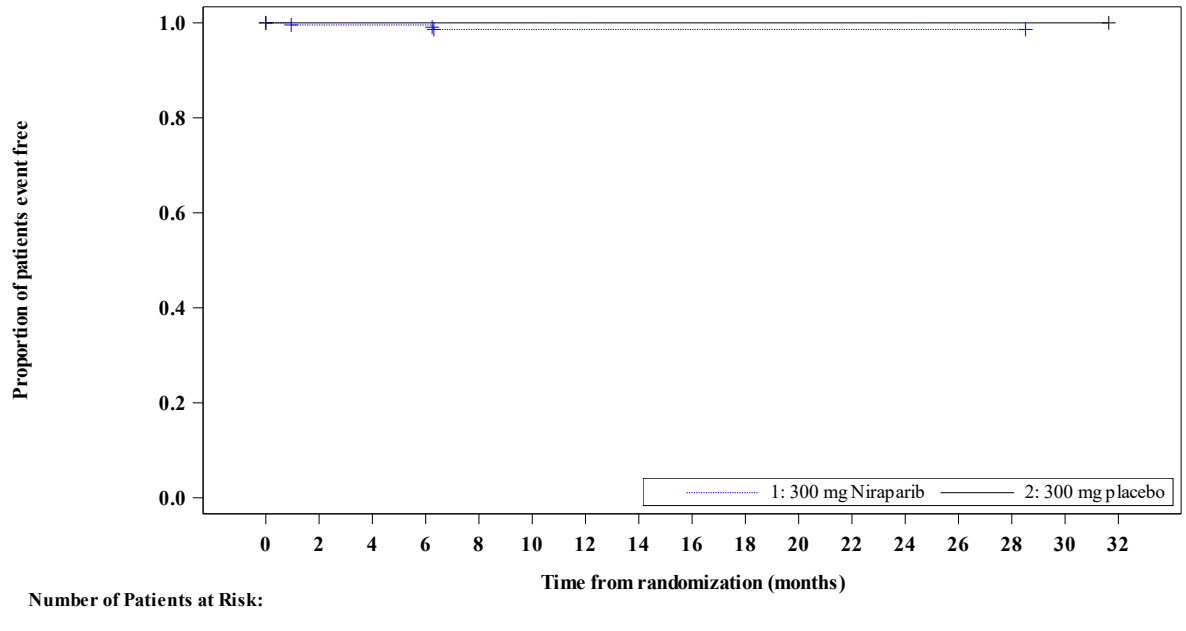
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	223	217	212	208	199	186	153	111	87	61	39	21	11	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	112	110	104	102	96	90	71	50	37	23	14	8	4	3	2	0

Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve „Herzerkrankungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	223	218	213	207	198	185	154	112	87	60	38	19	9	3	0	
2: 300 mg Placebo	114	112	110	104	102	96	90	71	50	37	23	14	8	4	3	2	0

Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

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

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

4.3.1.3.10 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>NOVA</td><td>Die nachfolgenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI) wurden basierend auf dem bekannten Sicherheitsprofil von Niraparib und anderen Substanzen derselben Wirkstoffklasse ausgewählt:
<table>
<tr><th>AESI Bezeichnung</th><th>MedDRA Version 18.0 für die Auswahl der Preferred Terms[a]</th></tr>
<tr><td>Thrombozytopenie-Ereignisse[b]</td><td>Haematopoietic thrombocytopenia SMQ (broad)</td></tr>
<tr><td>Anämie-Ereignisse[b]</td><td>Haematopoietic erythropenia SMQ (broad)</td></tr>
<tr><td>Leukopenie-Ereignisse[b]</td><td>Haematopoietic leukopenia SMQ (broad)</td></tr>
<tr><td>Neutropenie-Ereignisse[b]</td><td>Ausgewählte Preferred Terms im Zusammenhang mit Neutropenie in der Haematopoietic leukopenia SMQ (broad)</td></tr>
<tr><td>Panzytopenie-Ereignisse[b]</td><td>Haematopoietic cytopenias SMQ (broad)</td></tr>
<tr><td>MDS-/AML-Ereignisse[b]</td><td>MedDRA Preferred Terms, die mit MDS/AML assoziiert sind</td></tr>
<tr><td>Fatigue-Ereignisse[b]</td><td>Asthenic conditions HLT</td></tr>
<tr><td>Pneumonitis-Ereignisse[b]</td><td>PTs Pneumonitis und Acute interstitial pneumonitis</td></tr>
<tr><td>Überdosierungs-Ereignisse[b]</td><td>PTs Overdose und Accidental overdose</td></tr>
<tr><td colspan="2">[a] Nicht alle PTs innerhalb der aufgeführten SMQ wurden in die Analyse einbezogen; es wurde ein medizinischer Review durchgeführt, um spezifische PTs auszuwählen. Die Liste der PTs für jedes AESI ist Bestandteil des statistischen Analyseplans.</td></tr>
</table>
Die AESI wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse während der Behandlung mit der Studienmedikation erhoben.</td></tr>
<tr><td colspan="2">AESI = Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); AML = akute myeloische Leukämie; HLT = High-Level Term; MDS = Myelodysplastisches Syndrom; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = Preferred Term; SMQ = Standardized MedDRA Query</td></tr>
</table>

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

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

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
gBRCAmut-Kohorte	**N = 136**	**N = 65**				
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	126 (92,6)	33 (50,8)	**3,2 [2,2; 4,8] < 0,0001**	**12,2 [5,5; 27,4] < 0,0001**	**1,8 [1,4; 2,3] < 0,0001**	**41,9 [29,0; 54,8] < 0,0001**
non-gBRCAmut-Kohorte	**N = 231**	**N = 114**				
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	199 (86,1)	61 (53,5)	**2,7 [2,0; 3,7] < 0,0001**	**5,4 [3,2; 9,1] < 0,0001**	**1,6 [1,3; 1,9] < 0,0001**	**32,6 [22,5; 42,8] < 0,0001**

[1] Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[2] Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

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

Basierend auf dem relativen Risiko wurde in beiden Kohorten ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Niraparib festgestellt. In der Studie NOVA zeigte sich, dass die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorübergehender Natur waren und ihre Inzidenz nach Dosisreduktion deutlich abnahm.

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

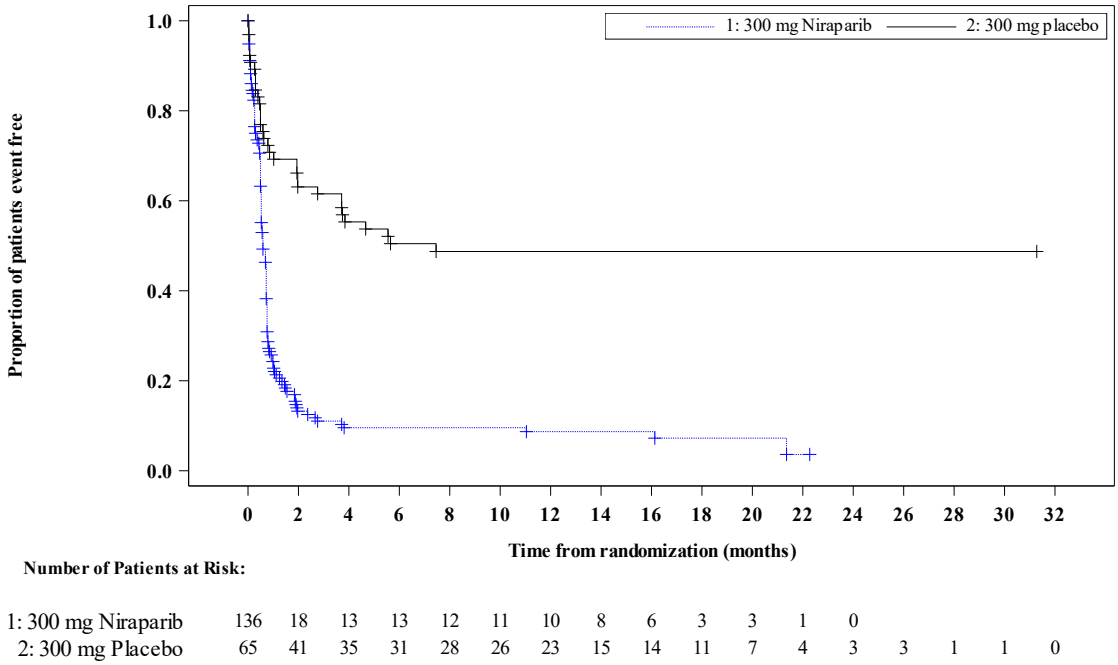
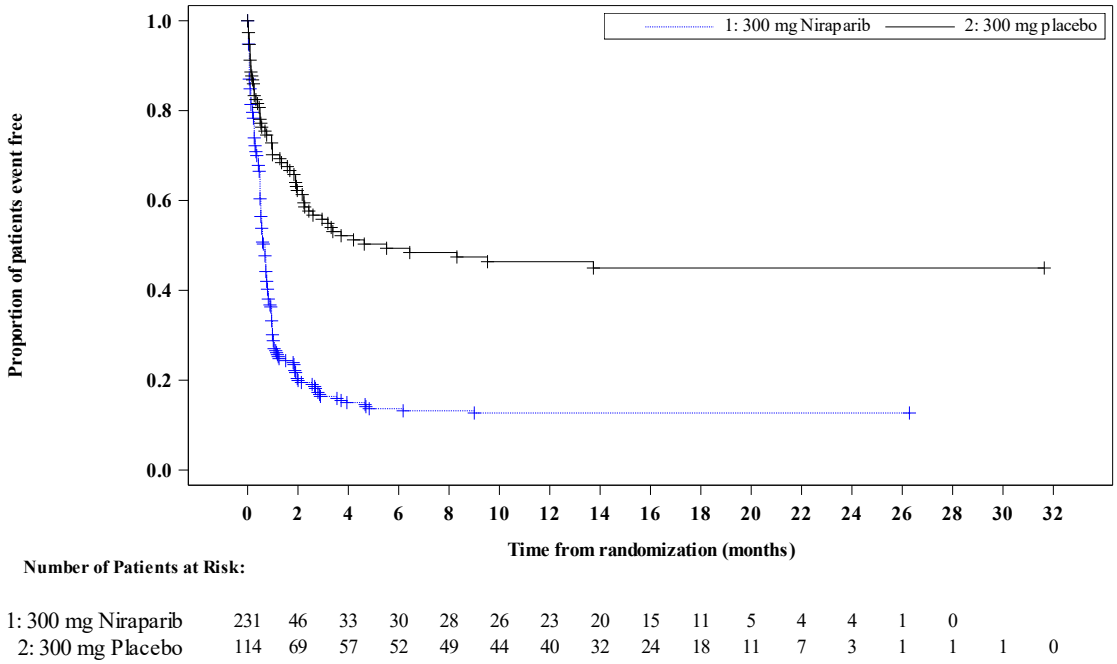


Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate UEs von besonderem Interesse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	46	33	30	28	26	23	20	15	11	5	4	4	1	0	
2: 300 mg Placebo	114	69	57	52	49	44	40	32	24	18	11	7	3	1	1	1	0

Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate UEs von besonderem Interesse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
gBRCAmut-Kohorte	**N = 136**	**N = 65**				
Fatigue-Ereignisse	83 (61,0)	23 (35,4)	**2,1 [1,3; 3,3] 0,0015**	**2,9 [1,5; 5,3] 0,0008**	**1,7 [1,2; 2,5] 0,0026**	**25,6 [11,4; 39,9] 0,0004**
Fatigue	64 (47,1)	19 (29,2)	**1,8 [1,1; 2,9] 0,0276**	**2,2 [1,1; 4,0] 0,0174**	**1,6 [1,1; 2,4] 0,0256**	**17,8 [3,9; 31,7] 0,0118**
Asthenie	24 (17,6)	3 (4,6)	**3,8 [1,1; 12,6] 0,0204**	**4,4 [1,3; 15,3] 0,0186**	**3,8 [1,2; 12,2] 0,0238**	**13,0 [4,8; 21,2] 0,0018**
Lethargie	1 (0,7)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,7 [-0,7; 2,2] 0,3155
Malaise	1 (0,7)	1 (1,5)	0,4 [0,0; 7,1] 0,5535	0,5 [0,0; 7,7] 0,5997	0,5 [0,0; 7,5] 0,5996	-0,8 [-4,1; 2,5] 0,6353
Thrombozytopenie-Ereignisse	97 (71,3)	3 (4,6)	**24,7 [7,8; 78,2] < 0,0001**	**51,4 [15,2; 173,5] < 0,0001**	**15,5 [5,1; 46,9] < 0,0001**	**66,7 [57,6; 75,9] < 0,0001**
Thrombozytopenie	74 (54,4)	2 (3,1)	**24,2 [5,9; 98,5] < 0,0001**	**37,6 [8,8; 159,9] < 0,0001**	**17,7 [4,5; 69,8] < 0,0001**	**51,3 [42,0; 60,7] < 0,0001**
Thrombozytenzahl erniedrigt	31 (22,8)	1 (1,5)	**15,5 [2,1; 114,0] 0,0003**	**18,9 [2,5; 141,8] 0,0043**	**14,8 [2,1; 106,2] 0,0073**	**21,3 [13,6; 28,9] < 0,0001**

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Leukopenie-Ereignisse	50 (36,8)	12 (18,5)	**2,2 [1,2; 4,1] 0,0134**	**2,6 [1,3; 5,3] 0,0099**	**2,0 [1,1; 3,5] 0,0152**	**18,3 [5,9; 30,7] 0,0039**
Neutropenie	24 (17,6)	3 (4,6)	**4,4 [1,3; 14,7] 0,0086**	**4,4 [1,3; 15,3] 0,0186**	**3,8 [1,2; 12,2] 0,0238**	**13,0 [4,8; 21,2] 0,0018**
Neutrophilenzahl erniedrigt	21 (15,4)	3 (4,6)	**3,4 [1,0; 11,3] 0,0366**	**3,8 [1,1; 13,2] 0,0371**	**3,3 [1,0; 10,8] 0,0436**	**10,8 [2,9; 18,8] 0,0075**
Zahl an weißen Blutkörperchen erniedrigt	17 (12,5)	5 (7,7)	1,5 [0,6; 4,1] 0,4153	1,7 [0,6; 4,9] 0,3117	1,6 [0,6; 4,2] 0,3177	4,8 [-3,7; 13,3] 0,2696
Leukopenie	11 (8,1)	4 (6,2)	1,3 [0,4; 4,0] 0,6754	1,3 [0,4; 4,4] 0,6265	1,3 [0,4; 4,0] 0,6280	1,9 [-5,5; 9,4] 0,6096
Lymphozytenzahl erniedrigt	3 (2,2)	1 (1,5)	1,5 [0,2; 14,6] 0,7152	1,4 [0,1; 14,2] 0,7526	1,4 [0,2; 13,5] 0,7529	0,7 [-3,2; 4,5] 0,7359
Lymphopenie	1 (0,7)	1 (1,5)	0,4 [0,0; 7,2] 0,5549	0,5 [0,0; 7,7] 0,5997	0,5 [0,0; 7,5] 0,5996	-0,8 [-4,1; 2,5] 0,6353
Anämie-Ereignisse	71 (52,2)	5 (7,7)	**8,4 [3,4; 20,8] < 0,0001**	**13,1 [5,0; 34,7] < 0,0001**	**6,8 [2,9; 16,0] < 0,0001**	**44,5 [33,9; 55,1] < 0,0001**
Anämie	70 (51,5)	5 (7,7)	**8,2 [3,3; 20,4] < 0,0001**	**12,7 [4,8; 33,7] < 0,0001**	**6,7 [2,8; 15,8] < 0,0001**	**43,8 [33,2; 54,4] < 0,0001**
Hämoglobin erniedrigt	1 (0,7)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,7 [-0,7; 2,2] 0,3155

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Neutropenie-Ereignisse	42 (30,9)	6 (9,2)	3,8 [1,6; 9,0] 0,0011	**4,4 [1,8; 11,0] 0,0015**	**3,3 [1,5; 7,5] 0,0032**	**21,7 [11,2; 32,1] 0,0001**
Neutropenie	24 (17,6)	3 (4,6)	**4,4 [1,3; 14,7] 0,0086**	**4,4 [1,3; 15,3] 0,0186**	**3,8 [1,2; 12,2] 0,0238**	**13,0 [4,8; 21,2] 0,0018**
Neutrophilenzahl erniedrigt	21 (15,4)	3 (4,6)	**3,4 [1,0; 11,3] 0,0366**	**3,8 [1,1; 13,2] 0,0371**	**3,3 [1,0; 10,8] 0,0436**	**10,8 [2,9; 18,8] 0,0075**
Panzytopenie-Ereignisse	3 (2,2)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	2,2 [-0,3; 4,7] 0,0799
Myelodysplastisches Syndrom	2 (1,5)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,5 [-0,6; 3,5] 0,1542
Panzytopenie	1 (0,7)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,7 [-0,7; 2,2] 0,3155
MDS-/AML-Ereignisse	2 (1,5)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,5 [-0,6; 3,5] 0,1542
Myelodysplastisches Syndrom	2 (1,5)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,5 [-0,6; 3,5] 0,1542
Überdosierungs-Ereignisse	1 (0,7)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,7 [-0,7; 2,2] 0,3155
Überdosierung	1 (0,7)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,7 [-0,7; 2,2] 0,3155

NOVA	Niraparib n (%)	Placebo n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
non-gBRCAmut-Kohorte	**N = 231**	**N = 114**				
Fatigue-Ereignisse	135 (58,4)	51 (44,7)	**1,5 [1,1; 2,1] 0,0148**	**1,7 [1,1; 2,7] 0,0168**	**1,3 [1,0; 1,6] 0,0235**	**13,7 [2,6; 24,8] 0,0157**
Fatigue	104 (45,0)	39 (34,2)	1,4 [1,0; 2,1] 0,0587	1,6 [1,0; 2,5] 0,0560	1,3 [1,0; 1,8] 0,0651	10,8 [0,0; 21,6] 0,0501
Asthenie	34 (14,7)	13 (11,4)	1,4 [0,7; 2,6] 0,3280	1,3 [0,7; 2,7] 0,3997	1,3 [0,7; 2,3] 0,4033	3,3 [-4,1; 10,7] 0,3806
Malaise	5 (2,2)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**2,2 [0,3; 4,0] 0,0238**
Thrombozytopenie-Ereignisse	128 (55,4)	7 (6,1)	**13,5 [6,3; 28,8] < 0,0001**	**19,0 [8,5; 42,6] < 0,0001**	**9,0 [4,4; 18,7] < 0,0001**	**49,3 [41,5; 57,0] < 0,0001**
Thrombozytopenie	95 (41,1)	4 (3,5)	**15,4 [5,7; 42,0] < 0,0001**	**19,2 [6,8; 53,9] < 0,0001**	**11,7 [4,4; 31,1] < 0,0001**	**37,6 [30,4; 44,8] < 0,0001**
Thrombozytenzahl erniedrigt	43 (18,6)	3 (2,6)	**8,0 [2,5; 25,9] < 0,0001**	**8,5 [2,6; 27,9] 0,0005**	**7,1 [2,2; 22,3] 0,0008**	**16,0 [10,2; 21,8] < 0,0001**
Leukopenie-Ereignisse	79 (34,2)	10 (8,8)	**4,5 [2,3; 8,6] < 0,0001**	**5,4 [2,7; 10,9] < 0,0001**	**3,9 [2,1; 7,2] < 0,0001**	**25,4 [17,4; 33,5] < 0,0001**
Neutropenie	42 (18,2)	3 (2,6)	**7,5 [2,3; 24,2] 0,0001**	**8,2 [2,5; 27,2] 0,0005**	**6,9 [2,2; 21,8] 0,0010**	**15,6 [9,8; 21,3] < 0,0001**
Neutrophilenzahl erniedrigt	28 (12,1)	2 (1,8)	**7,0 [1,7; 29,4] 0,0020**	**7,7 [1,8; 33,0] 0,0058**	**6,9 [1,7; 28,5] 0,0075**	**10,4 [5,5; 15,2] < 0,0001**

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Zahl an weißen Blutkörperchen erniedrigt	19 (8,2)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**8,2 [4,7; 11,8] < 0,0001**
Leukopenie	16 (6,9)	5 (4,4)	1,5 [0,6; 4,2] 0,4023	1,6 [0,6; 4,5] 0,3573	1,6 [0,6; 4,2] 0,3602	2,5 [-2,4; 7,5] 0,3179
Lymphozytenzahl erniedrigt	5 (2,2)	1 (0,9)	2,5 [0,3; 21,8] 0,3794	2,5 [0,3; 21,7] 0,4055	2,5 [0,3; 20,9] 0,4071	1,3 [-1,3; 3,8] 0,3205
Lymphopenie	4 (1,7)	2 (1,8)	0,9 [0,2; 4,9] 0,8911	1,0 [0,2; 5,5] 0,9879	1,0 [0,2; 5,3] 0,9879	0,0 [-3,0; 2,9] 0,9879
Febrile Neutropenie	1 (0,4)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,4 [-0,4; 1,3] 0,3163
Monozytenzahl erniedrigt	1 (0,4)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,4 [-0,4; 1,3] 0,3163
Anämie-Ereignisse	113 (48,9)	7 (6,1)	**10,8 [5,0; 23,1] < 0,0001**	**14,6 [6,5; 32,8] < 0,0001**	**8,0 [3,8; 16,5] < 0,0001**	**42,8 [35,0; 50,6] < 0,0001**
Anämie	108 (46,8)	7 (6,1)	**10,0 [4,7; 21,6] < 0,0001**	**13,4 [6,0; 30,1] < 0,0001**	**7,6 [3,7; 15,8] < 0,0001**	**40,6 [32,8; 48,4] < 0,0001**
Hämoglobin erniedrigt	5 (2,2)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**2,2 [0,3; 4,0] 0,0238**

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Neutropenie-Ereignisse	69 (29,9)	5 (4,4)	**7,9 [3,2; 19,6] < 0,0001**	**9,3 [3,6; 23,8] < 0,0001**	**6,8 [2,8; 16,4] < 0,0001**	**25,5 [18,5; 32,5] < 0,0001**
Neutropenie	42 (18,2)	3 (2,6)	**7,5 [2,3; 24,2] 0,0001**	**8,2 [2,5; 27,2] 0,0005**	**6,9 [2,2; 21,8] 0,0010**	**15,6 [9,8; 21,3] < 0,0001**
Neutrophilenzahl erniedrigt	28 (12,1)	2 (1,8)	**7,0 [1,7; 29,4] 0,0020**	**7,7 [1,8; 33,0] 0,0058**	**6,9 [1,7; 28,5] 0,0075**	**10,4 [5,5; 15,2] < 0,0001**
Febrile Neutropenie	1 (0,4)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,4 [-0,4; 1,3] 0,3163
Pneumonitis-Ereignisse	2 (0,9)	1 (0,9)	1,0 [0,1; 11,3] 0,9973	1,0 [0,1; 11,0] 0,9914	1,0 [0,1; 10,8] 0,9914	0,0 [-2,1; 2,1] 0,9915
Pneumonitis	2 (0,9)	1 (0,9)	1,0 [0,1; 11,0] 0,9973	1,0 [0,1; 11,0] 0,9914	1,0 [0,1; 10,8] 0,9914	0,0 [-2,1; 2,1] 0,9915
Panzytopenie-Ereignisse	2 (0,9)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,9 [-0,3; 2,1] 0,1555
Myelodysplastisches Syndrom	1 (0,4)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,4 [-0,4; 1,3] 0,3163
Panzytopenie	1 (0,4)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,4 [-0,4; 1,3] 0,3163

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
MDS-/AML-Ereignisse	1 (0,4)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,4 [-0,4; 1,3] 0,3163
Myelodysplastisches Syndrom	1 (0,4)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,4 [-0,4; 1,3] 0,3163
Überdosierungs-Ereignisse	1 (0,4)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,4 [-0,4; 1,3] 0,3163
Versehentliche Überdosierung	1 (0,4)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,4 [-0,4; 1,3] 0,3163

[1] Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[2] Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

AML = akute myeloische Leukämie; ARR = Absolute Risk Reduction (absolute Risikoreduktion); gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MDS = Myelodysplastisches Syndrom; N = Anzahl der Patientinnen im Safety-Analysis-Set; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); OR = Odds Ratio; RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RR = Relative Risk (relatives Risiko)

Für die gBRCAmut-Kohorte zeigten sich auf Ebene des relativen Risikos für die folgenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von Niraparib:

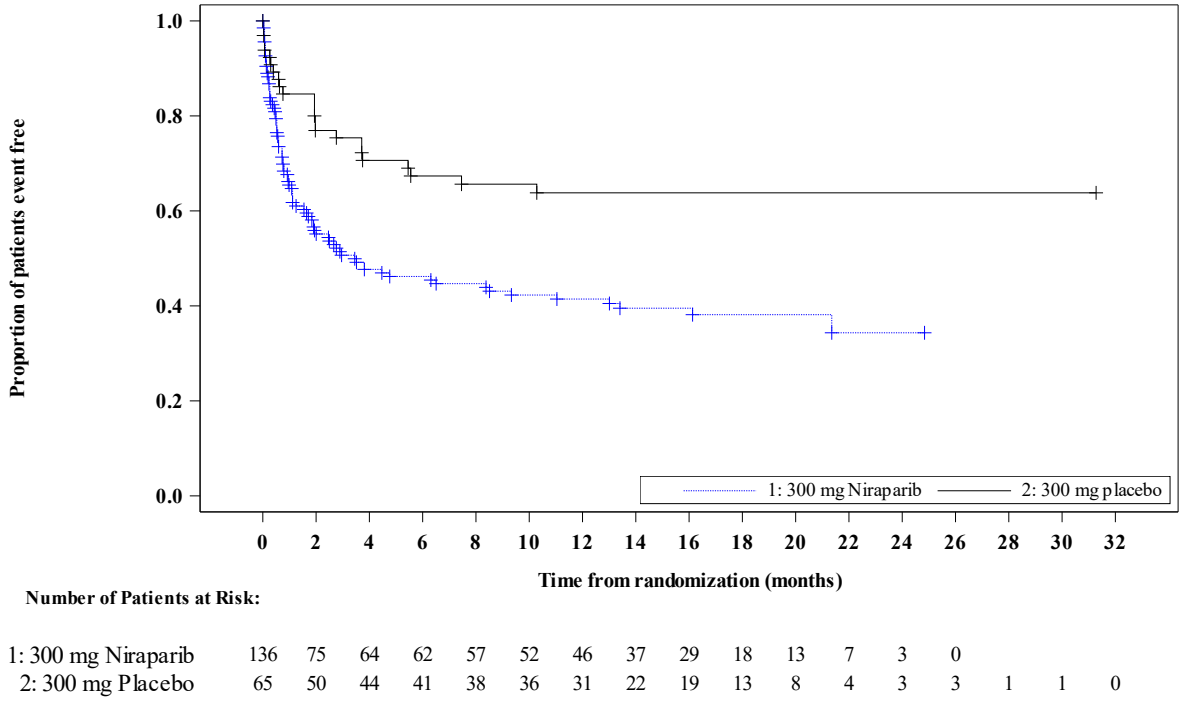
- Fatigue-Ereignisse: Fatigue, Asthenie
- Thrombozytopenie-Ereignisse: Thrombozytopenie, Thrombozytenzahl erniedrigt
- Leukopenie-Ereignisse: Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt
- Anämie-Ereignisse: Anämie
- Neutropenie-Ereignisse: Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt

Im Hinblick auf das relative Risiko konnten für folgende unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse in der non-gBRCAmut-Kohorte statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von Niraparib beobachtet werden:

- Fatigue-Ereignisse
- Thrombozytopenie-Ereignisse: Thrombozytopenie, Thrombozytenzahl erniedrigt
- Leukopenie-Ereignisse: Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt
- Anämie-Ereignisse: Anämie
- Neutropenie-Ereignisse: Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt

Nachfolgend werden die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

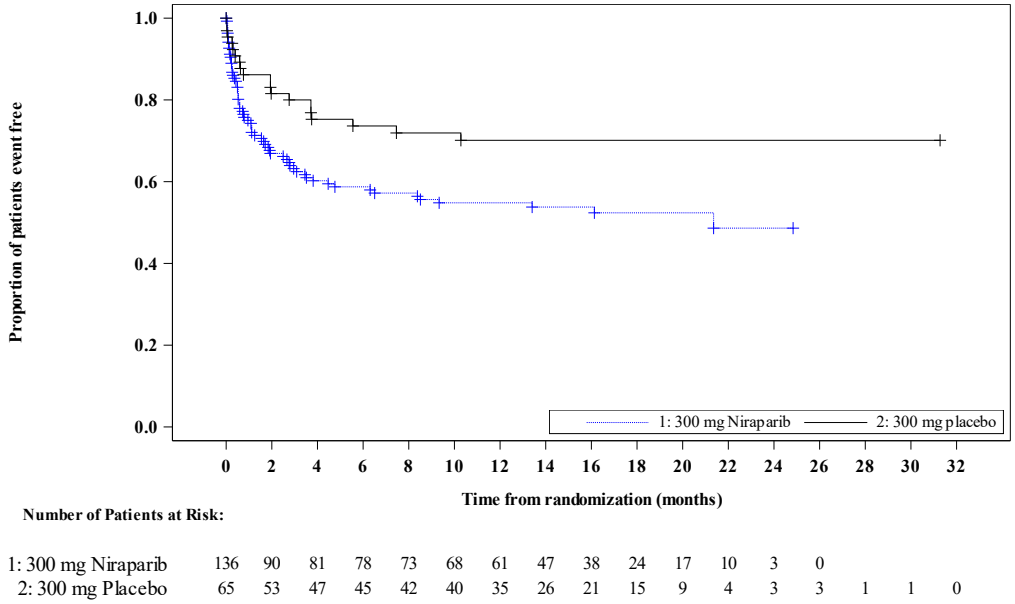
gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	75	64	62	57	52	46	37	29	18	13	7	3	0		
2: 300 mg Placebo	65	50	44	41	38	36	31	22	19	13	8	4	3	3	1	1	0

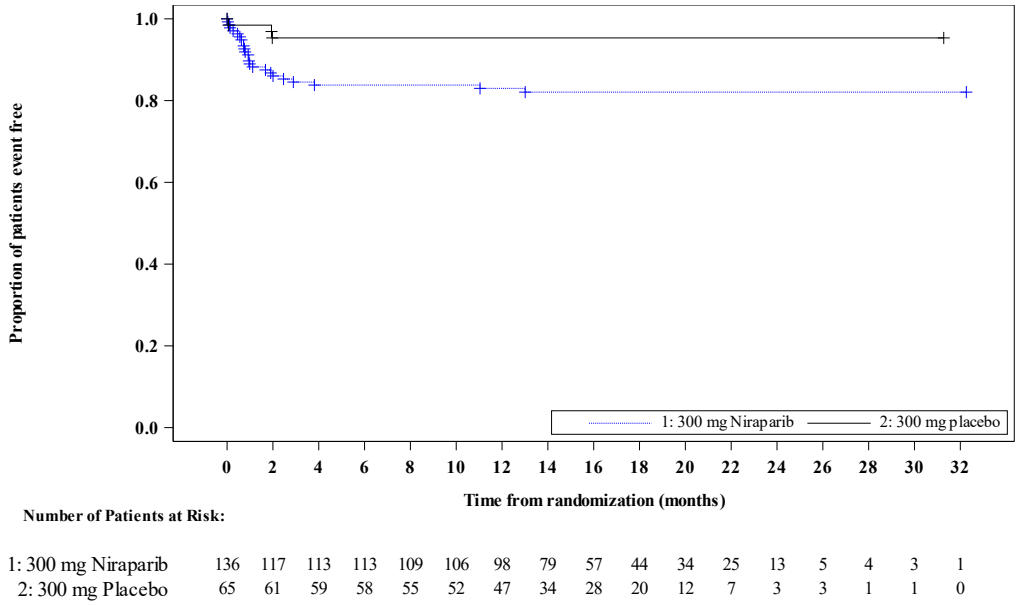
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Fatigue Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	90	81	78	73	68	61	47	38	24	17	10	3	0		
2: 300 mg Placebo	65	53	47	45	42	40	35	26	21	15	9	4	3	3	1	1	0

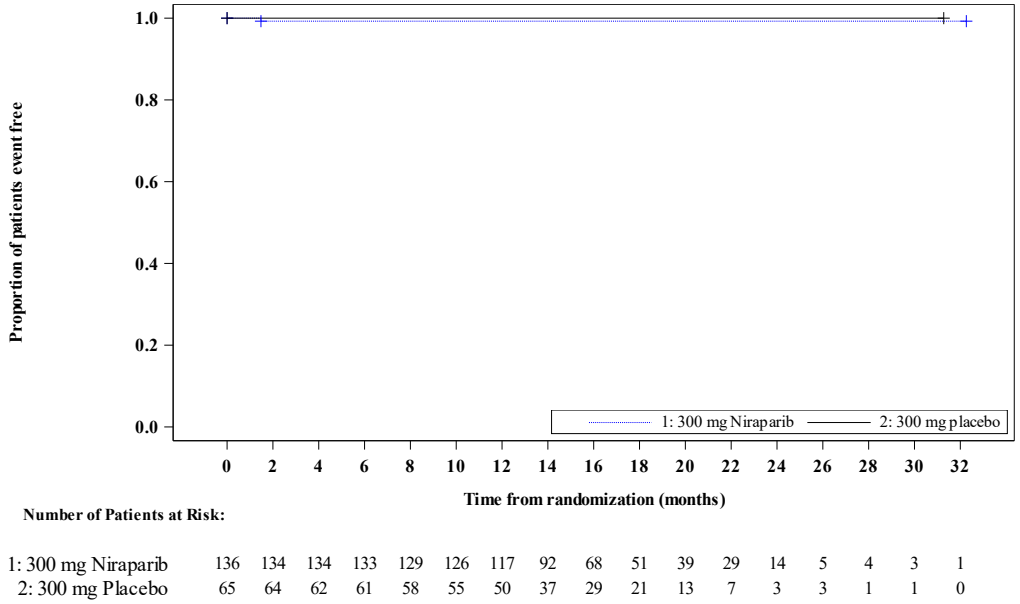
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Fatigue“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	117	113	113	109	106	98	79	57	44	34	25	13	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	61	59	58	55	52	47	34	28	20	12	7	3	3	1	1	0

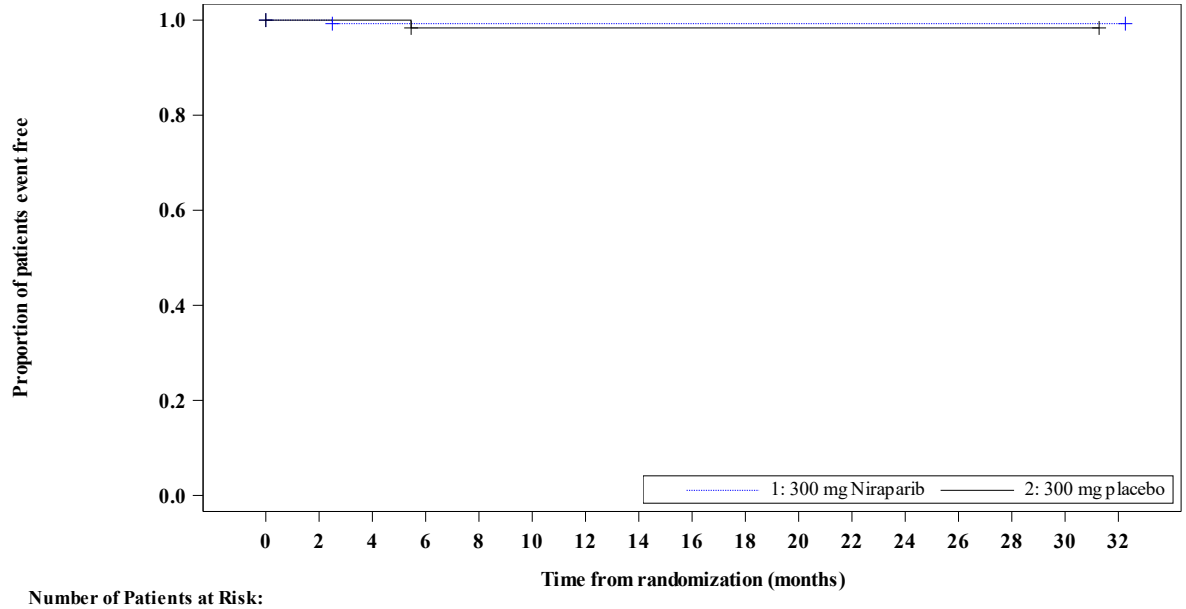
Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Asthenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	134	134	133	129	126	117	92	68	51	39	29	14	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	62	61	58	55	50	37	29	21	13	7	3	3	1	1	0

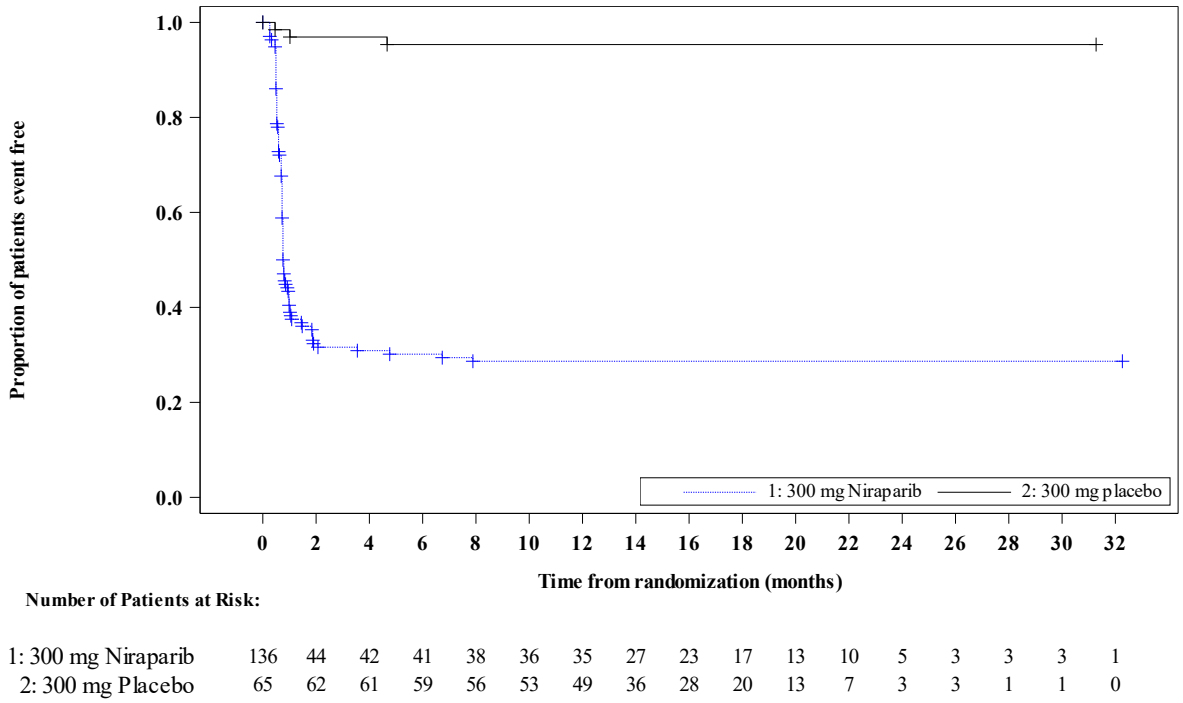
Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Lethargie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	135	134	133	129	126	117	92	68	51	39	29	14	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	62	60	57	54	49	36	28	20	13	7	3	3	1	1	0

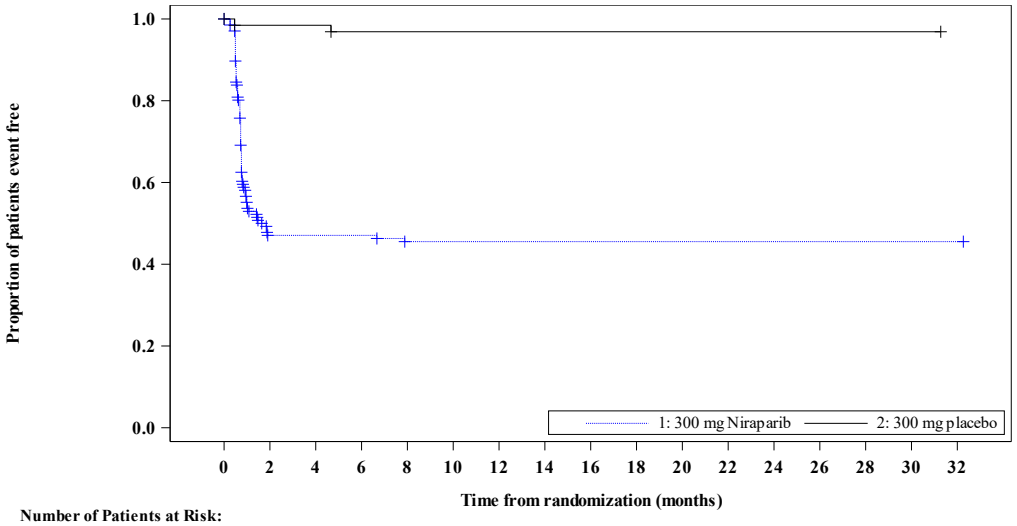
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Malaise“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	44	42	41	38	36	35	27	23	17	13	10	5	3	3	3	1
2: 300 mg Placebo	65	62	61	59	56	53	49	36	28	20	13	7	3	3	1	1	0

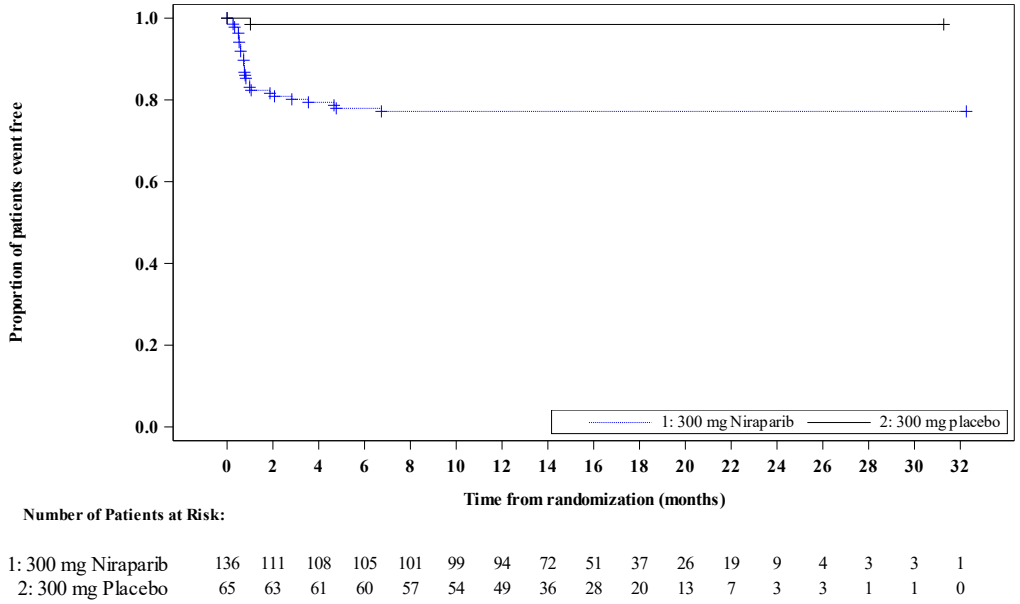
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Thrombozytopenie Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	63	63	63	59	56	52	42	36	27	23	20	10	4	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	63	62	60	57	54	50	37	29	21	13	7	3	3	1	1	0

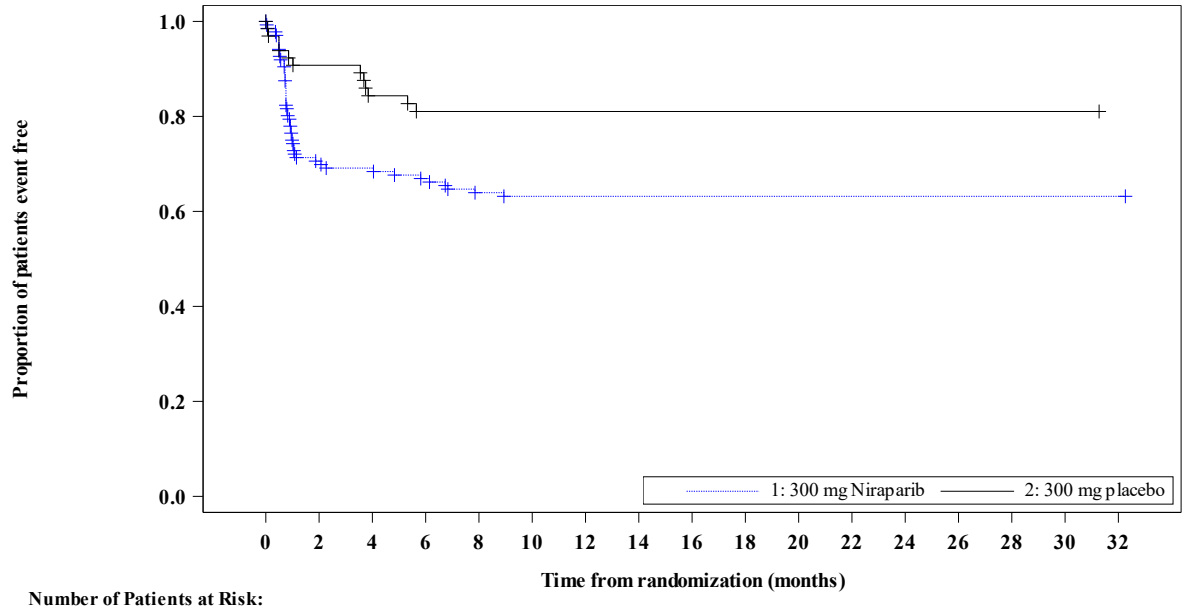
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Thrombozytopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	111	108	105	101	99	94	72	51	37	26	19	9	4	3	3	1
2: 300 mg Placebo	65	63	61	60	57	54	49	36	28	20	13	7	3	3	1	1	0

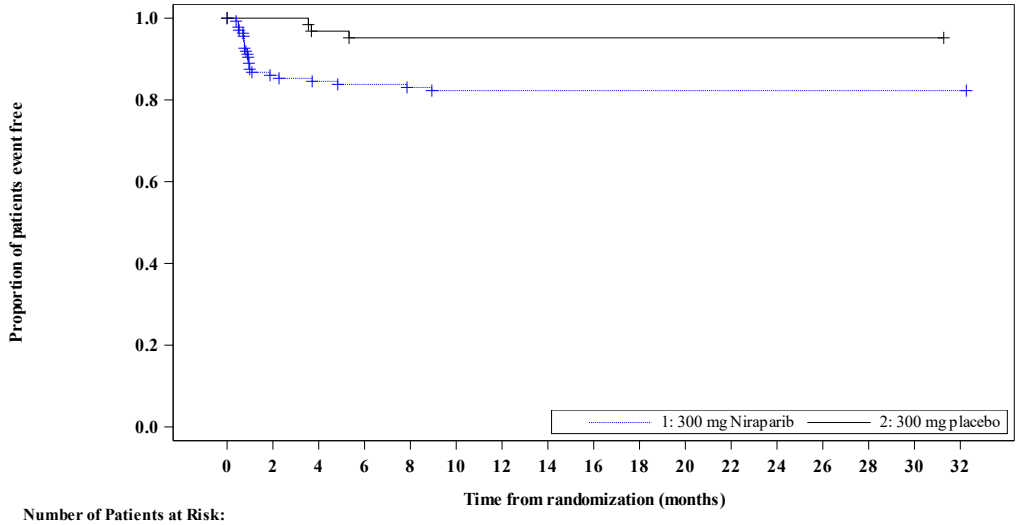
Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Thrombozytenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	96	94	91	85	83	77	57	42	30	22	18	8	4	3	3	1
2: 300 mg Placebo	65	58	52	49	46	43	39	29	21	16	10	7	3	3	1	1	0

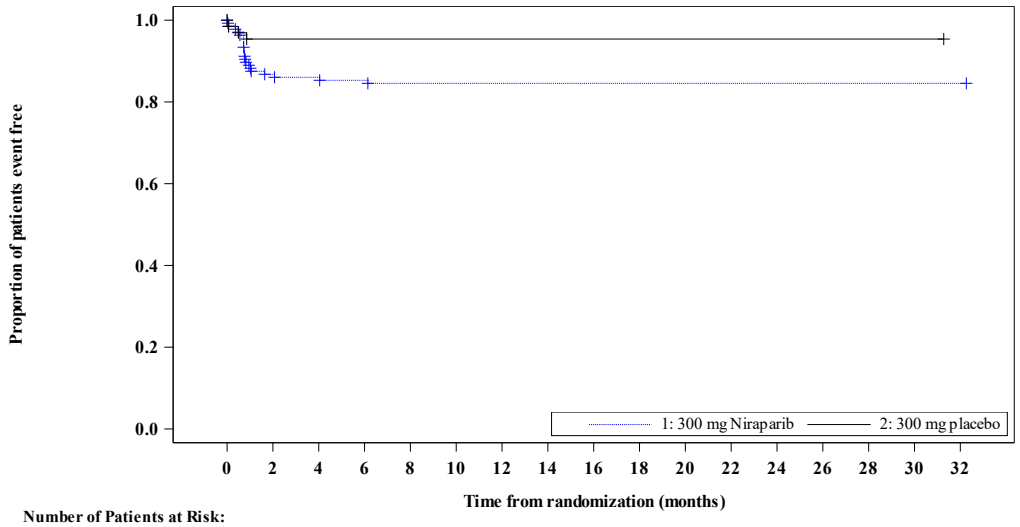
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Leukopenie Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	116	114	113	109	107	99	74	57	42	33	25	12	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	60	58	55	52	48	36	28	20	12	7	3	3	1	1	0

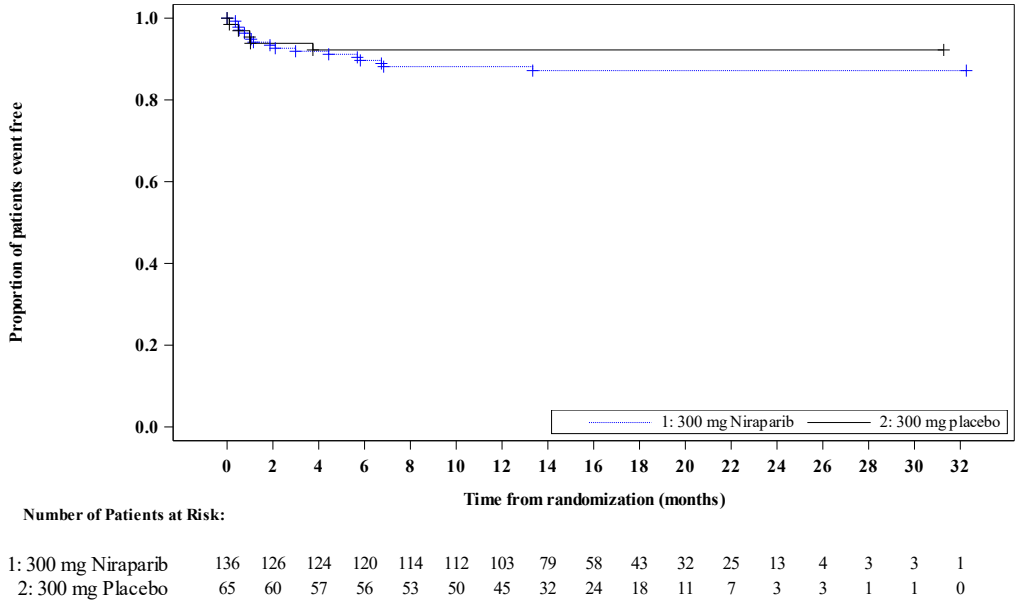
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutropenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	118	117	115	112	110	103	80	58	43	31	23	11	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	61	59	58	55	52	47	34	26	19	12	7	3	3	1	1	0

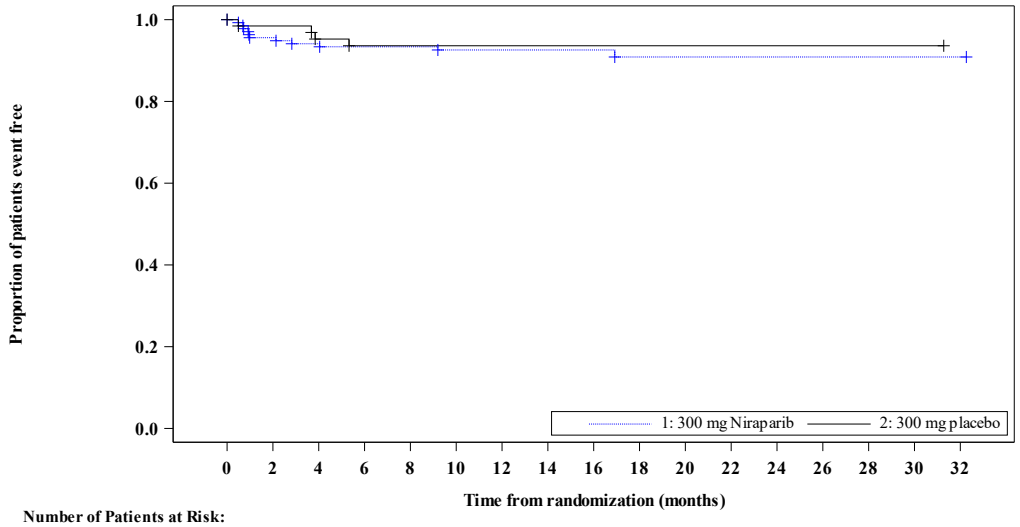
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutrophilenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	126	124	120	114	112	103	79	58	43	32	25	13	4	3	3	1
2: 300 mg Placebo	65	60	57	56	53	50	45	32	24	18	11	7	3	3	1	1	0

Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Zahl an weißen Blutkörperchen erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	129	127	125	122	118	110	84	63	46	35	28	13	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	63	59	57	54	51	47	36	28	21	13	7	3	3	1	1	0

Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Leukopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

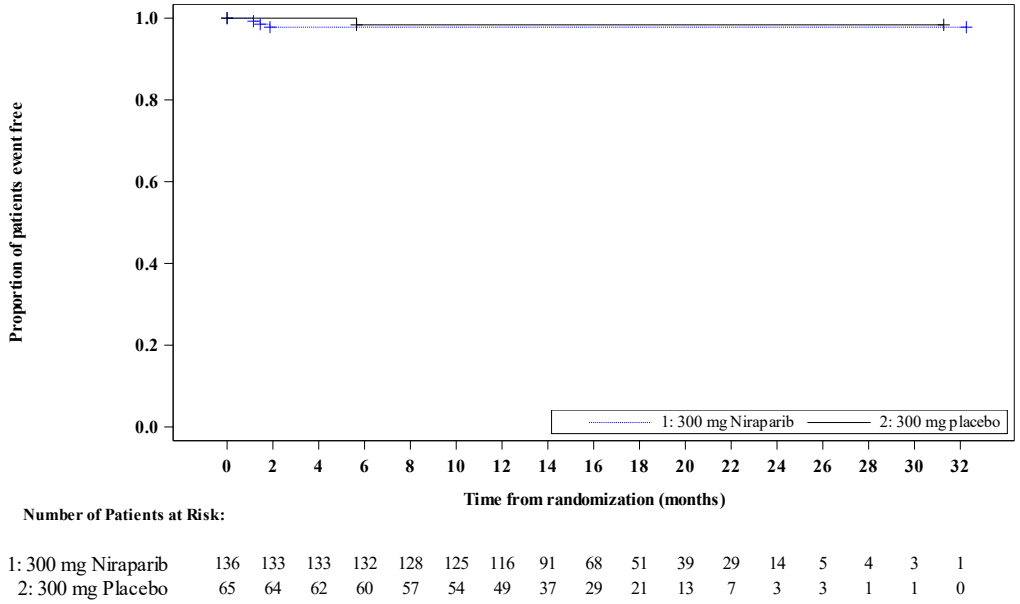


Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Lymphozytenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

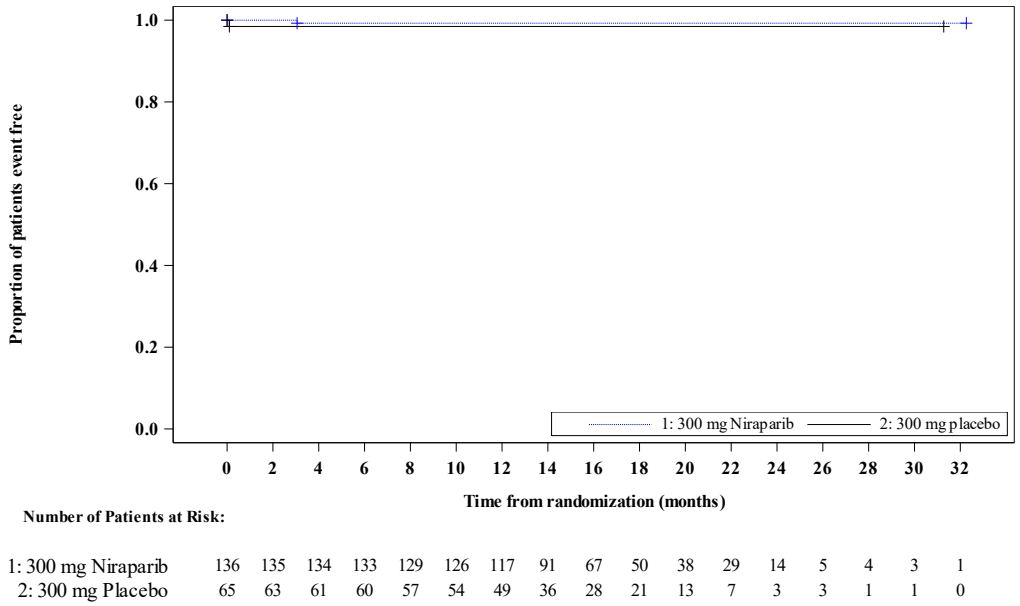
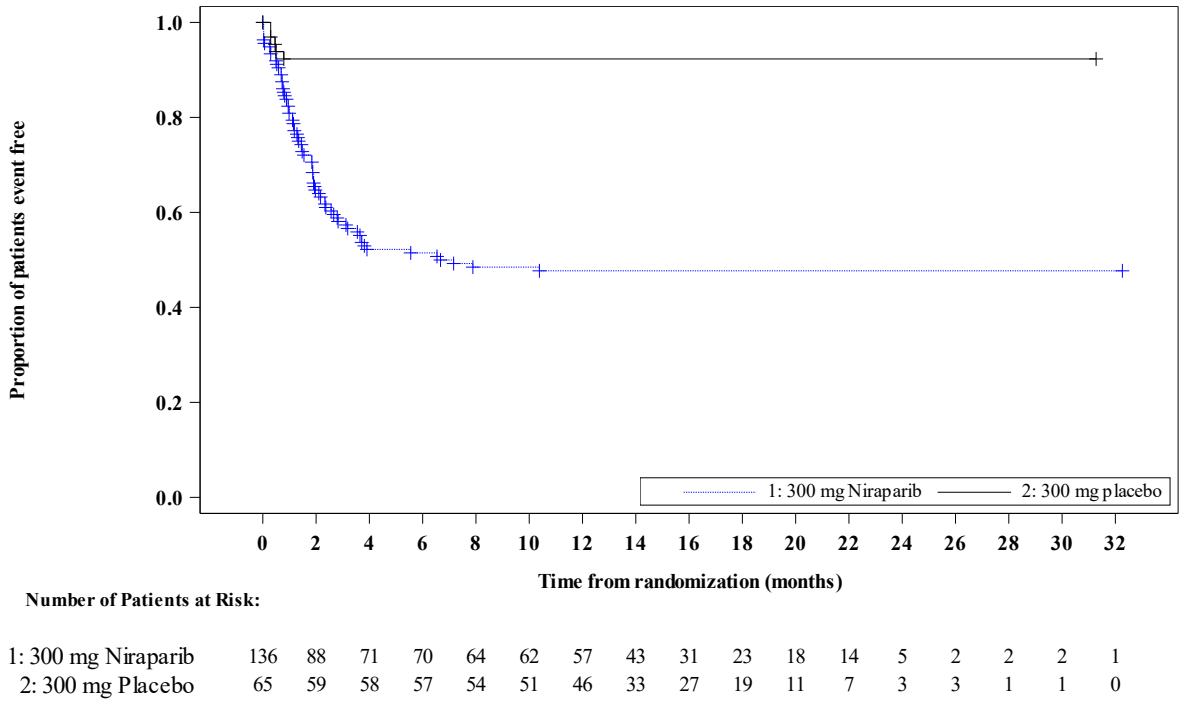


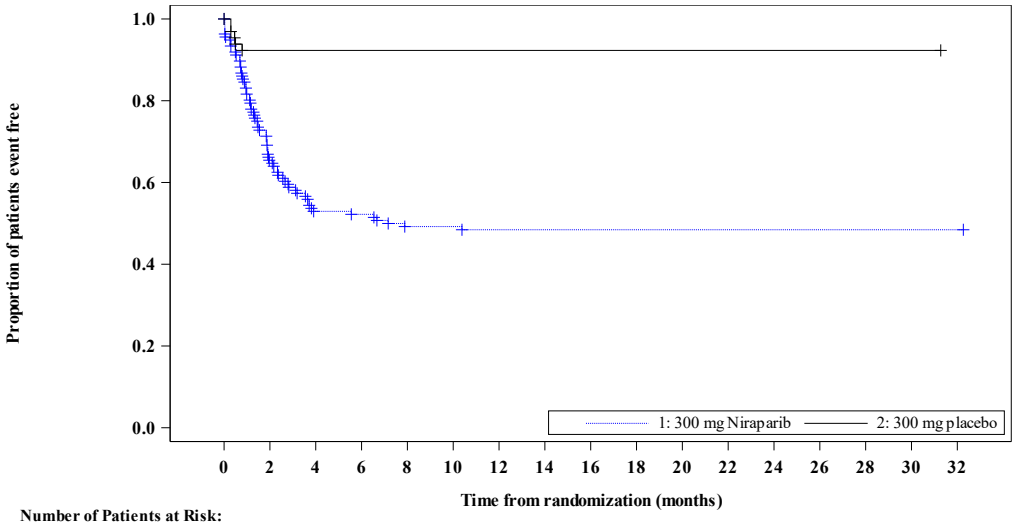
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Lymphopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	88	71	70	64	62	57	43	31	23	18	14	5	2	2	2	1
2: 300 mg Placebo	65	59	58	57	54	51	46	33	27	19	11	7	3	3	1	1	0

Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Anämie Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	89	72	71	65	63	57	43	31	23	18	14	5	2	2	2	1
2: 300 mg Placebo	65	59	58	57	54	51	46	33	27	19	11	7	3	3	1	1	0

Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Anämie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

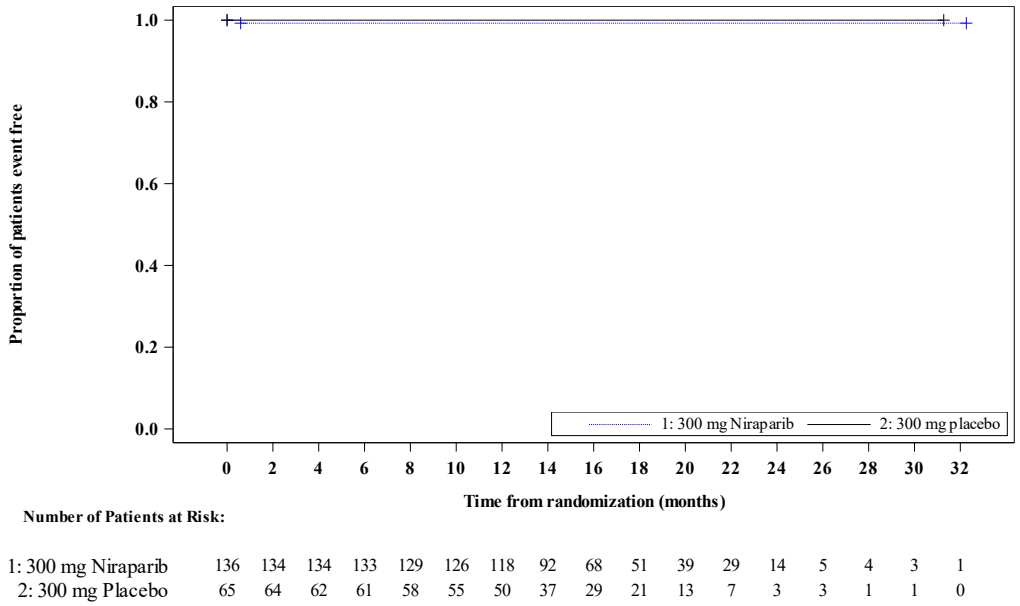


Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Hämoglobin erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

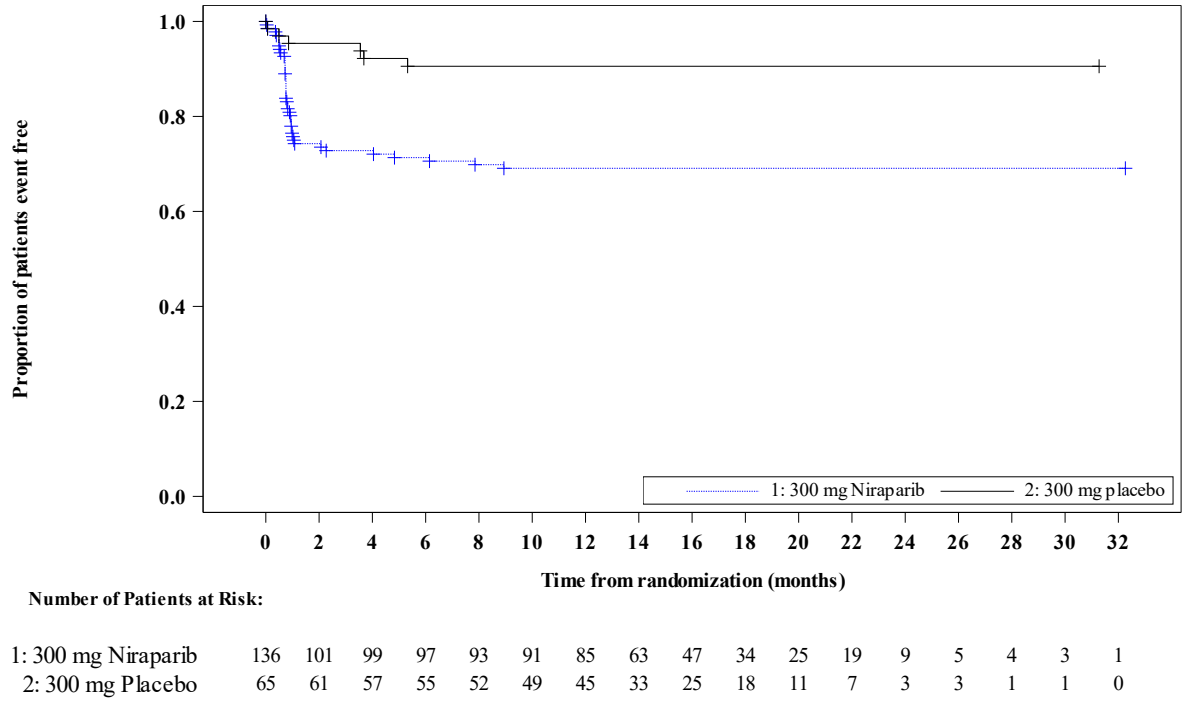
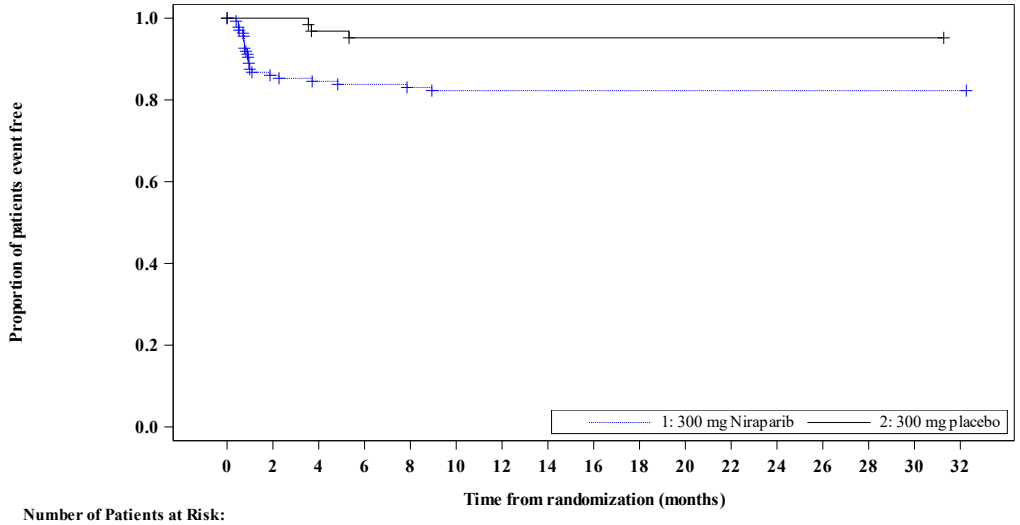


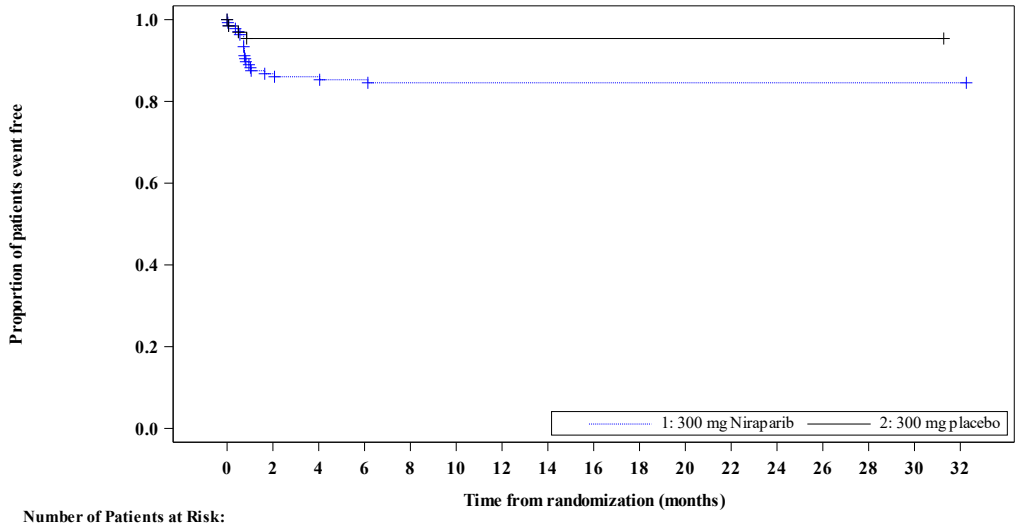
Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutropenie Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	116	114	113	109	107	99	74	57	42	33	25	12	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	60	58	55	52	48	36	28	20	12	7	3	3	1	1	0

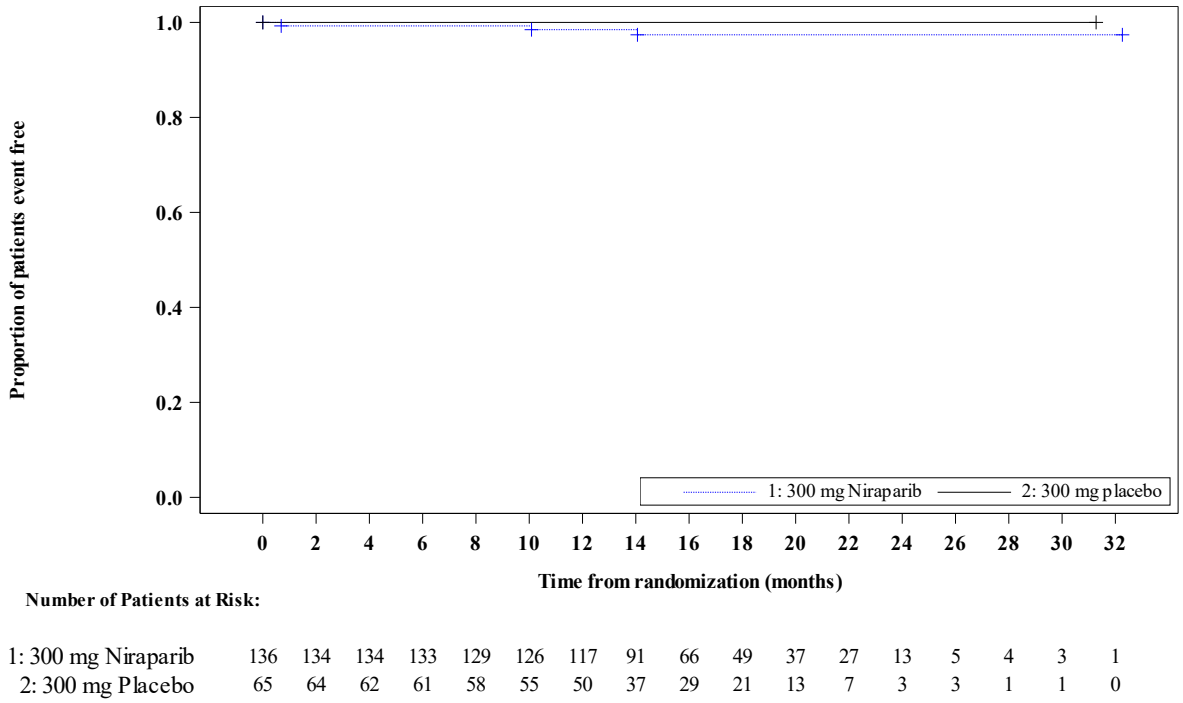
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutropenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	118	117	115	112	110	103	80	58	43	31	23	11	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	61	59	58	55	52	47	34	26	19	12	7	3	3	1	1	0

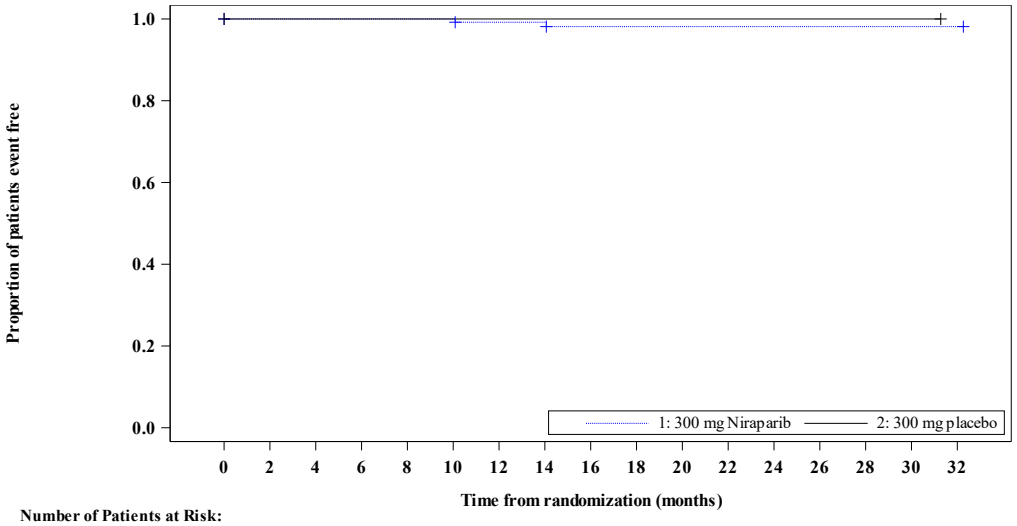
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutrophilenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	134	134	133	129	126	117	91	66	49	37	27	13	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	62	61	58	55	50	37	29	21	13	7	3	3	1	1	0

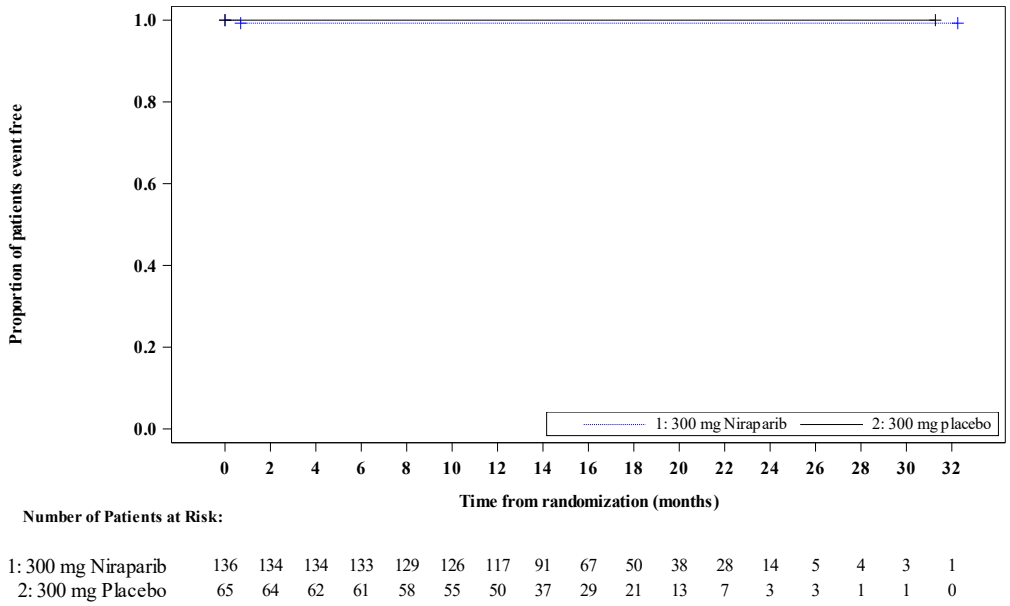
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Panzytopenie Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	135	135	134	130	127	118	92	67	50	38	28	13	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	62	61	58	55	50	37	29	21	13	7	3	3	1	1	0

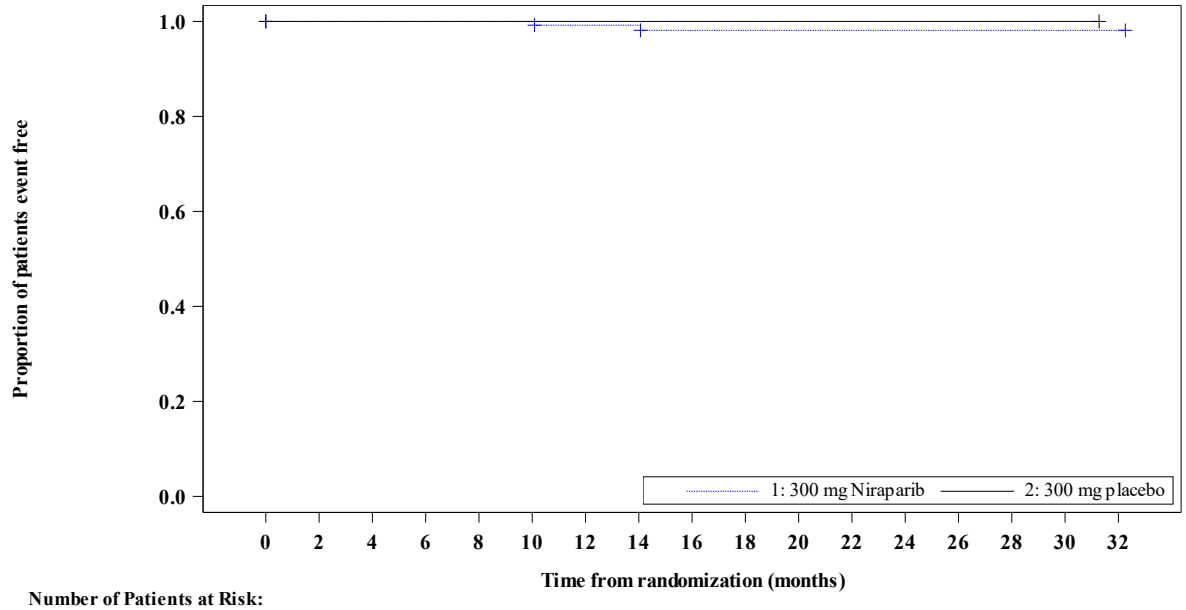
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Myelodysplastisches Syndrom“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	134	134	133	129	126	117	91	67	50	38	28	14	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	62	61	58	55	50	37	29	21	13	7	3	3	1	1	0

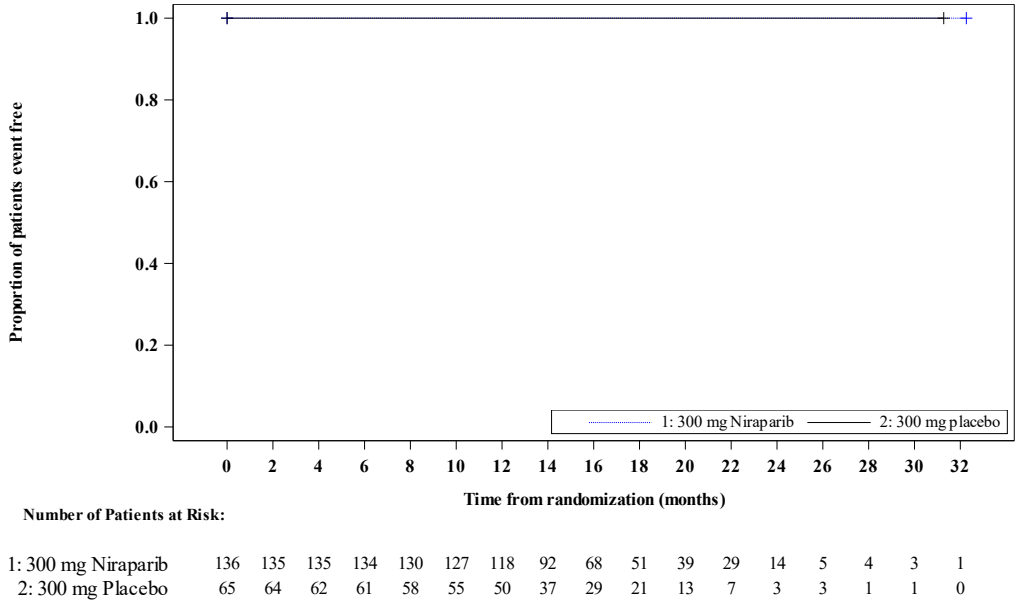
Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Panzytopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	135	135	134	130	127	118	92	67	50	38	28	13	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	62	61	58	55	50	37	29	21	13	7	3	3	1	1	0

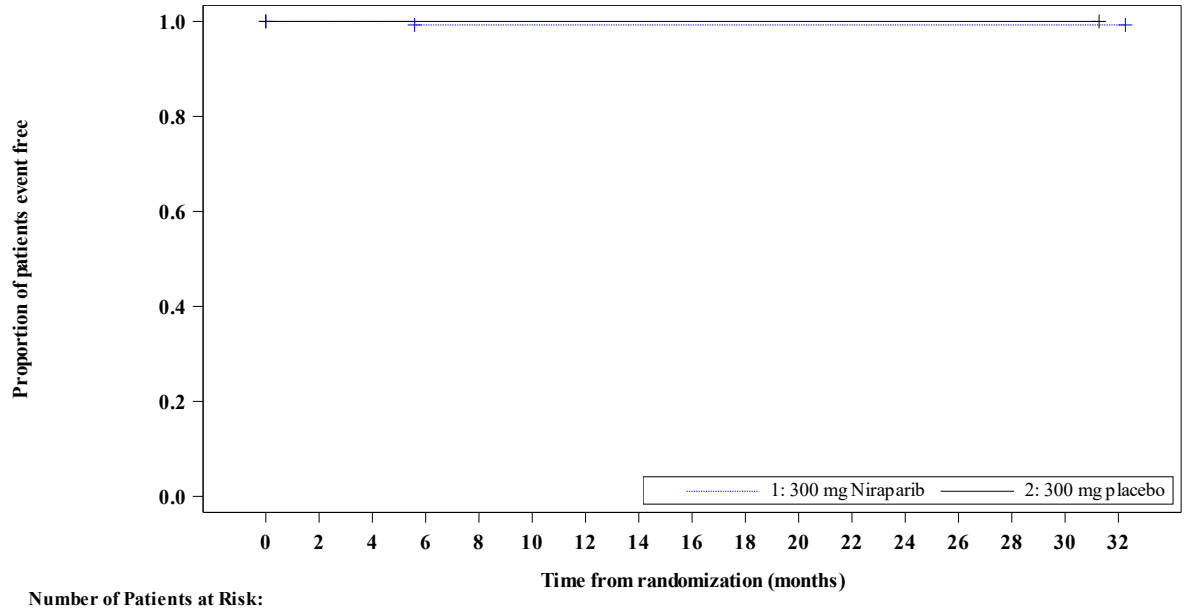
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve „AESI MDS-/AML-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	135	135	134	130	127	118	92	68	51	39	29	14	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	62	61	58	55	50	37	29	21	13	7	3	3	1	1	0

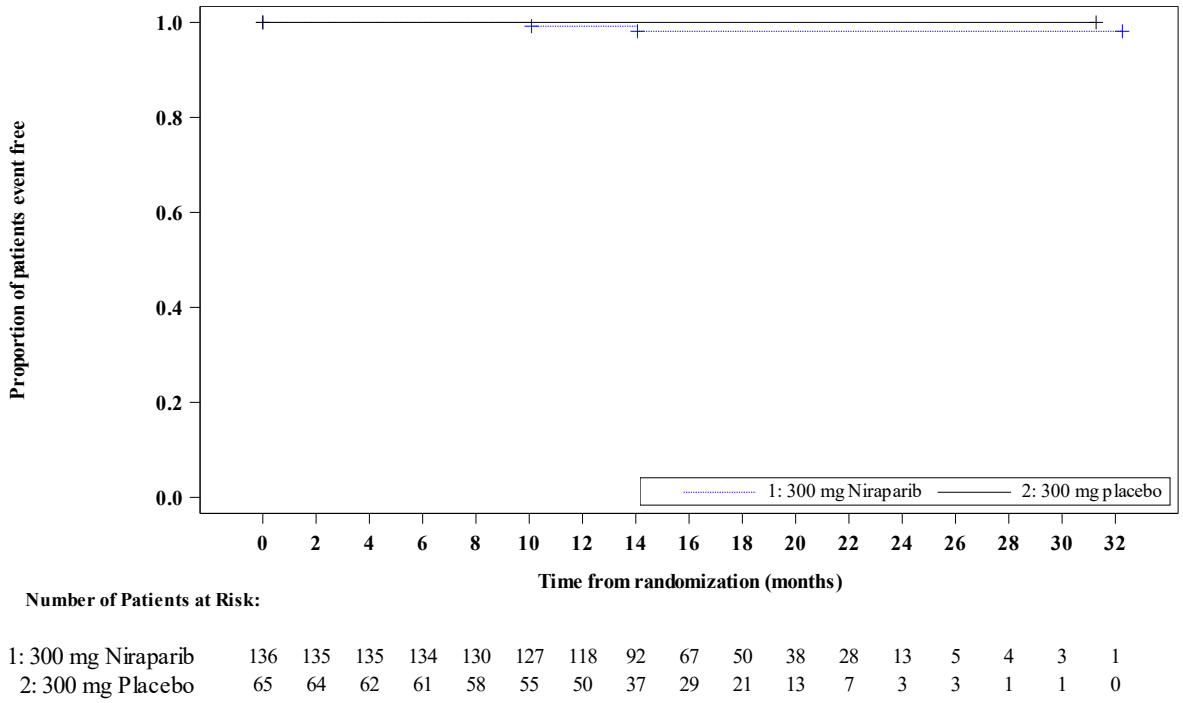
Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Myelodysplastisches Syndrom“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	135	135	133	129	126	117	91	67	50	38	28	13	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	62	61	58	55	50	37	29	21	13	7	3	3	1	1	0

Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Überdosierungs Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	135	135	134	130	127	118	92	67	50	38	28	13	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	62	61	58	55	50	37	29	21	13	7	3	3	1	1	0

Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Überdosierung“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

non-gBRCAmut-Kohorte

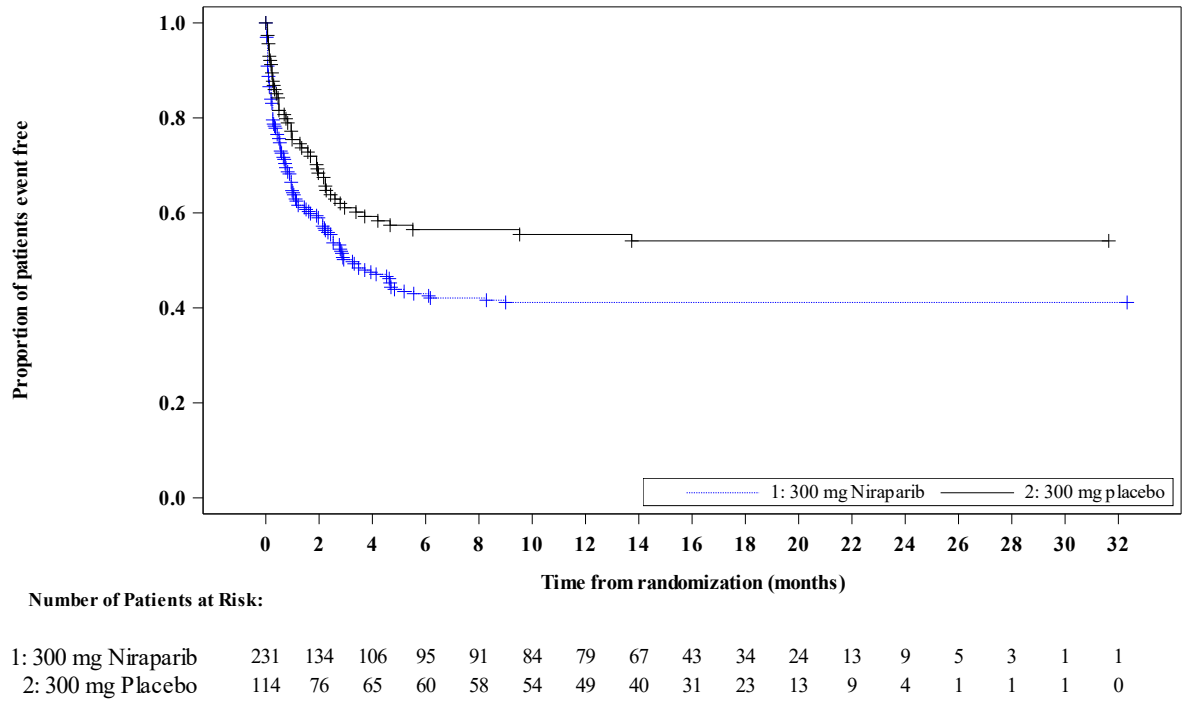


Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Fatigue Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

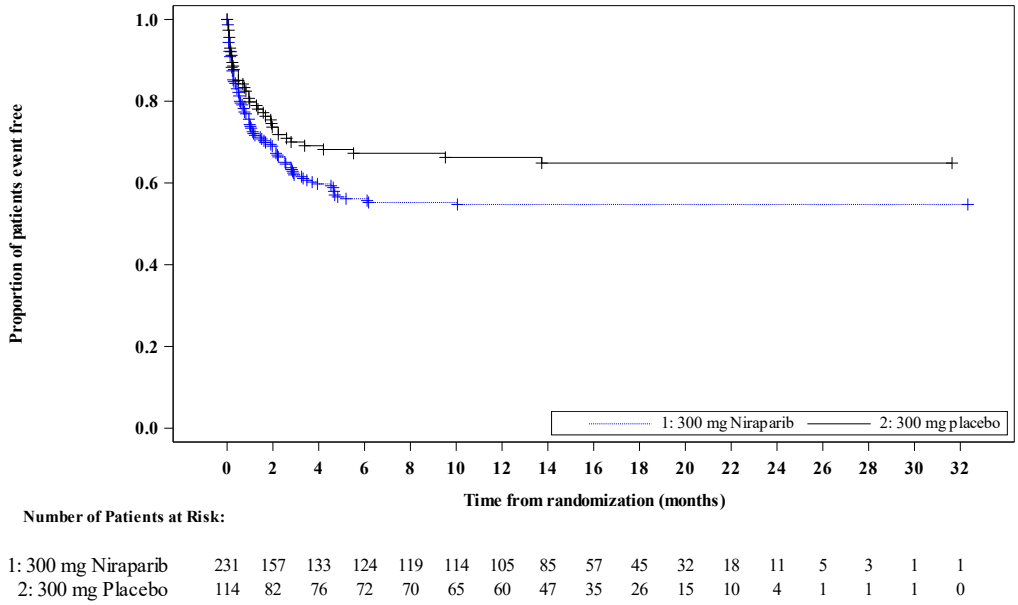
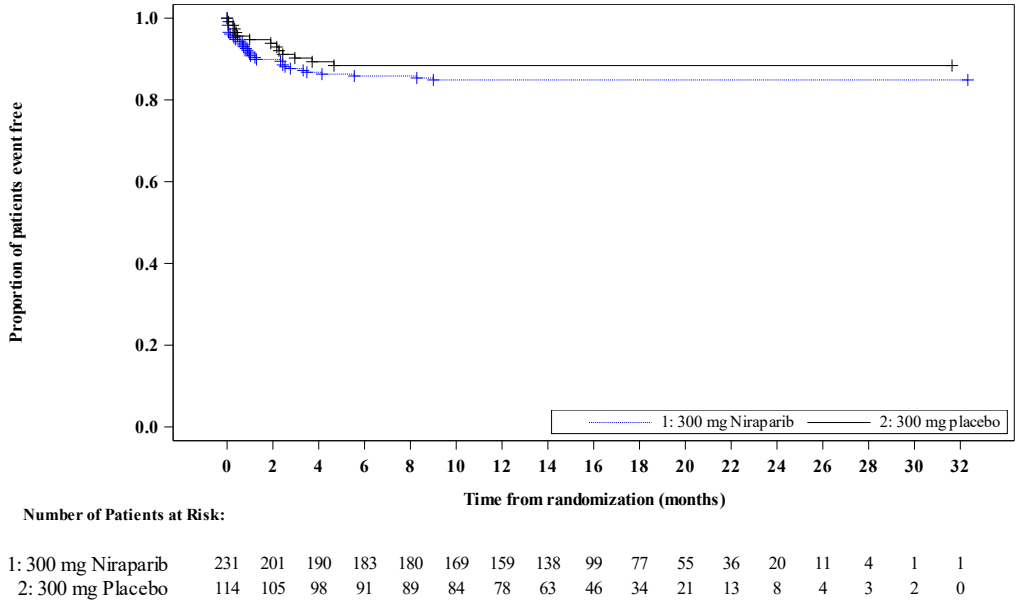


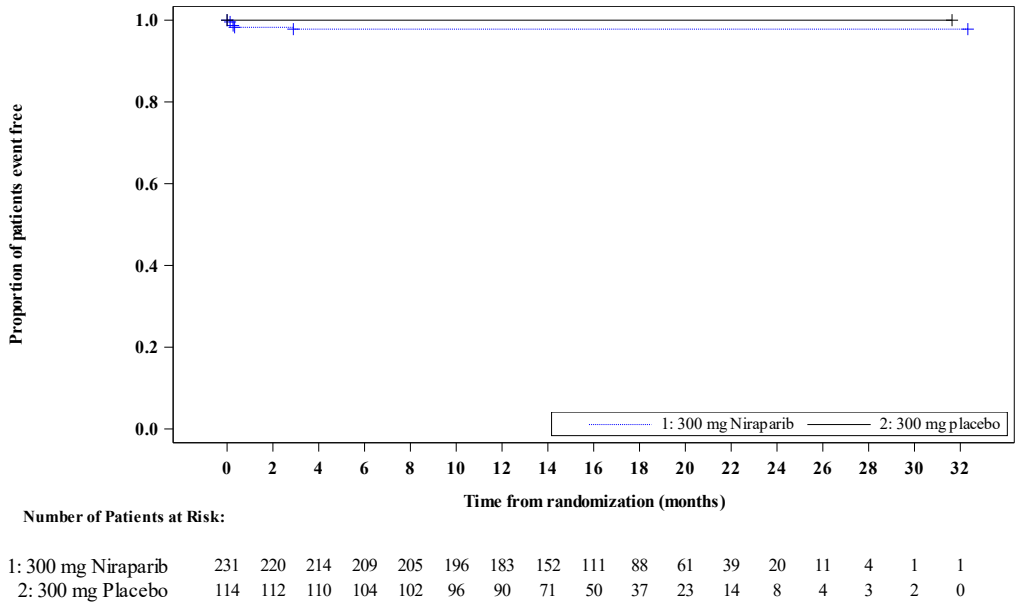
Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Fatigue“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	201	190	183	180	169	159	138	99	77	55	36	20	11	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	105	98	91	89	84	78	63	46	34	21	13	8	4	3	2	0

Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Asthenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	220	214	209	205	196	183	152	111	88	61	39	20	11	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	112	110	104	102	96	90	71	50	37	23	14	8	4	3	2	0

Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Malaise“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

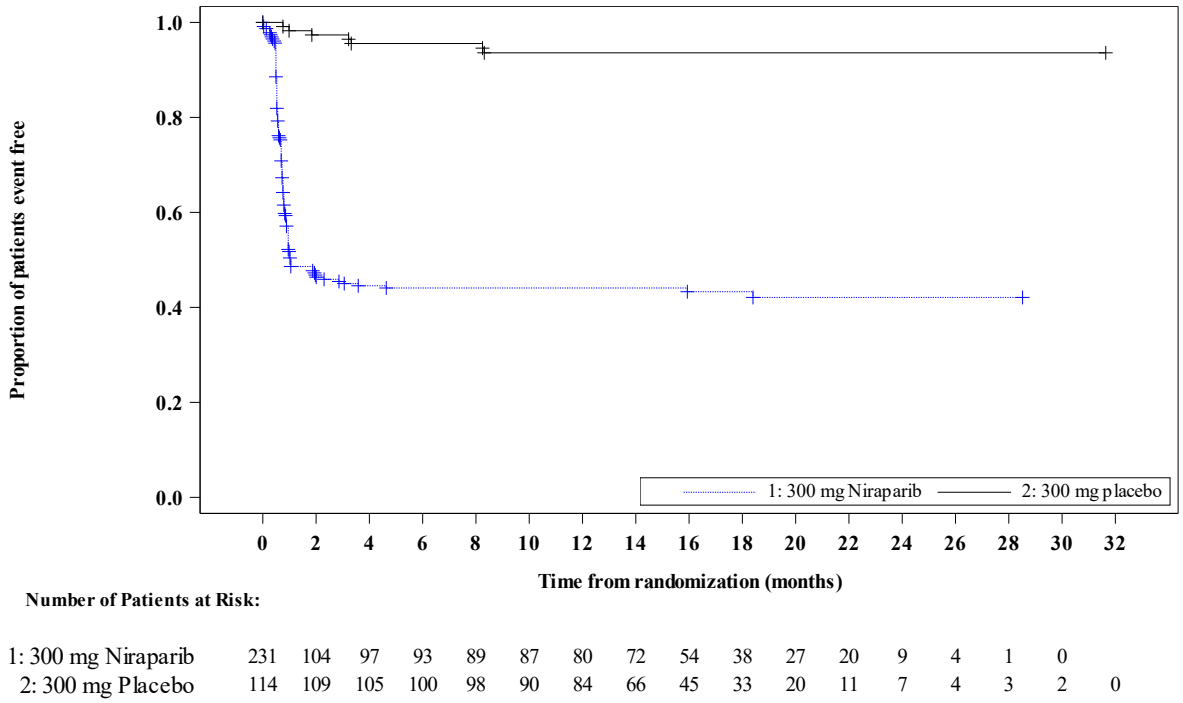


Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Thrombozytopenie Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut Kohorte

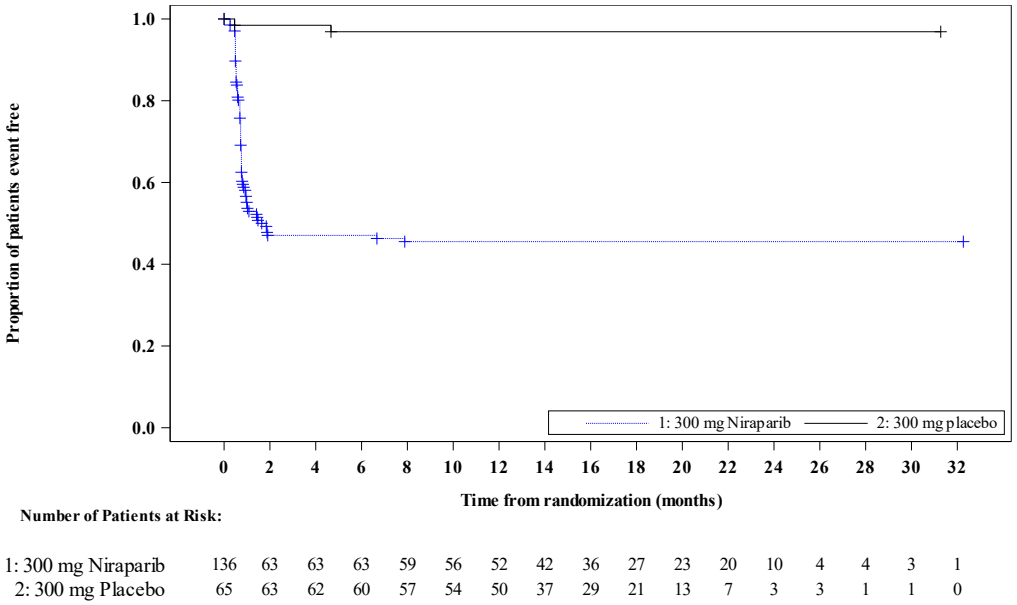


Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Thrombozytopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

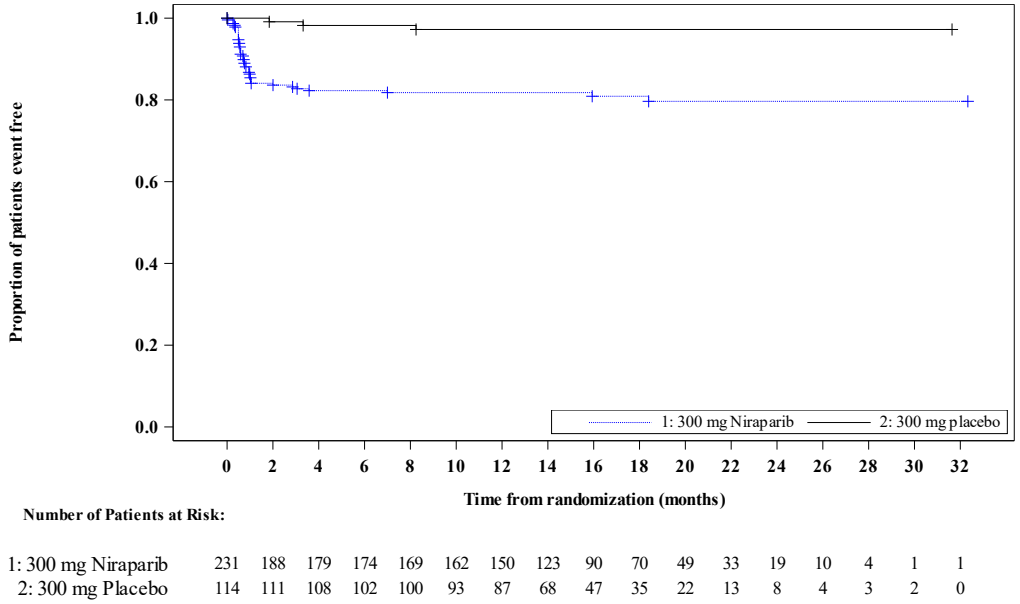


Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Thrombozytenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

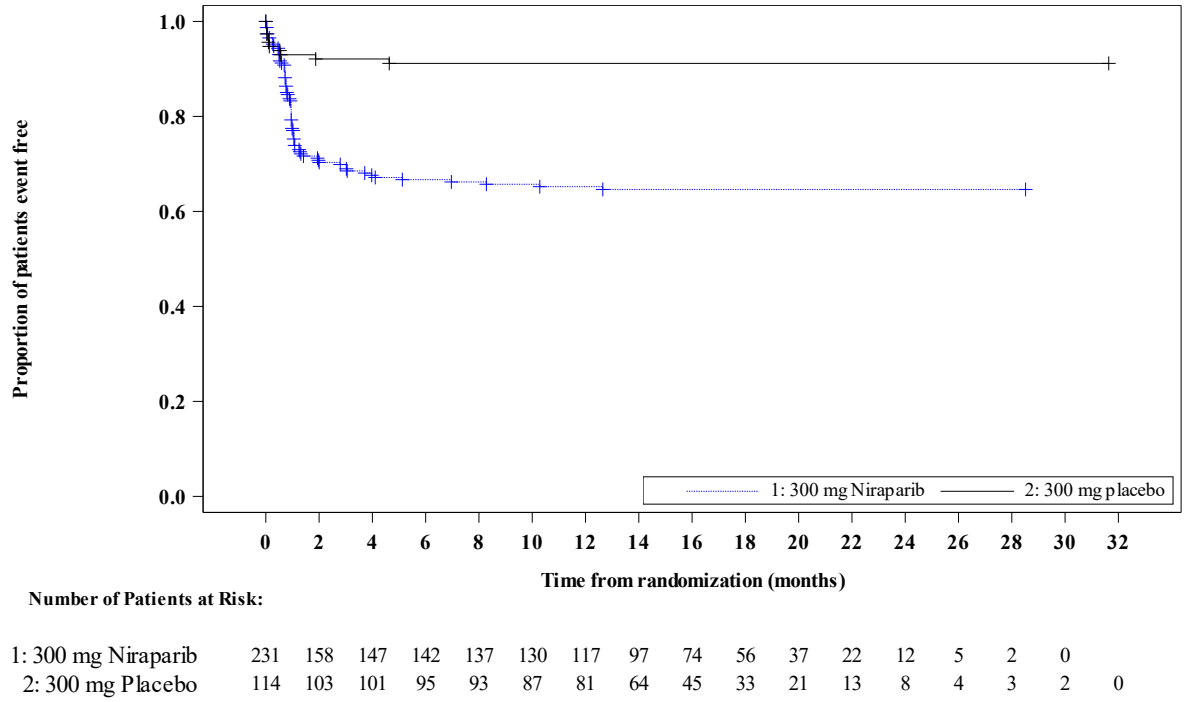
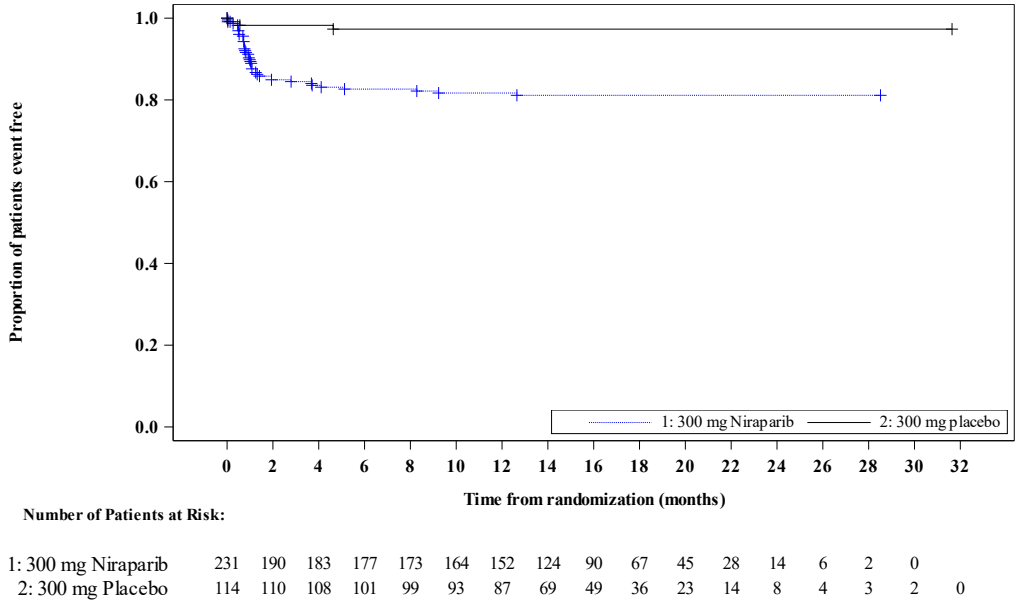


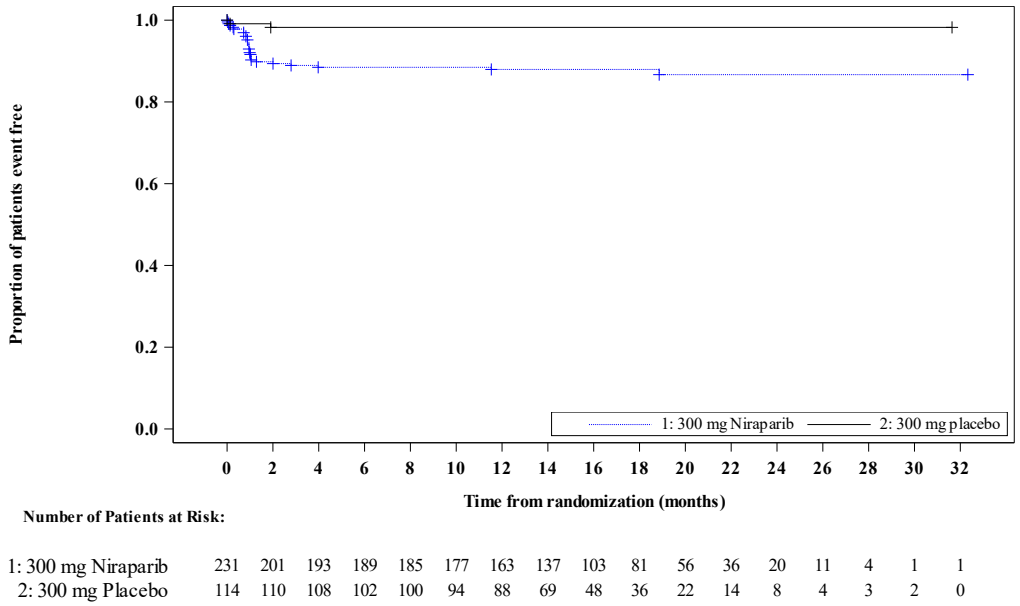
Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Leukopenie Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	190	183	177	173	164	152	124	90	67	45	28	14	6	2	0
2: 300 mg Placebo	114	110	108	101	99	93	87	69	49	36	23	14	8	4	3	2	0

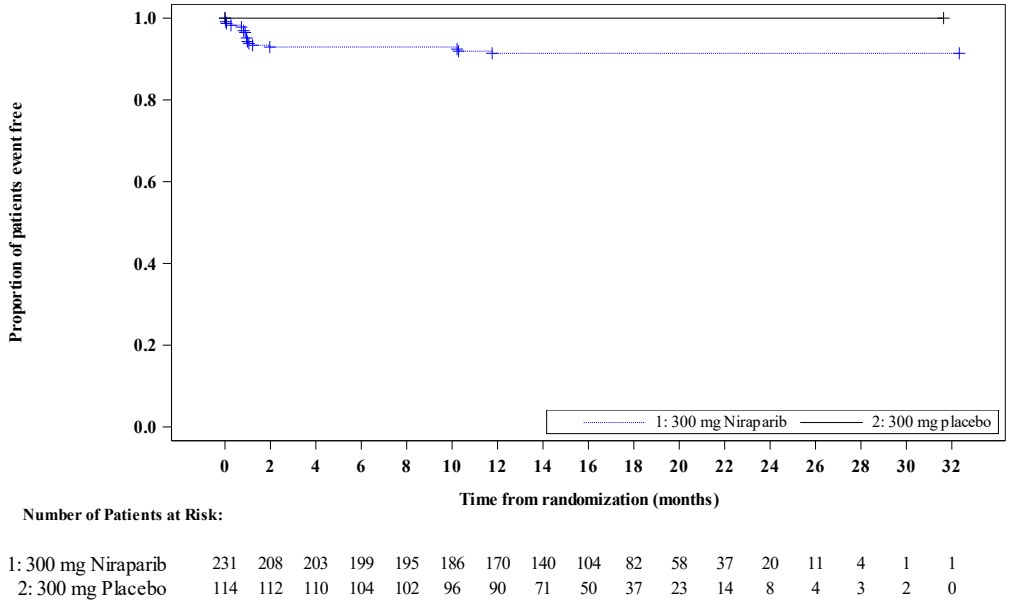
Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutropenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	201	193	189	185	177	163	137	103	81	56	36	20	11	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	110	108	102	100	94	88	69	48	36	22	14	8	4	3	2	0

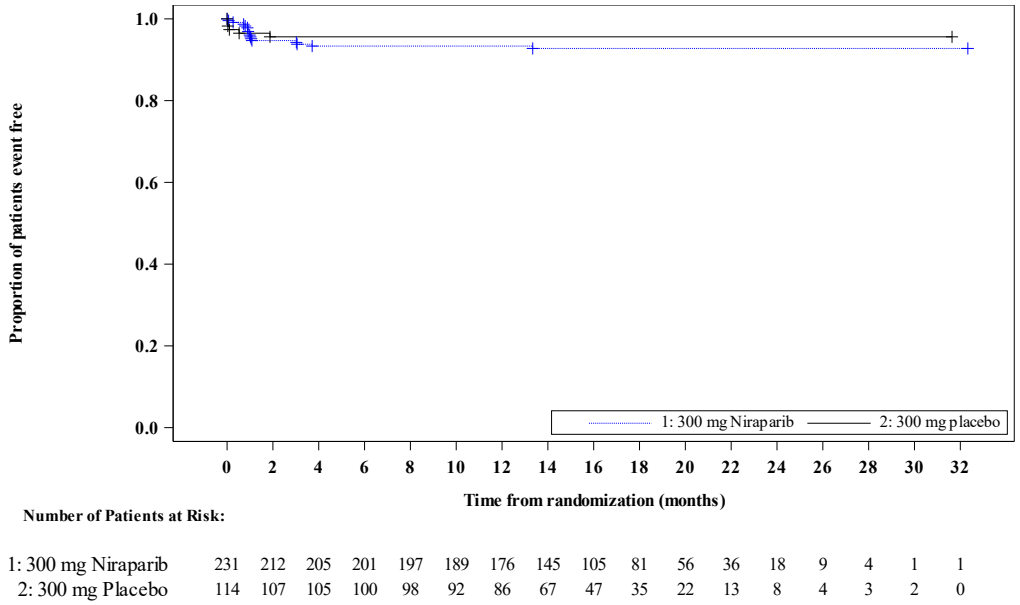
Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutrophilenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	208	203	199	195	186	170	140	104	82	58	37	20	11	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	112	110	104	102	96	90	71	50	37	23	14	8	4	3	2	0

Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Zahl an weißen Blutkörperchen erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	212	205	201	197	189	176	145	105	81	56	36	18	9	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	107	105	100	98	92	86	67	47	35	22	13	8	4	3	2	0

Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Leukopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

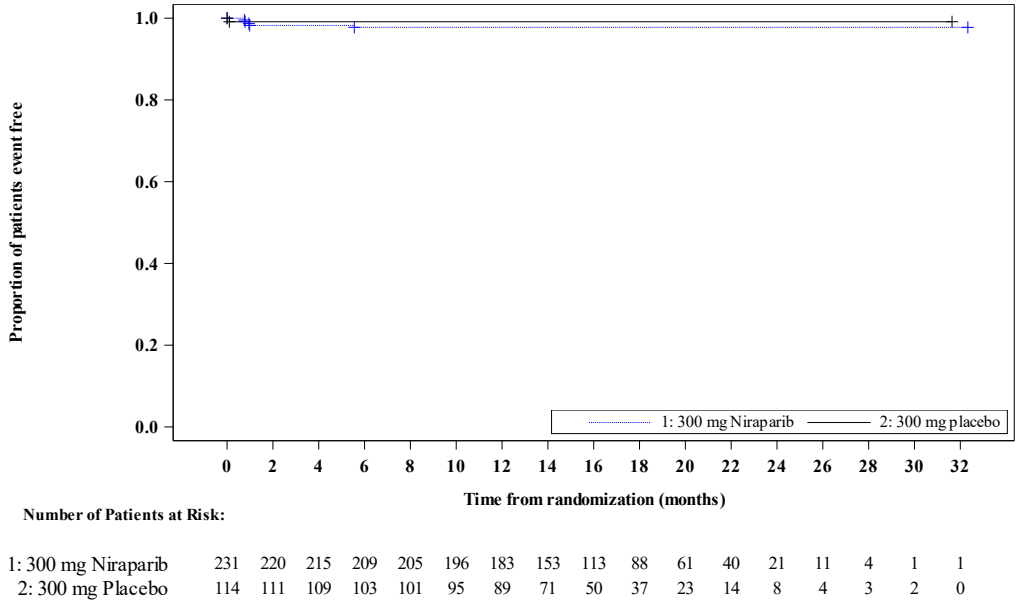


Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Lymphozytenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

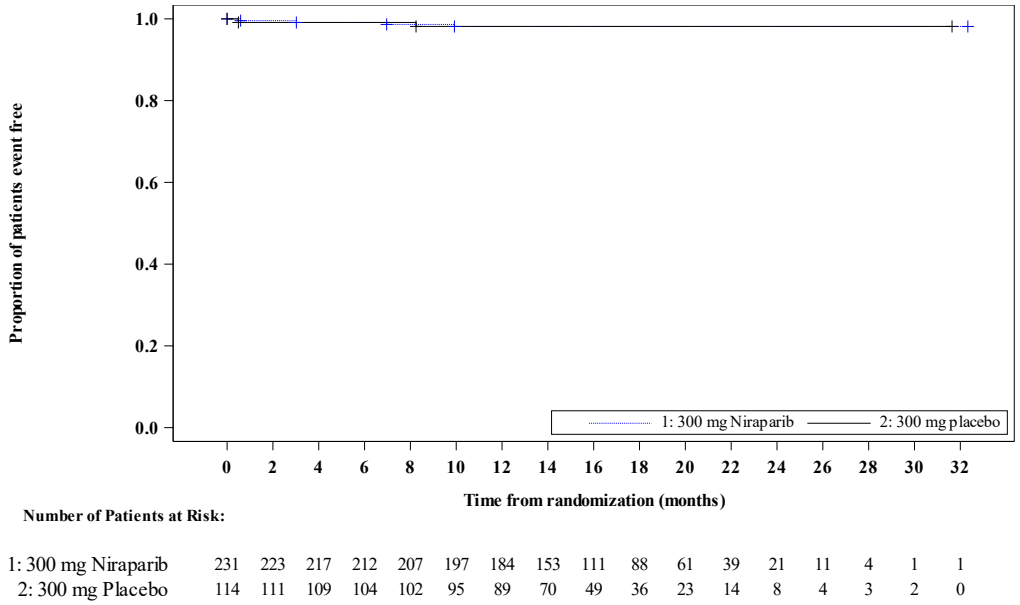


Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Lymphopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

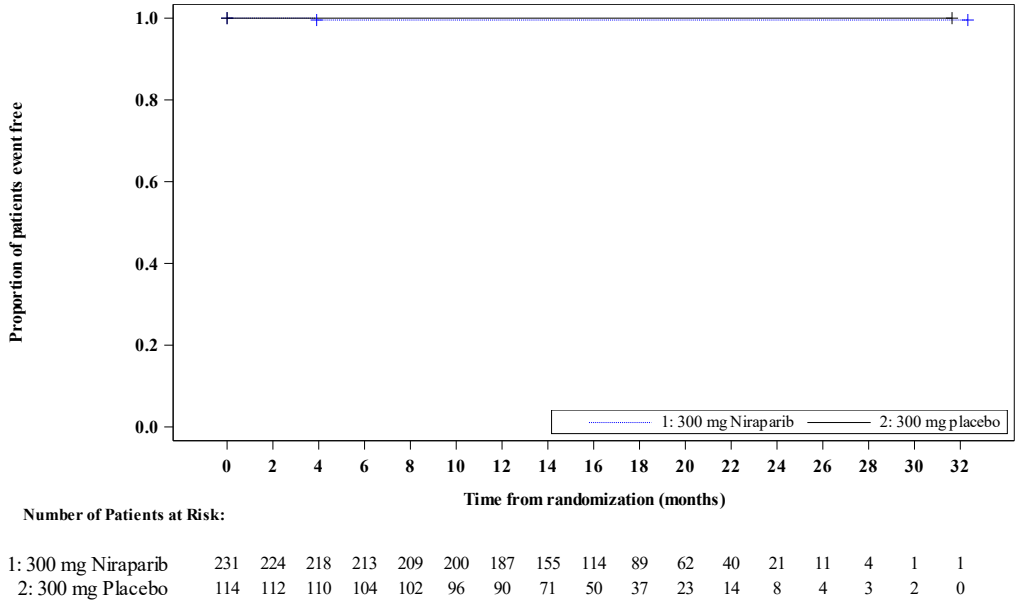


Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurve „AESI febrile Neutropenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

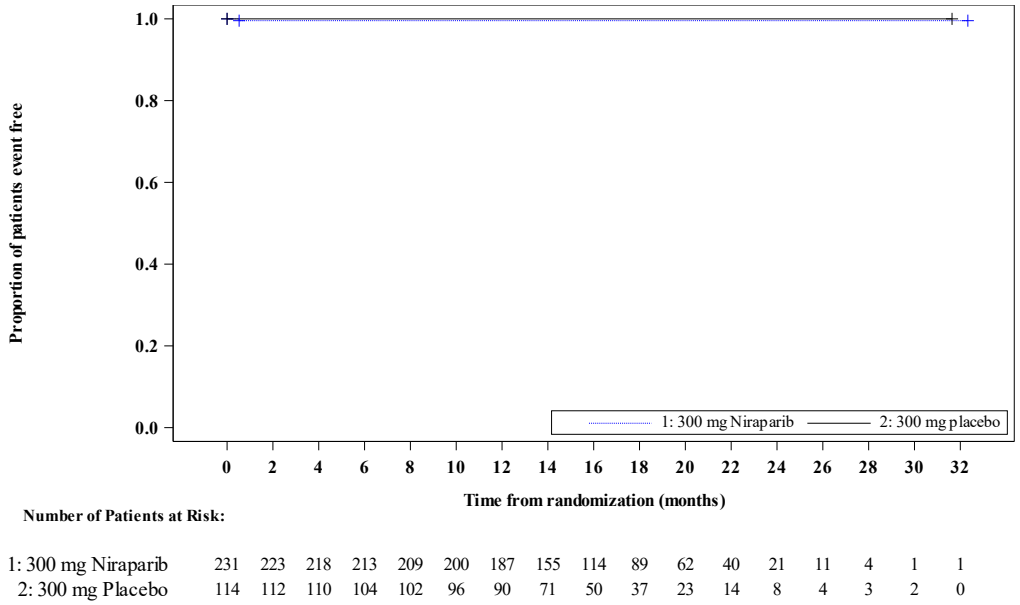


Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Monozytenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

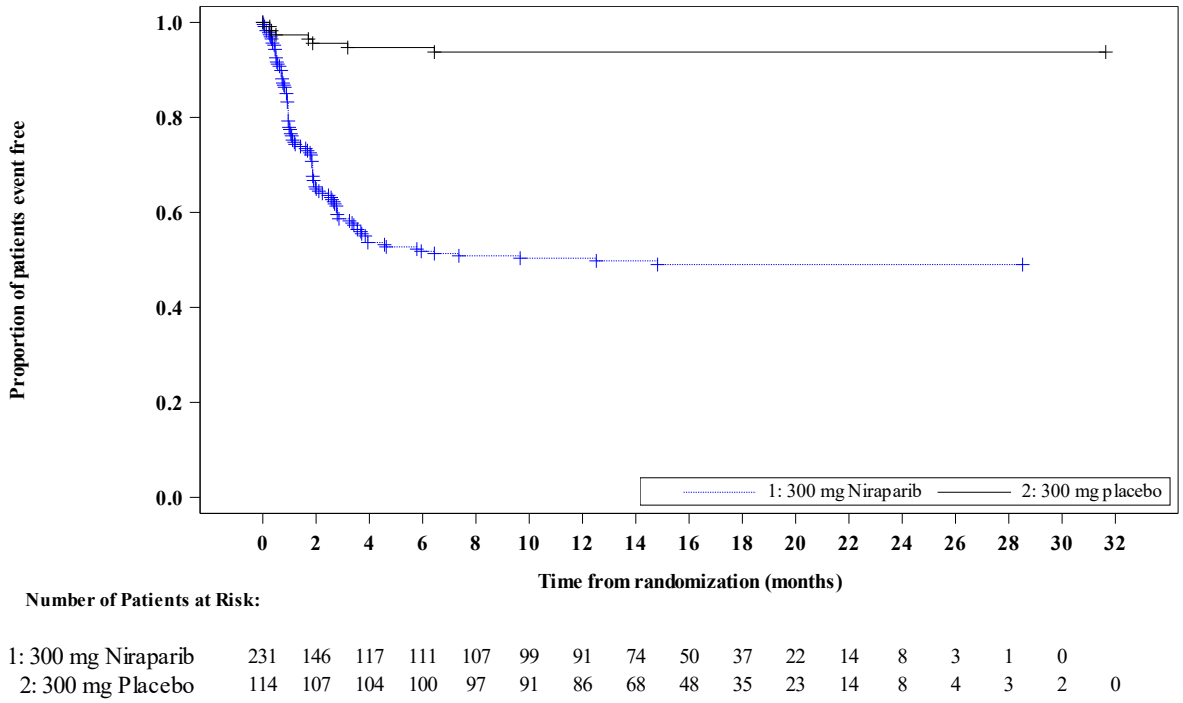


Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Anämie Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

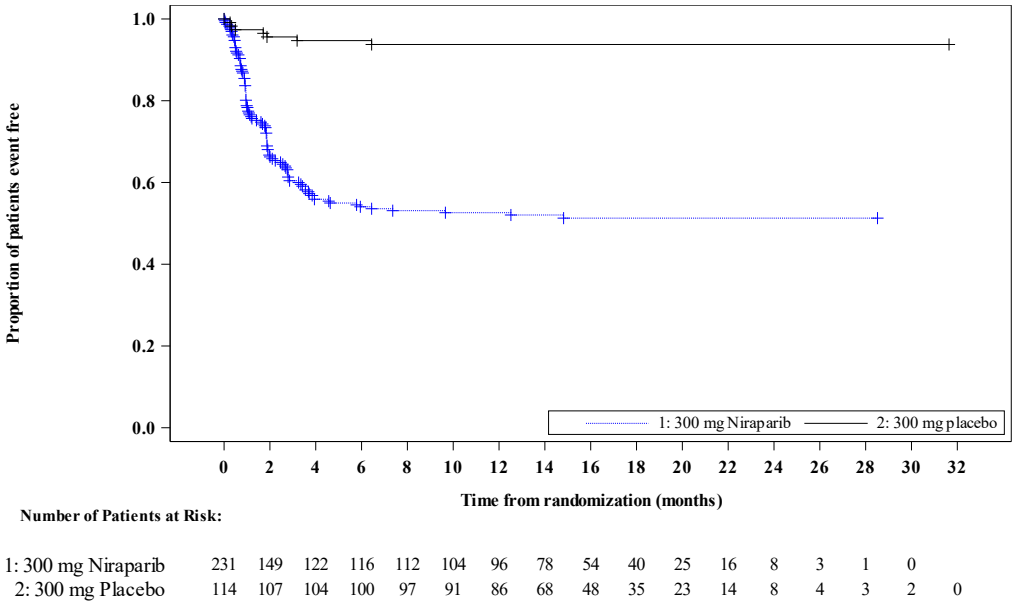
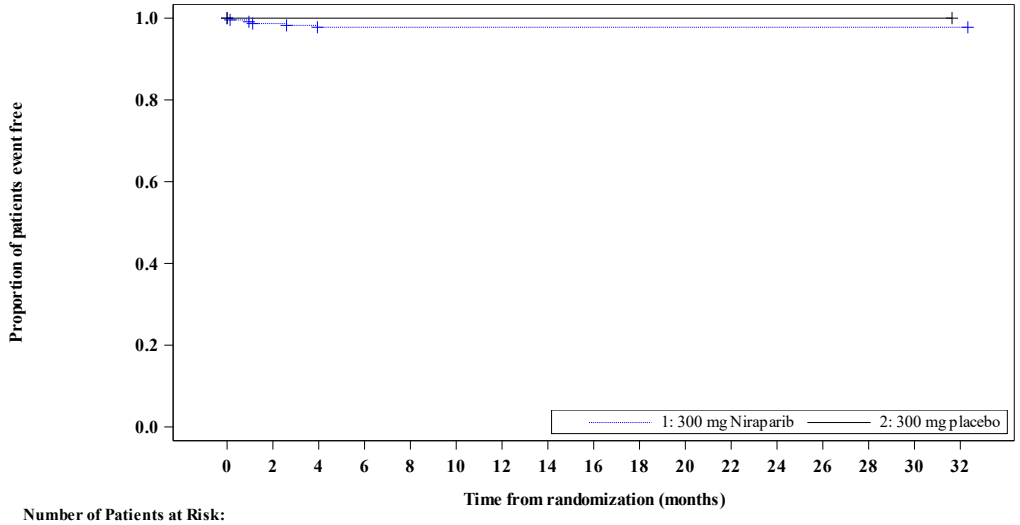


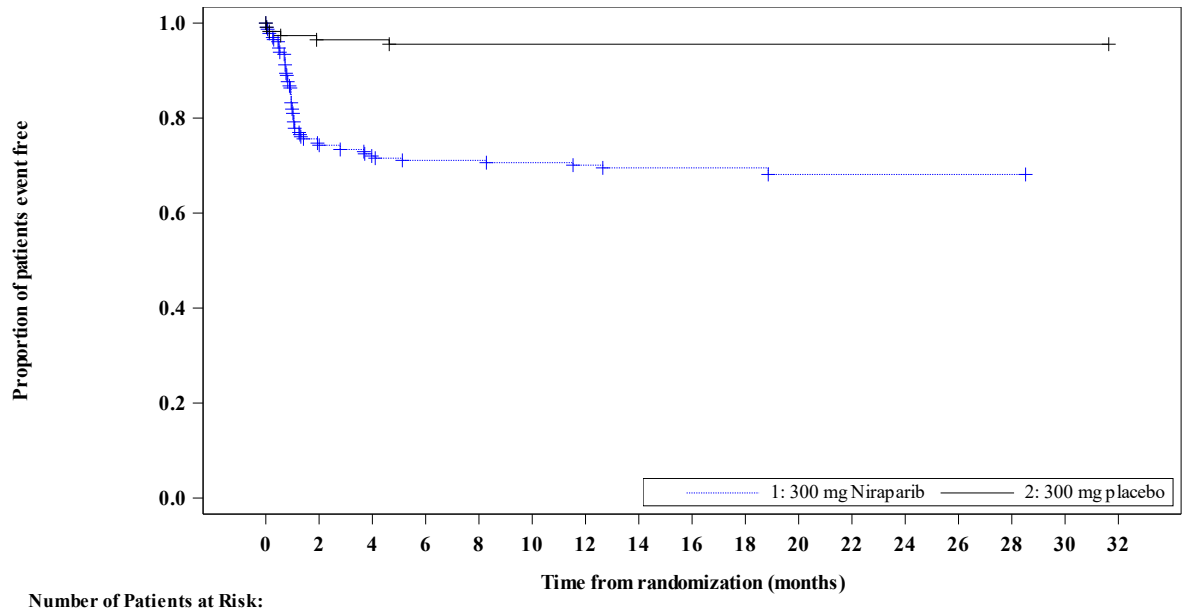
Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Anämie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	221	214	209	205	196	183	152	110	86	59	38	21	11	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	112	110	104	102	96	90	71	50	37	23	14	8	4	3	2	0

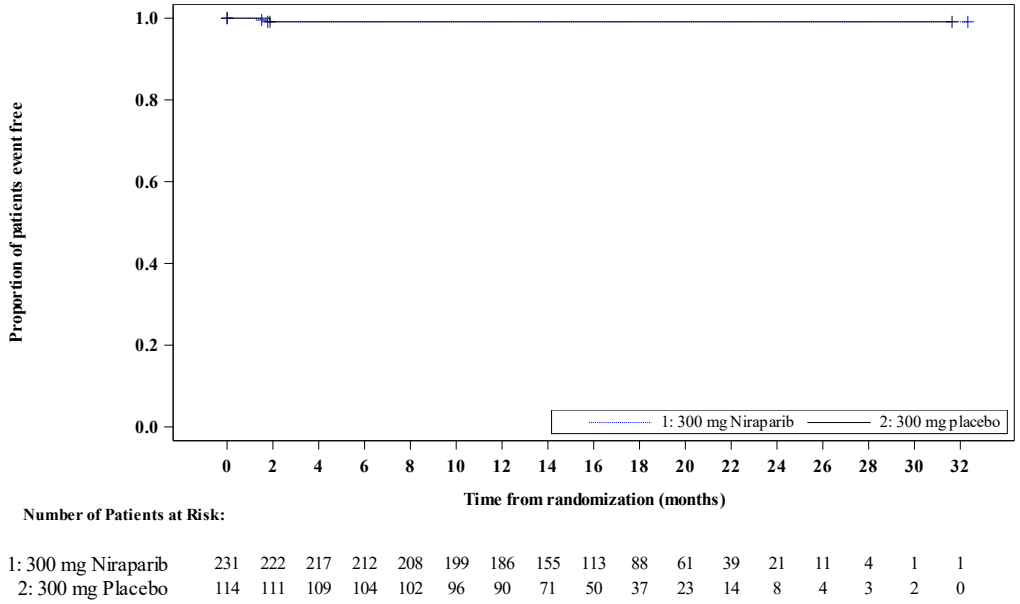
Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Hämoglobin erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	167	157	152	148	141	128	106	80	60	39	24	13	6	2	0	
2: 300 mg Placebo	114	108	106	99	97	91	85	67	47	35	22	14	8	4	3	2	0

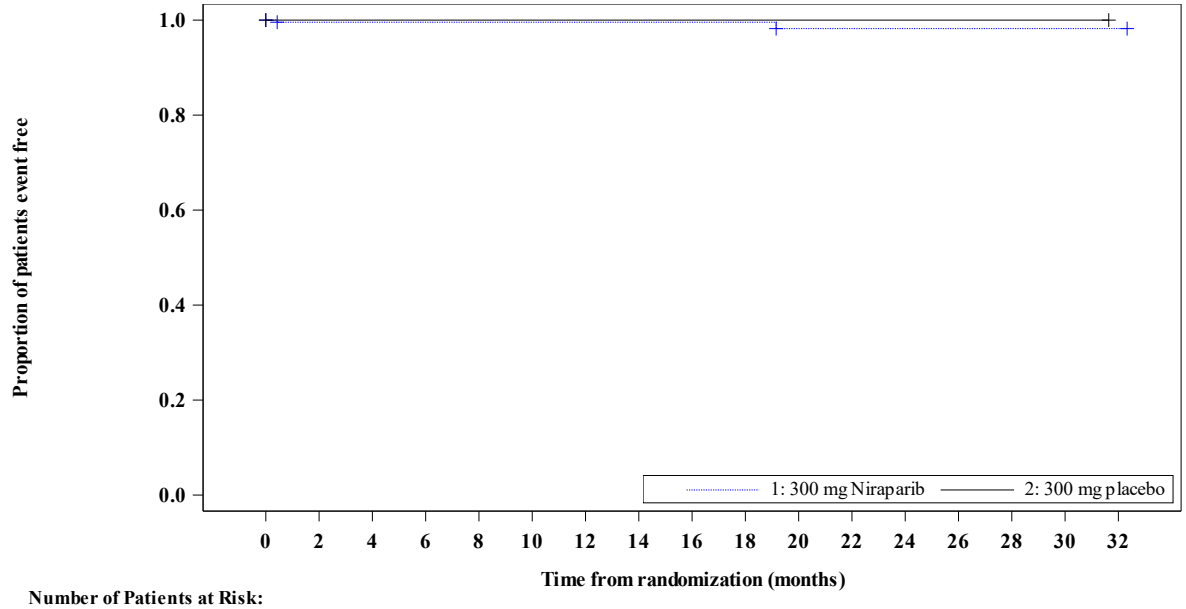
Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutropenie Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	222	217	212	208	199	186	155	113	88	61	39	21	11	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	111	109	104	102	96	90	71	50	37	23	14	8	4	3	2	0

Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Pneumonitis“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	223	218	213	210	201	188	156	114	89	61	40	21	11	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	112	110	104	102	96	90	71	50	37	23	14	8	4	3	2	0

Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Panzytopenie Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

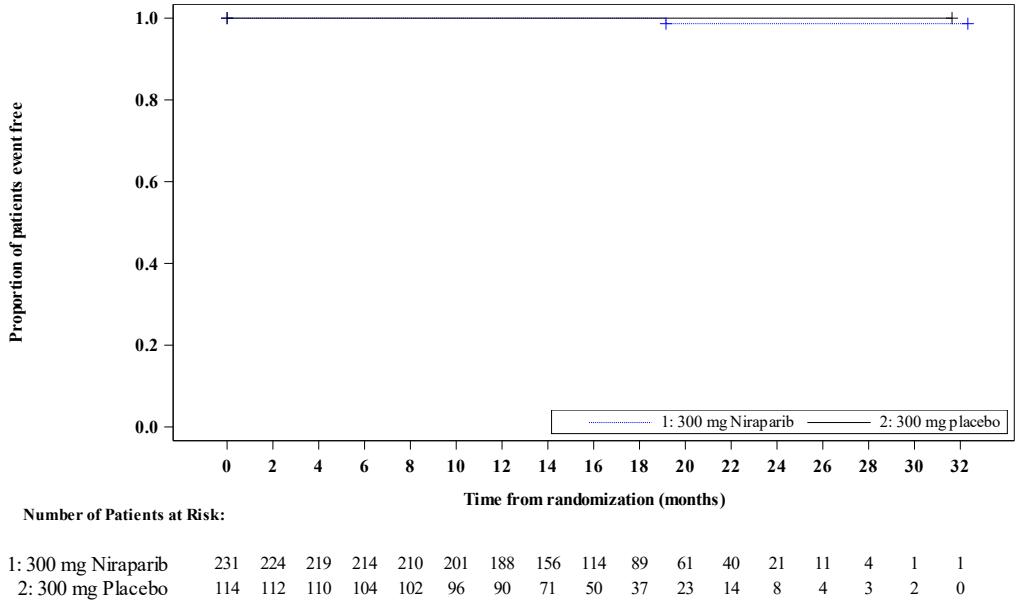


Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Myelodysplastisches Syndrom“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

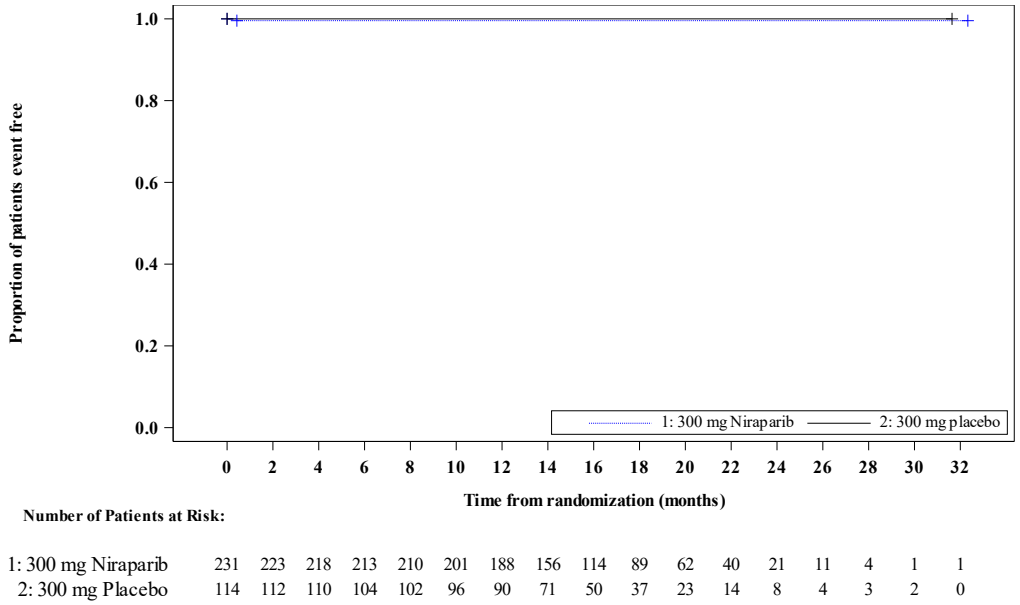
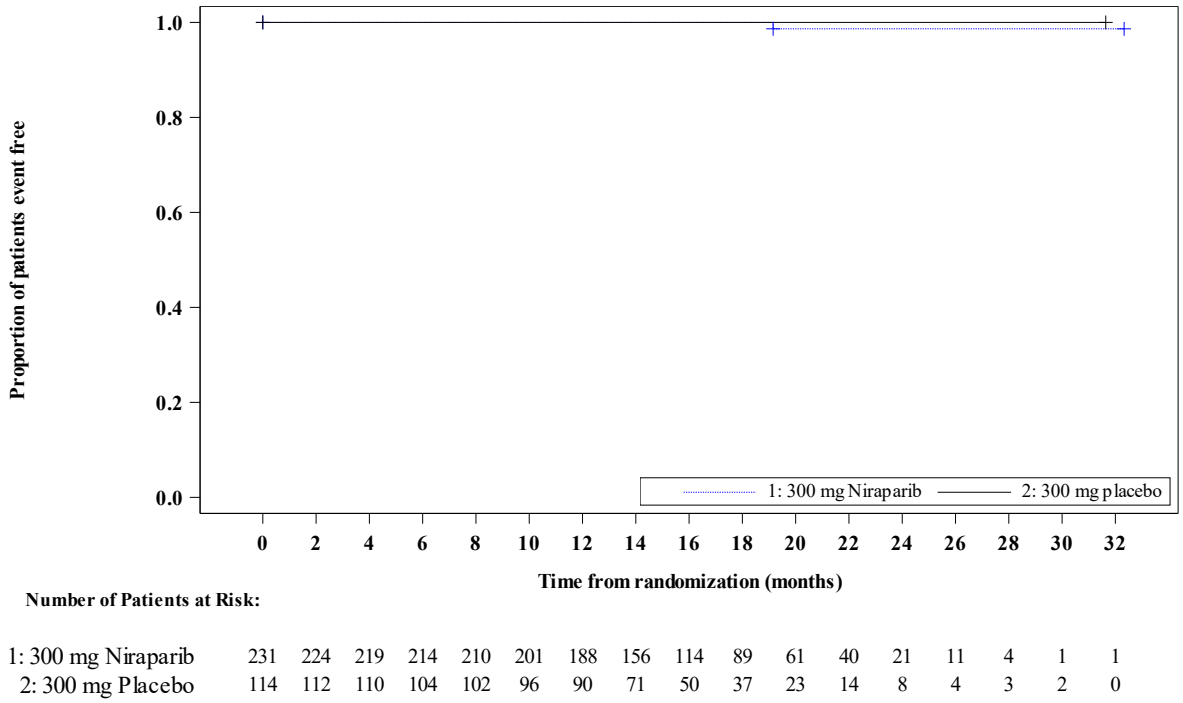


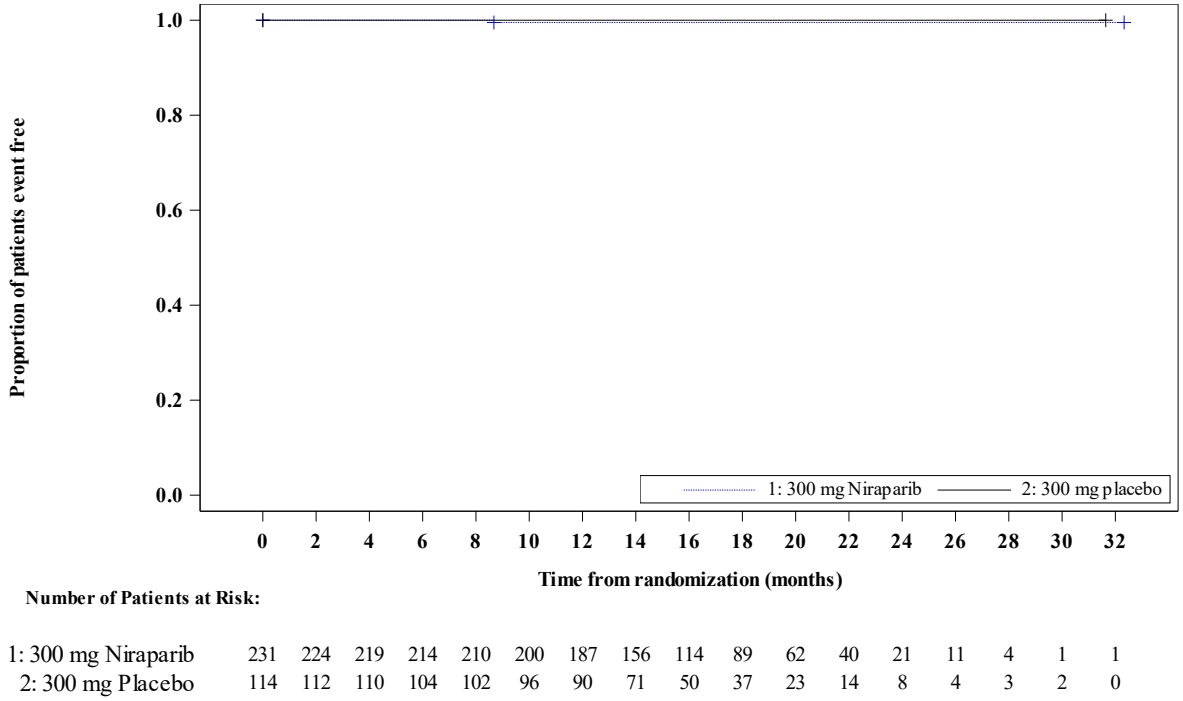
Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Panzytopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	224	219	214	210	201	188	156	114	89	61	40	21	11	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	112	110	104	102	96	90	71	50	37	23	14	8	4	3	2	0

Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurve „AESI MDS-/AML-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut Kohorte



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	231	224	219	214	210	200	187	156	114	89	62	40	21	11	4	1	1
2: 300 mg Placebo	114	112	110	104	102	96	90	71	50	37	23	14	8	4	3	2	0

Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Überdosierungs-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

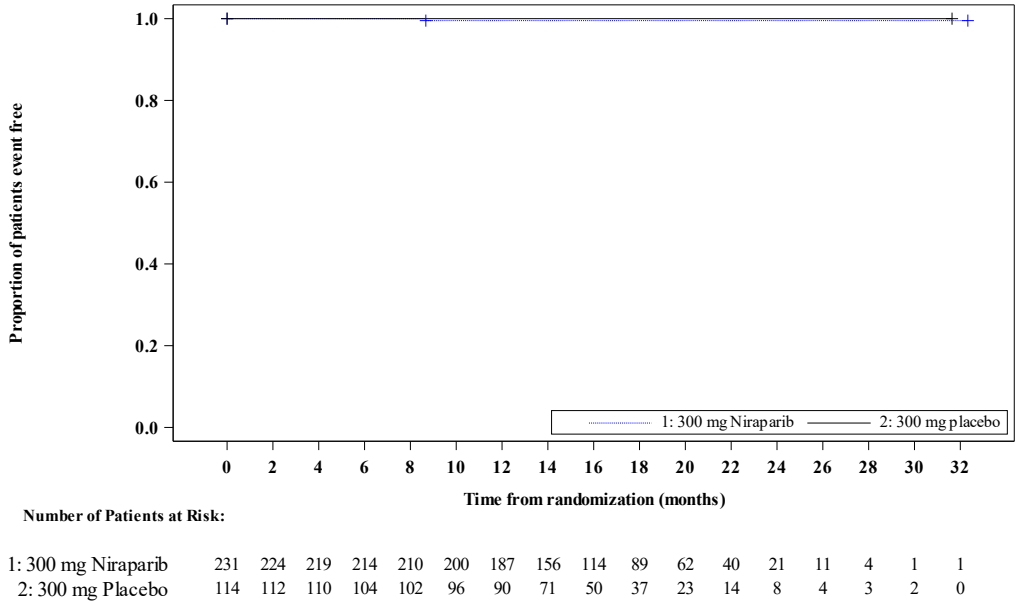


Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Versehentliche Überdosierung“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

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

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

4.3.1.3.11 Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – RCT

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“

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

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

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

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
gBRCAmut-Kohorte	**N = 136**	**N = 65**				
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	18 (13,2)	1 (1,5)	**8,4 [1,1; 63,4] 0,0129**	**9,8 [1,3; 74,8] 0,0283**	**8,6 [1,2; 63,1] 0,0342**	**11,7 [5,3; 18,1] 0,0004**
non-gBRCAmut-Kohorte	**N = 231**	**N = 114**				
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	36 (15,6)	3 (2,6)	**6,4 [2,0; 20,9] 0,0004**	**6,8 [2,1; 22,7] 0,0017**	**5,9 [1,9; 18,8] 0,0026**	**13,0 [7,4; 18,5] < 0,0001**

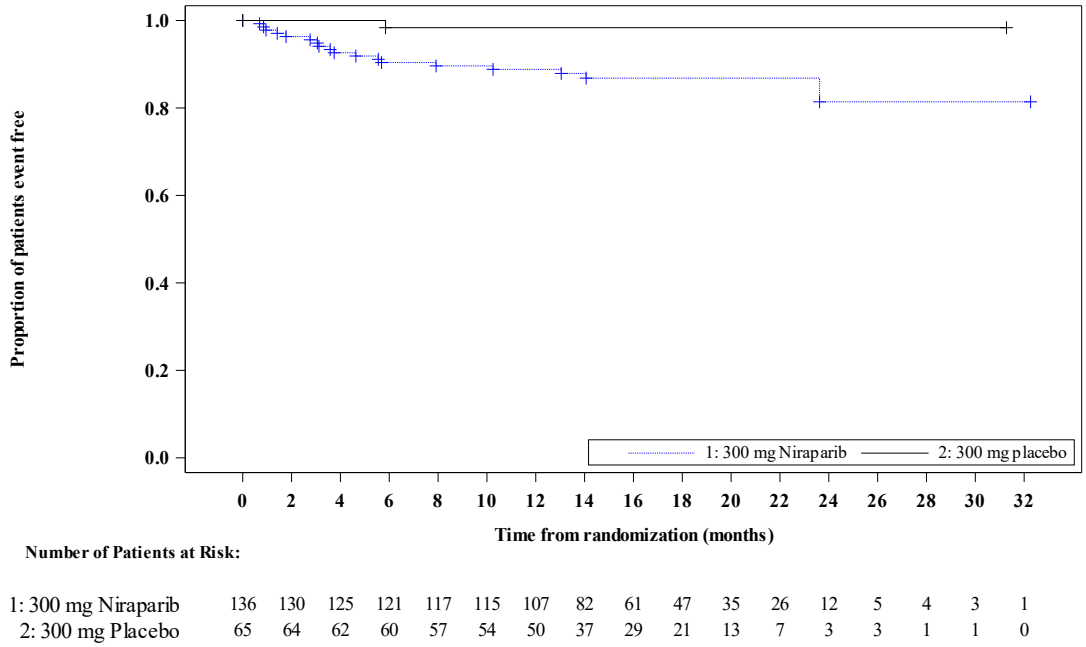
[1] Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[2] Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

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

Auf Ebene des relativen Risikos zeigt sich hinsichtlich von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Niraparib.

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	136	130	125	121	117	115	107	82	61	47	35	26	12	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	65	64	62	60	57	54	50	37	29	21	13	7	3	3	1	1	0

Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurve „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der gBRCAmut-Kohorte

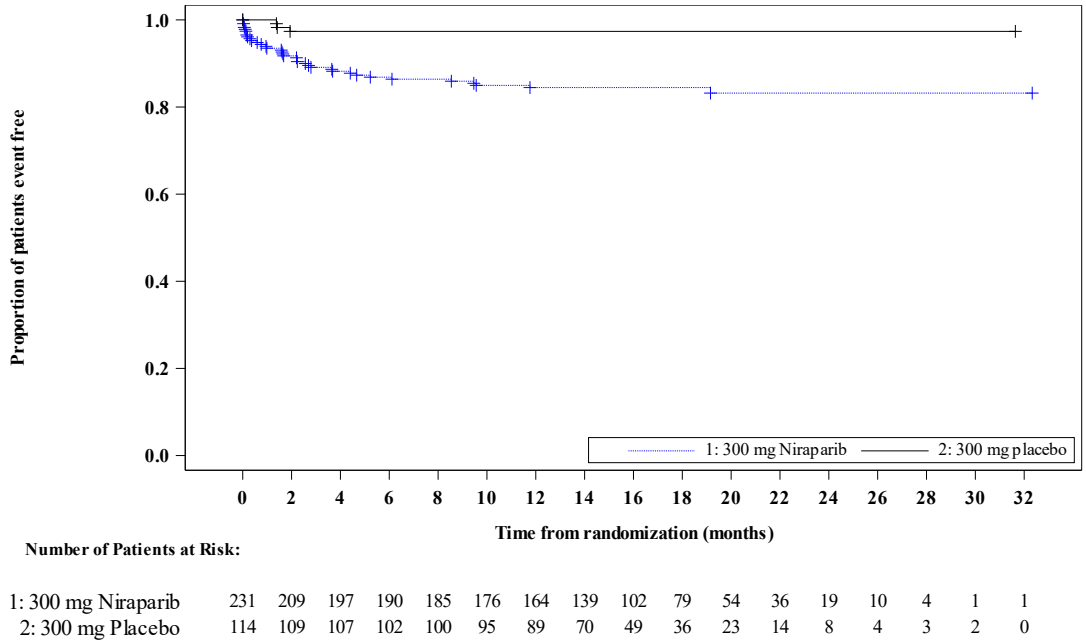


Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurve „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der non-gBRCAmut-Kohorte

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

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

4.3.1.3.12 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

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

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

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

- Ethnie (weiß, nicht-weiß)
- Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie (ja, nein)

- Zahl der vorherigen Platin-basierten Therapien (2, > 2)
- Dauer der vorletzten Platin-basierten Therapie (< 6 Monate, ≥ 6 bis < 12 Monate, ≥ 12 Monate)

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

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

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

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

Alter

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

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

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

Historisch ist eine strikte kalendarische Einteilung der Rezidive anhand der Zeit bis zum Progress üblich in „Platin-resistent“ (Rezidiv innerhalb der ersten 6 Monate nach Abschluss der Platin-haltigen Chemotherapie) bzw. „Platin-refraktär“ (kein Ansprechen auf die Platin-haltige Chemotherapie oder Progression innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Therapie) sowie „Platin-sensible“ (Rezidiv frühestens 6 Monate nach deren Abschluss). Bei letzterer Kategorie bildet das „partiell Platin-sensible“ Rezidiv eine Untergruppe (Rezidiv frühestens 6 Monate, aber innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Platin-haltigen Chemotherapie) [14].

Die aktuelle S3-Leitlinie beschreibt diese Einteilung als nicht mehr alleinig ausreichend für zukünftige Therapieentscheidungen, da die Art der Rezidivbehandlung durch verschiedene Faktoren bestimmt wird. Neben der Länge des therapiefreien Intervalls spielen Patientinnenpräferenz, Alter und Belastbarkeit sowie genetische Faktoren, die zurückliegende Gabe von antiangiogenetischen Substanzen oder PARP-Inhibitoren und tumorbiologische Aspekte eine Rolle. Nichtsdestotrotz wird die Terminologie (Platin-sensibel bzw. -resistent) in der aktuellen Leitlinienfassung weiterhin verwendet. Sowohl die Art der Therapie als auch die Therapieziele sind abhängig von einem Ansprechen des Tumors auf Platin [14].

Gesamtzahl der vorherigen Chemotherapiezyklen

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

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

Zahl der vorherigen Platin-basierten Therapien

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

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

Dauer der vorletzten Platin-basierten Therapie

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

Für die kategorialen Variablen gelten folgende Betrachtungen:

Geografische Region

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

Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie

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

Ethnie

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

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

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

Bei einer Behandlung des ersten Rezidivs mit Bevacizumab ist zu beachten, dass eine Anwendung nur dann möglich ist, wenn zuvor in der Primärtherapie nicht mit Bevacizumab oder einem Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Inhibitor behandelt wurde. In der Regel wird die Anwendung in Deutschland in der Erstlinientherapie durchgeführt. Damit steht für die Mehrzahl der Patientinnen Bevacizumab in der Erhaltungstherapie nach Rezidivbehandlung nicht mehr als Alternative zur Verfügung.

In den folgenden Tabellen sind die p-Werte der Interaktionstests der Studie NOVA der gBRCAmut- und der non-gBRCAmut-Kohorte dargestellt. Wenn eine Effektmodifikation ($p < 0,05$) vorliegt, wird die Subgruppenbetrachtung entsprechend des IQWiG-Methodenpapiers detailliert für den entsprechenden Endpunkt in den nachfolgenden Abschnitten dargestellt [5].

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

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

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

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte (NOVA, ITT/PRO, gBRCAmut-Kohorte)

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

[a] Basierend auf stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit stratifizierter Randomisierung

[b] Basierend auf longitudinalem Modell mit Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe

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

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Sicherheitsendpunkte (NOVA, Safety-Analysis-Set, gBRCAmut-Kohorte)

Subgruppen-merkmal / Endpunkt	Alter	Geografische Region	Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studien-einschluss	Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie	Zahl der vorherigen Platin-basierten Therapien	Gesamtzahl der vorherigen Chemo-therapien	Rasse	Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten Platin-basierten Therapie	Krebs-Subtyp
	Effektmodifikation p-Wert[a]								
UEs	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
UEs mit CTCAE-Grad 3 und 4	0,1719	0,1660	0,5959	0,5828	0,0877	0,1628	0,1769	0,2253	0,8526
SUEs	0,5994	**0,0304**	0,5392	0,7546	0,3191	0,0511	0,2233	0,2474	0,3722
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	**0,0310**	0,2718	0,3652	0,3145	0,2340	0,3163	0,6702	0,6471	**0,0202**

[a] Basierend auf Breslow-Day-Test

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte (NOVA, ITT/PRO-Analysis-Set, non-gBRCAmut-Kohorte)

Subgruppen-merkmal / Endpunkt	Alter	Geografische Region	Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studien-einschluss	Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie	Zahl der vorherigen Platin-basierten Therapien	Gesamtzahl der vorherigen Chemo-therapien	Rasse	Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten Platinbasierten Therapie
	Effektmodifikation p-Wert							
PFS	0,4261[a]	0,4014[a]	0,8865[a]	0,1126[a]	0,2538[a]	0,0501[a]	0,2894[a]	0,8806[a]
TFST	0,5436[a]	0,7005[a]	0,1578[a]	0,0640[a]	0,4156[a]	0,5345[a]	0,2128[a]	0,9789[a]
CFI	0,7974[a]	0,8831[a]	0,6012[a]	**0,0260[a]**	0,1587[a]	0,1398[a]	0,2087[a]	0,7917[a]
EQ-5D VAS	0,0998[b]	**0,0072[b]**	0,0652[b]	0,8162[b]	0,9238[b]	0,7205[b]	0,9597[b]	0,6769[b]
FOSI	0,5971[b]	0,1047[b]	0,2123[b]	0,7919[b]	0,9167[b]	0,6013[b]	0,9384[b]	0,7188[b]

[a] Basierend auf stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit stratifizierter Randomisierung

[b] Basierend auf longitudinalem Modell mit Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe

CFI = Chemotherapy-Free Interval (Chemotherapie-freies Intervall); EQ-5D VAS = European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala; FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; ITT = Intention-to-treat; PFS = Progression-Free Survival 1 (progressionsfreies Überleben); PRO = Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Ereignis); TFST = Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie)

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Sicherheitsendpunkte (NOVA, Safety-Analysis-Set, non-gBRCAmut-Kohorte)

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

[a] Basierend auf Breslow-Day-Test

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set, non-gBRCAmut-Kohorte)

	Niraparib N = 234	**Placebo N =116**
Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie – CR		
Anzahl Ereignisse n (%)	64 (54,7)	37 (61,7)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	0,69	
[95 %-KI]	[0,452; 1,047]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,0801	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen CFI (Monate)[c]	13,6	11,8
[95 %-KI][d]	[10,4; 18,3]	[8,9; 14,6]
Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie – PR		
Anzahl Ereignisse n (%)	66 (56,4)	44 (78,6)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	0,36	
[95 %-KI]	[0,239; 0,541]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	< 0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen CFI (Monate)[c]	12,5	6,5
[95 %-KI][d]	[10,2; 14,8]	[5,7; 8,2]

[a]: Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie

[b]: Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib

[c]: Schließt zensierte Beobachtungen mit ein

[d]: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation

CFI = Chemotherapy-Free Interval (Chemotherapie-freies Intervall); CR = Complete Response (komplette Remission); gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; HR = Hazard Ratio; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; PR = Partial Response (partielle Remission); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall“

non-gBRCAmut-Kohorte

Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie

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

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set, non-gBRCAmut-Kohorte)

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

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

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Post-Krankheitspro-gression	134	72,1 (18,56)	74	-3,7 (1,55)	69	72,1 (18,75)	52	-9,6 (1,89)	5,9 [1,13; 10,69] 0,0154	0,345

[a]: Analyse basiert auf einem MMRM mit festen (Stratifizierungsfaktoren, Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie Baseline) und zufälligen (Individuum) Effekten

[b]: Basierend auf Hedges´g

BL = Baseline; EQ-5D VAS = European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala; gBRCAmut = germline Breast Cancer mutation; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean (estimate); MMRM = Mixed Model of Repeated Measures; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; PRO = Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Ereignis); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD = Standard Deviation (Standardabweichung); SE = Standard Error (Standardfehler); SMD = Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“

non-gBRCAmut-Kohorte

Geografische Region

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	Niraparib	Placebo	p-Wert	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)				
gBRCAmut-Kohorte	**N = 136**	**N = 65**				
Region						
USA und Kanada	15/51 (29,4)	0/28 (0,0)	0,0007	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	29,4 [16,9; 41,9]
Rest der Welt	27/85 (31,8)	7/37 (18,9)	0,1889	2,0 [0,8; 5,1]	1,7 [0,8; 3,5]	12,8 [-3,2; 28,9]
non-gBRCAmut-Kohorte	**N = 231**	**N = 114**				
Krebs-Subtyp						
Seröses epitheliales Ovarialkarzinom	59/189 (31,2)	12/96 (12,5)	0,0005	3,2 [1,6; 6,3]	2,5 [1,4; 4,4]	18,7 [9,4; 28,1]
Eileiterkarzinom	4/18 (22,2)	6/10 (60,0)	0,0974	0,2 [0,0; 1,0]	0,4 [0,1; 1,0]	-37,8 [-73,7; -1,8]
Primäres Peritonealkarzinom	5/24 (20,8)	2/8 (25,0)	1,0000	0,8 [0,1; 5,2]	0,8 [0,2; 3,5]	-4,2 [-38,3; 30,0]

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

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

gBRCAmut-Kohorte

Geografische Region

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

non-gBRCAmut-Kohorte

Krebs-Subtyp

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

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	Niraparib	Placebo	p-Wert	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)				
gBRCAmut-Kohorte	**N = 136**	**N = 65**				
Alter						
< 65 Jahre	16/109 (14,7)	0/49 (0,0)	0,0030	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	14,7 [8,0; 21,3]
≥ 65 Jahre	2/27 (7,4)	1/16 (6,3)	1,0000	1,2 [0,1; 14,4]	1,2 [0,1; 12,1]	1,2 [-14,3; 16,6]
Krebs-Subtyp						
Seröses epitheliales Ovarialkarzinom	17/120 (14,2)	0/53 (0,0)	0,0018	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	14,2 [7,9; 20,4]
Eileiterkarzinom	0/9 (0,0)	0/6 (0,0)	NE	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	0,0 [NE; NE]
Primäres Peritonealkarzinom	1/7 (14,3)	1/6 (16,7)	1,0000	0,8 [0,0; 17,0]	0,9 [0,1; 11,0]	-2,4 [-41,9; 37,1]
non-gBRCAmut-Kohorte	**N = 231**	**N = 114**				
Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie						
CR	21/116 (18,1)	0/58 (0,0)	0,0001	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	18,1 [11,1; 25,1]
PR	15/115 (13,0)	3/56 (5,4)	0,1839	2,7 [0,7; 9,6]	2,4 [0,7; 8,1]	7,7 [-0,8; 16,2]

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

Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“

gBRCAmut-Kohorte

Alter

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

Krebs-Subtyp

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

non-gBRCAmut-Kohorte

Bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie

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

4.3.1.3.13 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3.1 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Nicht zutreffend – der Zusatznutzen wird nicht aus der Studie NOVA abgeleitet.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Tabelle 4-81: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
PR-30-5011-C (NOVA)	ja	ja	laufend	Zeitfenster von 35 Monaten	Verum-Gruppe: Niraparib Kontroll-Gruppe: Placebo

Der Studienstatus bezieht sich auf den 29.07.2019.

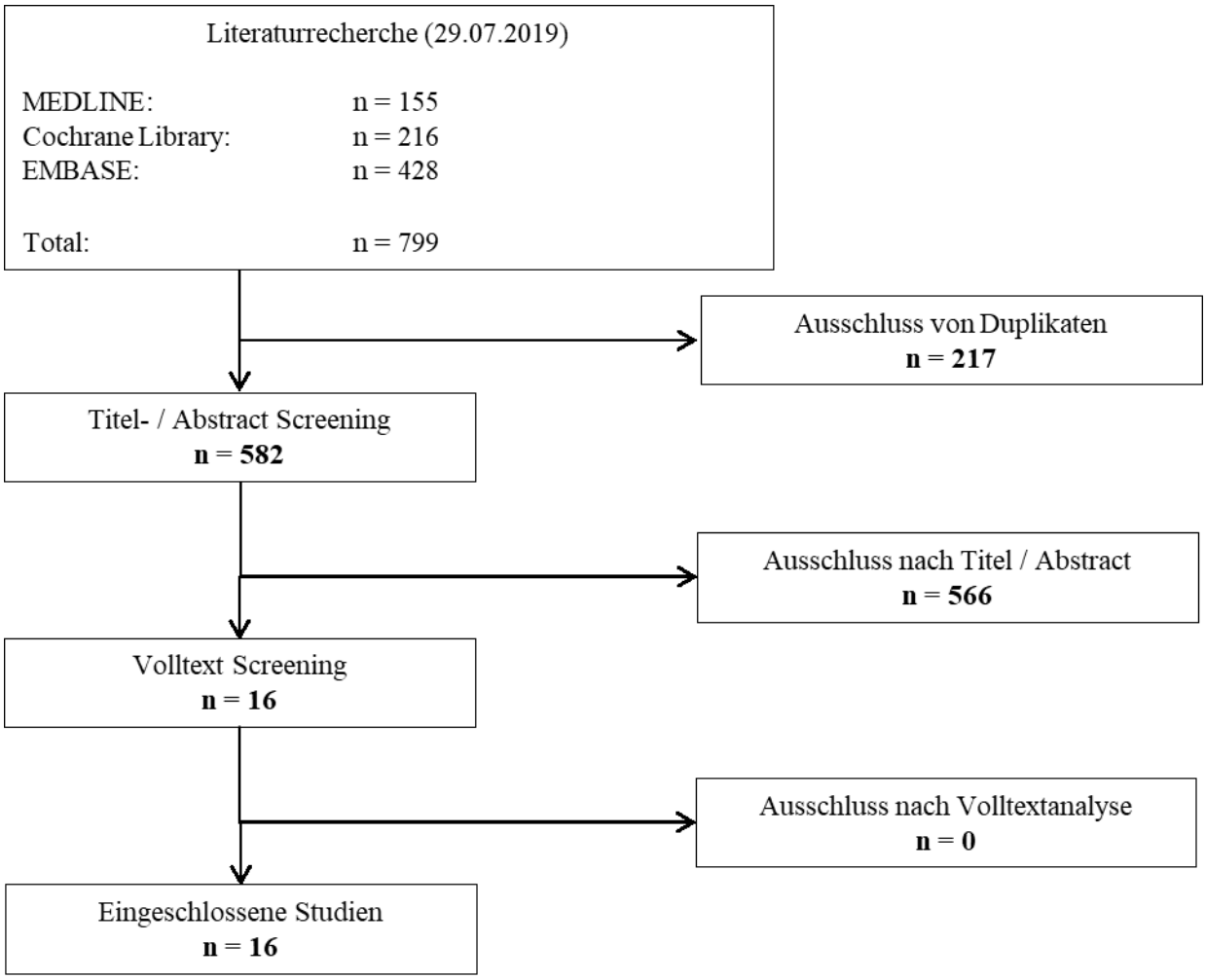


Abbildung 4-248: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Olaparib

Insgesamt wurden 799 Treffer in den Datenbanken erzielt. Nach dem Ausschluss von 217 Duplikaten wurden 582 Publikationen anhand von Titel und Abstract bewertet. Es konnten 16 Treffer für eine Volltextsichtung identifiziert und letztlich eingeschlossen werden.

Tabelle 4-82: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharma-zeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)**
PR-30-5011-C (NOVA)	• Clinicaltrials.gov NCT01847274 [30] • EU-CTR 2013-000685-11 [31] • ICTRP 2013-000685-11 [32] NCT01847274 [33] • PharmNet.Bund 2013-000685-11 [34]	ja	ja	laufend
Studie 19 (D0810C00019)	• Clinicaltrials.gov NCT00753545 [44] • EU-CTR 2008-003439-18 [45] • ICTRP ACTRN12609000159257 [46] 2008-003439-18 [47] • PharmNet.Bund 2008-003439-18 [48]	nein	ja	laufend

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharma-zeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)
SOLO2 (D0816C00002 ENGOT-Ov21)	• Clinicaltrials.gov NCT01874353 [49] • EU-CTR 2013-001211-75 [50] • ICTRP 2013-001211-75 [51] JPRN-JapicCTI-132359 [52]	nein	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Der Studienstatus bezieht sich auf den 29.07.2019.

Tabelle 4-83: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Olaparib

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
PR-30-5011-C (NOVA)	ja	Ja	nein	ja [35; 36]	ja [30-34]	ja [11; 37-39]
Studie 19 (D0810C00 019)	nein	nein	ja	nein	ja [44-48]	ja [53-60]
SOLO2 (D0816C00002 ENGOT-Ov21)	nein	nein	ja	nein	ja [49-52]	ja [61-64]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Für die Angaben zur Studie NOVA wird auf die Angaben in Abschnitt 4.3.1.2 verwiesen. Die Patientencharakteristika der Studien 19 und SOLO2 sind entsprechend in Tabelle 4-173 und Tabelle 4-174 dargestellt.

Die Studienpopulation der Niraparib-Studie NOVA deckt die vorgesehene Zielpopulation ab und erfüllt deren demografische und krankheitsspezifische Charakteristika (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.). Mit 85 % war die Mehrzahl der Patientinnen kaukasischer Herkunft. Die Patientinnen wurden in den USA, Kanada, Europa und Israel rekrutiert. Es befanden sich 13 Studienzentren in Deutschland. Es konnten keine Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Für die Olaparib-Studien SOLO2 und Studie 19 begründet die AstraZeneca GmbH (im weiteren Verlauf AstraZeneca) seine Einschätzung bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien auf den deutschen Versorgungskontext mit der Konformität deutscher und europäischer Leitlinien hinsichtlich der Therapie des Ovarialkarzinoms. Daraus schließt AstraZeneca auf eine äquivalente Versorgung der Patientinnen innerhalb der europäischen Zentren und geht zudem davon aus, dass auch in den meisten außereuropäischen Zentren der Behandlungsstandard der medizinischen Versorgung in Europa entspricht. Auf der Ebene der Studienpopulation vergleicht AstraZeneca die in den Olaparib-Studien eingeschlossenen Patientinnen mit QS-OVAR-Daten (Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms). Hierbei handelt es sich um Datenerhebungen deutscher Kliniken, die einen Einblick in den deutschen Versorgungkontext geben. Basierend auf diesem Vergleich kommt AstraZeneca zu dem Schluss, dass die Studienpopulationen in SOLO2 und Studie 19 in Bezug auf Altersstufe, Tumordifferenzierungsgrad, ECOG-PS und Platinsensitivität dem deutschen Klinikalltag entsprechen [19].

In der Zusammenfassung zeigt sich, dass die Ergebnisse sowohl der Niraparib-Studie NOVA als auch der Olaparib-Studien SOLO2 und Studie 19 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Da für die den indirekten Vergleich keine Patientendaten ausgeschlossenen wurden, findet sich keine Hinweise darauf, dass ein indirekter Vergleich der Ergebnisse dieser Studien die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflusst und somit die hier vorliegenden Analysen als übertragbar anzusehen sind.

Im Rahmen des indirekten Vergleiches wurden die folgenden Patientenpopulationen untersucht:

Tabelle 4-84: Für den indirekten Vergleich verwendete Patientenpopulationen

Indirekter Vergleich	Patientenpopulation Niraparib	Patientenpopulation Olaparib
1 – BRCAm vs. BRCAm	Patientinnen der post-hoc Studienpopulation BRCAm der Studie NOVA	Patientinnen der post-hoc Studienpopulation BRCAm der Studie 19
2 – BRCAwt vs. BRCAwt	Patientinnen der post-hoc Studienpopulation BRCAwt der Studie NOVA	Patientinnen der post-hoc Studienpopulation BRCAwt der Studie 19
3 – gBRCA vs. gBRCA	Patientinnen der prospektiven Studienkohorte gBRCAmut aus der Studie NOVA	Alle Patientinnen der Studie SOLO2 (gBRCA)
BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCA = Breast Cancer wildtype; gBRCA(mut) = germline Breast Cancer (mutation)		

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Mortalität	Morbidität							Unerwünschte Ereignisse				Lebens-qualität
	OS	PFS	PFS2	TFST	CFI	EQ-5D VAS*	FOSI*	TOI	UEs	SUEs	AESI	Therapieabbrüche aufgrund von UEs	FACT-O
NOVA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Studie 19	ja	ja	nein	ja	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
SOLO2	ja	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja

* Die Messinstrumente FOSI und EQ 5D VAS sind zwar vorranging der Kategorie Morbidität zugeordnet, jedoch lassen sich auf deren Basis auch Aussagen hinsichtlich der Lebensqualität der Patientinnen treffen.

AESI = Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); CFI = Chemotherapy-Free Interval (Chemotherapie-freies Intervall); EQ-5D VAS = European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala; FACT-O = Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian; FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS = Progression-Free Survival 1 (progressionsfreies Überleben); PFS2 = Progression-Free Survival 2 (Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); TFST = Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie); TOI = Trial Outcome Index; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

4.3.2.1.3.1 Gesamtüberleben – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Placebo
3	NOVA	●	●
	Studie 19	●	●
	SOLO2	●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

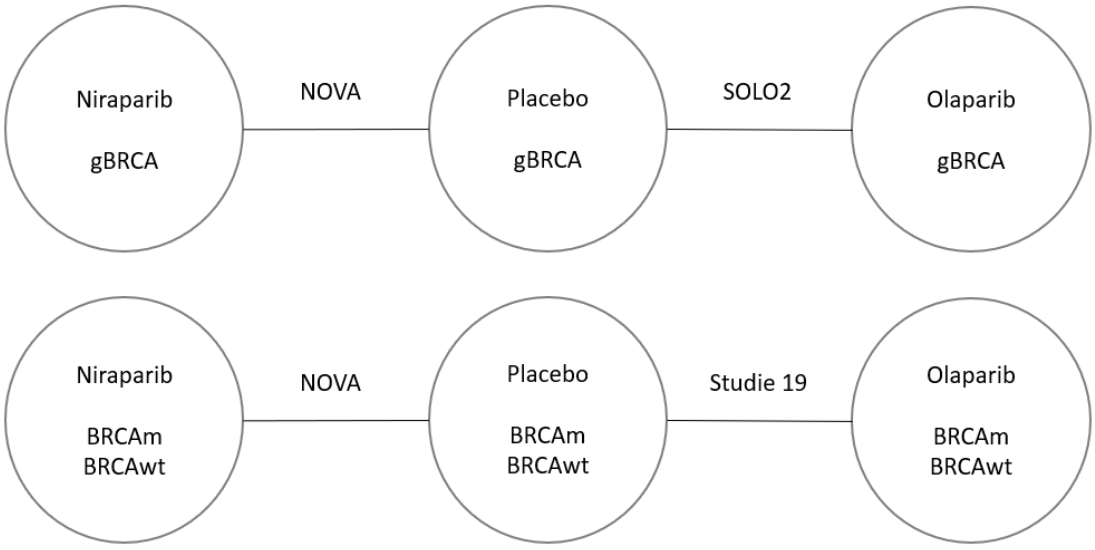


Abbildung 4-249: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Gesamtüberleben“

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

Tabelle 4-87: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
NOVA	Siehe Angaben in Tabelle 4-18
Studie 19 SOLO2	Siehe Angaben Tabelle 4-175

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

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

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NOVA	Siehe Angaben in Tabelle 4-19					
Studie 19 SOLO2	Siehe Angaben Tabelle 4-176					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl in der Studie NOVA mit Niraparib, als auch in den Studien 19 und SOLO2 mit Olaparib war das gesamte Studienpersonal sowie die Patientinnen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien durch adäquate statistische Methoden umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen (Angaben zur Studie NOVA befinden sich im Abschnitt 4.3.1.3.1) [19].

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

Für die Angaben zur Studie NOVA wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-20 für die gBRCAmut-Kohorte
- Tabelle 4-145 für die Populationen analog zu Studie 19

Für die Angaben zu Studie 19 und SOLO2 wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-177

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator

	Niraparib	**Olaparib**
BRCAwt	**N = 199**	**N = 57**
Anzahl Ereignisse n (%)	39 (19,6)	45 (78,9)
Analyse vs. Placebo		
HR	0,70	0,84
[95 %-KI]	[0,422; 1,164]	[0,57; 1,25]
p-Wert	0,1675	0,3975
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS (Monate)	NE	24,5
[95 %-KI]	[24,7; NE]	k. A.
Indirekter Vergleich		
HR	0,833	
[95 %-KI]	[0,438; 1,585]	
p-Wert	0,578	
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 173**	**N = 74**
Anzahl Ereignisse n (%)	21 (12,1)	49 (66,2)
Analyse vs. Placebo		
HR	1,00	**0,62**
[95 %-KI]	[0,427; 2,346]	**[0,42; 0,93]**
p-Wert	0,9982	**0,0214**
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS (Monate)	NE	34,9
[95 %-KI]	[28,3; NE]	k. A.
Indirekter Vergleich		
HR	1,613	
[95 %-KI]	[0,676; 3,851]	
p-Wert	0,282	
gBRCAmut	**N = 138**	**N = 196**
Anzahl Ereignisse n (%)	16 (11,6)	45 (23,0)
Analyse vs. Placebo		
HR	0,91	0,80
[95 %-KI]	[0,360; 2,282]	[0,50; 1,31]
p-Wert	0,8346	0,4267
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS (Monate)	NE	NE
[95 %-KI]	[24,5; NE]	k. A.
Indirekter Vergleich		

	Niraparib	Olaparib
HR	1,138	
[95 %-KI]	[0,424; 3,053]	
p-Wert	0,798	

Hinweis: Zur besseren Vergleichbarkeit der Hazard Ratios der Ergebnisse des indirekten Vergleiches wurde die Darstellung dahingehend angepasst, dass ein HR < 1 mit einem Vorteil zugunsten von Niraparib gleichzusetzen ist und ein HR > 1 mit einem Vorteil zugunsten von Olaparib. Für die Darstellung der Einzelergebnisse der Studien trifft dies jedoch nicht zu.

BRCAwt = Breast Cancer wildtype; gBRCA(mut) = germline Breast Cancer (mutation); HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); sBRCA = somatic Breast Cancer

Für Niraparib ist das mediane Gesamtüberleben bisher für keine der Patientenpopulationen erreicht, während dies bei Olaparib für die BRCAwt- und die BRCAm-Patientinnen bereits der Fall ist. Für den indirekten Vergleich zeigt sich für keine der Patientenpopulationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Weitere Aussagen hinsichtlich des Gesamtüberlebens und potenzieller Unterschiede zwischen Niraparib und Olaparib können aufgrund der noch unreifen Daten der Studien NOVA und SOLO2 zum

Ergebnisse im Vergleich zum Brückenkomparator Placebo liegen für Niraparib im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich aus der Studie NOVA vor, so dass hier keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich ist. Für Olaparib liegen im Vergleich zum Brückenkomparator Daten aus den beiden direkt vergleichenden Studien SOLO2 und Studie 19 vor. Diese Daten sind jedoch mit einer gewissen Heterogenität behaftet, da die Studien prospektiv anders geplant und die Studienpopulationen bezüglich des Mutationsstatus unterschiedlich zusammengesetzt waren. So wurde der Mutationsstatus bei der Studie 19 nicht bei der Studienplanung berücksichtigt, die dargestellten Analysen für die BRCAm- und die BRCAwt-Population sind post hoc entstanden. Dagegen schloss die Studie SOLO2 prospektiv nur Patientinnen mit gBRCA-Mutation ein. Daher wird der indirekte Vergleich auch geteilt nach den drei für Olaparib relevanten Populationen durchgeführt und dargestellt: BRCAm, BRCAwt und gBRCAmut. Außerdem liegen für Studie 19 bereits die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vor, während dies für SOLO2 noch nicht der Fall ist.

Da es für Niraparib und Olaparib keine direkt vergleichenden Studien gibt, entfällt hier entsprechend die Konsistenzprüfung im Hinblick auf Unterschiede zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Wie in Abschnitt 4.3.2.1.2 dargestellt, sind die Ergebnisse sowohl der Niraparib-Studie NOVA als auch der Olaparib-Studien SOLO2 und Studie 19 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Da für die den indirekten Vergleich des Endpunktes „Gesamtüberleben“ keine Patientendaten ausgeschlossen wurden, findet sich keine Hinweise darauf, dass ein indirekter Vergleich der Ergebnisse dieser Studien die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflusst und somit die hier vorliegende Analyse daher als übertragbar anzusehen ist.

4.3.2.1.3.2 Progressionsfreies Überleben – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-90: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Placebo
3	NOVA	●	●
	Studie 19	●	●
	SOLO2	●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

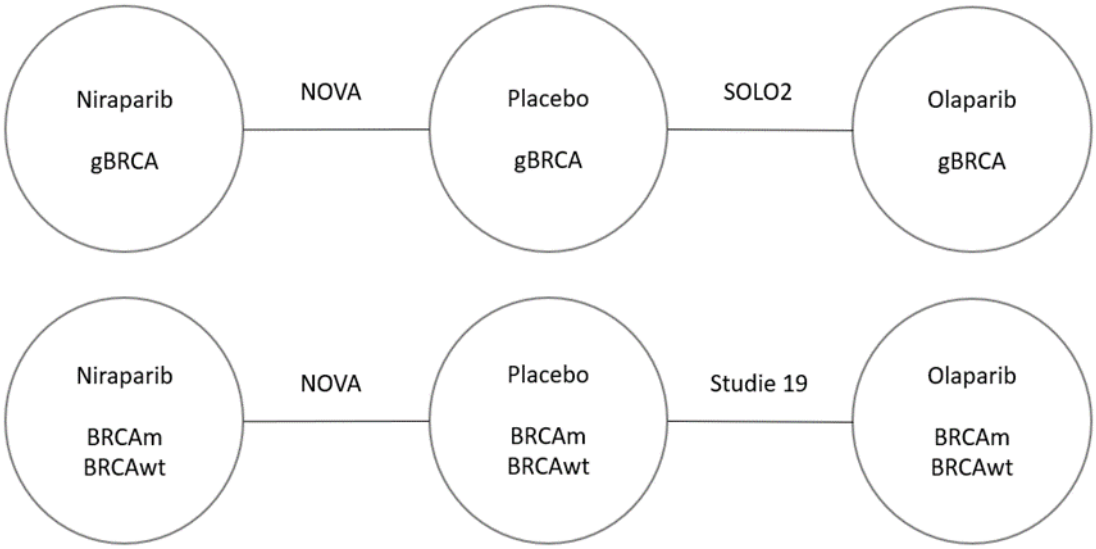


Abbildung 4-250: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
NOVA	Siehe Angaben in Tabelle 4-22
Studie 19 SOLO2	Siehe Angaben in Tabelle 4-178

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

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

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NOVA	Siehe Angaben in Tabelle 4-23					
Studie 19 SOLO2	Siehe Angaben in Tabelle 4-179					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl in der Studie NOVA mit Niraparib, als auch in den Studien 19 und SOLO2 mit Olaparib war das gesamte Studienpersonal sowie die Patientinnen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien durch adäquate statistische Methoden umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen (Angaben zur Studie NOVA befinden sich im Abschnitt 4.3.1.3.2) [19].

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

Für die Angaben zur Studie NOVA wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-24 für die gBRCAmut-Kohorte
- Tabelle 4-146 für die Populationen analog zu Studie 19

Für die Angaben zu Studie 19 und SOLO2 wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-180

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator

	Niraparib	**Olaparib**
BRCAwt	**N = 199**	**N = 57**
Anzahl Ereignisse n (%)	110 (55,3)	32 (56,1)
Analyse vs. Placebo		
HR	**0,47**	**0,54**
[95 %-KI]	**[0,347; 0,644]**	**[0,34; 0,85]**
p-Wert	**< 0,0001**	**0,0075**
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate)	7,4	7,4
[95 %-KI]	[5,9; 11,0]	k. A.
Indirekter Vergleich		
HR	0,870	
[95 %-KI]	[0,507; 1,494]	
p-Wert	0,614	
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 173**	**N = 74**
Anzahl Ereignisse n (%)	74 (42,8)	26 (35,1)
Analyse vs. Placebo		
HR	**0,26**	**0,18**
[95 %-KI]	**[0,177; 0,393]**	**[0,10; 0,31]**
p-Wert	**< 0,0001**	**< 0,0001**
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate)	20,9	11,2
[95 %-KI]	[13,1; NE]	k. A.
Indirekter Vergleich		

	Niraparib	**Olaparib**
HR	1,444	
[95 %-KI]	[0,793; 2,630]	
p-Wert	0,229	
gBRCAmut	**N = 138**	**N = 196**
Anzahl Ereignisse n (%)	59 (42,8)	107 (54,6)
Analyse vs. Placebo		
HR	**0,27**	**0,30**
[95 %-KI]	**[0,173; 0,410]**	**[0,22; 0,41]**
p-Wert	**< 0,0001**	**< 0,0001**
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate)	21,0	19,1
[95 %-KI]	[12,9; NE]	k. A.
Indirekter Vergleich		
HR	0,900	
[95 %-KI]	[0,539; 1,504]	
p-Wert	0,687	

Hinweis: Zur besseren Vergleichbarkeit der Hazard Ratios der Ergebnisse des indirekten Vergleiches wurde die Darstellung dahingehend angepasst, dass ein HR < 1 mit einem Vorteil zugunsten von Niraparib gleichzusetzen ist und ein HR > 1 mit einem Vorteil zugunsten von Olaparib. Für die Darstellung der Einzelergebnisse der Studien trifft dies jedoch nicht zu.

BRCAwt = Breast Cancer wildtype; gBRCA(mut) = germline Breast Cancer (mutation); HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); sBRCA = somatic Breast Cancer

Das mediane progressionsfreie Überleben wurde sowohl für Niraparib als auch für Olaparib bereits in allen Patientenpopulationen erreicht, jedoch liegt für die Studien NOVA und SOLO2 der finale Datenschnitt noch nicht vor. Für den indirekten Vergleich zeigt sich für keine der Patientenpopulationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hervorzuheben ist jedoch die sehr deutliche und relevante numerische Verlängerung des PFS für die Patientinnen der BRCAm-Population unter Niraparib. Im Vergleich zu Olaparib verlängert sich das PFS hier um 9,7 Monate, d. h. um mehr als 85 %. Betrachtet man jeweils den direkten Vergleich gegenüber dem Brückenkomparator Placebo, so zeigt sich hier unter Niraparib ein Unterschied von ca. 15 Monaten (20,9 Monate vs. 5,7 Monate), während der Unterschied bei Olaparib nur ca. 7 Monate beträgt (11,2 Monate vs. 4,3 Monate). Für Niraparib ist das obere Konfidenzintervall des Medians auch noch nicht erreicht, bei Placebo ist das bereits der Fall; dies deutet darauf hin, dass es aufgrund der Unreife der Daten hier für Niraparib gegebenenfalls noch eine weitere Vergrößerung dieses Unterschiedes kommen könnte.

Ergebnisse im Vergleich zum Brückenkomparator Placebo liegen für Niraparib im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich aus der Studie NOVA vor, so dass hier keine

Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich ist. Für Olaparib liegen im Vergleich zum Brückenkomparator Daten aus den beiden direkt vergleichenden Studien SOLO2 und Studie 19 vor. Diese Daten sind jedoch mit einer gewissen Heterogenität behaftet, da die Studien prospektiv anders geplant und die Studienpopulationen bezüglich des Mutationsstatus unterschiedlich zusammengesetzt waren. So wurde der Mutationsstatus bei der Studie 19 nicht bei der Studienplanung berücksichtigt, die dargestellten Analysen für die BRCAm- und die BRCAwt-Population sind post hoc entstanden. Dagegen schloss die Studie SOLO2 prospektiv nur Patientinnen mit gBRCA-Mutation ein. Daher wird der indirekte Vergleich auch geteilt nach den drei für Olaparib relevanten Populationen durchgeführt und dargestellt: BRCAm, BRCAwt und gBRCAmut. Außerdem liegen für Studie 19 bereits die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vor, während dies für SOLO2 noch nicht der Fall ist.

Da es für Niraparib und Olaparib keine direkt vergleichenden Studien gibt, entfällt hier entsprechend die Konsistenzprüfung im Hinblick auf Unterschiede zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Wie in Abschnitt 4.3.2.1.2 dargestellt, sind die Ergebnisse sowohl der Niraparib-Studie NOVA als auch der Olaparib-Studien SOLO2 und Studie 19 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Da für die den indirekten Vergleich des Endpunktes „Progressionsfreies Überleben“ keine Patientendaten ausgeschlossen wurden, findet sich keine Hinweise darauf, dass ein indirekter Vergleich der Ergebnisse dieser Studien die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflusst und somit die hier vorliegende Analyse daher als übertragbar anzusehen ist.

4.3.2.1.3.3 Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Placebo
3	NOVA	●	●
	Studie 19	-	-
	SOLO2	●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

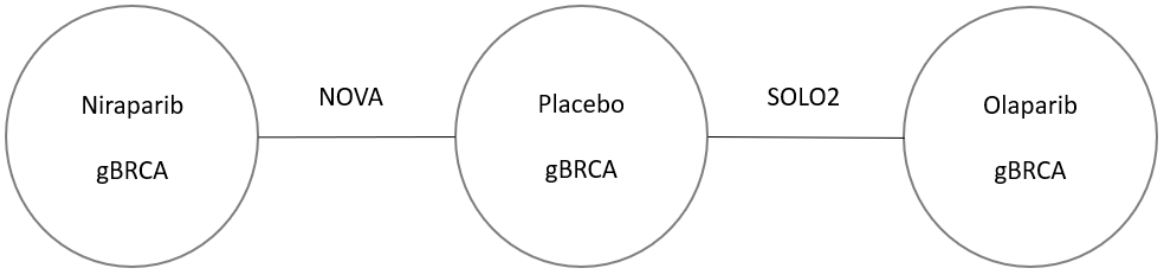


Abbildung 4-251: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“

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

Tabelle 4-95: Operationalisierung von „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“

Studie	Operationalisierung
NOVA	Siehe Angaben in Tabelle 4-26
SOLO2	Siehe Angaben in Tabelle 4-181

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

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

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NOVA	Siehe Angaben in Tabelle 4-27					
SOLO2	Siehe Angaben in Tabelle 4-182					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl in der Studie NOVA mit Niraparib, als auch in der Studie SOLO2 mit Olaparib war das gesamte Studienpersonal sowie die Patientinnen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien durch adäquate statistische Methoden umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen (Angaben zur Studie NOVA befinden sich im Abschnitt 4.3.1.3.3) [19].

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

Für die Angaben zur Studie NOVA wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-28 für die gBRCAmut-Kohorte

Für die Angaben zur Studie SOLO2 wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-183

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator

	Niraparib	**Olaparib**
gBRCAmut	**N = 138**	**N = 196**
Anzahl Ereignisse n (%)	39 (28,3)	70 (35,7)
Analyse vs. Placebo		
HR	**0,48**	**0,50**
[95 %-KI]	**[0,280; 0,821]**	**[0,34; 0,72]**
p-Wert	**0,0062**	**0,0002**
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS2 (Monate)	25,8	NE
[95 %-KI]	[20,3; NE]	k. A.
Indirekter Vergleich		
HR	0,960	
[95 %-KI]	[0,502; 1,836]	
p-Wert	0,902	

Hinweis: Zur besseren Vergleichbarkeit der Hazard Ratios der Ergebnisse des indirekten Vergleiches wurde die Darstellung dahingehend angepasst, dass ein HR < 1 mit einem Vorteil zugunsten von Niraparib gleichzusetzen ist und ein HR > 1 mit einem Vorteil zugunsten von Olaparib. Für die Darstellung der Einzelergebnisse der Studien trifft dies jedoch nicht zu.

gBRCAmut = germline Breast Cancer; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); PFS2 = Progression-Free Survival 2 (Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression)

Für die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression ist der Median unter Olaparib noch nicht erreicht und im indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergebnisse im Vergleich zum Brückenkomparator Placebo liegen für Niraparib im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich aus der Studie NOVA vor, so dass hier keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich ist. Für Olaparib liegen für diesen Endpunkt auch nur Daten aus der Studie SOLO2 vor; dementsprechend ist hier ebenfalls keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich.

Da es für Niraparib und Olaparib keine direkt vergleichenden Studien gibt, entfällt hier entsprechend die Konsistenzprüfung im Hinblick auf Unterschiede zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Wie in Abschnitt 4.3.2.1.2 dargestellt, sind die Ergebnisse sowohl der Niraparib-Studie NOVA als auch der Olaparib-Studie SOLO2 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Da für die den indirekten Vergleich des Endpunktes „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ keine Patientendaten ausgeschlossen wurden, findet sich keine Hinweise darauf, dass ein indirekter Vergleich der Ergebnisse dieser Studien die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflusst und somit die hier vorliegende Analyse daher als übertragbar anzusehen ist.

4.3.2.1.3.4 Zeit bis zur ersten Folgetherapie – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-98: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Placebo
3	NOVA	●	●
	Studie 19	●	●
	SOLO2	●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

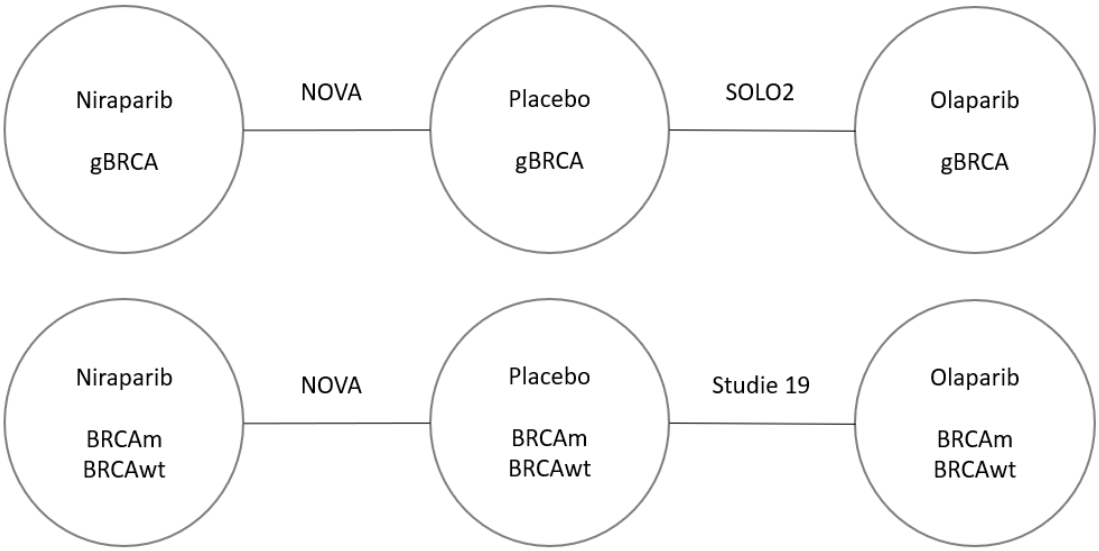


Abbildung 4-252: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“

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

Tabelle 4-99: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“

Studie	Operationalisierung
NOVA	Siehe Angaben in Tabelle 4-31
Studie 19 SOLO2	Siehe Angaben in Tabelle 4-184

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

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

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NOVA	Siehe Angaben in Tabelle 4-32					
Studie 19 SOLO2	Siehe Angaben in Tabelle 4-185					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl in der Studie NOVA mit Niraparib, als auch in den Studien 19 und SOLO2 mit Olaparib war das gesamte Studienpersonal sowie die Patientinnen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien durch adäquate statistische Methoden umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen (Angaben zur Studie NOVA befinden sich im Abschnitt 4.3.1.3.4) [19].

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

Für die Angaben zur Studie NOVA wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-33 für die gBRCAmut-Kohorte
- Tabelle 4-149 für die Populationen analog zu Studie 19

Für die Angaben zu Studie 19 und SOLO2 wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-186

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator

	Niraparib	**Olaparib**
BRCAwt	**N = 199**	**N = 57**
Anzahl Ereignisse n (%)	124 (62,3)	47 (82,5)
Analyse vs. Placebo		
HR	**0,60**	**0,45**
[95 %-KI]	**[0,446; 0,804]**	**[0,30; 0,66]**
p-Wert	**0,0006**	**< 0,0001**
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen TFST (Monate)	10,8	12,9
[95 %-KI]	[9,2; 12,0]	k. A.
Indirekter Vergleich		
HR	1,333	
[95 %-KI]	[0,827; 2,149]	
p-Wert	0,237	
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 173**	**N = 74**
Anzahl Ereignisse n (%)	72 (41,6)	55 (74,3)
Analyse vs. Placebo		
HR	**0,30**	**0,33**
[95 %-KI]	**[0,208; 0,448]**	**[0,22; 0,49]**
p-Wert	**< 0,0001**	**< 0,0001**
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen TFST (Monate)	21,6	15,6
[95 %-KI]	[17,5; NE]	k. A.
Indirekter Vergleich		

	Niraparib	**Olaparib**
HR	0,909	
[95 %-KI]	[0,534; 1,547]	
p-Wert	0,725	
gBRCAmut	**N = 138**	**N = 196**
Anzahl Ereignisse n (%)	58 (42,0)	92 (46,9)
Analyse vs. Placebo		
HR	**0,31**	**0,28**
[95 %-KI]	**[0,205; 0,481]**	**[0,21; 0,38]**
p-Wert	**< 0,0001**	**< 0,0001**
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen TFST (Monate)	21,0	27,9
[95 %-KI]	[17,5; NE]	k. A.
Indirekter Vergleich		
HR	1,107	
[95 %-KI]	[0,655; 1,871]	
p-Wert	0,704	

Hinweis: Zur besseren Vergleichbarkeit der Hazard Ratios der Ergebnisse des indirekten Vergleiches wurde die Darstellung dahingehend angepasst, dass ein HR < 1 mit einem Vorteil zugunsten von Niraparib gleichzusetzen ist und ein HR > 1 mit einem Vorteil zugunsten von Olaparib. Für die Darstellung der Einzelergebnisse der Studien trifft dies jedoch nicht zu.

BRCAwt = Breast Cancer wildtype; gBRCA(mut) = germline Breast Cancer (mutation); HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); sBRCA = somatic Breast Cancer; TFST = Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie)

Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde sowohl für Niraparib als auch für Olaparib bereits in allen Patientenpopulationen erreicht, jedoch liegt für die Studien NOVA und SOLO2 der finale Datenschnitt noch nicht vor. Für den indirekten Vergleich zeigt sich für keine der Patientenpopulationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Einer Verlängerung der TFST unter Niraparib für die BRCAm-Patientinnen um ca. 38 % steht eine Verlängerung der TFST unter Olaparib für die gBRCAmut-Patientinnen um ca. 33 % gegenüber. Betrachtet man jedoch die Ereignisrate der gBRCAmut-Patientinnen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nur marginal und die Effekte sind im Vergleich zu Placebo nahezu identisch.

Ergebnisse im Vergleich zum Brückenkomparator Placebo liegen für Niraparib im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich aus der Studie NOVA vor, so dass hier keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich ist. Für Olaparib liegen im Vergleich zum Brückenkomparator Daten aus den beiden direkt vergleichenden Studien SOLO2 und Studie 19 vor. Diese Daten sind jedoch mit einer gewissen Heterogenität behaftet, da die Studien prospektiv anders geplant und die Studienpopulationen bezüglich des Mutationsstatus unterschiedlich zusammengesetzt waren. So wurde der Mutationsstatus bei der

Studie 19 nicht bei der Studienplanung berücksichtigt, die dargestellten Analysen für die BRCAm- und die BRCAwt-Population sind post hoc entstanden. Dagegen schloss die Studie SOLO2 prospektiv nur Patientinnen mit gBRCA-Mutation ein. Daher wird der indirekte Vergleich auch geteilt nach den drei für Olaparib relevanten Populationen durchgeführt und dargestellt: BRCAm, BRCAwt und gBRCAmut. Außerdem liegen für Studie 19 bereits die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vor, während dies für SOLO2 noch nicht der Fall ist.

Da es für Niraparib und Olaparib keine direkt vergleichenden Studien gibt, entfällt hier entsprechend die Konsistenzprüfung im Hinblick auf Unterschiede zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Wie in Abschnitt 4.3.2.1.2 dargestellt, sind die Ergebnisse sowohl der Niraparib-Studie NOVA als auch der Olaparib-Studien SOLO2 und Studie 19 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Da für die den indirekten Vergleich des Endpunktes „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ keine Patientendaten ausgeschlossen wurden, findet sich keine Hinweise darauf, dass ein indirekter Vergleich der Ergebnisse dieser Studien die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflusst und somit die hier vorliegende Analyse daher als übertragbar anzusehen ist.

4.3.2.1.3.5 Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-102: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Placebo
3	NOVA	●	●
	Studie 19	-	-
	SOLO2	●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

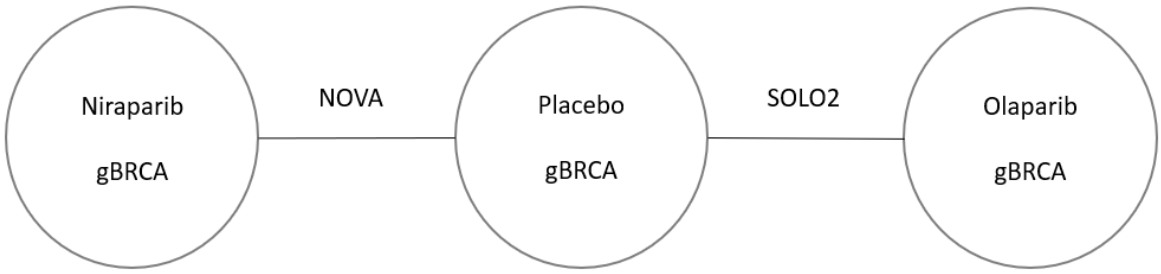


Abbildung 4-253: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“

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

Tabelle 4-103: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“

Studie	Operationalisierung
NOVA	Siehe Angaben in Tabelle 4-37
SOLO2	Siehe Angaben in Tabelle 4-187

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

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

Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NOVA	Siehe Angaben in Tabelle 4-38					
SOLO2	Siehe Angaben in Tabelle 4-188					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl in der Studie NOVA mit Niraparib, als auch in der Studie SOLO2 mit Olaparib war das gesamte Studienpersonal sowie die Patientinnen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien durch adäquate statistische Methoden umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen (Angaben zur Studie NOVA befinden sich im Abschnitt 4.3.1.3.6) [19].

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

Für die Angaben zur Studie NOVA wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-41 und Tabelle 4-42 für die gBRCAmut-Kohorte

Für die Angaben zur Studie SOLO2 wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-189, Tabelle 4-190 sowie Tabelle 4-191

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator

	Niraparib	**Olaparib**
gBRCAmut	**N = 138**	**N = 154**
Anzahl Ereignisse n (%)	58 (42,0)	68 (44,2)
Analyse vs. Placebo		
HR	0,76	1,14
[95 %-KI]	[0,487; 1,183]	[0,75; 1,78]
p-Wert	0,3655	0,6090
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verbesserung (Monate)	NE	NE
[95 %-KI]	[5,6; NE]	k. A.
Indirekter Vergleich		
HR	1,500	
[95 %-KI]	[0,815; 2,762]	
p-Wert	0,193	

Hinweis: Zur besseren Vergleichbarkeit der Hazard Ratios der Ergebnisse des indirekten Vergleiches wurde die Darstellung dahingehend angepasst, dass ein HR < 1 mit einem Vorteil zugunsten von Niraparib gleichzusetzen ist und ein HR > 1 mit einem Vorteil zugunsten von Olaparib. Für die Darstellung der Einzelergebnisse der Studien trifft dies jedoch nicht zu.

EQ-5D VAS = European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala; gBRCAmut = germline Breast Cancer; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); PFS2 = Progression-Free Survival 2 (Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression)

Die mediane Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS wurde bisher in keiner der Behandlungsgruppen erreicht. Für die Studien NOVA und SOLO2 liegt der finale Datenschnitt noch nicht vor. Für den indirekten Vergleich zeigt sich für keine der Patientenpopulationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergebnisse im Vergleich zum Brückenkomparator Placebo liegen für Niraparib im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich aus der Studie NOVA vor, so dass hier keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich ist. Für Olaparib liegen für

diesen Endpunkt auch nur Daten aus der Studie SOLO2 vor; dementsprechend ist hier ebenfalls keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich.

Da es für Niraparib und Olaparib keine direkt vergleichenden Studien gibt, entfällt hier entsprechend die Konsistenzprüfung im Hinblick auf Unterschiede zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator

	Niraparib	**Olaparib**
gBRCAmut	**N = 138**	**N = 187**
Anzahl Ereignisse n (%)	66 (47,8)	113 (60,4)
Analyse vs. Placebo		
HR	0,89	0,77
[95 %-KI]	[0,583; 1,355]	[0,56; 1,06]
p-Wert	0,6301	0,0929
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verschlechterung (Monate)	11,4	12,5
[95 %-KI]	[5,6; NE]	k. A.
Indirekter Vergleich		
HR	1,156	
[95 %-KI]	[0,683; 1,956]	
p-Wert	0,590	

Hinweis: Zur besseren Vergleichbarkeit der Hazard Ratios der Ergebnisse des indirekten Vergleiches wurde die Darstellung dahingehend angepasst, dass ein HR < 1 mit einem Vorteil zugunsten von Niraparib gleichzusetzen ist und ein HR > 1 mit einem Vorteil zugunsten von Olaparib. Für die Darstellung der Einzelergebnisse der Studien trifft dies jedoch nicht zu.

EQ-5D VAS = European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala; gBRCAmut = germline Breast Cancer; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); PFS2 = Progression-Free Survival 2 (Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression)

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS wurde in beiden Behandlungsgruppen erreicht. Für die Studien NOVA und SOLO2 liegt der finale Datenschnitt noch nicht vor. Für den indirekten Vergleich zeigt sich für keine der Patientenpopulationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergebnisse im Vergleich zum Brückenkomparator Placebo liegen für Niraparib im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich aus der Studie NOVA vor, so dass hier keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich ist. Für Olaparib liegen für diesen Endpunkt auch nur Daten aus der Studie SOLO2 vor; dementsprechend ist hier ebenfalls keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich.

Da es für Niraparib und Olaparib keine direkt vergleichenden Studien gibt, entfällt hier entsprechend die Konsistenzprüfung im Hinblick auf Unterschiede zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Wie in Abschnitt 4.3.2.1.2 dargestellt, sind die Ergebnisse sowohl der Niraparib-Studie NOVA als auch der Olaparib-Studie SOLO2 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Da für die den indirekten Vergleich des Endpunktes „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ keine Patientendaten ausgeschlossen wurden, findet sich keine Hinweise darauf, dass ein indirekter Vergleich der Ergebnisse dieser Studien die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflusst und somit die hier vorliegende Analyse daher als übertragbar anzusehen ist.

4.3.2.1.3.6 Gesundheitszustand mittels FOSI – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-107: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Placebo
3	NOVA	●	●
	Studie 19	●	●
	SOLO2	-	-

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

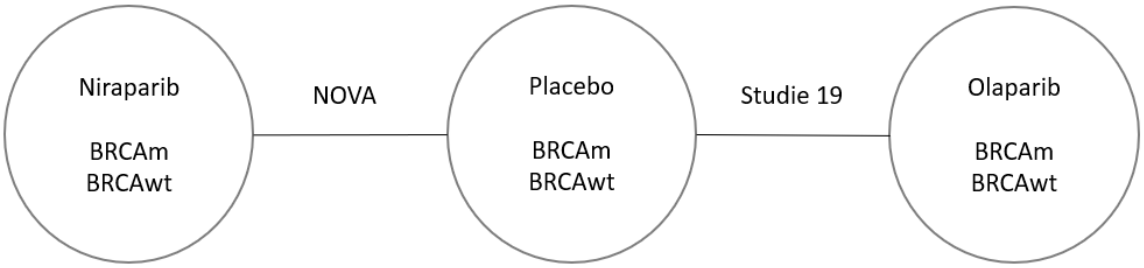


Abbildung 4-254: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels FOSI“

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

Tabelle 4-108: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels FOSI“

Studie	Operationalisierung
NOVA	Siehe Angaben in Tabelle 4-43
Studie 19	Siehe Angaben in Tabelle 4-192

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

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

Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand mittels FOSI“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NOVA	Siehe Angaben in Tabelle 4-44					
Studie 19	Siehe Angaben in Tabelle 4-193					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl in der Studie NOVA mit Niraparib, als auch in der Studie 19 mit Olaparib war das gesamte Studienpersonal sowie die Patientinnen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien durch adäquate statistische Methoden umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels FOSI“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen (Angaben zur Studie NOVA befinden sich im Abschnitt 4.3.1.3.7) [19].

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

Für die Angaben zur Studie NOVA wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-163 und Tabelle 4-164 für die Populationen analog zu Studie 19

Für die Angaben zu Studie 19 wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-194, Tabelle 4-195 sowie Tabelle 4-196

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator

	Niraparib	**Olaparib**
BRCAwt	**N = 199**	**N = 40**
Anzahl Ereignisse n (%)	61 (30,7)	6 (15,0)
Analyse vs. Placebo		
HR	1,03	0,71
[95 %-KI]	[0,664; 1,598]	[0,23; 2,05]
p-Wert	0,9895	0,6126
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verbesserung (Monate)	NE	NE
[95 %-KI]	[10,9; NE]	k. A.
Indirekter Vergleich		
HR	0,689	
[95 %-KI]	[0,221; 2,148]	
p-Wert	0,521	
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 173**	**N = 58**
Anzahl Ereignisse n (%)	72 (41,6)	14 (24,1)
Analyse vs. Placebo		
HR	1,23	0,93
[95 %-KI]	[0,758; 1,994]	[0,40; 2,27]
p-Wert	0,3942	0,9994
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verbesserung (Monate)	18,5	NE
[95 %-KI]	[9,4; NE]	k. A.
Indirekter Vergleich		

	Niraparib	Olaparib
HR	0,756	
[95 %-KI]	[0,298; 1,915]	
p-Wert	0,555	

Hinweis: Zur besseren Vergleichbarkeit der Hazard Ratios der Ergebnisse des indirekten Vergleiches wurde die Darstellung dahingehend angepasst, dass ein HR < 1 mit einem Vorteil zugunsten von Niraparib gleichzusetzen ist und ein HR > 1 mit einem Vorteil zugunsten von Olaparib. Für die Darstellung der Einzelergebnisse der Studien trifft dies jedoch nicht zu.

BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; gBRCA = germline Breast Cancer; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); sBRCA = somatic Breast Cancer

Die mediane Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels FOSI wurde bisher nur für BRCAm-Patientinnen unter Niraparib erreicht. Für die Studie NOVA liegt der finale Datenschnitt noch nicht vor. Für den indirekten Vergleich zeigt sich für keine der Patientenpopulationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergebnisse im Vergleich zum Brückenkomparator Placebo liegen für Niraparib im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich aus der Studie NOVA vor, so dass hier keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich ist. Für Olaparib liegen für diesen Endpunkt auch nur Daten aus der Studie 19 vor; dementsprechend ist hier ebenfalls keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich.

Da es für Niraparib und Olaparib keine direkt vergleichenden Studien gibt, entfällt hier entsprechend die Konsistenzprüfung im Hinblick auf Unterschiede zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Tabelle 4-111: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator

	Niraparib	**Olaparib**
BRCAwt	**N = 199**	**N = 49**
Anzahl Ereignisse n (%)	115 (57,8)	30 (61,2)
Analyse vs. Placebo		
HR	1,24	1,47
[95 %-KI]	[0,893; 1,717]	[0,88; 2,47]
p-Wert	0,1064	0,1111
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verschlechterung (Monate)	5,5	2,8
[95 %-KI]	[3,8; 6,0]	k. A.
Indirekter Vergleich		
HR	1,181	
[95 %-KI]	[0,647; 2,156]	
p-Wert	0,588	
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 173**	**N = 66**
Anzahl Ereignisse n (%)	89 (51,4)	45 (68,2)
Analyse vs. Placebo		
HR	0,81	1,15
[95 %-KI]	[0,561; 1,168]	[0,74; 1,81]
p-Wert	0,2189	0,4621
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verschlechterung (Monate)	8,3	2,8
[95 %-KI]	[5,4; 13,0]	k. A.
Indirekter Vergleich		
HR	0,844	
[95 %-KI]	[0,475; 1,499]	
p-Wert	0,562	

Hinweis: Zur besseren Vergleichbarkeit der Hazard Ratios der Ergebnisse des indirekten Vergleiches wurde die Darstellung dahingehend angepasst, dass ein HR < 1 mit einem Vorteil zugunsten von Niraparib gleichzusetzen ist und ein HR > 1 mit einem Vorteil zugunsten von Olaparib. Für die Darstellung der Einzelergebnisse der Studien trifft dies jedoch nicht zu.

BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; gBRCA = germline Breast Cancer; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); sBRCA = somatic Breast Cancer

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI wurde für alle Patientenpopulationen erreicht. Für die Studie NOVA liegt der finale Datenschnitt noch nicht vor. Für den indirekten Vergleich zeigt sich für keine der Patientenpopulationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Unter Niraparib wird jedoch die Zeit bis zur Verschlechterung des FOSI relevant und deutlich sowohl für BRCAwt- als auch für BRCAm-Patientinnen verlängert. Während die Verschlechterung bei BRCAwt-Patientinnen unter Niraparib um 2,7 Monate (entspricht ca. 100 %) hinausgezögert wird, ist dies bei BRCAm-Patientinnen mit 5,5 Monaten (entspricht ca. 200 %) noch deutlicher ausgeprägt.

Ergebnisse im Vergleich zum Brückenkomparator Placebo liegen für Niraparib im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich aus der Studie NOVA vor, so dass hier keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich ist. Für Olaparib liegen für diesen Endpunkt auch nur Daten aus der Studie 19 vor; dementsprechend ist hier ebenfalls keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich.

Da es für Niraparib und Olaparib keine direkt vergleichenden Studien gibt, entfällt hier entsprechend die Konsistenzprüfung im Hinblick auf Unterschiede zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Wie in Abschnitt 4.3.2.1.2 dargestellt, sind die Ergebnisse sowohl der Niraparib-Studie NOVA als auch der Olaparib-Studie 19 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Da für die den indirekten Vergleich des Endpunktes „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ keine Patientendaten ausgeschlossen wurden, findet sich keine Hinweise darauf, dass ein indirekter Vergleich der Ergebnisse dieser Studien die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflusst und somit die hier vorliegende Analyse daher als übertragbar anzusehen ist.

4.3.2.1.3.7 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-112: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Placebo
3	NOVA	●	●
	Studie 19	●	●
	SOLO2	●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

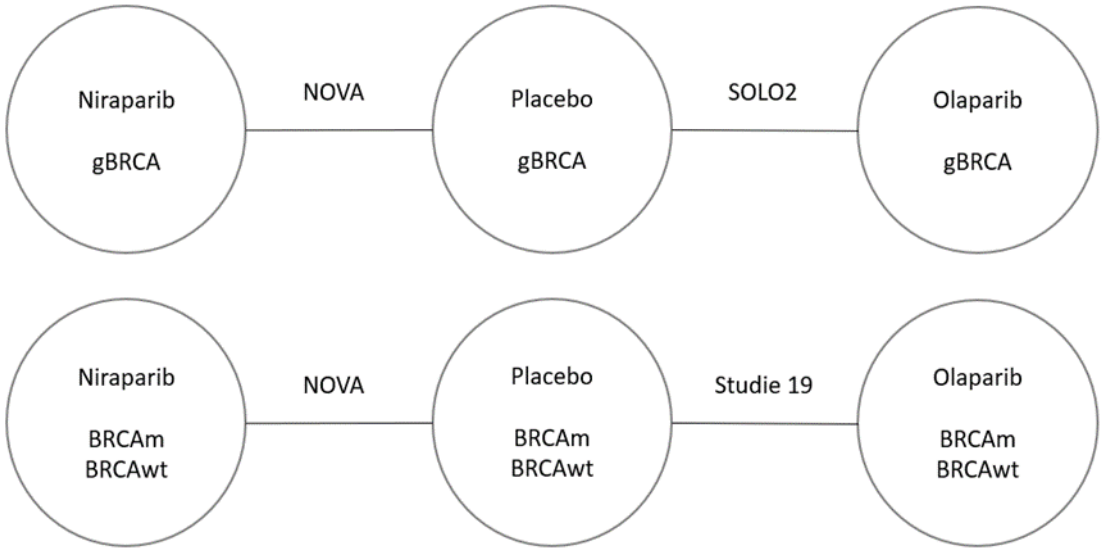


Abbildung 4-255: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

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

Tabelle 4-113: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
NOVA	Siehe Angaben in Tabelle 4-57
Studie 19 SOLO2	Siehe Angaben in Tabelle 4-197

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

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

Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NOVA	Siehe Angaben in Tabelle 4-58					
Studie 19 SOLO2	Siehe Angaben in Tabelle 4-198					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl in der Studie NOVA mit Niraparib, als auch in den Studien 19 und SOLO2 mit Olaparib war das gesamte Studienpersonal sowie die Patientinnen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien durch adäquate statistische Methoden umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen (Angaben zur Studie NOVA befinden sich im Abschnitt 4.3.1.3.8) [19].

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

Für die Angaben zur Studie NOVA wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-59, Tabelle 4-60 und Tabelle 4-61 für die gBRCAmut-Kohorte
- Tabelle 4-165, Tabelle 4-166 und Tabelle 4-167 für die Populationen analog zu Studie 19

Für die Angaben zu Studie 19 und SOLO2 wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-199, Tabelle 4-200 sowie Tabelle 4-201

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-115: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator

NOVA	Niraparib n (%)	Olaparib n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
BRCAwt	N = 196	N = 57						
UEs	196 (100,0)	56 (98,2)	2,0 [1,5; 2,5] < 0,0001	1,62 [1,09; 2,39] 0,0075	1,2 [0,8; 1,9] 0,395	1,0 [1,0; 1,1] 0,0455	1,03 [0,97; 1,10] 0,3368	1,0 [0,9; 1,1] 0,854
UEs CTCAE-Grad ≥ 3[3]	136 (69,4)	26 (45,6)	4,6 [3,0; 7,1] < 0,0001	1,38 [0,73; 2,64] 0,4477	**3,3 [1,7; 6,6] 0,001**	2,8 [2,0; 4,0] < 0,0001	1,64 [1,00; 2,68] 0,0503	1,7 [0,9; 3,2] 0,077
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 171**	**N = 74**						
UEs	171 (100,0)	72 (97,3)	2,1 [1,5; 2,9] < 0,0001	1,92 [1,34; 2,77] 0,0012	1,1 [0,7; 1,7] 0,705	1,1 [1,0; 1,1] 0,0455	1,04 [0,96; 1,12] 0,3083	1,0 [0,9; 1,1] 0,764
UEs CTCAE-Grad ≥ 3[3]	136 (79,5)	31 (41,9)	6,8 [4,0; 11,5] < 0,0001	2,38 [1,22; 4,98] 0,0174	**2,9 [1,4; 5,7] 0,003**	3,8 [2,5; 6,0] < 0,0001	2,36 [1,30; 4,30] 0,0050	1,6 [0,8; 3,4] 0,204
gBRCAmut	**N = 136**	**N = 195**						
UEs	136 (100,0)	192 (98,5)	2,1 [1,5; 3,0] < 0,0001	1,58 [1,23; 2,04] 0,0010	1,3 [0,9; 2,0] 0,130	1,1 [1,0; 1,1] 0,0455	1,04 [0,99; 1,09] 0,1438	1,0 [0,9; 1,1] 0,500
UEs CTCAE-Grad ≥ 3[3]	108 (79,4)	72 (36,9)	6,7 [3,8; 11,7] < 0,0001	1,92 [1,17; 3,33] 0,0123	**3,5 [2,0; 6,2] < 0,001**	3,7 [2,3; 5,9] < 0,0001	2,03 [1,29; 3,21] 0,0023	1,8 [0,9; 3,5] 0,075

NOVA	Niraparib n (%)	Olaparib n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib

[1] Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[2] Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[3] In der Studie NOVA traten keine UEs vom CTCAE-Grad 5 auf.

BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; gBRCA(mut) = germline Breast Cancer (mutation); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patientinnen im Safety-Analysis-Set; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); RR = Relative Risk (relatives Risiko); sBRCA = somatic Breast Cancer; UE = unerwünschtes Ereignis

Bezüglich der Gesamtrate der UEs ist weder auf Ebene des Hazard Ratios noch auf Ebene des relativen Risikos ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib zu erkennen. Im Hinblick auf die UEs vom Grad ≥ 3 zeigt sich für alle drei Patientenpopulationen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Niraparib auf Ebene des Hazard Ratios, d. h. unter Niraparib treten die entsprechenden Ereignisse früher auf als unter Olaparib. Jedoch bestätigt sich die statistische Signifikanz nicht für das relative Risiko, so dass es zwar unter Niraparib früher zu einem Auftreten kommt sich das Gesamtrisiko, ein entsprechendes Ereignis zu erleiden, jedoch nicht statistisch signifikant unterscheidet.

Ergebnisse im Vergleich zum Brückenkomparator Placebo liegen für Niraparib im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich aus der Studie NOVA vor, so dass hier keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich ist. Für Olaparib liegen im Vergleich zum Brückenkomparator Daten aus den beiden direkt vergleichenden Studien SOLO2 und Studie 19 vor. Diese Daten sind jedoch mit einer gewissen Heterogenität behaftet, da die Studien prospektiv anders geplant und die Studienpopulationen bezüglich des Mutationsstatus unterschiedlich zusammengesetzt waren. So wurde der Mutationsstatus bei der Studie 19 nicht bei der Studienplanung berücksichtigt, die dargestellten Analysen für die BRCAm- und die BRCAwt-Population sind post hoc entstanden. Dagegen schloss die Studie SOLO2 prospektiv nur Patientinnen mit gBRCA-Mutation ein. Daher wird der indirekte Vergleich auch geteilt nach den drei für Olaparib relevanten Populationen durchgeführt und dargestellt: BRCAm, BRCAwt und gBRCAmut. Außerdem liegen für Studie 19 bereits die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vor, während dies für SOLO2 noch nicht der Fall ist.

Da es für Niraparib und Olaparib keine direkt vergleichenden Studien gibt, entfällt hier entsprechend die Konsistenzprüfung im Hinblick auf Unterschiede zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, die mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % in einem der Behandlungsarme auftreten“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator

NOVA	Niraparib	Olaparib	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
	n (%)	n (%)						
BRCAwt	**N = 196**	**N = 57**						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	176 (89,8)	51 (89,5)	2,4 [1,8; 3,2] < 0,0001	2,26 [1,48; 3,45] 0,0004	1,1 [0,7; 1,7] 0,805	1,3 [1,1; 1,5] 0,0004	1,19 [1,00; 1,40] 0,0470	1,1 [0,9; 1,3] 0,526
Übelkeit	142 (72,4)	40 (70,2)	3,5 [2,4; 5,1] < 0,0001	2,21 [1,33; 3,73] 0,0022	1,6 [0,9; 2,8] 0,126	2,1 [1,6; 2,8] < 0,0001	1,71 [1,21; 2,42] 0,0023	1,2 [0,8; 1,9] 0,374
Verstopfung	78 (39,8)	13 (22,8)	2,0 [1,3; 3,2] 0,0026	1,49 [0,59; 4,08] 0,2433	1,4 [0,5; 3,6] 0,538	1,8 [1,2; 2,6] 0,0052	1,99 [0,85; 4,63] 0,1111	0,9 [0,3; 2,3] 0,803
Erbrechen	56 (28,6)	20 (35,1)	2,0 [1,1; 3,5] 0,0134	1,40 [0,68; 2,95] 0,2210	1,4 [0,6; 3,3] 0,404	1,8 [1,1; 3,0] 0,0191	1,65 [0,91; 2,99] 0,1020	1,1 [0,5; 2,4] 0,800
Abdominelle Schmerzen	46 (23,5)	14 (24,6)	0,6 [0,4; 1,0] 0,0385	0,65 [0,30; 1,39] 0,2356	1,0 [0,4; 2,3] 0,943	0,7 [0,5; 1,0] 0,0283	1,00 [0,53; 1,88] 0,9971	0,7 [0,3; 1,4] 0,275
Diarrhöe	30 (15,3)	15 (26,3)	0,8 [0,5; 1,5] 0,4894	0,64 [0,30; 1,32] 0,3402	1,3 [0,5; 3,2] 0,590	0,8 [0,5; 1,4] 0,4613	0,89 [0,50; 1,60] 0,7000	0,9 [0,4; 2,0] 0,837
Abdominale Distension	22 (11,2)	9 (15,8)	0,7 [0,4; 1,4] 0,2902	2,44 [0,67; 11,42] 0,0676	0,3 [0,1; 1,1] 0,066	0,7 [0,4; 1,3] 0,2726	3,21 [0,91; 11,27] 0,0687	**0,2 [0,1; 0,9] 0,034**
Dyspepsie	18 (9,2)	12 (21,1)	1,2 [0,5; 2,8] 0,6736	1,51 [0,58; 4,19] 0,1337	0,8 [0,2; 2,7] 0,710	1,2 [0,5; 2,6] 0,6982	1,83 [0,78; 4,33] 0,1664	0,6 [0,2; 2,1] 0,453

NOVA	Niraparib n (%)	Olaparib n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
Schmerzen im Oberbauch	17 (8,7)	10 (17,5)	1,0 [0,4; 2,4] 0,9605	1,51 [0,48; 5,14] 0,6551	0,7 [0,2; 2,5] 0,556	1,1 [0,5; 2,5] 0,8066	2,14 [0,78; 5,88] 0,1401	0,5 [0,1; 1,9] 0,317
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	130 (66,3)	37 (64,9)	1,4 [1,0; 1,9] 0,0463	1,22 [0,76; 1,97] 0,3232	1,1 [0,6; 2,0] 0,682	1,1 [0,9; 1,4] 0,1654	1,16 [0,87; 1,56] 0,3097	1,0 [0,7; 1,4] 0,931
Fatigue	82 (41,8)	29 (50,9)	1,2 [0,8; 1,8] 0,2852	1,24 [0,73; 2,11] 0,3514	1,0 [0,5; 1,9] 1,000	1,2 [0,9; 1,6] 0,2828	1,15 [0,79; 1,68] 0,4725	1,0 [0,6; 1,7] 0,941
Asthenie	30 (15,3)	6 (10,5)	1,6 [0,8; 3,1] 0,2025	1,01 [0,22; 4,46] 0,6992	1,6 [0,4; 6,3] 0,536	1,4 [0,7; 2,7] 0,2896	1,61 [0,48; 5,40] 0,4443	0,9 [0,2; 3,5] 0,861
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	129 (65,8)	12 (21,1)	8,0 [4,5; 14,1] < 0,0001	1,16 [0,47; 2,93] 0,8567	**6,9 [2,7; 17,3]** **< 0,001**	5,2 [3,1; 8,7] < 0,0001	1,43 [0,65; 3,13] 0,3749	**3,6 [1,4; 9,3]** **0,007**
Anämie	87 (44,4)	8 (14,0)	8,4 [3,9; 18,1] < 0,0001	1,82 [0,55; 7,02] 0,3087	**4,6 [1,4; 15,4]** **0,013**	6,5 [3,1; 13,4] < 0,0001	2,14 [0,68; 6,72] 0,1926	3,0 [0,8; 11,8] 0,111
Erkrankungen des Nervensystems	94 (48,0)	29 (50,9)	1,7 [1,1; 2,6] 0,0085	1,25 [0,71; 2,21] 0,3458	1,4 [0,7; 2,6] 0,350	1,5 [1,1; 2,1] 0,0098	1,35 [0,89; 2,04] 0,1533	1,1 [0,7; 1,9] 0,640
Kopfschmerzen	40 (20,4)	15 (26,3)	2,2 [1,1; 4,5] 0,0197	3,20 [1,22; 9,95] 0,0206	0,7 [0,2; 2,0] 0,507	2,1 [1,1; 4,0] 0,0271	3,21 [1,25; 8,26] 0,0156	0,6 [0,2; 2,0] 0,459
Schwindel	30 (15,3)	8 (14,0)	2,2 [1,0; 5,0] 0,0533	1,00 [0,31; 3,22] 0,7315	2,2 [0,6; 7,7] 0,213	2,2 [1,0; 4,9] 0,0458	1,43 [0,53; 3,86] 0,4838	1,6 [0,4; 5,6] 0,490

NOVA	Niraparib n (%)	Olaparib n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
Dysgeusie	18 (9,2)	7 (12,3)	1,9 [0,7; 5,0] 0,2076	1,62 [0,47; 6,30] 0,3568	1,2 [0,3; 5,0] 0,848	1,9 [0,7; 4,9] 0,2006	1,87 [0,58; 6,06] 0,2950	1,0 [0,2; 4,6] 1,000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	89 (45,4)	30 (52,6)	1,5 [1,0; 2,3] 0,0451	1,11 [0,63; 1,95] 0,7552	1,4 [0,7; 2,6] 0,358	1,4 [1,0; 1,9] 0,0378	1,40 [0,93; 2,09] 0,1072	1,0 [0,6; 1,7] 0,983
Harnwegsinfektion	19 (9,7)	6 (10,5)	2,2 [0,8; 5,9] 0,1077	2,09 [0,43; 14,84] 0,3567	1,1 [0,2; 5,3] 0,951	2,0 [0,8; 5,1] 0,1620	3,21 [0,68; 15,26] 0,1425	0,6 [0,1; 3,8] 0,603
Nasopharyngitis	18 (9,2)	10 (17,5)	1,4 [0,6; 3,6] 0,4685	0,86 [0,35; 2,13] 0,5668	1,6 [0,5; 5,5] 0,426	1,6 [0,6; 3,8] 0,3279	1,07 [0,48; 2,38] 0,8678	1,5 [0,4; 4,8] 0,537
Untersuchungen	87 (44,4)	12 (21,1)	2,7 [1,7; 4,4] < 0,0001	0,50 [0,20; 1,14] 0,0771	**5,4 [2,3; 12,8] < 0,001**	2,2 [1,4; 3,3] 0,0003	0,86 [0,44; 1,67] 0,6485	**2,5 [1,1; 5,5] 0,021**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	82 (41,8)	17 (29,8)	1,8 [1,2; 2,8] 0,0085	0,83 [0,42; 1,65] 0,4044	**2,2 [1,0; 4,7] 0,050**	1,6 [1,1; 2,4] 0,0088	1,01 [0,58; 1,76] 0,9700	1,6 [0,8; 3,2] 0,155
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	81 (41,3)	31 (54,4)	1,0 [0,6; 1,5] 0,8691	1,03 [0,61; 1,75] 0,9275	0,8 [0,4; 1,5] 0,524	0,9 [0,7; 1,2] 0,4263	1,18 [0,83; 1,70] 0,3579	0,8 [0,5; 1,2] 0,225
Rückenschmerzen	24 (12,2)	9 (15,8)	0,9 [0,4; 1,7] 0,6673	1,22 [0,38; 4,23] 0,7308	0,7 [0,2; 2,4] 0,582	0,9 [0,5; 1,6] 0,7157	1,93 [0,69; 5,41] 0,2130	0,5 [0,1; 1,5] 0,209

NOVA	Niraparib n (%)	Olaparib n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
Muskelkrämpfe	11 (5,6)	6 (10,5)	1,3 [0,4; 4,2] 0,6426	5,94 [0,98; 113,34] 0,0987	0,2 [0,0; 1,4] 0,105	1,4 [0,5; 4,4] 0,5301	6,42 [0,80; 51,71] 0,0806	0,2 [0,0; 2,4] 0,214
Muskelschmerzen	10 (5,1)	2 (3,5)	2,5 [0,5; 11,3] 0,2291	0,32 [0,05; 1,32] 0,1236	**7,7 [1,3; 45,3]** **0,024**	2,6 [0,6; 11,7] 0,2112	0,31 [0,07; 1,41] 0,1289	**8,5 [1,0; 72,5]** **0,050**
Schmerzen in einer Extremität	11 (5,6)	6 (10,5)	0,7 [0,3; 1,8] 0,4528	0,81 [0,18; 3,57] 0,8249	0,9 [0,2; 4,2] 0,869	0,7 [0,3; 1,7] 0,4554	1,61 [0,48; 5,40] 0,4443	0,4 [0,1; 2,0] 0,290
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	80 (40,8)	19 (33,3)	1,7 [1,1; 2,6] 0,0199	0,73 [0,38; 1,40] 0,4013	**2,3 [1,1; 4,8]** **0,029**	1,5 [1,0; 2,1] 0,0297	0,97 [0,58; 1,60] 0,9003	1,5 [0,8; 2,9] 0,174
Verminderter Appetit	55 (28,1)	13 (22,8)	1,9 [1,1; 3,4] 0,0174	1,15 [0,50; 2,75] 0,8032	1,7 [0,7; 4,4] 0,282	1,8 [1,1; 3,0] 0,0233	1,39 [0,66; 2,92] 0,3826	1,3 [0,5; 3,1] 0,582
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	80 (40,8)	26 (45,6)	1,9 [1,2; 3,0] 0,0048	1,59 [0,83; 3,18] 0,1885	1,2 [0,6; 2,5] 0,628	1,7 [1,2; 2,6] 0,0054	1,99 [1,16; 3,41] 0,0127	0,9 [0,4; 1,7] 0,689
Dyspnoe	38 (19,4)	13 (22,8)	2,1 [1,0; 4,2] 0,0344	1,99 [0,71; 6,40] 0,3006	1,1 [0,4; 3,2] 0,930	2,0 [1,0; 3,8] 0,0411	2,78 [1,06; 7,31] 0,0379	0,7 [0,2; 2,3] 0,566
Husten	28 (14,3)	13 (22,8)	2,2 [0,9; 5,0] 0,0615	1,58 [0,60; 4,61] 0,4101	1,4 [0,4; 4,3] 0,585	2,1 [0,9; 4,6] 0,0699	2,32 [0,95; 5,69] 0,0662	0,9 [0,3; 3,0] 0,860

NOVA	Niraparib n (%)	Olaparib n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
Psychiatrische Erkrankungen	73 (37,2)	11 (19,3)	2,5 [1,5; 4,1] 0,0004	0,77 [0,29; 1,99] 0,8010	**3,2 [1,2; 8,3]** **0,018**	2,1 [1,3; 3,3] 0,0014	1,18 [0,54; 2,56] 0,6805	1,8 [0,7; 4,4] 0,204
Gefäßerkrankungen	63 (32,1)	12 (21,1)	3,0 [1,6; 5,5] 0,0003	1,24 [0,49; 3,24] 0,6469	2,4 [0,9; 6,5] 0,086	2,7 [1,5; 4,8] 0,0005	1,61 [0,71; 3,64] 0,2571	1,7 [0,6; 4,5] 0,311
Hypertonie	35 (17,9)	6 (10,5)	6,4 [2,0; 20,8] 0,0004	2,55 [0,56; 17,82] 0,2398	2,5 [0,5; 11,7] 0,245	6,1 [1,9; 19,3] 0,0022	3,21 [0,68; 15,26] 0,1425	1,8 [0,3; 12,8] 0,539
Augenerkrankungen	11 (5,6)	6 (10,5)	1,2 [0,4; 3,4] 0,7639	1,33 [0,28; 6,94] 0,7578	0,9 [0,2; 4,7] 0,888	1,1 [0,4; 3,2] 0,7967	2,14 [0,56; 8,16] 0,2650	0,5 [0,1; 2,9] 0,468
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	18 (9,2)	5 (8,8)	1,1 [0,5; 2,4] 0,8546	0,53 [0,16; 1,62] 0,5428	2,0 [0,5; 7,8] 0,300	1,0 [0,5; 2,2] 0,9182	0,67 [0,23; 1,93] 0,4560	1,6 [0,4; 5,7] 0,506
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (7,7)	9 (15,8)	1,3 [0,5; 3,3] 0,6171	0,79 [0,26; 2,39] 0,9052	1,6 [0,4; 6,1] 0,485	1,3 [0,5; 3,3] 0,5734	1,38 [0,55; 3,45] 0,4963	0,9 [0,3; 3,5] 0,933
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	9 (4,6)	6 (10,5)	1,6 [0,4; 5,9] 0,4885	0,80 [0,21; 3,00] 0,6730	1,5 [0,3; 7,9] 0,650	1,6 [0,4; 5,6] 0,4967	1,28 [0,41; 3,98] 0,6645	1,2 [0,2; 6,7] 0,823
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 171**	**N = 74**						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	160 (93,6)	63 (85,1)	2,4 [1,8; 3,4] < 0,0001	1,77 [1,20; 2,63] 0,0016	1,4 [0,9; 2,2] 0,191	1,3 [1,1; 1,5] 0,0009	1,17 [0,98; 1,40] 0,0827	1,1 [0,9; 2,2] 0,191

NOVA	Niraparib n (%)	Olaparib n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
Übelkeit	128 (74,9)	54 (73,0)	3,3 [2,2; 5,1] < 0,0001	3,64 [2,20; 6,26] < 0,0001	0,9 [0,5; 1,6] 0,751	2,1 [1,5; 2,8] < 0,0001	2,26 [1,54; 3,33] < 0,0001	0,9 [0,6; 1,5] 0,708
Erbrechen	70 (40,9)	28 (37,8)	2,8 [1,5; 5,1] 0,0005	4,82 [2,02; 14,23] 0,0003	0,6 [0,3; 1,3] 0,196	2,4 [1,4; 4,1] 0,0010	4,69 [1,93; 11,42] 0,0007	0,5 [0,2; 1,5] 0,211
Verstopfung	68 (39,8)	16 (21,6)	2,7 [1,5; 4,9] 0,0009	0,92 [0,37; 2,51] 0,9771	**2,9 [1,1; 7,5] 0,027**	2,4 [1,4; 4,0] 0,0015	1,92 [0,84; 4,36] 0,1211	1,2 [0,5; 3,3] 0,678
Diarrhöe	40 (23,4)	22 (29,7)	0,9 [0,5; 1,6] 0,7270	1,48 [0,73; 3,13] 0,3409	0,6 [0,3; 1,5] 0,265	1,0 [0,6; 1,6] 0,9979	1,54 [0,83; 2,85] 0,1729	0,7 [0,3; 1,4] 0,285
Abdominelle Schmerzen	37 (21,6)	18 (24,3)	0,9 [0,5; 1,7] 0,8342	0,60 [0,30; 1,19] 0,2238	1,6 [0,7; 3,8] 0,314	1,0 [0,6; 1,6] 0,9379	0,84 [0,48; 1,47] 0,5353	1,2 [0,6; 2,5] 0,684
Dyspepsie	24 (14,0)	14 (18,9)	1,2 [0,6; 2,6] 0,6247	2,75 [0,97; 9,77] 0,0941	0,4 [0,1; 1,4] 0,174	1,2 [0,6; 2,5] 0,6171	2,93 [1,02; 8,45] 0,0464	0,4 [0,1; 1,5] 0,171
Schmerzen im Oberbauch	19 (11,1)	14 (18,9)	1,3 [0,5; 3,1] 0,5535	2,01 [0,74; 6,35] 0,3528	0,6 [0,2; 2,2] 0,486	1,2 [0,5; 2,8] 0,6330	2,35 [0,89; 6,15] 0,0829	0,5 [0,1; 1,9] 0,313
Abdominale Distension	6 (3,5)	12 (16,2)	0,5 [0,1; 1,4] 0,1590	1,26 [0,47; 3,70] 0,6355	0,4 [0,1; 1,7] 0,189	0,5 [0,2; 1,4] 0,1548	1,68 [0,67; 4,20] 0,2715	0,3 [0,1; 1,1] 0,072
Schmerzen im Unterbauch	1 (0,6)	3 (4,1)	0,2 [0,0; 1,9] 0,1001	0,24 [0,05; 0,90] 0,0715	0,7 [0,0; 11,0] 0,805	0,2 [0,0; 2,4] 0,2205	0,36 [0,10; 1,33] 0,1253	0,6 [0,0; 9,5] 0,737

NOVA	Niraparib n (%)	Olaparib n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	133 (77,8)	23 (31,1)	8,1 [4,5; 14,7] < 0,0001	3,08 [1,32; 8,41] 0,0039	**2,6 [1,2; 5,9] 0,019**	5,0 [2,9; 8,4] < 0,0001	3,21 [1,40; 7,39] 0,0060	1,6 [0,6; 4,2] 0,380
Anämie	91 (53,2)	19 (25,7)	10,3 [4,2; 25,3] < 0,0001	5,12 [1,72; 21,96] 0,0041	2,0 [0,8; 5,2] 0,148	8,2 [3,5; 19,4] < 0,0001	5,31 [1,65; 17,10] 0,0052	1,5 [0,4; 6,6] 0,557
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	126 (73,7)	53 (71,6)	1,9 [1,3; 2,8] 0,0005	1,42 [0,92; 2,21] 0,0917	1,4 [0,8; 2,3] 0,269	1,5 [1,2; 2,0] 0,0008	1,27 [0,98; 1,65] 0,0744	1,2 [0,8; 1,7] 0,304
Fatigue	86 (50,3)	42 (56,8)	2,0 [1,3; 3,2] 0,0030	1,53 [0,92; 2,62] 0,1365	1,3 [0,7; 2,5] 0,409	1,8 [1,2; 2,6] 0,0038	1,53 [1,05; 2,24] 0,0284	1,2 [0,7; 2,0] 0,611
Asthenie	28 (16,4)	12 (16,2)	2,5 [1,0; 6,5] 0,0532	1,26 [0,51; 3,26] 0,3853	2,0 [0,6; 6,2] 0,248	2,5 [1,0; 6,3] 0,0470	1,26 [0,55; 2,88] 0,5888	2,0 [0,6; 6,9] 0,268
Fieber	13 (7,6)	9 (12,2)	1,8 [0,5; 6,3] 0,3637	4,83 [0,85; 90,61] 0,2813	0,4 [0,1; 1,9] 0,231	2,0 [0,6; 6,7] 0,2853	7,54 [0,98; 57,89] 0,0521	0,3 [0,0; 2,8] 0,265
Erkrankungen des Nervensystems	104 (60,8)	40 (54,1)	2,7 [1,7; 4,3] < 0,0001	1,40 [0,84; 2,37] 0,1239	**1,9 [1,0; 3,5] 0,041**	2,1 [1,5; 3,1] 0,0001	1,40 [0,96; 2,04] 0,0827	1,5 [0,9; 2,6] 0,119
Kopfschmerzen	55 (32,2)	14 (18,9)	4,1 [1,8; 9,0] 0,0002	0,92 [0,41; 2,11] 0,9189	**4,4 [1,7; 11,5] 0,002**	3,5 [1,7; 7,4] 0,0008	1,07 [0,52; 2,18] 0,8600	**3,3 [1,2; 9,3] 0,022**
Schwindel	31 (18,1)	13 (17,6)	2,4 [1,0; 5,7] 0,0502	3,59 [1,13; 15,85] 0,0715	0,7 [0,2; 2,2] 0,495	2,3 [1,0; 5,3] 0,0466	3,63 [1,08; 12,17] 0,0366	0,6 [0,1; 2,8] 0,552

NOVA	Niraparib n (%)	Olaparib n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
Dysgeusie	18 (13,2)	14 (18,9)	9,9 [1,3; 74,4] 0,0066	3,48 [1,22; 12,44] 0,0059	1,4 [0,4; 5,3] 0,594	8,6 [1,2; 63,1] 0,0342	2,93 [1,02; 8,45] 0,0464	1,5 [0,2; 8,7] 0,678
Periphere Neuropathie	14 (8,2)	9 (12,2)	1,2 [0,4; 3,2] 0,7845	4,24 [0,75; 79,61] 0,1385	0,3 [0,1; 1,3] 0,105	1,3 [0,5; 3,4] 0,6447	7,54 [0,98; 57,89] 0,0521	0,2 [0,0; 1,6] 0,122
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	82 (48,0)	41 (55,4)	1,1 [0,7; 1,6] 0,8270	1,09 [0,65; 1,87] 0,6808	1,0 [0,5; 1,8] 0,908	1,1 [0,8; 1,5] 0,4652	1,49 [1,02; 2,19] 0,0402	0,7 [0,5; 1,2] 0,246
Nasopharyngitis	23 (13,5)	11 (14,9)	1,5 [0,7; 3,6] 0,3168	1,56 [0,51; 5,75] 0,6440	1,0 [0,3; 3,5] 0,984	1,5 [0,7; 3,3] 0,3385	2,30 [0,77; 6,88] 0,1346	0,6 [0,2; 2,5] 0,522
Harnwegsinfektion	19 (11,1)	10 (13,5)	1,4 [0,5; 3,5] 0,4906	1,25 [0,39; 4,70] 0,9343	1,1 [0,3; 4,3] 0,886	1,4 [0,6; 3,4] 0,4281	2,09 [0,69; 6,35] 0,1915	0,7 [0,2; 2,8] 0,594
Infektion der oberen Atemwege	15 (8,8)	13 (17,6)	2,1 [0,6; 7,1] 0,2496	1,00 [0,37; 3,00] 0,7441	2,1 [0,5; 7,9] 0,296	2,3 [0,7; 7,6] 0,1887	1,82 [0,73; 4,49] 0,1974	1,2 [0,3; 5,6] 0,780
Untersuchungen	82 (48,0)	14 (18,9)	2,6 [1,5; 4,3] 0,0003	1,39 [0,58; 3,52] 0,5979	1,8 [0,7; 4,7] 0,206	2,2 [1,4; 3,4] 0,0007	1,47 [0,66; 3,26] 0,3487	1,5 [0,6; 3,7] 0,401
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	78 (45,6)	34 (45,9)	1,0 [0,6; 1,5] 0,8691	0,79 [0,46; 1,38] 0,4555	1,2 [0,6; 2,3] 0,560	1,1 [0,8; 1,4] 0,6891	1,19 [0,80; 1,77] 0,3998	0,9 [0,5; 1,5] 0,671
Rückenschmerzen	25 (14,6)	16 (21,6)	1,5 [0,7; 3,6] 0,3151	0,83 [0,35; 2,05] 0,6258	1,9 [0,6; 5,5] 0,265	1,6 [0,7; 3,6] 0,2407	1,49 [0,71; 3,13] 0,2937	1,1 [0,4; 3,2] 0,890

NOVA	Niraparib n (%)	Olaparib n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	78 (45,6)	24 (32,4)	2,1 [1,3; 3,4] 0,0038	1,04 [0,54; 2,06] 0,9870	2,0 [0,9; 4,3] 0,077	1,8 [1,2; 2,8] 0,0044	1,34 [0,77; 2,32] 0,2961	1,4 [0,7; 2,8] 0,364
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	72 (42,1)	24 (32,4)	3,1 [1,7; 5,7] 0,0002	0,84 [0,44; 1,63] 0,5630	**3,7 [1,7; 7,9]** **0,001**	2,7 [1,6; 4,7] 0,0004	1,18 [0,70; 1,99] 0,5282	**2,3 [1,1; 4,9]** **0,033**
Husten	27 (15,8)	11 (14,9)	12,7 [1,7; 94,1] 0,0013	0,84 [0,31; 2,39] 0,8572	**15,2 [4,5; 51,6]** **< 0,001**	12,2 [1,7; 87,9] 0,0133	1,32 [0,54; 3,19] 0,5427	**9,2 [1,1; 80,6]** **0,044**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	69 (40,4)	22 (29,7)	1,6 [1,0; 2,6] 0,0655	1,11 [0,58; 2,19] 0,4752	1,4 [0,6; 3,1] 0,378	1,4 [0,9; 2,1] 0,0887	1,23 [0,70; 2,16] 0,4731	1,1 [0,6; 2,3] 0,692
Verminderter Appetit	38 (22,2)	15 (20,3)	1,9 [1,0; 3,9] 0,0652	1,92 [0,77; 5,43] 0,1463	1,0 [0,3; 2,90] 1,000	1,7 [0,9; 3,3] 0,1013	2,09 [0,86; 5,07] 0,1014	0,8 [0,3; 2,4] 0,717
Psychiatrische Erkrankungen	58 (33,9)	21 (28,4)	2,3 [1,2; 4,2] 0,0092	1,02 [0,50; 2,18] 0,8477	2,2 [0,9; 5,2] 0,069	2,2 [1,2; 3,8] 0,0065	1,47 [0,79; 2,74] 0,2292	1,5 [0,6; 3,4] 0,356
Depression	12 (7,0)	8 (10,8)	1,5 [0,4; 5,5] 0,5064	0,83 [0,28; 2,61] 0,9981	1,8 [0,4; 8,4] 0,430	1,8 [0,5; 6,2] 0,3509	1,12 [0,41; 3,05] 0,8287	1,6 [0,3; 7,9] 0,556
Gefäßerkrankungen	53 (31,0)	11 (14,9)	2,6 [1,3; 4,9] 0,0034	0,34 [0,15; 0,73] 0,0132	**7,5 [3,1; 18,6]** **< 0,001**	2,2 [1,2; 3,9] 0,0102	0,51 [0,26; 1,00] 0,0502	**4,2 [1,7; 10,4]** **0,002**
Flush	23 (10,0)	5 (6,8)	1,8 [0,7; 4,5] 0,1828	0,26 [0,08; 0,73] 0,0141	**6,6 [1,5; 29,1]** **0,012**	1,9 [0,8; 4,5] 0,1510	0,35 [0,13; 0,94] 0,0367	4,7 [1,0; 23,2] 0,056

NOVA	Niraparib n (%)	Olaparib n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	32 (18,7)	11 (14,9)	4,5 [1,4; 14,9] 0,0061	0,84 [0,30; 2,56] 0,5217	**5,4 [1,6; 17,8]** **0,006**	4,8 [1,5; 15,2] 0,0076	1,54 [0,60; 3,92] 0,3687	3,1 [0,7; 13,8] 0,132
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (9,9)	10 (13,5)	3,8 [0,9; 16,5] 0,0555	1,33 [0,46; 4,35] 0,6768	2,9 [0,7; 11,7] 0,143	3,8 [0,9; 16,2] 0,0678	1,68 [0,60; 4,64] 0,3208	2,3 [0,4; 13,3] 0,359
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9 (5,3)	8 (10,8)	1,2 [0,3; 4,5] 0,7619	3,57 [0,59; 68,38] 0,3271	0,3 [0,1; 2,1] 0,241	1,4 [0,4; 4,9] 0,6448	6,70 [0,86; 52,13] 0,0691	0,2 [0,0; 2,3] 0,194
gBRCAmut	**N = 136**	**N = 195**						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	127 (93,4)	176 (90,3)	2,5 [1,8; 3,6] < 0,0001	1,83 [1,40; 2,42] < 0,0001	1,4 [0,9; 2,1] 0,127	1,3 [1,1; 1,5] 0,0024	1,19 [1,06; 1,34] 0,0044	1,1 [0,9; 1,3] 0,546
Übelkeit	105 (77,2)	148 (75,9)	3,9 [2,4; 6,3] < 0,0001	3,51 [2,43; 5,21] < 0,0001	1,1 [0,7; 1,8] 0,669	2,3 [1,6; 3,2] < 0,0001	2,28 [1,70; 3,04] < 0,0001	1,0 [0,6; 1,6] 0,994
Erbrechen	54 (39,7)	73 (37,4)	2,9 [1,5; 5,8] 0,0012	1,87 [1,15; 3,19] 0,0188	1,6 [0,8; 3,1] 0,195	2,6 [1,4; 4,7] 0,0022	1,95 [1,25; 3,04] 0,0031	1,3 [0,6; 2,8] 0,465
Verstopfung	52 (38,2)	40 (20,5)	2,3 [1,2; 4,3] 0,0103	0,67 [0,40; 1,14] 0,1421	**3,4 [1,6; 7,0]** **0,001**	2,1 [1,2; 3,6] 0,0100	0,88 [0,56; 1,39] 0,5895	**2,3 [1,1; 4,8]** **0,019**

NOVA	Niraparib n (%)	Olaparib n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
Diarrhöe	33 (24,3)	64 (32,8)	1,0 [0,5; 1,8] 0,9089	1,35 [0,83; 2,29] 0,2752	0,7 [0,3; 1,5] 0,376	1,1 [0,6; 1,8] 0,8538	1,62 [1,05; 2,52] 0,0306	0,6 [0,3; 1,3] 0,218
Abdominelle Schmerzen	28 (20,6)	47 (24,1)	0,9 [0,5; 1,6] 0,6128	0,54 [0,34; 0,86] 0,0052	1,6 [0,7; 3,5] 0,262	0,9 [0,5; 1,6] 0,6860	0,77 [0,52; 1,13] 0,1811	1,2 [0,6; 2,3] 0,667
Dyspepsie	23 (16,9)	22 (11,3)	1,4 [0,6; 3,2] 0,4132	1,26 [0,58; 3,04] 0,5614	1,1 [0,4; 3,2] 0,847	1,4 [0,7; 2,9] 0,4052	1,40 [0,65; 3,02] 0,3970	1,0 [0,3; 2,9] 0,977
Schmerzen im Oberbauch	14 (10,3)	21 (10,8)	1,0 [0,4; 2,6] 0,9656	0,66 [0,33; 1,41] 0,2319	1,5 [0,5; 5,0] 0,464	1,0 [0,4; 2,3] 0,9179	0,89 [0,46; 1,73] 0,7281	1,1 [0,4; 3,2] 0,895
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	104 (76,5)	95 (48,7)	7,3 [3,9; 13,7] < 0,0001	4,43 [2,53; 8,51] < 0,0001	1,7 [0,9; 2,9] 0,078	4,5 [2,6; 7,8] < 0,0001	4,02 [2,32; 6,96] < 0,0001	1,1 [0,5; 2,4] 0,767
Anämie	70 (51,5)	84 (43,1)	8,2 [3,3; 20,4] < 0,0001	6,67 [3,31; 15,89] < 0,0001	1,2 [0,6; 2,4] 0,529	6,7 [2,8; 15,8] < 0,0001	6,09 [2,93; 12,67] < 0,0001	1,1 [0,4; 3,4] 0,871
Neutropenie	24 (17,6)	23 (11,8)	4,4 [1,3; 14,7] 0,0086	1,72 [0,70; 5,16] 0,2765	2,6 [0,8; 7,9] 0,101	3,8 [1,2; 12,2] 0,0238	2,34 [0,92; 5,96] 0,0758	1,6 [0,4; 7,3] 0,518
Leukopenie	11 (8,1)	20 (10,3)	1,3 [0,4; 4,0] 0,6754	8,35 [1,73; 150,02] 0,0123	**0,2 [0,0; 0,6] 0,009**	1,3 [0,4; 4,0] 0,6280	10,15 [1,38; 74,56] 0,0227	0,1 [0,0; 1,3] 0,079
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am	101 (74,3)	152 (77,9)	2,0 [1,3; 3,0] 0,0009	2,23 [1,62; 3,12] < 0,0001	0,9 [0,6; 1,4] 0,633	1,6 [1,2; 2,0] 0,0015	1,61 [1,29; 2,00] < 0,0001	1,0 [0,7; 1,4] 0,857

NOVA	Niraparib n (%)	Olaparib n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
Verabreichungsort								
Fatigue	64 (47,1)	74 (37,9)	1,8 [1,1; 2,9] 0,0276	2,79 [1,65; 5,06] 0,0002	0,6 [0,3; 1,2] 0,156	1,6 [1,1; 2,4] 0,0256	2,50 [1,52; 4,13] 0,0003	0,6 [0,3; 1,2] 0,184
Asthenie	24 (17,6)	61 (31,3)	3,8 [1,1; 12,6] 0,0204	1,10 [0,70; 1,76] 0,6681	**3,4 [1,4; 8,6] 0,009**	3,8 [1,2; 12,2] 0,0238	1,15 [0,78; 1,68] 0,4828	3,3 [1,0; 11,3] 0,054
Fieber	11 (8,1)	26 (13,3)	1,5 [0,4; 5,5] 0,5279	1,50 [0,65; 4,08] 0,3799	1,0 [0,3; 3,8] 0,992	1,8 [0,5; 6,1] 0,3760	2,20 [0,94; 5,17] 0,0704	0,8 [0,2; 3,6] 0,767
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	63 (46,3)	90 (46,2)	1,0 [0,7; 1,6] 0,8966	0,75 [0,53; 1,09] 0,1491	1,4 [0,8; 2,4] 0,273	1,1 [0,8; 1,6] 0,5302	0,99 [0,77; 1,29] 0,9597	1,1 [0,7; 1,7] 0,597
Rückenschmerzen	22 (16,2)	23 (11,8)	1,4 [0,6; 3,4] 0,4157	0,58 [0,29; 1,21] 0,1756	2,5 [0,9; 7,0] 0,089	1,5 [0,7; 3,3] 0,3174	0,90 [0,48; 1,70] 0,7407	1,7 [0,6; 4,6] 0,323
Untersuchungen	64 (47,1)	57 (29,2)	2,4 [1,3; 4,2] 0,0023	1,90 [1,09; 3,56] 0,0342	1,2 [0,6; 2,5] 0,533	2,0 [1,3; 3,3] 0,0035	2,07 [1,21; 3,52] 0,0075	1,0 [0,5; 2,0] 0,970
Kreatinin im Blut erhöht	10 (7,4)	21 (10,8)	1,8 [0,5; 6,8] 0,3597	9,95 [2,07; 78,48] 0,0058	**0,2 [0,0; 0,8] 0,023**	1,6 [0,5; 5,6] 0,4674	10,66 [1,46; 78,11] 0,0198	0,1 [0,0; 1,6] 0,114
Erkrankungen des Nervensystems	84 (61,8)	111 (56,9)	3,0 [1,7; 5,1] < 0,0001	1,85 [1,26; 2,80] 0,0027	1,6 [0,9; 2,8] 0,085	2,4 [1,5; 3,6] 0,0001	1,76 [1,29; 2,40] 0,0003	1,3 [0,8; 2,3] 0,278

NOVA	Niraparib n (%)	Olaparib n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
Kopfschmerzen	47 (34,6)	49 (25,1)	5,1 [2,0; 12,9] 0,0001	1,84 [1,02; 3,54] 0,0464	**2,8 [1,3; 6,1] 0,011**	4,5 [1,9; 10,8] 0,0007	1,91 [1,09; 3,36] 0,0235	2,3 [0,8; 6,6] 0,107
Schwindel	24 (17,6)	26 (13,3)	1,9 [0,8; 4,7] 0,1607	2,28 [0,94; 6,77] 0,0777	0,8 [0,3; 2,4] 0,731	1,9 [0,8; 4,4] 0,1325	2,64 [1,05; 6,66] 0,0399	0,7 [0,2; 2,5] 0,614
Dysgeusie	18 (13,2)	52 (26,7)	9,9 [1,3; 74,4] 0,0066	3,77 [1,83; 9,13] 0,0005	2,6 [0,9; 7,9] 0,087	8,6 [1,2; 63,1] 0,0342	3,77 [1,78; 7,99] 0,0005	2,3 [0,3; 19,2] 0,448
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	64 (47,1)	107 (54,9)	1,2 [0,8; 1,9] 0,4437	0,98 [0,68; 1,44] 0,8765	1,2 [0,7; 2,1] 0,479	1,2 [0,9; 1,7] 0,2659	1,36 [1,04; 1,78] 0,0269	0,9 [0,6; 1,4] 0,647
Nasopharyngitis	18 (13,2)	21 (10,8)	3,1 [0,9; 10,8] 0,0559	0,60 [0,29; 1,31] 0,2237	**5,2 [1,6; 16,9] 0,006**	2,9 [0,9; 9,4] 0,0817	0,97 [0,49; 1,93] 0,9291	3,0 [0,8; 11,7] 0,121
Harnwegsinfektion	15 (11,0)	18 (9,2)	1,2 [0,5; 3,0] 0,7309	0,69 [0,32; 1,56] 0,3631	1,7 [0,5; 5,7] 0,383	1,2 [0,5; 2,9] 0,6981	0,91 [0,44; 1,90] 0,8099	1,3 [0,4; 4,2] 0,651
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	62 (45,6)	58 (29,7)	2,7 [1,5; 4,9] 0,0009	0,94 [0,60; 1,53] 0,8224	**2,9 [1,5; 5,6] 0,002**	2,3 [1,4; 3,8] 0,0019	1,13 [0,76; 1,68] 0,5361	**2,0 [1,0; 3,9] 0,036**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	52 (38,2)	88 (45,1)	1,4 [0,8; 2,4] 0,1988	1,73 [1,13; 2,74] 0,0172	0,8 [0,4; 1,5] 0,540	1,3 [0,8; 2,0] 0,2257	1,72 [1,19; 2,47] 0,0036	0,8 [0,4; 1,3] 0,346
Verminderter Appetit	30 (22,1)	43 (22,1)	1,7 [0,8; 3,7] 0,1431	1,91 [1,02; 3,91] 0,0616	0,9 [0,4; 2,2] 0,835	1,6 [0,8; 3,2] 0,1819	1,98 [1,07; 3,68] 0,0293	0,8 [0,3; 2,0] 0,640

NOVA	Niraparib n (%)	Olaparib n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
Hypomagnesiämie	14 (10,3)	28 (14,4)	0,8 [0,3; 1,8] 0,5351	1,23 [0,61; 2,69] 0,5965	0,6 [0,2; 1,9] 0,399	0,8 [0,4; 1,9] 0,6682	1,42 [0,72; 2,81] 0,3109	0,6 [0,2; 1,7] 0,328
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	53 (39,0)	74 (37,9)	4,0 [1,8; 8,7] 0,0002	2,30 [1,34; 4,26] 0,0029	1,7 [0,9; 3,5] 0,129	3,6 [1,7; 7,5] 0,0006	2,68 [1,60; 4,50] 0,0002	1,3 [0,6; 3,3] 0,513
Dyspnoe	23 (16,9)	23 (11,8)	3,8 [1,1; 12,6] 0,0217	10,28 [2,16; 184,21] 0,0043	0,4 [0,1; 1,2] 0,095	3,7 [1,1; 11,8] 0,0291	11,68 [1,60; 85,21] 0,0154	0,3 [0,0; 3,1] 0,324
Husten	22 (16,2)	33 (16,9)	10,8 [1,4; 80,0] 0,0037	2,48 [1,05; 7,29] 0,0489	**4,3 [1,4; 13,1] 0,009**	10,5 [1,4; 76,3] 0,0200	3,35 [1,35; 8,32] 0,0091	3,1 [0,4; 27,8] 0,304
Psychiatrische Erkrankungen	40 (29,4)	37 (19,0)	1,7 [0,9; 3,3] 0,1186	1,07 [0,59; 2,06] 0,8030	1,6 [0,7; 3,6] 0,272	1,7 [1,0; 3,2] 0,0702	1,34 [0,76; 2,36] 0,3082	1,3 [0,6; 3,0] 0,538
Gefäßerkrankungen	43 (31,6)	21 (10,8)	2,2 [1,1; 4,2] 0,0210	1,06 [0,48; 2,56] 0,8682	2,0 [0,8; 5,3] 0,148	1,9 [1,0; 3,4] 0,0387	1,33 [0,61; 2,90] 0,4691	1,4 [0,5; 3,7] 0,498
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	25 (18,4)	31 (15,9)	3,8 [1,1; 12,7] 0,0191	0,93 [0,47; 1,95] 0,8331	**4,1 [1,5; 11,3] 0,007**	4,0 [1,2; 12,7] 0,0196	1,43 [0,75; 2,72] 0,2756	2,8 [0,7; 10,5] 0,131
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (11,0)	18 (9,2)	3,4 [0,8; 14,9] 0,0829	0,47 [0,22; 1,07] 0,0591	**7,3 [2,0; 26,0] 0,002**	3,6 [0,8; 15,2] 0,0835	0,83 [0,41; 1,69] 0,6088	4,3 [0,9; 21,6] 0,075

NOVA	Niraparib n (%)	Olaparib n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib

[1] Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[2] Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; gBRCA(mut) = germline Breast Cancer (mutation); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patientinnen im Safety-Analysis-Set; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; RR = Relative Risk (relatives Risiko); sBRCA = somatic Breast Cancer; UE = unerwünschtes Ereignis

Bei Patientinnen der BRCAm-Population treten Verstopfung und Flush sowie Ereignisse der SOCs „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ unter Niraparib zwar statistisch signifikant früher auf als unter Olaparib, jedoch weist das relative Risiko bezüglich des Auftretens keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Niraparib sowohl bezüglich des Zeitpunktes des Auftretens (d. h. früher im Vergleich zu Olaparib) als auch des Risikos für das Auftreten zeigt sich im indirekten Vergleich für Kopfschmerzen und Husten sowie für Ereignisse der SOCs „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Gefäßerkrankungen“.

Patientinnen ohne eine Mutation des BRCA-Gens (BRCAwt) zeigen Anämie sowie Ereignisse der SOCs „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ und „Psychiatrische Erkrankungen“ zwar statistisch signifikant früher unter Niraparib im Vergleich zu Olaparib, hinsichtlich des relativen Risikos für das Auftreten war jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar. Zusätzlich zur statistischen Signifikanz auf Ebene des Hazard Ratios treten Muskelschmerzen sowie Ereignisse der SOCs „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Untersuchungen“ auch hinsichtlich des relativen Risikos statistisch signifikant zuungunsten von Niraparib auf.

Hinsichtlich der Patientinnen mit gBRCA-Mutation treten Leukopenie und erhöhte Kreatinin-Spiegel im Blut unter Niraparib statistisch signifikant erst später auf als unter Olaparib. Ein umgekehrtes Bild zeigt sich für Asthenie, Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Husten sowie die SOCs Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen und Erkrankungen der Nieren und Harnwege. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Niraparib sowohl bezüglich des Zeitpunktes des Auftretens (d. h. früher im Vergleich zu Olaparib) als auch des Risikos für das Auftreten zeigt sich im indirekten Vergleich für Verstopfung sowie für Ereignisse der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“.

Insgesamt ist festzuhalten, dass sich für die überwiegende Mehrheit der unerwünschten Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Niraparib und Olaparib zeigen und die Fälle, in denen ein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt, kein konsistentes Bild über die verschiedenen Patientenpopulationen zeigen. Somit lässt sich weder für Niraparib noch für Olaparib ein eindeutiger Vor- oder Nachteil aus dem indirekten Vergleich ableiten.

Ergebnisse im Vergleich zum Brückenkomparator Placebo liegen für Niraparib im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich aus der Studie NOVA vor, so dass hier keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich ist. Für Olaparib liegen im Vergleich zum Brückenkomparator Daten aus den beiden direkt vergleichenden Studien SOLO2 und Studie 19 vor. Diese Daten sind jedoch mit einer gewissen Heterogenität behaftet, da die Studien prospektiv anders geplant und die Studienpopulationen bezüglich des Mutationsstatus unterschiedlich zusammengesetzt waren. So wurde der Mutationsstatus bei der Studie 19 nicht bei der Studienplanung berücksichtigt, die dargestellten Analysen für die BRCAm- und die BRCAwt-Population sind post hoc entstanden. Dagegen schloss die Studie SOLO2 prospektiv nur Patientinnen mit gBRCA-Mutation ein. Daher wird der indirekte

Vergleich auch geteilt nach den drei für Olaparib relevanten Populationen durchgeführt und dargestellt: BRCAm, BRCAwt und gBRCAmut. Außerdem liegen für Studie 19 bereits die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vor, während dies für SOLO2 noch nicht der Fall ist.

Da es für Niraparib und Olaparib keine direkt vergleichenden Studien gibt, entfällt hier entsprechend die Konsistenzprüfung im Hinblick auf Unterschiede zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 nach Systemorganklassen und Preferred Terms, die mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in einem der Behandlungsarme auftreten“[1] aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator

NOVA	Niraparib n (%)	Olaparib n (%)	HR [95 %-KI][2] p-Wert[3] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][2] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
BRCAwt	**N = 196**	**N = 57**						
Fatigue	11 (5,6)	4 (7,0)	NE [NE; NE] NE	1,43 [0,32; 7,29] 0,6988	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,43 [0,33; 6,10] 0,6315	8,0 [0,3; 192,1] 0,199
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 171**	**N = 74**						
Anämie	53 (31,0)	5 (6,8)	NE [NE; NE] NE	3,58 [0,54; 70,02] 0,1633	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	4,19 [0,50; 34,91] 0,1855	11,4 [0,3; 373,5] 0,172
Fatigue	10 (5,8)	6 (8,1)	NE [NE; NE] NE	4,47 [0,75; 85,06] 0,1569	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	5,03 [0,62; 40,64] 0,1299	1,8 [0,1; 60,3] 0,745
gBRCAmut	**N = 136**	**N = 195**						
Anämie	45 (33,1)	38 (19,5)	NE [NE; NE] NE	9,18 [2,81; 56,51] 0,0002	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	9,65 [2,38; 39,16] 0,0015	4,5 [0,2; 99,5] 0,345

[1] In der Studie NOVA traten keine UEs vom CTCAE-Grad 5 auf.

[2] Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[3] Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; gBRCA(mut) = germline Breast Cancer (mutation); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patientinnen im Safety-Analysis-Set; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); RR = Relative Risk (relatives Risiko); sBRCA = somatic Breast Cancer; UE = unerwünschtes Ereignis

Das Hazard Ration ist nicht berechenbar. Auf Ebene des relativen Risikos ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib zu beobachten.

Ergebnisse im Vergleich zum Brückenkomparator Placebo liegen für Niraparib im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich aus der Studie NOVA vor, so dass hier keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich ist. Für Olaparib liegen im Vergleich zum Brückenkomparator Daten aus den beiden direkt vergleichenden Studien SOLO2 und Studie 19 vor. Diese Daten sind jedoch mit einer gewissen Heterogenität behaftet, da die Studien prospektiv anders geplant und die Studienpopulationen bezüglich des Mutationsstatus unterschiedlich zusammengesetzt waren. So wurde der Mutationsstatus bei der Studie 19 nicht bei der Studienplanung berücksichtigt, die dargestellten Analysen für die BRCAm- und die BRCAwt-Population sind post hoc entstanden. Dagegen schloss die Studie SOLO2 prospektiv nur Patientinnen mit gBRCA-Mutation ein. Daher wird der indirekte Vergleich auch geteilt nach den drei für Olaparib relevanten Populationen durchgeführt und dargestellt: BRCAm, BRCAwt und gBRCAmut. Außerdem liegen für Studie 19 bereits die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vor, während dies für SOLO2 noch nicht der Fall ist.

Da es für Niraparib und Olaparib keine direkt vergleichenden Studien gibt, entfällt hier entsprechend die Konsistenzprüfung im Hinblick auf Unterschiede zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Wie in Abschnitt 4.3.2.1.2 dargestellt, sind die Ergebnisse sowohl der Niraparib-Studie NOVA als auch der Olaparib-Studien SOLO2 und Studie 19 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Da für die den indirekten Vergleich des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ keine Patientendaten ausgeschlossen wurden, findet sich keine Hinweise darauf, dass ein indirekter Vergleich der Ergebnisse dieser Studien die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflusst und somit die hier vorliegende Analyse daher als übertragbar anzusehen ist.

4.3.2.1.3.8 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-118: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Placebo
3	NOVA	●	●
	Studie 19	●	●
	SOLO2	●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

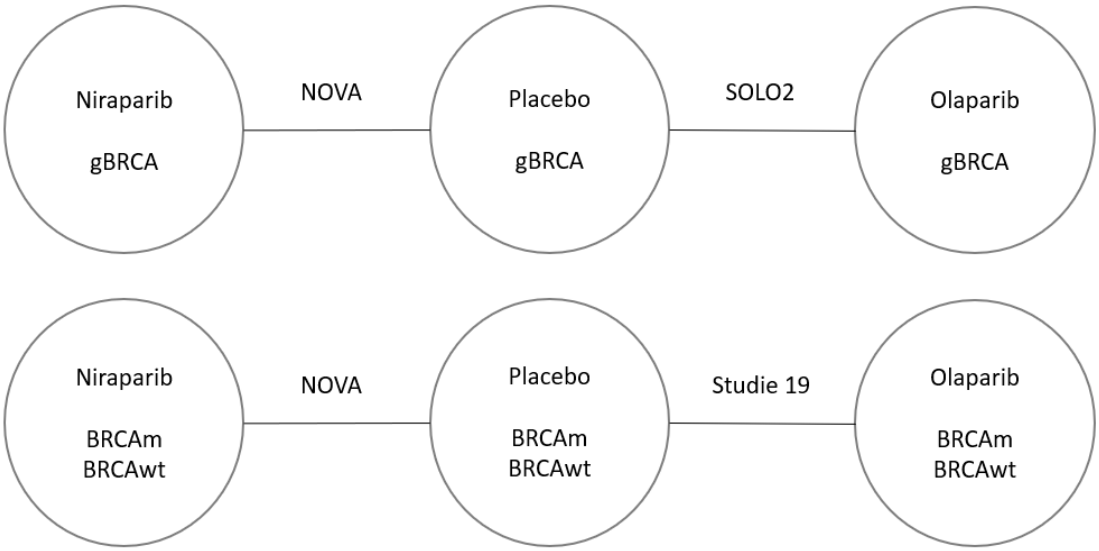


Abbildung 4-256: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

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

Tabelle 4-119: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
NOVA	Siehe Angaben in Tabelle 4-62
Studie 19 SOLO2	Siehe Angaben in Tabelle 4-202

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

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

Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NOVA	Siehe Angaben in Tabelle 4-63					
Studie 19 SOLO2	Siehe Angaben in Tabelle 4-203					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl in der Studie NOVA mit Niraparib, als auch in den Studien 19 und SOLO2 mit Olaparib war das gesamte Studienpersonal sowie die Patientinnen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien durch adäquate statistische Methoden umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen (Angaben zur Studie NOVA befinden sich im Abschnitt 4.3.1.3.9) [19].

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

Für die Angaben zur Studie NOVA wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-64 und Tabelle 4-65 für die gBRCAmut-Kohorte
- Tabelle 4-168 und Tabelle 4-169 für die Populationen analog zu Studie 19

Für die Angaben zu Studie 19 und SOLO2 wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-204

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator

NOVA	Niraparib n (%)	Olaparib n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
BRCAwt	**N = 196**	**N = 57**						
SUEs	59 (30,1)	11 (19,3)	1,9 [1,1; 3,2] 0,0167	1,46 [0,47;4,93] 0,5982	1,3 [0,4; 3,9] 0,635	1,7 [1,1; 2,7] 0,0261	2,35 [0,87;6,36] 0,0912	0,7 [0,2; 2,2] 0,566
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 171**	**N = 74**						
SUEs	51 (29,8)	19 (25,7)	2,7 [1,3; 5,5] 0,0045	1,56 [0,62;4,43] 0,4132	1,7 [0,7; 4,5] 0,262	2,6 [1,3; 4,9] 0,0051	2,65 [1,13;6,23] 0,0251	1,0 [0,3; 2,8] 0,943
gBRCAmut	**N = 136**	**N = 195**						
SUEs	42 (30,9)	35 (17,9)	3,2 [1,4; 7,1] 0,0033	1,64 [0,79; 3,84] 0,2338	1,9 [0,8; 4,6] 0,140	2,9 [1,4; 6,0] 0,0055	2,22 [1,07; 4,60] 0,0319	1,3 [0,5; 3,7] 0,631

[1] Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[2] Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; gBRCA(mut) = germline Breast Cancer (mutation); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patientinnen im Safety-Analysis-Set; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; RR = Relative Risk (relatives Risiko); sBRCA = somatic Breast Cancer; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Es ist weder auf Ebene des Hazard Ratios noch auf Ebene des relativen Risikos ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib zu beobachten.

Ergebnisse im Vergleich zum Brückenkomparator Placebo liegen für Niraparib im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich aus der Studie NOVA vor, so dass hier keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich ist. Für Olaparib liegen im Vergleich zum Brückenkomparator Daten aus den beiden direkt vergleichenden Studien SOLO2 und Studie 19 vor. Diese Daten sind jedoch mit einer gewissen Heterogenität behaftet, da die Studien prospektiv anders geplant und die Studienpopulationen bezüglich des Mutationsstatus unterschiedlich zusammengesetzt waren. So wurde der Mutationsstatus bei der Studie 19 nicht bei der Studienplanung berücksichtigt, die dargestellten Analysen für die BRCAm- und die BRCAwt-Population sind post hoc entstanden. Dagegen schloss die Studie SOLO2 prospektiv nur Patientinnen mit gBRCA-Mutation ein. Daher wird der indirekte Vergleich auch geteilt nach den drei für Olaparib relevanten Populationen durchgeführt und dargestellt: BRCAm, BRCAwt und gBRCAmut. Außerdem liegen für Studie 19 bereits die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vor, während dies für SOLO2 noch nicht der Fall ist.

Da es für Niraparib und Olaparib keine direkt vergleichenden Studien gibt, entfällt hier entsprechend die Konsistenzprüfung im Hinblick auf Unterschiede zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Tabelle 4-122: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, die mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % in einem der Behandlungsarme auftreten“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator

NOVA	Niraparib	Olaparib	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
	n (%)	n (%)						
BRCAwt	**N = 196**	**N = 57**						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	26 (13,3)	3 (5,3)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	7,48 [0,39; 141,75] 0,1799	4,2 [0,1; 248,1] 0,489
Anämie	9 (4,6)	2 (3,5)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	5,34 [0,26; 109,00] 0,2759	2,2 [0,03; 144,0] 0,714
Panzytopenie	1 (0,5)	1 (1,8)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	3,21 [0,13; 77,16] 0,4727	0,5 [0,004; 58,0] 0,768
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (5,1)	3 (5,3)	0,4 [0,2; 1,0] 0,0550	0,71 [0,12; 4,10] 0,6004	0,6 [0,1; 3,9] 0,610	0,5 [0,2; 1,1] 0,0744	1,07 [0,23; 5,09] 0,9321	0,4 [0,1; 2,6] 0,364
Dünndarmobstruktion	3 (1,5)	2 (3,5)	0,3 [0,1; 1,6] 0,1469	0,73 [0,07; 6,64] 0,6337	0,5 [0,04; 5,7] 0,550	0,4 [0,1; 1,7] 0,2121	1,07 [0,16; 7,35] 0,9450	0,4 [0,03; 4,1] 0,416
Verstopfung	3 (1,5)	1 (1,8)	1,5 [0,2; 14,8] 0,7064	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,6 [0,2; 14,8] 0,6980	3,21 [0,13; 77,16] 0,4727	0,7 [0,01; 42,2] 0,879
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (3,6)	0	0,9 [0,3; 3,2] 0,8977	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,9 [0,3; 3,0] 0,8791	0,36 [0,01 ;8,57] 0,5248	1,7 [0,1; 61,3] 0,771

NOVA	Niraparib n (%)	Olaparib n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (3,1)	2 (3,5)	3,4 [0,4; 28,4] 0,2269	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	3,1 [0,4; 25,6] 0,2887	5,34 [0,26; 109,00] 0,2759	0,7 [0,02; 30,3] 0,868
Dyspnoe	1 (0,5)	2 (3,5)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	5,34 [0,26; 109,00] 0,2759	0,5 [0,004; 58,0] 0,768
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,5)	1 (1,8)	0,3 [0,0; 3,1] 0,2681	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,3 [0,0; 2,8] 0,2693	1,07 [0,07; 16,71] 0,9614	0,2 [0,01; 9,3] 0,447
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,5)	1 (1,8)	0,5 [0,0; 8,0] 0,6110	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,5 [0,0; 8,2] 0,6430	3,21 [0,13; 77,16] 0,4727	0,2 [0,003; 19,1] 0,525
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,5)	1 (1,8)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	3,21 [0,13; 77,16] 0,4727	0,5 [0,004; 58,0] 0,768
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 171**	**N = 74**						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	27 (15,8)	2 (2,7)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	4,20 [0,21; 85,88] 0,3513	7,3 [0,1; 461,4] 0,350
Thrombozytopenie	22 (12,9)	1 (1,4)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	2,52 [0,10; 60,78] 0,5693	11,8 [0,1; 945,3] 0,269
Panzytopenie	1 (0,6)	1 (1,4)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	2,52 [0,10; 60,78]	0,5 [0,01; 64,1]

NOVA	Niraparib n (%)	Olaparib n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
			NE	NE	NE	NE	0,5693	0,799
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (7,0)	6 (8,1)	1,7 [0,5; 5,9] 0,4330	0,66 [0,17; 2,80] 0,3428	2,5 [0,5; 13,2] 0,275	1,8 [0,5; 6,2] 0,3509	1,26 [0,37; 4,25] 0,7134	1,4 [0,3; 8,1] 0,685
Abdominelle Schmerzen	2 (1,2)	0	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,28 [0,01; 6,75] 0,4331	4,3 [0,04; 417,7] 0,532
Dünndarmobstruktion	2 (1,2)	0	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,28 [0,01; 6,75] 0,4331	4,3 [0,04; 417,7] 0,532
Übelkeit	1 (0,6)	1 (1,4)	0,1 [0,0; 1,1] 0,0272	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,2 [0,0; 1,4] 0,0981	2,52 [0,10; 60,78] 0,5693	0,1 [0,002; 5,2] 0,244
Diarrhöe	0 (0,0)	1 (1,4)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	2,52 [0,10; 60,78] 0,5693	0,1 [0,001; 16,0] 0,411
Darmobstruktion	1 (0,5)	1 (1,4)	NE [NE; NE] NE	0,64 [0,03; 16,29] 0,7740	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,84 [0,05; 13,12] 0,8997	1,1 [0,01; 84,2] 0,974
Verstopfung	3 (1,5)	1 (1,4)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,6 [0,2; 14,8] 0,6980	2,52 [0,10; 60,78] 0,5693	0,5 [0,01; 64,1] 0,799
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (2,9)	4 (5,4)	2,2 [0,3; 19,2] 0,4534	1,30 [0,24; 9,65] 0,5969	1,7 [0,2; 18,2] 0,654	2,3 [0,3; 18,9] 0,4552	1,68 [0,32; 8,84] 0,5430	1,3 [0,1; 20,0] 0,830
Harnwegsinfektion	1 (0,6)	1 (1,4)	0,4 [0,0; 7,0] 0,5409	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,5 [0,0; 7,1] 0,5708	0,84 [0,05; 13,12] 0,8997	0,5 [0,01; 26,5] 0,755

NOVA	Niraparib n (%)	Olaparib n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
Lungenentzündung	1 (0,6)	1 (1,4)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	2,52 [0,10; 60,78] 0,5693	0,5 [0,01; 64,1] 0,799
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (2,9)	3 (4,1)	2,6 [0,3; 22,4] 0,3806	1,40 [0,15; 30,13] 0,8866	1,8 [0,1; 25,1] 0,652	2,3 [0,3; 18,9] 0,4552	2,51 [0,27; 23,56] 0,4195	0,9 [0,04; 19,7] 0,944
Dyspnoe	1 (0,6)	1 (1,4)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	2,52 [0,10; 60,78] 0,5693	0.5 [0,01; 64,1] 0,799
Lungenembolie	1 (0,6)	1 (1,4)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	2,52 [0,10; 60,78] 0,5693	0.5 [0,01; 64,1] 0,799
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (2,3)	3 (4,1)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	5,88 [0,31; 111,69] 0,2383	0.7 [0,01; 46,6] 0,876
Fieber	2 (1,2)	1 (1,4)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	2,52 [0,10; 60,78] 0,5693	1,1 [0,01; 104,4] 0,975
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	1 (0,6)	1 (1,4)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	2,52 [0,10; 60,78] 0,5693	0.5 [0,01; 64,1] 0,799
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (1,8)	3 (4,1)	0,6 [0,1; 3,8] 0,6092	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,7 [0,1; 4,0] 0,6637	5,88 [0,31; 111,69] 0,2383	0,1 [0,004; 4,3] 0,256

NOVA	Niraparib n (%)	Olaparib n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
Herzerkrankungen	2 (1,2)	1 (1,4)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	2,52 [0,10; 60,78] 0,5693	1,1 [0,01: 104,4] 0,975
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (1,2)	0	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,28 [0,01; 6,75] 0,4331	4,3 [0,04; 417,7] 0,532
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,6)	3 (4,1)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	5,88 [0,31; 111,69] 0,2383	0,2 [0,002; 16,2] 0,454
Gefäßerkrankungen	1 (0,6)	1 (1,4)	NE [NE; NE] NE	0,36 [0,01; 11,58] 0,7860	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,84 [0,05; 13,12] 0,8997	1,1 [0,01; 84,2] 0,974
gBRCAmut	**N = 136**	**N = 195**						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	22 (16,2)	9 (4,6)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	9,69 [0,57; 164,86] 0,1161	2,3 [0,04; 122,9] 0,681
Anämie	4 (2,9)	7 (3,6)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	7,65 [0,44; 132,64] 0,1620	0,5 [0,01; 32,1] 0,766
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (7,4)	8 (4,1)	2,4 [0,5; 11,3] 0,2481	0,54 [0,18; 1,85] 0,3168	4,5 [0,8; 23,8] 0,078	2,4 [0,5; 10,6] 0,2515	0,81 [0,27; 2,42] 0,7088	2,9 [0,5; 18,6] 0,252
Dünndarmobstruktion	2 (1,5)	0	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,10 [0,00; 2,11] 0,1394	15,1 [0,2; 1185,9] 0,223
Abdominale Schmerzen	1 (0,7)	3 (1,5)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	3,57 [0,19; 68,47]	0,3 [0,003; 28,5]

NOVA	Niraparib	Olaparib	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
	n (%)	n (%)						
			NE	NE	NE	NE	0,3982	0,615
Darmobstruktion	1 (0,7)	3 (1,5)	NE [NE; NE] NE	1,29 [0,16; 26,47] 0,8256	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,52 [0,16; 14,45] 0,7140	0,6 [0,01; 36,5] 0,822
Verstopfung	1 (0,7)	0	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,10 [0,00; 2,11] 0,1394	7,5 [0,1; 734,9] 0,388
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (2,9)	3 (1,5)	1,8 [0,2; 15,8] 0,6096	1,24 [0,15; 25,35] 0,8304	1,4 [0,1; 23,2] 0,806	1,9 [0,2; 16,8] 0,5586	1,52 [0,16; 14,45] 0,7140	1,3 [0,1; 28,6] 0,887
Harnwegsinfektion	1 (0,7)	1 (0,5)	0,5 [0,0; 7,2] 0,5629	0,38 [0,01; 9,97] 0,5508	1,2 [0,02; 76,5] 0,937	0,5 [0,0; 7,5] 0,5996	0,51 [0,03; 8,03] 0,6304	0,9 [0,02; 46,6] 0,976
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (2,9)	3 (1,5)	2,4 [0,3; 23,2] 0,4238	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,9 [0,2; 16,8] 0,5586	3,57 [0,19; 68,47] 0,3982	0,6 [0,02; 25,1] 0,805
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (2,9)	4 (2,1)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	4,59 [0,25; 84,44] 0,3049	0,9 [0,02; 59,1] 0,977
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (2,2)	5 (2,6)	1,4 [0,1; 13,6] 0,7659	1,07 [0,16; 20,84] 0,9615	1,3 [0,1; 19,5] 0,841	1,4 [0,2; 13,5] 0,7529	2,54 [0,30; 21,43] 0,3921	0,6 [0,03; 12,5] 0,718

NOVA	Niraparib	Olaparib	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
	n (%)	n (%)						
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (1,5)	1 (0,5)	0,9 [0,1; 9,8] 0,9206	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,0 [0,1; 10,4] 0,9704	1,53 [0,06; 37,23] 0,7938	0,9 [0,02; 59,1] 0,977
Herzerkrankungen	2 (1,5)	1 (0,5)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,53 [0,06; 37,23] 0,7938	1,9 [0,02; 183,7] 0,787
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (1,5)	0	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,17 [0,01; 4,14] 0,2766	7,5 [0,1; 734,9] 0,388
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,7)	1 (1,8)	0,0 [0,0; NE] 0,1138	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,5 [0,0; 7,5] 0,5996	3,21 [0,13; 77,16] 0,4727	0,9 [0,02; 59,1] 0,977
Gefäßerkrankungen	1 (0,7)	2 (1,0)	NE [NE; NE] NE	0,63 [0,06; 14,07] 0,6915	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,02 [0,09; 11,06] 0,9900	0,9 [0,02; 59,1] 0,977

[1] Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[2] Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; gBRCA(mut) = germline Breast Cancer (mutation); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patientinnen im Safety-Analysis-Set; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); RR = Relative Risk (relatives Risiko); sBRCA = somatic Breast Cancer

Es ist weder auf Ebene des Hazard Ratios noch auf Ebene des relativen Risikos ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib zu beobachten.

Ergebnisse im Vergleich zum Brückenkomparator Placebo liegen für Niraparib im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich aus der Studie NOVA vor, so dass hier keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich ist. Für Olaparib liegen im Vergleich zum Brückenkomparator Daten aus den beiden direkt vergleichenden Studien SOLO2 und Studie 19 vor. Diese Daten sind jedoch mit einer gewissen Heterogenität behaftet, da die Studien prospektiv anders geplant und die Studienpopulationen bezüglich des Mutationsstatus unterschiedlich zusammengesetzt waren. So wurde der Mutationsstatus bei der Studie 19 nicht bei der Studienplanung berücksichtigt, die dargestellten Analysen für die BRCAm- und die BRCAwt-Population sind post hoc entstanden. Dagegen schloss die Studie SOLO2 prospektiv nur Patientinnen mit gBRCA-Mutation ein. Daher wird der indirekte Vergleich auch geteilt nach den drei für Olaparib relevanten Populationen durchgeführt und dargestellt: BRCAm, BRCAwt und gBRCAmut. Außerdem liegen für Studie 19 bereits die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vor, während dies für SOLO2 noch nicht der Fall ist.

Da es für Niraparib und Olaparib keine direkt vergleichenden Studien gibt, entfällt hier entsprechend die Konsistenzprüfung im Hinblick auf Unterschiede zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Wie in Abschnitt 4.3.2.1.2 dargestellt, sind die Ergebnisse sowohl der Niraparib-Studie NOVA als auch der Olaparib-Studien SOLO2 und Studie 19 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Da für die den indirekten Vergleich des Endpunktes „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ keine Patientendaten ausgeschlossen wurden, findet sich keine Hinweise darauf, dass ein indirekter Vergleich der Ergebnisse dieser Studien die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflusst und somit die hier vorliegende Analyse daher als übertragbar anzusehen ist.

4.3.2.1.3.9 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-123: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Placebo
3	NOVA	●	●
	Studie 19	●	●
	SOLO2	●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

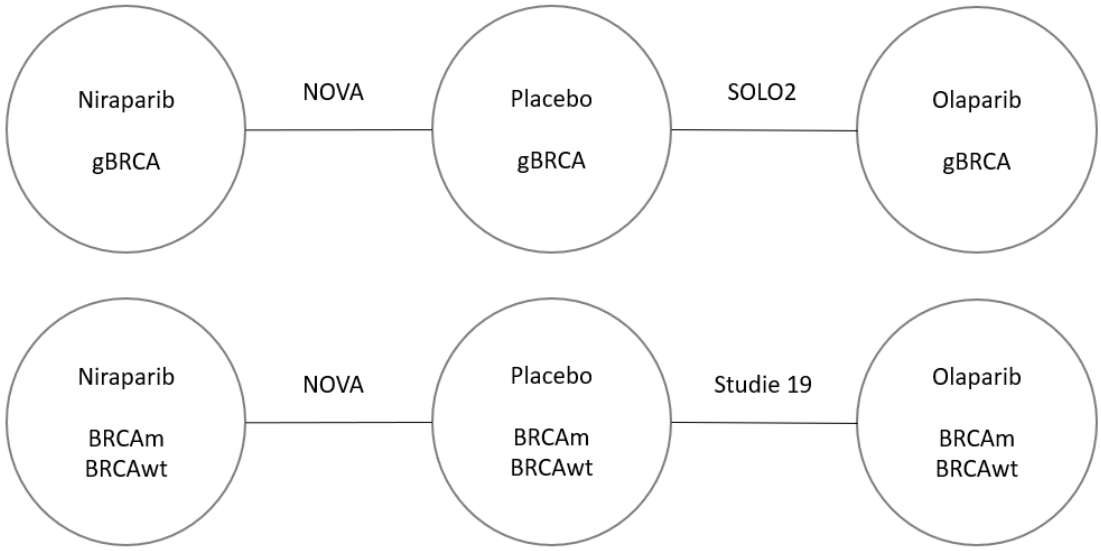


Abbildung 4-257: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“

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

Tabelle 4-124: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“

Studie	Operationalisierung
NOVA	Siehe Angaben in Tabelle 4-66
Studie 19 SOLO2	Siehe Angaben in Tabelle 4-205

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

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

Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NOVA	Siehe Angaben in Tabelle 4-67					
Studie 19 SOLO2	Siehe Angaben Tabelle 4-206					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl in der Studie NOVA mit Niraparib, als auch in den Studien 19 und SOLO2 mit Olaparib war das gesamte Studienpersonal sowie die Patientinnen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien durch adäquate statistische Methoden umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen (Angaben zur Studie NOVA befinden sich im Abschnitt 4.3.1.3.10) [19].

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

Für die Angaben zur Studie NOVA wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-68 und Tabelle 4-69 für die gBRCAmut-Kohorte
- Tabelle 4-170 und Tabelle 4-171 für die Populationen analog zu Studie 19

Für die Angaben zu Studie 19 und SOLO2 wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-207

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-126: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ aus indirektem Vergleich Niraparib vs. Olaparib mit Placebo als Brückenkomparator

NOVA	Niraparib n (%)	Olaparib n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][2] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
BRCAwt	**N = 196**	**N = 57**						
Myelodys-plastisches Syndrom	1 (0,5)	0	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE
AML	0	0	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE
Pneumonitis	2 (1,0)	1 (1,8)	1,0 [0,1; 11,2] 0,9915	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,0 [0,1; 11,3] 0,9738	3,21 [0,13; 77,16] 0,4727	0,5 [0,01; 30,4] 0,733
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 171**	**N = 74**						
AML	0	0	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE
Pneumonitis	0	0	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,28 [0,01; 6,75] 0,4331	NE [NE; NE] NE
Myelodys-plastisches Syndrom	2 (1,2)	0	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	4,3 [0,04; 417,7] 0,532

NOVA	Niraparib n (%)	Olaparib n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][2] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
gBRCAmut	**N = 136**	**N = 195**						
Myelodys-plastisches Syndrom	2 (1,5)	1 (0,5)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,53 [0,06; 37,23] 0,7938	1,9 [0,02; 183,7] 0,787
AML	0	1 (0,5)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,53 [0,06; 37,23] 0,7938	NE [NE; NE] NE
Pneumonitis	0	3 (1,5)	1,0 [0,1; 11,0] 0,9973	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,0 [0,1; 10,8] 0,9914	3,57 [0,19; 68,47] 0,3982	NE [NE; NE] NE

[1] Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[2] Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

AML = akute myeloische Leukämie; BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; gBRCA(mut) = germline Breast Cancer (mutation); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MDS = Myelodysplastisches Syndrom; N = Anzahl der Patientinnen im Safety-Analysis-Set; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); RR = Relative Risk (relatives Risiko); sBRCA = somatic Breast Cancer

Aufgrund der wenigen Ereignissen ist das Hazard Ration nicht berechenbar. Auf Ebene des relativen Risikos ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib zu beobachten.

Ergebnisse im Vergleich zum Brückenkomparator Placebo liegen für Niraparib im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich aus der Studie NOVA vor, so dass hier keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich ist. Für Olaparib liegen im Vergleich zum Brückenkomparator Daten aus den beiden direkt vergleichenden Studien SOLO2 und Studie 19 vor. Diese Daten sind jedoch mit einer gewissen Heterogenität behaftet, da die Studien prospektiv anders geplant und die Studienpopulationen bezüglich des Mutationsstatus unterschiedlich zusammengesetzt waren. So wurde der Mutationsstatus bei der Studie 19 nicht bei der Studienplanung berücksichtigt, die dargestellten Analysen für die BRCAm- und die BRCAwt-Population sind post hoc entstanden. Dagegen schloss die Studie SOLO2 prospektiv nur Patientinnen mit gBRCA-Mutation ein. Daher wird der indirekte Vergleich auch geteilt nach den drei für Olaparib relevanten Populationen durchgeführt und dargestellt: BRCAm, BRCAwt und gBRCAmut. Außerdem liegen für Studie 19 bereits die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vor, während dies für SOLO2 noch nicht der Fall ist.

Da es für Niraparib und Olaparib keine direkt vergleichenden Studien gibt, entfällt hier entsprechend die Konsistenzprüfung im Hinblick auf Unterschiede zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Wie in Abschnitt 4.3.2.1.2 dargestellt, sind die Ergebnisse sowohl der Niraparib-Studie NOVA als auch der Olaparib-Studien SOLO2 und Studie 19 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Da für die den indirekten Vergleich des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse vom besonderen Interesse“ keine Patientendaten ausgeschlossen wurden, findet sich keine Hinweise darauf, dass ein indirekter Vergleich der Ergebnisse dieser Studien die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflusst und somit die hier vorliegende Analyse daher als übertragbar anzusehen ist.

4.3.2.1.3.10 Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-127: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Placebo
3	NOVA	●	●
	Studie 19	●	●
	SOLO2	●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

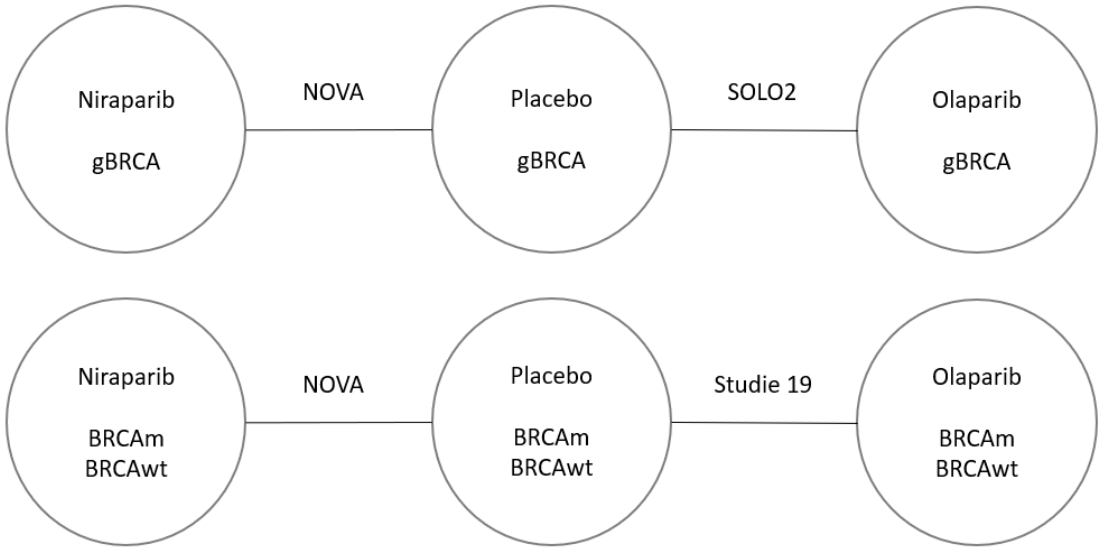


Abbildung 4-258: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“

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

Tabelle 4-128: Operationalisierung von „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“

Studie	Operationalisierung
NOVA	Siehe Angaben in Tabelle 4-70
Studie 19 SOLO2	Siehe Angaben in Tabelle 4-208

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

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

Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NOVA	Siehe Angaben in Tabelle 4-71					
Studie 19 SOLO2	Siehe Angaben in Tabelle 4-209					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl in der Studie NOVA mit Niraparib, als auch in den Studien 19 und SOLO2 mit Olaparib war das gesamte Studienpersonal sowie die Patientinnen verblindet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien durch adäquate statistische Methoden umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen (Angaben zur Studie NOVA befinden sich im Abschnitt 4.3.1.3.11) [19].

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

Für die Angaben zur Studie NOVA wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-72 für die gBRCAmut-Kohorte
- Tabelle 4-172 für die Populationen analog zu Studie 19

Für die Angaben zu Studie 19 und SOLO2 wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-210

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-130: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	Niraparib n (%)	Olaparib n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2] Niraparib vs. Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert Olaparib vs. Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Olaparib vs. Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert Niraparib vs. Olaparib
BRCAwt	**N = 196**	**N = 57**						
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	31 (15,8)	2 (3,5)	8,7 [2,1; 36,2] 0,0004	0,57 [0,03; 5,92] 0,6600	**15,2 [1,9; 122,5]** **0,011**	8,1 [2,0; 33,0] 0,0037	1,07 [0,16; 7,35] 0,9450	7,5 [0,7; 82,0] 0,097
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 171**	**N = 74**						
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	23 (13,5)	6 (8,1)	5,1 [1,2; 21,8] 0,0129	NE [NE; NE] NE	-[3]	5,2 [1,3; 21,4] 0,0232	10,92 [0,63; 190,08] 0,1010	0,5 [0,2; 12,6] 0,684
gBRCAmut	**N = 136**	**N = 195**						
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	18 (13,2)	21 (10,8)	8,4 [1,1; 63,4] 0,0129	3,71 [1,07; 23,40] 0,0629	2,3 [0,6; 8,3] 0,213	8,6 [1,2; 63,1] 0,0342	5,33 [1,28; 22,28] 0,0218	1,6 [0,1; 18,7] 0,702

[1] Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[2] Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[3] Es sind keine Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Placebo-Arm der Studie 19 aufgetreten.

BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; gBRCA(mut) = germline Breast Cancer (mutation); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patientinnen im Safety-Analysis-Set; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; RR = Relative Risk (relatives Risiko); sBRCA = somatic Breast Cancer

Für die BRCAm- sowie für die gBRCAmut-Population ist weder auf Ebene des Hazard Ratios noch auf Ebene des relativen Risikos ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib festzustellen. Für die BRCAwt-Population zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Niraparib auf Ebene des Hazard Ratios. Jedoch bestätigt sich die statistische Signifikanz nicht für das relative Risiko, d. h. die Patientinnen brechen die Therapie mit Niraparib zwar früher ab, in der Gesamtschau tritt dies jedoch vergleichbar häufig auch bei Olaparib auf.

Ergebnisse im Vergleich zum Brückenkomparator Placebo liegen für Niraparib im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich aus der Studie NOVA vor, so dass hier keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich ist. Für Olaparib liegen im Vergleich zum Brückenkomparator Daten aus den beiden direkt vergleichenden Studien SOLO2 und Studie 19 vor. Diese Daten sind jedoch mit einer gewissen Heterogenität behaftet, da die Studien prospektiv anders geplant und die Studienpopulationen bezüglich des Mutationsstatus unterschiedlich zusammengesetzt waren. So wurde der Mutationsstatus bei der Studie 19 nicht bei der Studienplanung berücksichtigt, die dargestellten Analysen für die BRCAm- und die BRCAwt-Population sind post hoc entstanden. Dagegen schloss die Studie SOLO2 prospektiv nur Patientinnen mit gBRCA-Mutation ein. Daher wird der indirekte Vergleich auch geteilt nach den drei für Olaparib relevanten Populationen durchgeführt und dargestellt: BRCAm, BRCAwt und gBRCAmut. Außerdem liegen für Studie 19 bereits die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vor, während dies für SOLO2 noch nicht der Fall ist.

Da es für Niraparib und Olaparib keine direkt vergleichenden Studien gibt, entfällt hier entsprechend die Konsistenzprüfung im Hinblick auf Unterschiede zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Wie in Abschnitt 4.3.2.1.2 dargestellt, sind die Ergebnisse sowohl der Niraparib-Studie NOVA als auch der Olaparib-Studien SOLO2 und Studie 19 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Da für die den indirekten Vergleich des Endpunktes „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ keine Patientendaten ausgeschlossen wurden, findet sich keine Hinweise darauf, dass ein indirekter Vergleich der Ergebnisse dieser Studien die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflusst und somit die hier vorliegende Analyse daher als übertragbar anzusehen ist.

4.3.2.1.3.11 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.12.***

Aufgrund der Diversität der Subgruppen zwischen den drei verschiedenen Studien und den daraus resultierenden Ergebnisunsicherheiten wird auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet. Alle drei RCTs wiesen nur untergeordnete Effektmodifikationen auf Subgruppenebene auf (siehe Abschnitt 4.3.1.3.12 für Niraparib) [19].

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-131: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten F…	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-132: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-133: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.12.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-134: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.12.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Gesamtüberleben

Für Niraparib ist das mediane Gesamtüberleben bisher für keine der Patientenpopulationen erreicht, während dies bei Olaparib für die BRCAwt- und die BRCAm-Patientinnen bereits der Fall ist. Für den indirekten Vergleich zeigt sich für keine der Patientenpopulationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Weitere Aussagen hinsichtlich des Gesamtüberlebens und potenzieller Unterschiede zwischen Niraparib und Olaparib können aufgrund der noch unreifen Daten der Studien NOVA und SOLO2 zum

Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben wurde sowohl für Niraparib als auch für Olaparib bereits in allen Patientenpopulationen erreicht, jedoch liegt für die Studien NOVA und SOLO2 der finale Datenschnitt noch nicht vor. Für den indirekten Vergleich zeigt sich für keine der Patientenpopulationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hervorzuheben ist jedoch die sehr deutliche und relevante numerische Verlängerung des PFS für die Patientinnen der BRCAm-Population unter Niraparib. Im Vergleich zu Olaparib verlängert sich das PFS hier um 9,7 Monate, d. h. um mehr als 85 %. Betrachtet man jeweils den direkten Vergleich gegenüber dem Brückenkomparator Placebo, so zeigt sich hier unter Niraparib ein Unterschied von ca. 15 Monaten (20,9 Monate vs. 5,7 Monate), während der Unterschied bei Olaparib nur ca. 7 Monate beträgt (11,2 Monate vs. 4,3 Monate). Für Niraparib ist das obere Konfidenzintervall des Medians auch noch nicht erreicht, bei Placebo ist das bereits der Fall; dies deutet darauf hin, dass es aufgrund der Unreife der Daten hier für Niraparib gegebenenfalls noch eine weitere Vergrößerung dieses Unterschiedes kommen könnte.

Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression

Für die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression ist der Median unter Olaparib noch nicht erreicht und im indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde sowohl für Niraparib als auch für Olaparib bereits in allen Patientenpopulationen erreicht, jedoch liegt für die Studien NOVA und SOLO2

der finale Datenschnitt noch nicht vor. Für den indirekten Vergleich zeigt sich für keine der Patientenpopulationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Einer Verlängerung der TFST unter Niraparib für die BRCAm-Patientinnen um ca. 38 % steht eine Verlängerung der TFST unter Olaparib für die gBRCAmut-Patientinnen um ca. 33 % gegenüber. Betrachtet man jedoch die Ereignisrate der gBRCAmut-Patientinnen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nur marginal und die Effekte sind im Vergleich zu Placebo nahezu identisch.

Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS

Die mediane Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS wurde bisher in keiner der Behandlungsgruppen erreicht. Für die Studien NOVA und SOLO2 liegt der finale Datenschnitt noch nicht vor. Für den indirekten Vergleich zeigt sich für keine der Patientenpopulationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI

Die mediane Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI wurde bisher nur für BRCAm-Patientinnen unter Niraparib erreicht. Für die Studie NOVA liegt der finale Datenschnitt noch nicht vor. Für den indirekten Vergleich zeigt sich für keine der Patientenpopulationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Unter Niraparib wird jedoch die Zeit bis zur Verschlechterung des FOSI relevant und deutlich sowohl für BRCAwt- als auch für BRCAm-Patientinnen verlängert. Während die Verschlechterung bei BRCAwt-Patientinnen unter Niraparib um 2,7 Monate (entspricht ca. 100 %) hinausgezögert wird, ist dies bei BRCAm-Patientinnen mit 5,5 Monaten (entspricht ca. 200 %) noch deutlicher ausgeprägt.

Unerwünschte Ereignisse

Bezüglich der Gesamtrate der UEs ist weder auf Ebene des Hazard Ratios noch auf Ebene des relativen Risikos ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib zu erkennen. Im Hinblick auf die UEs vom Grad ≥ 3 zeigt sich für alle drei Patientenpopulationen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Niraparib auf Ebene des Hazard Ratios, d. h. unter Niraparib treten die entsprechenden Ereignisse früher auf als unter Olaparib. Jedoch bestätigt sich die statistische Signifikanz nicht für das relative Risiko, so dass es zwar unter Niraparib früher zu einem Auftreten kommt sich das Gesamtrisiko, ein entsprechendes Ereignis zu erleiden, jedoch nicht statistisch signifikant unterscheidet.

Bei Patientinnen der BRCAm-Population treten Verstopfung und Flush sowie Ereignisse der SOCs „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ unter Niraparib zwar statistisch signifikant früher auf als unter Olaparib, jedoch weist das relative Risiko bezüglich des Auftretens keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Niraparib sowohl

bezüglich des Zeitpunktes des Auftretens (d. h. früher im Vergleich zu Olaparib) als auch des Risikos für das Auftreten zeigt sich im indirekten Vergleich für Kopfschmerzen und Husten sowie für Ereignisse der SOCs „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Gefäßerkrankungen“.

Patientinnen ohne eine Mutation des BRCA-Gens (BRCAwt) zeigen Anämie sowie Ereignisse der SOCs „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ und „Psychiatrische Erkrankungen“ zwar statistisch signifikant früher unter Niraparib im Vergleich zu Olaparib, hinsichtlich des relativen Risikos für das Auftreten war jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar. Zusätzlich zur statistischen Signifikanz auf Ebene des Hazard Ratios treten Muskelschmerzen sowie Ereignisse der SOCs „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Untersuchungen“ auch hinsichtlich des relativen Risikos statistisch signifikant zuungunsten von Niraparib auf.

Hinsichtlich der Patientinnen mit gBRCA-Mutation treten Leukopenie und erhöhte Kreatinin-Spiegel im Blut unter Niraparib statistisch signifikant erst später auf als unter Olaparib. Ein umgekehrtes Bild zeigt sich für Asthenie, Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Husten sowie die SOCs Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen und Erkrankungen der Nieren und Harnwege. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Niraparib sowohl bezüglich des Zeitpunktes des Auftretens (d. h. früher im Vergleich zu Olaparib) als auch des Risikos für das Auftreten zeigt sich im indirekten Vergleich für Verstopfung sowie für Ereignisse der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“.

Insgesamt ist festzuhalten, dass sich für die überwiegende Mehrheit der unerwünschten Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Niraparib und Olaparib zeigen und die Fälle, in denen ein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt, kein konsistentes Bild über die verschiedenen Patientenpopulationen zeigen. Somit lässt sich weder für Niraparib noch für Olaparib ein eindeutiger Vor- oder Nachteil aus dem indirekten Vergleich ableiten.

Das Hazard Ratio von „Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 nach Systemorganklassen und Preferred Terms, die mit einer Häufigkeit von ≥ 5 %“ ist nicht berechenbar. Auf Ebene des relativen Risikos ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib zu beobachten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Sowohl für die Gesamtrate als auch für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, die mit einer Häufigkeit von ≥ 1 %“ ist weder auf Ebene des Hazard Ratios noch auf Ebene des relativen Risikos ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib zu beobachten.

Unerwünschte Ereignisse vom besonderen Interesse

Aufgrund der wenigen Ereignissen ist das Hazard Ration nicht berechenbar. Auf Ebene des relativen Risikos ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib zu beobachten.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Für die BRCAm- sowie für die gBRCAmut-Population ist weder auf Ebene des Hazard Ratios noch auf Ebene des relativen Risikos ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib festzustellen. Für die BRCAwt-Population zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Niraparib auf Ebene des Hazard Ratios. Jedoch bestätigt sich die statistische Signifikanz nicht für das relative Risiko, d. h. die Patientinnen brechen die Therapie mit Niraparib zwar früher ab, in der Gesamtschau tritt dies jedoch vergleichbar häufig auch bei Olaparib auf.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Nutzenbewertung von Niraparib liegt für die vorliegende Indikation „Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden“ die Studie NOVA vor. Bei der Studie handelt es sich um eine internationale, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie. Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA entsprecht die hier relevante Studie NOVA der Evidenzstufe Ib. Zudem wurde basierend auf den drei RCTs NOVA, Studie 19 und SOLO2 ein indirekter Vergleich durchgeführt. Auch die Studien SOLO2 und Studie 19 entsprechen gemäß obiger Einstufung der Evidenzstufe Ib.

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in Studienregistern bestätigt (Abschnitt 4.2.3.3 und 4.3.2.1.1). In den RCTs NOVA, Studie 19 und SOLO2 wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Die Umsetzung der Verblindung und des ITT-Prinzips war adäquat. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit ist die Aussagekraft der Studien als hoch einzustufen. Das Verzerrungspotenzial war sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Ableitung des Zusatznutzens von Niraparib basiert im Wesentlichen auf einem indirekten Vergleich der Ergebnisse der Zulassungsstudie NOVA für Niraparib und der Zulassungsstudien Studie 19 bzw. SOLO2 für Olaparib.

Im Hinblick auf die aus Studien vorliegende Evidenz für Niraparib liegen zum einen Ergebnisse eines indirekten Vergleiches unter Verwendung von Placebo als Brückenkomparator gegenüber Olaparib basierend auf der Studie NOVA (Phase III) zu Niraparib und den Studien SOLO2 (Phase III) und Studie 19 (Phase II) zu Olaparib vor. Des Weiteren werden auch die Ergebnisse der Studie NOVA im Vergleich zu Placebo herangezogen, auf denen die Zulassung von Niraparib basiert. Falls notwendig für die Ableitung des Zusatznutzens, werden außerdem für deskriptive Vergleiche die Daten der Studien SOLO2 (Primäranalyse) und Studie 19 (finale Analyse) direkt mit den Daten der Studie NOVA (Primäranalyse) gegenübergestellt.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs Niraparib vs. Olaparib

Für den indirekten Vergleich dient jeweils Placebo als Brückenkomparator, da dies in allen drei Studien den Vergleichsarm darstellte. Der Vergleich wird gemäß den Vorgaben des IQWiG als adjustierter Vergleich nach Bucher *et al.* durchgeführt. Ein Matching der Patientenpopulationen konnte nicht erfolgen, da für die Studien zu Olaparib keine Informationen zu Daten auf patientenindividueller Ebene vorlagen. Der indirekte Vergleich erfolgte jedoch getrennt nach dem Mutationsstatus für die Patientenpopulationen wie es in den jeweiligen Studien zu Olaparib der Fall war.

Im Rahmen des indirekten Vergleiches wurden die folgenden Patientenpopulationen untersucht:

Tabelle 4-135: Für den indirekten Vergleich verwendete Patientenpopulationen

Indirekter Vergleich	Patientenpopulation Niraparib	Patientenpopulation Olaparib
1 – BRCAm vs. BRCAm	Patientinnen der post-hoc Studienpopulation BRCAm der Studie NOVA	Patientinnen der post-hoc Studienpopulation BRCAm der Studie 19
2 – BRCAwt vs. BRCAwt	Patientinnen der post-hoc Studienpopulation BRCAwt der Studie NOVA	Patientinnen der post-hoc Studienpopulation BRCAwt der Studie 19
3 – gBRCA vs. gBRCA	Patientinnen der prospektiven Studienkohorte gBRCAmut aus der Studie NOVA	Alle Patientinnen der Studie SOLO2 (gBRCA)
BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCA = Breast Cancer wildtype; gBRCA(mut) = germline Breast Cancer (mutation)		

Im Ergebnis zeigen sich Vorteile von Niraparib gegenüber Olaparib für die Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität. So zeigt sich eine sehr deutliche und relevante Verlängerung des PFS für die Patientinnen der BRCAm-Population unter Niraparib. Im Vergleich zu Olaparib verlängert sich das PFS hier numerisch um 9,7 Monate, d. h. um mehr als 85 %. Das PFS stellt, wie das Gesamtüberleben, einen umfassenden und integrativen Endpunkt dar, der die Wirksamkeit und die Sicherheit eines Arzneimittels beinhaltet [6]. Der Endpunkt PFS setzt sich zusammen aus den Komponenten Progression und Tod; somit gehen auch etwaige das Leben verkürzende unerwünschte Effekte des Arzneimittels in die Beobachtung ein. Auch von den Zulassungsbehörden wird das PFS bei Einhaltung entsprechender Vorgaben als primärer Endpunkt für pivotale Studien in der Onkologie anerkannt [7; 8]. In einer Literaturrecherche wurden drei publizierte Studien identifiziert, die einen Zusammenhang zwischen den Effekten auf den Surrogatendpunkt PFS und den Effekten auf den patientenrelevanten Endpunkt OS bei verschiedenen Indikationen des Ovarialkarzinoms untersuchten. Dieser Zusammenhang wurde mit Hilfe von Meta-Analysen, basierend auf insgesamt 86 Studien mit 58 698 Patientinnen, untersucht. Die beobachteten Korrelationskoeffizienten, die zwischen 0,55 und 0,72 liegen, zeigen mittlere bis hohe Korrelationen und damit einen deutlichen Zusammenhang zwischen den Behandlungseffekten für PFS und OS (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2 „Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte – Progressionsfreies Überleben“ und Abschnitt 4.5.4). Da es sich beim

PFS wie erläutert um ein Surrogat für das in der Studie NOVA noch nicht erreichte Gesamtüberleben handelt, lässt sich hier auch eine positive Prognose für das Gesamtüberleben dieser Patientinnen ableiten.

Hinsichtlich der TFST steht einer Verlängerung unter Niraparib für die BRCAm-Patientinnen um ca. 38 % eine Verlängerung der TFST unter Olaparib für die gBRCAmut-Patientinnen um ca. 33 % gegenüber. Betrachtet man jedoch die Ereignisrate der gBRCAmut-Patientinnen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nur marginal und die Effekte sind im Vergleich zu Placebo nahezu identisch. Da das Ziel einer Erhaltungstherapie nicht nur die Verlängerung des Gesamtüberlebens, sondern nachgeordnet auch die Verlängerung der Zeit bis zum Progress und damit das Hinauszögern der nächsten belastenden Chemotherapie ist, stellt auch die TFST einen relevanten Parameter für die Beurteilung des Zusatznutzens von Niraparib dar. Die Prognose und Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die Zweitlinien- sowie nachfolgende Behandlungen hängt zum Großteil vom progressionsfreien Intervall nach der letzten Dosis der vorangegangenen Behandlung ab [9].

Ferner lassen sich anhand des FOSI Vorteile von Niraparib gegenüber Olaparib erkennen. Eine Verschlechterung des Gesundheitszustands und damit in der Konsequenz auch der Lebensqualität wird basierend auf den Ergebnissen des FOSI für alle Patientenpopulationen relevant hinausgezögert. Während die Verschlechterung bei BRCAwt-Patientinnen unter Niraparib im Vergleich zu Olaparib um 2,7 Monate (entspricht ca. 100 %) hinausgezögert wird, ist dies bei BRCAm-Patientinnen mit 5,5 Monaten (entspricht ca. 200 %) noch deutlicher ausgeprägt.

Bezüglich der Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“, „Unerwünschte Ereignisse CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Grad ≥ 3“ „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ sowie „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ wurde bei allen untersuchten Populationen (gBRCA, BRCAm sowie BRCAwt) auf Ebene der Gesamtraten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib in der Analyse des relativen Risikos beobachtet.

Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde jedoch bei dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3“ auf Ebene der Gesamtrate in der Analyse des Hazard Ratios bei allen Populationen zuungunsten von Niraparib beobachtet. Dies bedeutet, dass zwar die Zeit bis zum Auftreten des entsprechenden Ereignisses bei Niraparib kürzer als bei Olaparib, die absolute Häufigkeit des Auftretens jedoch vergleichbar war.

Auf Ebene der Preferred Terms (PT) oder Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) für die jeweiligen Sicherheits-Endpunkte zeigt sich folgendes Bild: Im Rahmen des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, die mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % in einem der Behandlungsarme auftreten“ ist insgesamt festzuhalten, dass sich für die überwiegende Mehrheit der unerwünschten Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Niraparib und Olaparib zeigen und die Fälle, in denen ein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt, kein konsistentes Bild über die verschiedenen Patientenpopulationen zeigen. Somit lässt sich weder für Niraparib noch für Olaparib ein

eindeutiger Vor- oder Nachteil aus dem indirekten Vergleich ableiten. Hinsichtlich der weiteren untersuchten Sicherheits-Endpunkte liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf Ebene des Hazard Ratios (wenn berechenbar) oder des relativen Risikos vor.

Eine mögliche Erklärung für das frühere Auftreten von unerwünschten Ereignissen unter Niraparib ist die im Vergleich zu Olaparib schnellere und höhere Bioverfügbarkeit von Niraparib. Die meisten unerwünschten Ereignissen traten vorwiegend in den ersten drei Zyklen der Behandlung auf und konnten durch eine Dosisreduktionen von 300 mg auf 200 mg oder 100 mg pro Tag reduziert werden. Eine entsprechende Analyse hierzu wurde von Berek *et al.* publiziert, welche u. a. eine deutliche Reduktion der hämatologischen Nebenwirkungen nach 4 Monaten zeigte [10]. Dies entspricht dem Zeitpunkt, zu welchem die meisten Patientinnen in der Studie NOVA eine Dosierung von 200 mg Niraparib erhielten. Auch in der täglichen Praxis werden in Deutschland überwiegend 200 mg pro Tag eingesetzt. Zusammengefasst kann daher ein Großteil der beobachteten Nebenwirkungen als temporär bezeichnet werden, während die Therapie dauerhaft eingesetzt wird.

Weitere vorliegende Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens von Niraparib

Ergebnisse der Studie NOVA basierend auf den prospektiv geplanten Kohorten gBRCAmut und non-gBRCAmut

Weitere Evidenz für die gBRCAmut- und die non-gBRCAmut-Patientinnen liefert unmittelbar auch die Studie NOVA selbst – die Studie wurde getrennt nach diesen beiden Kohorten durchgeführt. Der Vergleich erfolgt gegenüber Placebo, was näherungsweise dem beobachtenden Abwarten („Watch & Wait“) gleichzusetzen ist. Für das Gesamtüberleben zeigt sich in beiden Kohorten eine numerische Verbesserung, die jedoch zum letzten Auswertungsstand vor Dossiereinreichung noch nicht die vom G-BA geforderte Schwelle der statistischen Signifikanz erreicht hat. Das mediane Überleben wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in der laufenden Studie NOVA in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren über 80 % der Patientinnen noch am Leben. Daher sind die Daten zum Gesamtüberleben nach wie vor als unreif zu betrachten.

Wie bereits zuvor im Rahmen des indirekten Vergleiches ausgeführt, handelt es sich beim PFS um ein Surrogat für das in der Studie NOVA noch nicht erreichte Gesamtüberleben. In beiden Kohorten wurden hier statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Niraparib beobachtet: Das mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane PFS beträgt in der gBRCAmut-Kohorte mit Niraparib 21,0 Monate, in der Vergleichsgruppe 5,5 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des PFS um 15,5 Monate, d. h. um mehr als das Dreifache. In der non-gBRCAmut-Kohorte ist eine mediane Verlängerung des PFS um 5,4 Monate zu beobachten. Dabei ist das mediane PFS im Niraparib-Arm mit 9,3 Monaten mehr als doppelt so lang wie das mediane PFS im Vergleichsarm (3,9 Monate). Außerdem zeigte sich in beiden Kohorten statistisch signifikante Verbesserungen der TFST und des CFI zugunsten von Niraparib.

Hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse zum Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS und FOSI ist zu berücksichtigen, dass es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt und somit ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands ist. Demzufolge stellt die Nicht-Verschlechterung des Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar. Dies zeigt, dass Niraparib keinen nachteiligen Effekt auf den Gesundheitszustand der Patientinnen hat. Das Erreichen dieses Therapieziels wird durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt. Sowohl für die EQ-5D VAS als auch den FOSI ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Messinstrumente FOSI und EQ-5D VAS sind zwar vorranging der Kategorie Morbidität zugeordnet, jedoch lassen sich auf deren Basis auch Aussagen hinsichtlich der Lebensqualität der Patientinnen treffen. Die Patientinnen bewerten anhand dieser beiden Instrumente, inwiefern ihr Gesundheitszustand eine Verbesserung, keine Veränderung oder eine Verschlechterung im Verlauf der Studie zeigt. In der vorliegenden Indikation besteht eine Korrelation zwischen dem Gesundheitszustand und der Lebensqualität der Patientinnen, da der Gesundheitszustand unmittelbare Auswirkungen auf deren alltägliches Leben hat. Solange dieser gleichbleibend ist oder sich nicht verschlechtert, können die Patientinnen nach wie vor ihren gewohnten Tätigkeiten wie vor der Intervention im Rahmen der Studie nachgehen und so den Status hinsichtlich ihrer Lebensqualität erhalten. Somit spiegelt sich auch für die Lebensqualität unmittelbar das Ziel der Erhaltungstherapie – Aufrechterhaltung des derzeitigen Status der Patientinnen – wider.

Niraparib hat ein vorhersehbares sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil, welches sich nicht nur in der Studie NOVA, sondern auch in der Studie PRIMA zur Erhaltungstherapie nach der Erstlinientherapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie gezeigt hat [11; 12]. Hämatologische Nebenwirkungen waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse vom Grad ≥ 3. Diese traten vorwiegend in den ersten drei Zyklen der Behandlung auf und konnten durch Dosisreduktionen begrenzt werden [10]. Sie sind somit primär temporär, wohingegen die Behandlung der Patientinnen dauerhaft erfolgt. Dementsprechend fanden die meisten Dosisveränderungen in der Studie NOVA auch bis einschließlich Zyklus 3 statt. Ab dem 4. Zyklus erhielt die Mehrheit der Patientinnen eine Dosis von 200 mg, gefolgt von 100 mg und nachranging 300 mg.

Die bereits erwähnte Auswertung von Berek *et al.* bezüglich der Sicherheit von Niraparib und Dosismodifikationen im Rahmen der Studie NOVA zeigte, dass nach Dosismodifikation die am häufigsten verabreichte Dosis von Niraparib 200 mg betrug. Als Risikofaktoren für eine erhöhte Häufigkeit für eine Thrombozytopenie vom Grad 3 oder höher wurden das Körpergewicht und die Thrombozytenzahl zu Studienbeginn identifiziert. So erhielten Patientinnen mit einem Körpergewicht < 77 kg oder einer Thrombozytenzahl < 150 000/µl zu Studienbeginn eine durchschnittliche Dosis von ca. 200 mg (Median: 207 mg). Das PFS derjenigen Patientinnen, welche eine auf 200 mg oder 100 mg reduzierte Dosis von Niraparib erhielten, war konsistent mit dem der Patientinnen, welche auf der Startdosis von 300 mg verblieben. Während der ersten 3 Monate der Behandlung mit Niraparib führte die Startdosis von 300 mg zu folgenden hämatologischen Nebenwirkungen vom Grad ≥ 3: Thrombozytopenie

(33 % aller Patientinnen), Anämie (13 % aller Patientinnen) und Neutropenie (18 % aller Patientinnen). Betrachtet man jedoch die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen nach 4 Monaten, als nur noch 27,6 % der Patientinnen die Dosis von 300 mg Niraparib erhielten, trat Thrombozytopenie nur noch bei 0,7 % und Neutropenie bei 1,6 % der Patientinnen auf. Für Anämie betrug die Häufigkeit hier noch 15 %, jedoch ist dies darauf zurückzuführen, dass die Neubildung der davon betroffenen Erythrozyten langsamer erfolgt, als es bei Thrombozyten und Neutrophilen der Fall ist. Auch für viele nicht-hämatologische Nebenwirkungen wie z. B. Übelkeit, Erbrechen und Fatigue zeigten sich deutliche Rückgänge der Häufigkeiten nach einer Dosisreduktion. So betrugen die entsprechenden Häufigkeiten im 1. Monat 61,9 %, 19,6 % bzw. 32,4 % im Vergleich zu 1,6 %, 2,0 % bzw. 4,9 % nach 4 Monaten [10].

Neben der Auswertung von Berek *et al.* liegt als weitere Evidenz eine sogenannte TWiST (Time Without Symptoms or Toxicity; Zeit ohne Symptome oder Toxizität)-Analyse für Niraparib vor [13]. Mittels einer TWiST-Analyse kann die Zeit geschätzt werden, innerhalb derer ein Patient weder eine Progression erlebt noch Toxizitäten (Nebenwirkungen) aufweist und somit anzunehmen ist, dass eine entsprechend gute Lebensqualität aufrechterhalten wird. Basis für die TWiST-Analyse ist die Studie NOVA und deren Daten zu PFS und Sicherheit. Es zeigt sich für Niraparib sowohl für die gBRCAmut- als auch für die non-gBRCAmut-Patientinnen eine deutliche und relevante Verlängerung der TWiST im Vergleich zu „Watch & Wait“ (Placebo). Für die gBRCAmut-Kohorte wiesen Patientinnen unter Niraparib eine TWiST von 3,83 Jahren auf, unter Placebo von 0,88 Jahren. Dies entspricht einem TWiST-Vorteil von 2,95 Jahren. Auch für Patientinnen der non-gBRCAmut-Kohorte konnte ein entsprechender Vorteil gezeigt werden: Patientinnen unter Niraparib zeigten eine TWiST von 2,46 Jahren gegenüber 0,02 Jahren unter Placebo, entsprechend einer Verlängerung von 2,44 Jahren. Somit ist die Zeit für Patientinnen unter Niraparib ohne Progression und Nebenwirkungen und dementsprechend einer guten Lebensqualität deutlich höher als unter „Watch & Wait“.

Insgesamt ist festzuhalten, dass der Einsatz der PARP-Inhibitoren im Rahmen einer Erhaltungstherapie in Deutschland mittlerweile zu einem etablierten Standard herangewachsen ist. Dies zeigt sich deutlich in der Aktualisierung der S3-Leitlinie, welche im Januar 2019 veröffentlicht wurde [14]. Hierbei ist hervorzuheben, dass die darin enthaltene Empfehlung des Anbietens einer Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor bei Patientinnen mit Rezidiv eines high-grade Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine Platin-haltige Rezidivtherapie in der klinischen Praxis bereits weitreichend umgesetzt wird und es nur noch eine geringe Rate an Patientinnen gibt, bei denen lediglich das beobachtende Abwarten erfolgt. Zumeist fällt die Entscheidung für das beobachtende Abwarten vermutlich aufgrund eines schlechten allgemeinen Gesundheitszustands oder des aktiven Verzichtes der betroffenen Patientinnen auf eine Erhaltungstherapie zugunsten palliativer Alternativen; genaue Daten hierzu liegen jedoch nicht vor.

Die Auswahl zwischen den PARP-Inhibitoren erfolgt auf Basis der Entscheidung des behandelnden Arztes sowie der Patientinnenpräferenz. Hierbei kann z. B. die Häufigkeit der Arzneimitteleinnahme ein ausschlaggebender Faktor sein. Niraparib ist bedingt durch seine lange Halbwertszeit (mittlere terminale Halbwertszeiten Niraparib vs. Rucaparib vs. Olaparib

Filmtabletten: 48 – 51 h vs. 25,9 h vs. 15 h) der einzige derzeit zugelassene PARP-Inhibitor zur einmal täglichen Anwendung [15-17].

Als Klasseneffekt stellen bei allen PARP-Inhibitoren – sowohl im Hinblick auf die derzeit zugelassenen als auch auf die sich im Prozess der Zulassung befindenden – Fatigue und Übelkeit belastende Nebenwirkungen dar. Durch die Einmalgabe kann die Einnahme bewusst am Abend erfolgen, so dass beispielsweise Fatigue und Übelkeit die Patientinnen tagsüber potenziell weniger belasten [17].

Niraparib hat ebenso ein minimales Potenzial für Arzneimittel-Wechselwirkungen. Gemäß Fachinformationen sind keine Dosisanpassungen aufgrund dessen notwendig und auch die Interaktionen mit den entsprechenden Enzymkomplexen wie z. B. Cytochrom P450 oder Efflux- und Uptake-Transporter finden gar nicht oder nur in sehr geringem Maße statt [17].

Der wesentliche Unterschied zwischen den PARP-Inhibitoren hinsichtlich des Wirkprinzips liegt in der Hemmung unterschiedlicher PARP-Enzyme. Während Niraparib hochselektiv und stärker als Olaparib und Rucaparib PARP-1 und -2 hemmt, entfalten sowohl Olaparib als auch Rucaparib dafür jedoch eine zusätzliche inhibitorische Wirkung auf PARP-3. Da für das Unterbinden der BER insbesondere die Hemmung von PARP-1 und -2 relevant ist, wirkt Niraparib mit einer höheren Selektivität im Vergleich zu den beiden anderen PARP-Inhibitoren [15-18].

Es ist festzuhalten, dass ein hoher therapeutischer Bedarf an Behandlungsoptionen für die Erhaltungstherapie des rezidivierten Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinoms nach Ansprechen auf eine Platin-basierte Chemotherapie besteht. Niraparib stellt als insgesamt gut verträgliches Arzneimittel, das eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens PFS in allen in der Studie NOVA untersuchten Patientengruppen unabhängig vom Mutationsstatus gezeigt hat, einen wichtigen Baustein zur Deckung des therapeutischen Bedarfs dar. Im Vergleich zu Olaparib ist hier ein eindeutiger numerischer Vorteil für Niraparib im Hinblick auf das Ausmaß der Verlängerung des PFS zu erkennen.

In der Gesamtschau lässt sich basierend auf der vorliegenden Evidenz ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Niraparib gegenüber Olaparib ableiten.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-136: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Das PFS stellt, wie das Gesamtüberleben, einen umfassenden und integrativen Endpunkt dar, der die Wirksamkeit und die Sicherheit eines Arzneimittels beinhaltet [6]. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben setzt sich zusammen aus den Komponenten Progression und Tod; somit gehen auch etwaige das Leben verkürzende unerwünschte Effekte des Arzneimittels in die Beobachtung ein. Auch von den Zulassungsbehörden wird das progressionsfreie Überleben bei Einhaltung entsprechender Vorgaben als primärer Endpunkt für pivotale Studien in der Onkologie anerkannt [7; 8].

In einer Literaturrecherche wurden drei publizierte Studien identifiziert, die einen Zusammenhang zwischen den Effekten auf den Surrogatendpunkt PFS und den Effekten auf den patientenrelevanten Endpunkt OS bei verschiedenen Indikationen des Ovarialkarzinoms untersuchten. Dieser Zusammenhang wurde mit Hilfe von Meta-Analysen, basierend auf insgesamt 86 Studien mit 58 698 Patientinnen, untersucht. Die beobachteten Korrelationskoeffizienten, die zwischen 0,55 und 0,72 liegen, zeigen mittlere bis hohe Korrelationen und damit einen deutlichen Zusammenhang zwischen den Behandlungseffekten für PFS und OS.

Tabelle 4-137: Übersicht der beobachteten Korrelationen in den Studien

Publikation	**Indikation**	**Anzahl der einbezogenen Studien (Publikationsjahr)**	**Korrelation PFS - OS**
Sjoquist *et al.* 2018	Epitheliales Ovarialkarzinom (Erstlinientherapie)	26 (1996 – 2012)	Lineare Regression: HR-PFS – HR-OS: r = 0,72
Colloca und Venturino 2017	Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (Erstlinien-Chemotherapie)	38 (1990 – 2016)	Lineare Regression[1]: ln(HR-PFS) – ln(HR-OS): r = 0,71 Spearman's Rho[2]: r = 0,551
Shimokawa *et al.* 2018	Fortgeschrittenes oder wiederkehrendes epitheliales Ovarialkarzinom (Zweit-/Drittlinien-Chemotherapie)	22 (2000 – 2014)	Spearman's Rho: r = 0,72

[1] 36 von 38 Studien wurden analysiert

[2] 37 von 38 Studien wurden analysiert

HR = Hazard Ratio; PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); OS = Overall Survival (Gesamtüberleben)

In der Studie von Sjoquist *et al.* wurde das PFS als Surrogatendpunkt für das OS in modernen Studien zu Ovarialkrebs meta-analytisch untersucht [65]. Dabei wurde der Zusammenhang zwischen den Behandlungseffekten auf PFS und OS unter Verwendung von linearen Regressionsmodellen beurteilt. Für diese Untersuchungen wurden 26 RCTs aus den Jahren 1996 – 2012 mit 30 Vergleichen von Behandlungsarmen bei 24 870 eingeschlossenen Patientinnen herangezogen. Dafür wurden nur randomisierte Phase-III-Studien, welche die Erstlinientherapie für Patientinnen mit epithelialem Ovarialkarzinom, deren Behandlungsarme jeweils eine Platin-basierte Chemotherapie als Basis enthalten haben, eingeschlossen. Für die Berechnungen wurden das jeweilige HR mit dem entsprechenden 95 %-KI sowie das mediane OS und PFS verwendet.

Unter Einbeziehung aller eingeschlossenen Studien zeigte sich, bei Gewichtung nach Anzahl der Patienten in der jeweiligen Studie, eine moderate Korrelation zwischen den Hazard Ratios für PFS und OS von r = 0,72. Mit zunehmender Verfügbarkeit von modernen Therapien und einem damit verbundenen längerem Überleben nach Progression (Post Progression Survival, PPS), sinkt die Korrelation jedoch auf Werte von r = 0,47 (mit Dreifachtherapien, 7 Studien) bis r = 0,81 (vor der Platin-/Paclitaxel-Ära, 8 Studien).

Die Studie von Colloca und Venturino befasst sich ebenfalls mit der Analyse des Zusammenhangs zwischen dem PFS und dem OS bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom mit Erstlinien-Chemotherapie [66]. Insgesamt konnten 38 Phase-III-Studien aus den Jahren 1990 – 2016 mit 25 707 Patientinnen identifiziert werden, von denen jeweils für die durchgeführte Analyse nur zwei Arme betrachtet wurden. Basierend auf den Behandlungseffekten für verschiedene Endpunkte, darunter PFS sowie OS in den ausgewählten Studien, wurde der Korrelationskoeffizient (Spearman's Rho) zwischen diesen Endpunkten und dem OS berechnet. Betrachtet wurde dabei jeweils die Differenz zwischen den zwei Behandlungsarmen, ΔEndpunkt und ΔOS. Zusätzlich wurde unter Berücksichtigung von 37 Studien der Zusammenhang mit Hilfe einer linearen Regression zwischen den logarithmierten Hazard Ratios untersucht. Beide Analysen wurden für den gesamten Publikationszeitraum (1990 – 2016) sowie aufgeteilt in die Zeiträume 1990 – 2002 und 2003 – 2016 durchgeführt.

Die Analyse zeigt eine moderate Korrelation zwischen dem ΔPFS und ΔOS mit einem Korrelationskoeffizienten von r = 0,551 für den Zeitraum 1990 – 2016. Für den Zeitraum 1990 – 2002 (15 Studien) wurde ein Korrelationskoeffizient von r = 0,836 und für den Zeitraum 2003 – 2016 (21 Studien) wurde ein Korrelationskoeffizient von r = 0,390 berechnet. Damit war das PFS der Endpunkt mit dem größten Zusammenhang zwischen ihm und dem OS. Die Regressionsanalyse lieferte für den Zeitraum von 1990 – 2016 eine Korrelation von r = 0,71 zwischen PFS und OS. Auch hier sinkt der durch die lineare Regression berechnete Korrelationskoeffizient von r = 0,84 für die Jahre 1990 – 2002 (15 Studien) auf r = 0,631 für den Zeitraum 2003 – 2016 (22 Studien).

Trotz dieser Veränderung des Zusammenhanges zwischen PFS und OS, die möglicherweise durch eine bessere Wirkung der medizinischen und chirurgischen Behandlung sowie der verlängerten Lebenszeit nach einer Progression erklärt werden könnte, besteht weiterhin, insbesondere für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, eine starke Korrelation zwischen PFS und OS.

Die dritte identifizierte Studie von Shimokawa *et al.* untersucht den Zusammenhang zwischen dem fortgeschrittenen oder wiederkehrenden epithelialen Ovarialkarzinom mit Zweit- und Drittlinien-Chemotherapie [67]. Betrachtet wurden ausschließlich randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien aus den Jahren 2000 bis 2014. Es konnten 22 Studien mit insgesamt 8121 Patientinnen in 44 Behandlungsarmen identifiziert werden, aus denen – sofern möglich – das mediane OS und PFS extrahiert wurden. Erneut wurde der gesamte Publikationszeitraum sowie aufgeteilt in die Zeiträume Januar 2000 bis März 2003 und April 2003 bis Dezember 2014 betrachtet. Der Zusammenhang wurde zwischen dem medianen PFS und OS wurde mit Hilfe des Spearman's Korrelationskoeffizienten quantifiziert.

Für den gesamten Publikationszeitraum wurde eine moderate Korrelation von r = 0,72 gezeigt. Auch hier sinkt der Korrelationskoeffizient von r = 0,81 für den Zeitraum von Januar 2000 bis März 2003 (21 Behandlungsarme) auf r = 0,64 für April 2003 bis Dezember 2014 (23 Behandlungsarme).

Aufgrund dieser Ergebnisse empfehlen die Autoren, OS als primären Endpunkt für Studien mit Patienten in Zweit- und Drittlinientherapie zu wählen, bestätigen aber auch, dass PFS weiterhin einen angemessenen Surrogatparameter für OS darstellt [67].

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-138: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Publikation [Quelle]	Registriereintrag [Quelle]	Studienprotokoll [Quelle]	Studienbericht [Quelle]
NOVA	Mirza et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer NEJM 2016 [11] Del Campo et al. Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Recurrent Ovarian Cancer After a Partial Response to the Last Platinum-Based Chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA Trial. J clin oncol 2019 [37] Fabbro et al. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in older patients (≥ 70 years) with recurrent ovarian cancer: results from the ENGOT-OV16/NOVA trial. Gyn oncol 2019 [38]	Clinicaltrials.gov NCT01847274 [30] EU-CTR 2013-000685-11 [31] ICTRP 2013-000685-11 [32] NCT01847274 [33] PharmNet.Bund 2013-000685-11 [34]	A Phase 3 Randomized Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum Sensitive Ovarian Cancer [68]	A Phase 3 Randomized Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum Sensitive Ovarian Cancer [35; 36]

Studie	Publikation [Quelle]	Registriereintrag [Quelle]	Studienprotokoll [Quelle]	Studienbericht [Quelle]
	Oza et al. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial Lancet oncol 2018 [39] Niraparib Maintenance Treatment Improves Time Without Symptoms or Toxicity (TWiST) Versus Routine Surveillance in Recurrent Ovarian Cancer: A TWiST Analysis of the ENGOT-OV16/NOVA Trial Journal of Clinical Incology [13]			
Studie 19 (D0810C00019)	Ledermann Assessment of efficacy of AZD2281 in platinum sensitive relapsed serous ovarian cancer Clinicaltrials 2008 [53] Ledermann et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. NEJM 2012 [54]	Clinicaltrials.gov NCT00753545 [44] EU-CTR 2008-003439-18 [45] ICTRP ACTRN12609000159257 [46] 2008-003439-18 [47] PharmNet.Bund 2008-003439-18 [48]		

Studie	Publikation [Quelle]	Registriereintrag [Quelle]	Studienprotokoll [Quelle]	Studienbericht [Quelle]
	Ledermann et al. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer Br J cancer 2016 [55] Matulonis et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: overall survival adjusted for postprogression poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy Cancer 2016 [56] Ledermann et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial Lancet Oncol 2014 [57] Ledermann et al. Correction to Lancet Oncol 2014; 15: 856. [58] Ledermann et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance			

Studie	Publikation [Quelle]	Registriereintrag [Quelle]	Studienprotokoll [Quelle]	Studienbericht [Quelle]
	monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial Lancet Oncol 2016 [59] Friedlander et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy Br J cancer 2018 [60]			
SOLO2 (D0816C00002 ENGOT-Ov21)	Pujade-Lauraine Phase III randomised, double blind, placebo controlled study of olaparib maintenance monotherapy in platinum sensitive relapsed BRCA mutated ovarian cancer patients with a complete or partial response following platinum based chemotherapy. Clinicaltrials 2013 [61] Pujade-Lauraine et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-	Clinicaltrials.gov NCT01874353 [49] EU-CTR 2013-001211-75 [50] ICTRP 2013-001211-75 [51] JPRN-JapicCTI-132359 [52]		

Studie	Publikation [Quelle]	Registriereintrag [Quelle]	Studienprotokoll [Quelle]	Studienbericht [Quelle]
	Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial Lancet Oncol 2017 [62] Correction to Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial Lancet Oncol [63] Friedlander et al. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. Lancet oncol 2018 [64]			

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2013. Public summary of opinion on orphan designation – (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonyl)-2H-indazol-2-yl] phenyl} piperidine tosylate monohydrate salt for the treatment of ovarian cancer.

2. European Medicines Agency (EMA) 2017. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2019-B-112 - Niraparib zur Erhaltungstherapie des Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder der primären Peritonealkarzinose.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 16. August 2018, in Kraft getreten am 6. März 2019.

5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017.

6. Enzmann, H. & Broich, K. 2013. [Cancer: Is it really so different? Particularities of oncologic drugs from the perspective of the pharmaceutical regulatory agency]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes,* 107**,** 120-8.

7. European Medicines Agency (EMA) 2017. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man.

8. Food and Drug Administration (FDA) 2018. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry.

9. Ledermann, J. A., Raja, F. A., Fotopoulou, C., Gonzalez-Martin, A., Colombo, N., Sessa, C. & Esmo Guidelines Working Group 2013. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology,* 24 Suppl 6**,** vi24-32.

10. Berek, J. S., Matulonis, U. A., Peen, U., Ghatage, P., Mahner, S., Redondo, A., Lesoin, A., Colombo, N., Vergote, I., Rosengarten, O., Ledermann, J., Pineda, M., Ellard, S., Sehouli, J., Gonzalez-Martin, A., Berton-Rigaud, D., Madry, R., Reinthaller, A., Hazard, S., Guo, W. & Mirza, M. R. 2018. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology,* 29**,** 1784-92.

11. Mirza, M. R., Monk, B. J., Herrstedt, J., Oza, A. M., Mahner, S., Redondo, A., Fabbro, M., Ledermann, J. A., Lorusso, D., Vergote, I., Ben-Baruch, N. E., Marth, C., Madry, R., Christensen, R. D., Berek, J. S., Dorum, A., Tinker, A. V., du Bois, A., Gonzalez-Martin, A., Follana, P., Benigno, B., Rosenberg, P., Gilbert, L., Rimel, B. J., Buscema, J., Balser, J. P., Agarwal, S. & Matulonis, U. A. 2016. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine,* 375**,** 2154-64.

12. Gonzalez-Martin, A., Pothuri, B., Vergote, I., DePont Christensen, R., Graybill, W., Mirza, M. R., McCormick, C., Lorusso, D., Hoskins, P., Freyer, G., Baumann, K., Jardon, K., Redondo, A., Moore, R. G., Vulsteke, C., O'Cearbhaill, R. E., Lund, B.,

Backes, F., Barretina-Ginesta, P., Haggerty, A. F., Rubio-Perez, M. J., Shahin, M. S., Mangili, G., Bradley, W. H., Bruchim, I., Sun, K., Malinowska, I. A., Li, Y., Gupta, D. & Monk, B. J. 2019. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*.

13. Matulonis, U. A., Walder, L., Nøttrup, T. J., Bessette, P., Mahner, S., Gil-Martin, M., Kalbacher, E., Ledermann, J. A., Wenham, R. M. & Woie, K. 2019. Niraparib Maintenance Treatment Improves Time Without Symptoms or Toxicity (TWiST) Versus Routine Surveillance in Recurrent Ovarian Cancer: A TWiST Analysis of the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *Journal of Clinical Oncology***,** JCO. 19.00917.

14. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF) 2019. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 3.0- Januar 2019.

15. AstraZeneca 2019. Fachinformation Lynparza® 100 mg/- 150 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2019

16. Clovis Oncology 2019. Fachinformation Rubraca 200 mg/- 250 mg/- 300 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2019.

17. TESARO 2019. Fachinformation Zejula®. Stand: Juni 2019.

18. Rudmann, D. G. 2013. On-target and off-target-based toxicologic effects. *Toxicologic pathology,* 41**,** 310-4.

19. AstraZeneca 2018. Modul 4A Olaparib (Lynparza®) - Anwendung als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialien Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). Stand: 04.06.2018.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Olaparib.

21. Fotopoulou, C. 2014. Limitations to the use of carboplatin-based therapy in advanced ovarian cancer. *EJC supplements : EJC : official journal of EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer ... [et al.],* 12**,** 13-6.

22. Hanker, L. C., Loibl, S., Burchardi, N., Pfisterer, J., Meier, W., Pujade-Lauraine, E., Ray-Coquard, I., Sehouli, J., Harter, P. & du Bois, A. 2012. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology,* 23**,** 2605-12.

23. EuroQol Group 1990. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy (Amsterdam, Netherlands),* 16**,** 199-208.

24. Greiner, W., Claes, C., Busschbach, J. J. & von der Schulenburg, J. M. 2005. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care,* 6**,** 124-30.

25. European Medicines Agency (EMEA) 2005. Reflection paper on the regulatory guidance for healthrelated quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products.

26. Cella, D., Paul, D., Yount, S., Winn, R., Chang, C. H., Banik, D. & Weeks, J. 2003. What are the most important symptom targets when treating advanced cancer? A survey of providers in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Cancer investigation,* 21**,** 526-35.

27. Beaumont, J., Yount, S., Lalla, D., Lubeck, D., Derynck, M., Karlan, B. & Cella, D. 2007. 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,* 25**,** 16021-.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Niraparib.

29. Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E. & Walter, S. D. 1997. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology,* 50**,** 683-91.

30. ClinicalTrial.gov 2013. A Maintenance Study With Niraparib Versus Placebo in Patients With Platinum Sensitive Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01847274.

31. EU Clinical Tials Register (EUCTR) 2013. A Phase 3 Randomized Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum Sensitive Ovarian Cancer. *2013-000685-11.* https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000685-11.

32. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013a. A Maintenance Study With Niraparib Versus Placebo in Patients With Platinum Sensitive Ovarian Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000685-11

33. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013b. A Maintenance Study With Niraparib Versus Placebo in Patients With Platinum Sensitive Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01847274

34. PharmNetBund A Phase 3 Randomized Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum Sensitive Ovarian Cancer. *2013-000685-11*.

35. TESARO Inc. 2016. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib versus Placebo in Patients with Platinum-Sensitive Ovarian Cancer – Main Clinical Study Report.

36. TESARO Inc. 2016. Quality of Life Analysis in Platinum-Sensitive Ovarian Cancer: A Phase 3 Clinical Study Analysis - Patient Reported Outcomes Report

37. Del Campo, J. M., Matulonis, U. A., Malander, S., Provencher, D., Mahner, S., Follana, P., Waters, J., Berek, J. S., Woie, K., Oza, A. M., Canzler, U., Gil-Martin, M., Lesoin, A., Monk, B. J., Lund, B., Gilbert, L., Wenham, R. M., Benigno, B., Arora, S., Hazard, S. J. & Mirza, M. R. 2019. Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Recurrent Ovarian Cancer After a Partial Response to the Last Platinum-Based Chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology***,** JCO1802238.

38. Fabbro, M., Moore, K. N., Dørum, A., Tinker, A. V., Mahner, S., Bover, I., Banerjee, S., Tognon, G., Goffin, F., Shapira-Frommer, R. & et al. 2019. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in older patients (≥ 70 years) with recurrent ovarian cancer: results from the ENGOT-OV16/NOVA trial. *Gynecologic oncology,* 152**,** 560-7.

39. Oza, A. M., Matulonis, U. A., Malander, S., Hudgens, S., Sehouli, J., Del Campo, J. M., Berton-Rigaud, D., Banerjee, S., Scambia, G., Berek, J. S. & et al. 2018. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The lancet. Oncology,* 19**,** 1117-25.

40. Grabowski, J. P., Glajzer, J., Braicu, E. I. & Sehouli, J. 2019. 1006PNiraparib initial dose and its' management in patients with recurrent high-grade serous ovarian cancer. *Annals of Oncology,* 30.

41. IQVIA™ 2019. Zejula - Average Daily Dose in German SHI Patients.

42. Thaker, P., Travers, K., Karki, C., Patel, R. P., Krebsbach, C., Harrow, B. & Westin, S. N. 2019. 1005PEvaluation of niraparib 200 mg/d as maintenance therapy in recurrent ovarian cancer and associated thrombocytopenia in a real-world US setting. *Annals of Oncology,* 30.

43. Wu, X., Zhu, J., Yin, R., Yang, J., Wu, L., Liu, J., Liu, Z., Wang, J., Gao, Y., Wang, D., Lou, G., Yang, H., Kong, B., Huang, Y., Zhou, Q., Wen, H., Hou, J., Zhang, C. & Hei, Y. 2019. 1004PA prospective evaluation of tolerability of niraparib dosing based on baseline body weight (BW) and platelet (plt) count: Blinded pooled interim safety data from the NORA study. *Annals of Oncology,* 30.

44. Clinicaltrial.gov 2008. Assessment of Efficacy of AZD2281 in Platinum Sensitive Relapsed Serous Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00753545.

45. EU Clinical Tials Register (EUCTR) 2009. Phase II randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with

platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or mor. *2008-003439-18.* https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003439-18.

46. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2009. Assessment of Efficacy of AZD2281 in Platinum Sensitive Serous Ovarian Cancer. http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000159257.aspx.

47. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2008. Assessment of efficacy of AZD2281 in Platinum Sensitive Serous Ovarian Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003439-18.

48. PharmNetBund Phase II randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum containing regimens. *2008-003439-18*.

49. ClinicalTrial.gov 2013. Olaparib Treatment in BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874353.

50. EU Clinical Tials Register (EUCTR) 2013. A Phase III Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Comple. *2013-001211-75.* https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001211-75.

51. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013. Olaparib treatment in BRCA Mutated Ovarian Cancer patients after Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001211-75.

52. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013. Phase 3 Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients With a Complete or Partial Response Following Platinum Based Chemotherapy. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132359.

53. Ledermann, J. 2008. Assessment of efficacy of AZD2281 in platinum sensitive relapsed serous ovarian cancer. *Http://clinicaltrials.gov/show/nct00753545*.

54. Ledermann, J., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., Scott, C., Meier, W., Shapira-Frommer, R., Safra, T. & et al. 2012. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *New England journal of medicine,* 366**,** 1382-92.

55. Ledermann, J. A., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., Scott, C., Meier, W., Shapira-Frommer, R., Safra, T. & et al. 2016. Quality of life during

olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. *British journal of cancer,* 115**,** 1313-20.

56. Matulonis, U. A., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., Scott, C., Meier, W., Shapira-Frommer, R., Safra, T. & et al. 2016. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: overall survival adjusted for postprogression poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy. *Cancer,* 122**,** 1844-52.

57. Ledermann, J., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., Scott, C. L., Meier, W., Shapira-Frommer, R., Safra, T. & et al. 2014. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet oncology,* 15**,** 852-61.

58. Ledermann, J., Harter, P. & Gourley, C. 2015. Correction to Lancet Oncol 2014; 15: 856. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol,* 16**,** e158.

59. Ledermann, J. A., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., Scott, C., Meier, W., Shapira-Frommer, R., Safra, T. & et al. 2016. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *The lancet. Oncology,* 17**,** 1579-89.

60. Friedlander, M., Matulonis, U., Gourley, C., du Bois, A., Vergote, I., Rustin, G., Scott, C., Meier, W., Shapira-Frommer, R., Safra, T. & et al. 2018. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *British journal of cancer,* (no pagination).

61. Pujade-Lauraine, E. 2013. Phase III randomised, double blind, placebo controlled study of olaparib maintenance monotherapy in platinum sensitive relapsed BRCA mutated ovarian cancer patients with a complete or partial response following platinum based chemotherapy. *Https://clinicaltrials.gov/nct01874353*.

62. Pujade-Lauraine, E., Ledermann, J. A., Selle, F., Gebski, V., Penson, R. T., Oza, A. M., Korach, J., Huzarski, T., Poveda, A., Pignata, S. & et al. 2017. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet oncology,* 18**,** 1274-84.

63. Oza A. M., Cibula D. & Benzaquen A. O. 2015. Correction to Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet oncology,* 16**,** e55.

64. Friedlander, M., Gebski, V., Gibbs, E., Davies, L., Bloomfield, R., Hilpert, F., Wenzel, L. B., Eek, D., Rodrigues, M., Clamp, A. & et al. 2018. Health-related quality of life

and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. *The lancet. Oncology,* 19**,** 1126-34.

65. Sjoquist, K. M., Lord, S. J., Friedlander, M. L., John Simes, R., Marschner, I. C. & Lee, C. K. 2018. Progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in modern ovarian cancer trials: a meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol,* 10**,** 1758835918788500.

66. Colloca, G. & Venturino, A. 2017. Trial-level analysis of progression-free survival and response rate as end points of trials of first-line chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Med Oncol,* 34**,** 87.

67. Shimokawa, M., Kogawa, T., Shimada, T., Saito, T., Kumagai, H., Ohki, M. & Kaku, T. 2018. Overall survival and post-progression survival are potent endpoint in phase III trials of second/third-line chemotherapy for advanced or recurrent epithelial ovarian cancer. *J Cancer,* 9**,** 872-9.

68. TESARO Inc. & Tesaro UK Limited 2016. Clinical Study Protocol PR-30-5011-C Amendment 6 - A Phase 3 Randomized Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum Sensitive Ovarian Cancer.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	29.07.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Niraparib [Supplementary Concept] OR Niraparib[tiab]	140
#2	MK-4827[tiab] OR Zejula [tiab]	17
#3	#1 OR #2	143
#4	Olaparib[Supplementary Concept] OR Olaparib[tiab]	1081
#5	lynparza[tiab]	31
#6	AZD-2281[tiab] OR AZD2281[tiab]	90
#7	ku-59436[tiab] OR ku-0059436[tiab] OR ku59436[tiab] OR ku0059436[tiab]	12
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	1099
#9	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])	1139511
#10	#3 OR #8	1162
#11	#9 AND #10	155

Datenbankname	Cochrane Library
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	29.07.2019
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]

Zeile	Suche	Treffer
#1	Niraparib:ti,ab,kw	74
#2	'mk-4827':ti,ab,kw OR Zejula:ti,ab,kw	13
#3	#1 OR #2	74
#4	Olaparib:ti,ab,kw	325
#5	lynparza:ti,ab,kw	38
#6	'AZD-2281':ti,ab,kw OR AZD2281:ti,ab,kw	53
#7	'ku-59436':ti,ab,kw OR 'ku-0059436':ti,ab,kw OR ku59436:ti,ab,kw OR ku0059436:ti,ab,kw	13
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	328
#9	#3 OR #8	391
#10	MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees	1760
#11	neoplas*:ti,ab OR canc*:ti,ab OR carc*:ti,ab OR tumo*:ti,ab OR epithel* canc*:ti,ab OR cystadenocarc*:ti,ab OR adenocarc*:ti,ab OR choriocarc*:ti,ab OR neoformation:ti,ab	173824
#12	ovar*:ti,ab	15748
#13	#11 AND #12	7385
#14	peritoneum cancer OR carcinomatous peritonitis OR peritoneum tumo*	875
#15	peritone*:ti,ab OR retroperitone*:ti,ab	6575
#16	#11 AND #15	2454
#17	uterine tube carcinoma OR uterine tube tumor	188
#18	fallopian tube*:ti,ab OR epithel*:ti,ab OR uterine tube*:ti,ab OR tube* uterine:ti,ab OR utero tubal:ti,ab OR oviduct*:ti,ab OR salpin*:ti,ab OR endocrine gland*:ti,ab OR genital:ti,ab OR abdominal:ti,ab	42448
#19	#11 AND #18	7499
#20	endocrine tumor OR genital tract cancer OR abdominal cancer OR abdominal tumor OR ovary disease OR adnexa disease OR gynecologic disease	12852
#21	ovar* disease*:ti,ab OR adnex*disease*:ti,ab OR gynecolo* disease*:ti,ab	5828
#22	#10 OR #13 OR #14 OR #16 OR #17 OR #19 OR #20 OR #21	23878
#23	#9 AND #22	217

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	https://www.embase.com
Datum der Suche	29.07.2019
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong et al., 2006; max sen/pre

Zeile	Suche	Treffer
#1	Niraparib/exp OR Niraparib:ti,ab,kw	816
#2	'mk-4827':ti,ab,kw OR Zejula:ti,ab,kw	51
#3	1 OR 2	821
#4	Olaparib/exp OR Olaparib:ti,ab	4067
#5	lynparza:ti,ab	101
#6	'AZD-2281':ti,ab,kw OR AZD2281:ti,ab,kw	218
#7	'ku-59436':ti,ab OR 'ku-0059436':ti,ab OR ku59436:ti,ab OR ku0059436:ti,ab	30
#8	4 OR 5 OR 6 OR 7	4077
#9	ovary cancer/exp OR ovary carcinoma/exp ovary tumor/exp	60729
#10	(neoplas* or canc* or carc* or tumo* or epithel* canc* or cystadenocarc* or adenocarc*or choriocarc* or neoformation):ti,ab	2280
#11	ovar*:ti,ab	326598
#12	10 AND 11	238
#13	peritoneum cancer/exp OR carcinomatous peritonitis/exp OR peritoneum tumo*/exp	32330
#14	(peritone* OR retroperitone*):ti,ab	191910
#15	10 AND 14	108
#16	uterine tube carcinoma/exp OR uterine tube tumor/exp	6634
#17	(fallopian tube*:ti,ab) OR (epithel*:ti,ab) OR (uterine tube*:ti,ab) OR (tube* uterine:ti,ab) OR (utero tubal:ti,ab) OR (oviduct*:ti,ab) OR (salpin*:ti,ab) OR (endocrine gland*:ti,ab) OR (genital:ti,ab) OR (abdominal:ti,ab)	1089644
#18	10 AND 17	356
#19	(endocrine tumor/exp) OR (genital tract cancer/exp) OR (abdominal cancer/exp) OR (abdominal tumor/exp) OR (ovary disease/exp) OR (adnexa disease/exp) OR (gynecologic disease/exp)	598824
#20	(ovar* disease*:ti,ab) OR (adnex* disease*:ti,ab) OR (gynecolo* disease*:ti,ab)	139768
#21	9 OR 12 OR 13 OR 15 OR 16 OR 18 OR 19 OR 20	686965
#22	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti)	1682315
#23	3 OR 8	4307
#24	23 AND 21 AND 22	428

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde die in 4-A1 dokumentierte Suche verwendet. Diese wurde jedoch mit veränderten Selektionskriterien ausgewertet.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	29.07.2019
Suchstrategie	(ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR peritoneal cancer) [Condition or disease] AND (niraparib OR MK-4827 OR Zejula OR olaparib OR lynparza OR AZD2281 OR AZD-2281 OR AZD 2281 OR ku 0059436 OR ku0059436 OR ku59436 OR ku 59436 OR ku-0059436) [Other terms]
Treffer	94

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	29.07.2019
Suchstrategie	(ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR peritoneal cancer) AND (niraparib OR MK-4827 OR Zejula OR olaparib OR lynparza OR AZD2281 OR AZD-2281 OR AZD 2281 OR ku 0059436 OR ku0059436 OR ku59436 OR ku 59436 OR ku-0059436)
Treffer	32

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	29.07.2019
Suchstrategie	Intervention: niraparib OR MK-4827 OR Zejula OR olaparib OR lynparza OR AZD2281 OR AZD-2281 OR AZD 2281 OR ku 0059436 OR ku0059436 OR ku59436 OR ku 59436 OR ku-0059436 Condition: ovarian cancer OR fallopian tube cancer OR peritoneal cancer Recruitment status is: ALL
Treffer	220 Einträge für 112 Studien

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	26.08.2019
Suchstrategie 1	Active substance: niraparib Product name/code: zejula
Treffer	5
Suchstrategie 2	Active substance: olaparib OR azd2281 OR azd-2281 OR azd 2281 OR ku 0059436 OR ku0059436 OR ku59436 OR ku 59436 Product name/code: lynparza
Treffer	15

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde die in 4-B1 dokumentierte Suche verwendet. Diese wurde jedoch mit veränderten Selektionskriterien ausgewertet.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Studien im Volltext ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurden keine Studien im Volltext ausgeschlossen.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Studie	Einschlus/ Ausschluss
Clinicaltrials.gov		
1.	Alliance, N. M. C. C. 2016. PARP-inhibition and CTLA-4 Blockade in BRCA-deficient Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02571725.	A5
2.	AstraZeneca Olaparib Expanded Access Program for BRCA Mutated Platinum Sensitive Relapsed High Grade Epithelial Ovarian Cancer Patients in Japan. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03063710.	A5
3.	AstraZeneca 2005. A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of an Inhibitor of Poly ADP-Ribose Polymerase-1 (PARP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516373.	A5
4.	AstraZeneca 2007. Study to Assess the Safety and Tolerability of a PARP Inhibitor in Combination With Carboplatin and/or Paclitaxel. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516724.	A3
5.	AstraZeneca 2008. Assessment of Efficacy of AZD2281 in Platinum Sensitive Relapsed Serous Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00753545.	Abschnitt 4.3.1.1: A2 Abschnitt 4.3.2.1: Einge-schlossen (Studie 19)
6.	AstraZeneca 2008. Dose-finding Study Comparing Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor Against Doxil in BRCA+ve Advanced Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00628251.	A1
7.	AstraZeneca 2010. Study to Compare the Efficacy and Safety of Olaparib When Given in Combination With Carboplatin and Paclitaxel, Compared With Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Advanced Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01081951.	A3
8.	AstraZeneca 2015. C-PATROL - Non-interventional Study (NIS) to Collect Clinical and Patient Reported Outcome Data in an Olaparib Treated BRCAm+ PSR Ovarian Cancer Population. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503436.	A5
9.	AstraZeneca 2015. To Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Maintenance Monotherapy in the Treatment of Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476968.	A5
10.	AstraZeneca 2016. Olaparib Tablets as a Treatment for Ovarian Cancer Subjects With Different HRD Tumor Status. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983799.	A5
11.	AstraZeneca 2017. AZD5153 in Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors, Including Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205176.	A5

12.	AstraZeneca 2018. Lynparza Ovarian Cancer Clinical Experience Investigation (All Case Investigation). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505307.	A5
13.	AstraZeneca 2018. Olaparib Tablets Maintenance Monotherapy Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534453.	A5
14.	AstraZeneca & Agency, B. C. C. 2008. Phase II Study of AZD2281 in Patients With Known BRCA Mutation Status or Recurrent High Grade Ovarian Cancer or Patients With Known BRCA Mutation Status/ Triple Neg Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00679783.	A5
15.	AstraZeneca, Group, G. O., Myriad Genetic Laboratories, I., Sharp, M. & Corp., D. 2013. Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients With BRCA Mutated Ovarian Cancer Following First Line Platinum Based Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844986.	A1
16.	AstraZeneca & Groups, E. N. o. G. O. T. 2017. A Study to Examine Olaparib Maintenance Retreatment in Patients With Epithelial Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03106987.	A7
17.	AstraZeneca, Groups, E. N. o. G. O. T., GOG Foundation, I. & Myriad Genetic Laboratories, I. 2019. Durvalumab Treatment in Combination With Chemotherapy and Bevacizumab, Followed by Maintenance Durvalumab, Bevacizumab and Olaparib Treatment in Advanced Ovarian Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737643.	A1
18.	AstraZeneca, Groups, E. N. o. G. O. T., Myriad Genetic Laboratories, I., Sharp, M. & Corp., D. 2013. Olaparib Treatment in BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874353.	Abschnitt 4.3.1.1: A2 Abschnitt 4.3.2.1: Einge-schlossen (SOLO2)
19.	AstraZeneca & Limited, K. P. 2007. Study to Assess the Efficacy and Safety of a PARP Inhibitor for the Treatment of BRCA-positive Advanced Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00494442.	A5
20.	AstraZeneca & Ltd, I. P. 2016. A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination With Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734004.	A5
21.	AstraZeneca, Ltd, I. P., Myriad Genetics, I., Covance, Theradex & Parexel 2018. Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed Non gBRCAm Ovarian Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03402841.	A5
22.	AstraZeneca & Myriad Genetic Laboratories, I. 2016. Olaparib Maintenance Treatment Versus Placebo in Patients With PSR Ovarian Cancer Who Are in CR or PR to Platinum-based Chemotherapy and Whose Tumours Carry sBRCAm or HRR-associated Genes Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392676.	A7
23.	AstraZeneca, Myriad Genetic Laboratories, I., Sharp, M. & Corp., D. 2015. Olaparib Treatment in Relapsed Germline Breast Cancer Susceptibility Gene (BRCA) Mutated Ovarian Cancer Patients Who Have Progressed at Least 6 Months After Last Platinum Treatment and Have Received at Least 2 Prior Platinum Treatments. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282020.	A3
24.	AstraZeneca, Myriad Genetic Laboratories, I., Sharp, M. & Corp., D. 2017. Efficacy and Safety Study of Cediranib in Combination With Olaparib in Patients With Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02889900.	A5
25.	AstraZeneca & Parexel Expanded Access Program for Olaparib Tablets as Maintenance Therapy in Patients With Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03079687.	A5

26.	AstraZeneca, Solutions, R. H., Research, A. A. H. M. & CRA, F. 2014. OSCA - Olaparib Standard of CAre Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02262273.	A5
27.	Birmingham, U. o. A. a. 2019. CB-839 in Combination With Niraparib in Platinum Resistant Breast Cancer (BRCA) -Wild-type Ovarian Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944902.	A5
28.	Center, M. D. A. C. & AstraZeneca 2017. Selumetinib and Olaparib in Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162627.	A5
29.	Center, M. D. A. C., AstraZeneca & Institute, N. C. 2014. A Phase Ib Study of the Oral PARP Inhibitor Olaparib With the Oral mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial, Triple Negative Breast, and Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208375.	A5
30.	Center, M. D. A. C. & Institute, N. C. 2018. Adavosertib With or Without Olaparib in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579316.	A3
31.	Center, M. D. A. C. & Institute, N. C. 2019. Niraparib and Copanlisib in Treating Participants With Recurrent Endometrial, Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03586661.	A5
32.	Center, M. D. A. C. & Institute, N. C. 2019. Olaparib in Treating Patients With Newly Diagnosed BRCA-Mutant Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Cancer Before Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943173.	A5
33.	Center, M. S. K. C., AstraZeneca & Genentech, I. 2014. Dose-Escalation Study of Intraperitoneal (IP) Cisplatin, IV/IP Paclitaxel, IV Bevacizumab, and Oral Olaparib for Newly Diagnosed Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121990.	A1
34.	Center, R. U. M. 2019. A Study of Serum Folate Levels in Patients Treated With Olaparib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04024254.	A1
35.	Center, S. M. & AstraZeneca 2012. Phase Ib Study of Olaparib Plus Weekly Carboplatin and Paclitaxel in Relapsed Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650376.	A5
36.	Center, V.-I. C., AstraZeneca & Pharmaceuticals, S. 2019. Olaparib and Entinostat in Patients With Recurrent, Platinum-Refractory, Resistant Ovarian, Primary Peritoneal, Fallopian Tube Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03924245.	A5
37.	GROUP, A. G. 2019. Tri Association in Patient With Advanced Epithelial Ovarian Cancer in Relapse. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015739.	A3
38.	GROUP, A. G., Germany, A. G. O., Austria, A. G. O., Ovario, G. E. d. I. e. C. d., Group, B. G. O., cancer, M. I. T. i. O., malignancies, g., Oncology, M. N. G., Oncology, N. S. f. G., Trial, G. O. & Consortium, I. 2015. Platine, Avastin and OLAparib in 1st Line. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477644.	A1
39.	GROUP, A. G. & Tesaro, I. 2018. NIraparib and Quality Of LifE is a Longitudinal Study Evaluating in Real Life the Tolerability of Niraparib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03752216.	A5
40.	GROUP, A. G. & Tesaro, I. 2019. Recurrent Ovarian CarcinoSarcoma Anti-pd-1 Niraparib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03651206.	A1
41.	Hospital, A. M. & Center, U. H. 2017. Evaluation of the Safety and Tolerability of Niraparib With Everolimus in Ovarian and Breast. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154281.	A5
42.	Hospital, H. C. 2019. A Study of Niraparib in Combination With Brivanib in Recurrent Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03895788.	A5
43.	Hospital, H. U. 2018. IMPACT: A Non-randomized WOO Study of Novel Therapeutic Agents in Women Triaged to Primary Surgery for EOC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03378297.	A5
44.	Institute, D.-F. C. 2012. Olaparib for Patients With Recurrent BRCA Deficient Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01661868.	A5

45.	Institute, D.-F. C., Novartis & AstraZeneca 2012. Phase I Study of the Oral PI3kinase Inhibitor BKM120 or BYL719 and the Oral PARP Inhibitor Olaparib in Patients With Recurrent Triple Negative Breast Cancer or High Grade Serous Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623349.	A1
46.	Institute, N. C. 2010. Cediranib Maleate and Olaparib in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer or Recurrent Triple-Negative Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116648.	A3
47.	Institute, N. C. 2015. Olaparib and Cediranib Maleate in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345265.	A5
48.	Institute, N. C. 2017. Olaparib and Onalespib in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery or Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, Primary Peritoneal, or Triple-Negative Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02898207.	A5
49.	Institute, N. C. 2019. Testing the Addition of an Immunotherapy Drug, Tremelimumab, to the PARP Inhibition Drug, Olaparib, for Recurrent Ovarian, Fallopian Tube or Peritoneal Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034927.	A3
50.	Institute, N. C., AstraZeneca & Oncology, N. 2016. Olaparib or Cediranib Maleate and Olaparib Compared With Standard Platinum-Based Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446600.	A3
51.	Institute, N. C. & Center, N. I. o. H. C. 2008. AZD2281 Plus Carboplatin to Treat Breast and Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445418.	A3
52.	Institute, N. C. & Center, N. I. o. H. C. 2010. Olaparib in Combination With Carboplatin for Refractory or Recurrent Women s Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01237067.	A3
53.	Institute, N. C. & Center, N. I. o. H. C. 2015. Phase I/II Study of the Anti-Programmed Death Ligand-1 Antibody MEDI4736 in Combination With Olaparib and/or Cediranib for Advanced Solid Tumors and Advanced or Recurrent Ovarian, Triple Negative Breast, Lung, Prostate and Colorectal Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484404.	A5
54.	Institute, N. C. & Oncology, N. 2016. Cediranib Maleate and Olaparib or Standard Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Resistant or -Refractory Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502266.	A1
55.	Institute, N. C. & Oncology, N. 2018. Olaparib and Cediranib Maleate in Treating Patients With Recurrent, Refractory, or Metastatic Endometrial Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03660826.	A1
56.	Institute, R. P. C. & Institute, N. C. 2017. Olaparib, Durvalumab, and Tremelimumab in Treating Patients With Recurrent or Refractory Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer With BRCA1 or BRCA2 Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953457.	A5
57.	Institute, T. N. C. 2015. Phase I of Carboplatin-Olaparib Followed by Olaparib Monotherapy in Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418624.	A5
58.	Leuven, U. Z. & AstraZeneca 2016. Circulating Tumor DNA Guiding (Olaparib) Lynparza® Treatment in Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02822157.	A3
59.	Leuven, U. Z. & Commission, E. 2018. European Trial on Enhanced DNA Repair Inhibition in Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783949.	A2
60.	Lubiatowska, R. & Trust, T. C. N. F. 2017. Multi-maintenance Olaparib After Disease Recurrence in Participants With Platinum Sensitive BRCAm High Grade Serous Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02855697.	A5

61.	Oncology, N. S. f. G. 2019. Trial Comparing Niraparib-bevacizumab-TSR042 and Niraparib-bevacizumab to Standard of Care in Recurrent Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03806049.	A2
62.	Oncology, N. S. f. G., Groups, E. N. o. G. O. T., Intergroup, G. C., Utah, U. o., Hospital, M. G. & Myriad Genetics, I. 2015. Niraparib Versus Niraparib-bevacizumab Combination in Women With Platinum-sensitive Epithelial Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354131.	A5
63.	Ovario, G. E. d. I. e. C. d. & AstraZeneca 2017. Resistant Ovarian Cancer, Olaparib and Liposomal Doxorubicin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161132.	A5
64.	Ovario, G. E. d. I. e. C. d., AstraZeneca & S.L., A. S. 2018. Olaparib After Response to Trabectedin-pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03470805.	A5
65.	Ovario, G. E. d. I. e. C. d., Roche, H.-L., S.L., A. S. & Tesaro, I. 2018. Platinum-based Chemotherapy With Atezolizumab and Niraparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer (ANITA). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03598270.	A2
66.	Oxford, U. o. & AstraZeneca 2017. Olaparib +/- Cediranib or Chemotherapy in Patients With Platinum-resistant Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117933.	A3
67.	Pennsylvania, U. o. & AstraZeneca 2018. Combination ATR and PARP Inhibitor (CAPRI) Trial With AZD6738 and Olaparib in Recurrent Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462342.	A2
68.	Poveda, A., M.D., AstraZeneca & PharmaMar 2015. Study to Evaluate PM01183 in Combination With Olaparib in Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684318.	A5
69.	Research, M. N. I. f. P. & AstraZeneca 2017. Best Approach in Recurrent-Ovarian-Cancer-with Cediranib-Olaparib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314740.	A2
70.	Research, M. N. I. f. P. & Oncology, N. E. G. S. o. G. 2019. Newton Study (NEW Dosing mainTenance Therapy Ovarian caNcer). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891576.	A7
71.	Roche, H.-L. 2018. A Clinical Study of Cobimetinib Administered in Combination With Niraparib, With or Without Atezolizumab to Patients With Advanced Platinum-sensitive Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03695380.	A2
72.	Sharp, M., Corp., D. & Groups, E. N. f. G. O. T. 2018. Study of Chemotherapy With Pembrolizumab (MK-3475) Followed by Maintenance With Olaparib (MK-7339) for the First-Line Treatment of Women With BRCA Non-mutated Advanced Epithelial Ovarian Cancer (EOC) (MK-7339-001/KEYLYNK-001/ENGOT-ov43). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740165.	A2
73.	Takeda 2018. Japan Phase 2 Study of Niraparib in Patients With Advanced, Relapsed Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03759600.	A5
74.	Takeda 2018. Japan Phase 2 Study of Niraparib (Maintenance Therapy) in Patients With Relapsed Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03759587.	A5
75.	Tesaro, I. Expanded Access Protocol for Niraparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025867.	A5
76.	Tesaro, I. 2008. A Study of MK4827 in Participants With Advanced Solid Tumors or Hematologic Malignancies (MK-4827-001 AM8). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749502.	A1
77.	Tesaro, I. 2010. MK-4827 in Combination With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Participants With Advanced Solid Tumors and Ovarian Cancer (MK-4827-011). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227941.	A5
78.	Tesaro, I. 2018. Phase 2, A Study of Niraparib Combined With Bevacizumab Maintenance Treatment in Patients With Advanced Ovarian Cancer Following	A5

	Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326193.	
79.	Tesaro, I. 2019. Phase 2 Multicohort Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Novel Treatment Combinations in Patients With Recurrent Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574779.	A5
80.	Tesaro, I., Empowered, F. O. R. o. C. & Myriad Genetics, I. 2015. A Study of Niraparib in Patients With Ovarian Cancer Who Have Received Three or Four Previous Chemotherapy Regimens. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354586.	A5
81.	Tesaro, I. & Group, G. O. 2019. A Phase 2 Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Niraparib and TSR-042 in Patients With Platinum Resistant Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03955471.	A5
82.	Tesaro, I., Group, G. O., Groups, E. N. o. G. O. T. & Myriad Genetics, I. 2016. A Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients With Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02655016.	A1
83.	Tesaro, I. & Groups, E. N. o. G. O. T. 2018. A Phase 3 Comparison of Platinum-Based Therapy With TSR-042 and Niraparib Versus Standard of Care Platinum-Based Therapy as First-Line Treatment of Stage III or IV Nonmucinous Epithelial Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602859.	A1
84.	Tesaro, I., Groups, E. N. o. G. O. T., Myriad Genetics, I., Research, U. O., Cannon, S., Group, C. O. C. & Empowered, F. O. R. o. C. 2013. A Maintenance Study With Niraparib Versus Placebo in Patients With Platinum Sensitive Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01847274.	Einge-schlossen (NOVA)
85.	Tesaro, I., Sharp, M. & Corp., D. 2016. Niraparib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Triple-negative Breast Cancer or Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657889.	A1
86.	University College, L. 2018. Study Evaluating the Efficacy of Maintenance Olaparib and Cediranib or Olaparib Alone in Ovarian Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278717.	A7
87.	University Health Network, T. 2016. A Study of Olaparib Prior to Surgery and Chemotherapy in Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489006.	A3
88.	University Health Network, T. 2016. A Study of Long-Term Responders on Olaparib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489058.	A5
89.	University Health Network, T. & AstraZeneca 2015. A Study of Cediranib and Olaparib at the Time Ovarian Cancer Worsens on Olaparib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02340611.	A3
90.	University Health Network, T. & AstraZeneca 2016. A Study of Cediranib and Olaparib at Disease Worsening in Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681237.	A5
91.	University, Y., AstraZeneca, Institute, S. G., Hospital, S. N. U., Center, S. M. & Group, K. G. O. 2018. An uMbrella Study of BIomarker-driven Targeted Therapy In Patients With Platinum-resistant Recurrent OvariaN Cancer(AMBITION). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03699449.	A3
92.	Zai Lab Co., L. 2017. The Clinical Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ZL-2306 (Niraparib) in Patients With Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551171.	A5
93.	Zai Lab Co., L. 2017. Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of ZL-2306 (Niraparib) in Ovarian Cancer Patient. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03705156.	A7
94.	Zai Lab Co., L. 2018. A Study of ZL-2306 (Niraparib) as Maintenance Treatment Following First-line Chemotherapy in Patients With Advanced Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709316.	A7

EU-CTR		
1.	Anonymous. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004618-93.	A1
2.	Astra Zeneca, A. B. 2015. A Phase III, Open Label, Randomised, Controlled, Multi-centre Study to assess the efficacy and safety of Olaparib Monotherapy versus Physician's Choice Single Agent Chemotherapy in the Treatment of. 2014-003438-20. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003438-20.	A3
3.	Astra Zeneca, A. B. 2016. A Phase I/II Study of MEDI4736 (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Olaparib (PARP inhibitor) in Patients with Advanced Solid Tumors. 2015-004005-16. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004005-16.	A1
4.	AstraZeneca, A. B. 2008. A Phase II Open-Label, Randomised, Comparative, International Multicentre Study to Compare the Safety and Efficacy of Two Different Doses of AZD2281 Given Orally Twice Daily Versus Intravenous Lipo. 2007-007622-22. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007622-22.	A3
5.	AstraZeneca, A. B. 2009. Phase II randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or mor. 2008-003439-18. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003439-18.	Abschnitt 4.3.1.1: A2 Abschnitt 4.3.2.1: Einge-schlossen (Studie 19)
6.	AstraZeneca, A. B. 2010. A Phase II, Open-Label, Randomised, Comparative, Multicentre Study to Compare the Efficacy and tolerability of Oral Olaparib in combination with Carboplatin and Paclitaxel Versus Carboplatin and Pa. 2009-015970-36. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015970-36.	A3
7.	AstraZeneca, A. B. 2013. A Phase III Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Comple. 2013-001211-75. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001211-75.	Abschnitt 4.3.1.1: A2 Abschnitt 4.3.2.1: Einge-schlossen (SOLO2)
8.	AstraZeneca, A. B. 2013. A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients with BRCA Mutated Advanced (FIGO Stage III-IV) Ovarian Cancer following. 2013-001551-13. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001551-13.	A1
9.	AstraZeneca, A. B. 2014. A randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled multi-centre Phase III study to assess the efficacy and safety of olaparib versus placebo as adjuvant treatment in patients with germl. 2013-003839-30. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003839-30.	A1
10.	AstraZeneca, A. B. 2015. An Open Label, Single Arm, Multicentre Study to Assess the Clinical Effectiveness and Safety of Lynparza (Olaparib) Capsules Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed somatic or germli. 2015-000734-30. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000734-30.	A5
11.	AstraZeneca, A. B. 2017. A Phase IIIb, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Retreatment in Patients with Epithelial Ovarian Cancer Previously Treated With a PARPi and Res. 2016-003346-90. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003346-90.	A7

12.	AstraZeneca, A. B. 2018. A Phase III Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study of Durvalumab in Combination with Chemotherapy and Bevacizumab, Followed by Maintenance Durvalumab, Bevacizumab and Olapa. 2017-004632-11. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004632-11.	A3
13.	AstraZeneca, A. B. 2018. A Phase IIIb, Single-arm, Open-label Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed non-Germline BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Pa. 2017-002767-17. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002767-17.	A5
14.	Grupo Español de Investigación en Cancer de, O. 2017. Multicentric Single Arm Phase II Clinical Trial, to Evaluate Safety and Efficacy of the Combination of Olaparib and PLD for Platinum Resistant Ovarian Primary Peritoneal Carcinoma, and Fallopian Tu. 2016-004850-14. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004850-14.	A5
15.	Grupo Español de Investigación en Cáncer de, O. 2018. A phase III randomized, double-blinded trial of platinum-based chemotherapy with or without atezolizumab followed by niraparib maintenance with or without atezolizumab in patients with recurrent ov. 2018-000366-11. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000366-11.	A2
16.	Inc, T. 2013. A Phase 3 Randomized Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum Sensitive Ovarian Cancer. 2013-000685-11. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000685-11.	Einge-schlossen (NOVA)
17.	Katholieke Universiteit, L. 2018. A multicentre, open-label, three-arm randomised Phase II trial assessing the safety and efficacy of the HSP90 inhibitor Ganetespib in combination with Carboplatin followed by maintenance treatment. 2017-004058-40. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004058-40.	A2
18.	Ku, D. O. S. P. L. 2007. A phase II, open-label, non-comparative, international, multicentre study to assess the efficacy and safety of KU 0059436 given orally twice daily in patients with advanced BRCA1- or BRCA2-associat. 2006-006459-10. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006459-10.	A5
19.	Medical Research, C. 2007. A double-blind, placebo-controlled, three arm randomised multi-centre Gynaecologic Cancer InterGroup trial of AZD2171, in combination with platinum-based chemotherapy and as a single agent maintena. 2007-001346-41. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001346-41.	A2
20.	Merck, S., Dohme Corp, a. s. o. M. & Co, I. 2018. A Randomized Phase 3, Double-Blind Study of Chemotherapy With or Without Pembrolizumab Followed by Maintenance With Olaparib or Placebo for the First- Line Treatment of BRCA non-mutated Advanced Ep. 2018-001973-25. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001973-25.	A1
21.	Nki, A. V. L. 2006. Phase III randomised clinical trial for stage III ovarian carcinoma randomising between secondary debulking surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (OVHIPEC-I). 2006-003466-34. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003466-34.	A2
22.	Nordic Society of Gynaecological Oncology - Clinical Trial, U. 2015. Niraparib versus niraparib-bevacizumab combination in Women with platinum-sensitive epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer. Part 1: AVANOVA1 - A phase I study to evaluate the saf. 2014-004269-26.	A3

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004269-26.	
23.	Princess Margaret Cancer, C. 2017. Olala Trial: A Retrospective/Prospective Analysis of Characterization of the Long-Term Responders on Olaparib in Solid Tumours. 2017-002808-28. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002808-28.	A5
24.	Research, A. 2015. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced FIGO Stage IIIB – IV High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer trea. 2014-004027-52. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004027-52.	A5
25.	Tesaro, I. 2016. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients with Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Base. 2015-000952-11. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000952-11.	A1
26.	Tesaro, I. 2018. A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Comparison of Platinum-Based Therapy with TSR-042 and Niraparib Versus Standard of Care Platinum-Based Therapy as First-line Treatment of Stage III or IV Non-muc. 2018-000413-20. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000413-20.	A2
27.	The Christie, N. H. S. F. T. 2017. Single arm feasibility of multi-maintenance olaparib after disease recurrence in participants with platinum sensitive BRCAm high grade serous ovarian cancer. 2015-003883-36. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003883-36.	A5
28.	University College, L. 2017. An international phase III randomised study to evaluate the efficacy of maintenance therapy with olaparib and cediranib or olaparib alone in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer. 2017-000161-75. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000161-75.	A3
29.	University Health Network, T. 2017. A proof of concept, multi-centre, clinical trial of the combination cediranib-olaparib at the time of disease progression on PARP inhibitor in ovarian cancer. 2017-001192-23. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001192-23.	A3
30.	University of, M. 2017. Evaluation of the safety of CEdiranib in the prevention of Bowel perforation in platinum-resistant Ovarian Cancer. 2016-004618-93.https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004618-93	A2
31.	University of, O. 2017. Randomised phase II Trial of olaparib, chemotherapy or olaparib and cediranib in patients with platinum–resistant ovarian cancer. 2016-000559-28. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000559-28.	A1
32.	Uzleuven 2016. Circulating tumor DNA guiding (Olaparib) Lynparza® treatment in Ovarian Cancer (CLIO). Establishing the value of a ctDNA-based HRD assay for predicting olaparib response in women with relapsed ovar. 2015-005838-22. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005838-22.	A7
ICTRP		
1.	ACTRN12609000159257 2009. Assessment of Efficacy of AZD2281 in Platinum Sensitive Serous Ovarian Cancer. http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000159257.aspx.	Abschnitt 4.3.1.1: A2 Abschnitt 4.3.2.1: Einge-schlossen (Studie 19)

2.	ACTRN12613000924752 2013. ANZ 1103 Study of Olaparib Clinical Effect in Patients with Breast Cancer or Ovarian Cancer. https://anzctr.org.au/ACTRN12613000924752.aspx.	A1
3.	ACTRN12617000855325 2017. A clinical research study testing olaparib, in Homologous recombination (HR) deficient metastatic breast and relapsed ovarian cancer in patients who do not have hereditary mutations in BReast CAncer susceptibility gene 1 and gene 2 (BRCA1 and BRCA2). https://anzctr.org.au/ACTRN12617000855325.aspx.	A5
4.	ACTRN12618000498291 2018. Study Evaluating the Efficacy of Maintenance Olaparib and Cediranib or Olaparib Alone in Ovarian Cancer Patients. https://anzctr.org.au/ACTRN12618000498291.aspx.	A3
5.	ACTRN12618000686202 2018. Study evaluating the efficacy of: 1. Olaparib and cyclophosphamide followed by olaparib and durvalumab, or 2. Olaparib followed by olaparib and durvalumab, or 3. Olaparib in ovarian cancer patients. https://anzctr.org.au/ACTRN12618000686202.aspx.	A3
6.	DRKS00009557 2015. Platine, Avastin and OLAparib in 1st Line. http://www.drks.de/DRKS00009557.	A1
7.	DRKS00016716 2019. German evaluation of niraparib in Clinical Practice – An evaluation of clinical experience during the Compassionate Use Program (CUP) in Germany. http://www.drks.de/DRKS00016716.	A5
8.	DRKS00017368 2019. NIRACTIV-NIRaparib health research study to evaluate quality of life and ACTIVity in patients undergoing maintenance therapy in ovarian cancer. http://www.drks.de/DRKS00017368.	A5
9.	DRKS00017371 2019. Characteristics related to Assessments of disease, patient and treatment associated with long-term survival in ovarian cancer patients (CAROLIN)-Intergroup study NOGGO/ A-AGO. http://www.drks.de/DRKS00017371.	A5
10.	EUCTR2006-006459-10-DE 2007. A phase II, open-label, non-comparative, international, multicentre study to assess the efficacy and safety of KU 0059436 given orally twice daily in patients with advanced BRCA1- or BRCA2-associated ovarian cancer. - ICEBERG. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006459-10.	A5
11.	EUCTR2007-007622-22-GB 2008. A Phase II Open-Label, Randomised, Comparative, International Multicentre Study to Compare the Safety and Efficacy of Two Different Doses of AZD2281 Given Orally Twice Daily Versus Intravenous Liposomal Doxorubicin Given Monthly in Patients With Advanced BRCA1 or BRCA2 Associated Ovarian Cancer Who Have Failed Previous Platinum Based Chemotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007622-22.	A3
12.	EUCTR2008-003439-18-GB 2008. Assessment of efficacy of AZD2281 in Platinum Sensitive Serous Ovarian Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003439-18.	Abschnitt 4.3.1.1: A2 Abschnitt 4.3.2.1: Einge-schlossen (Studie 19)
13.	EUCTR2009-015970-36-NL 2009. A Phase II, Open-Label, Randomised, Comparative, Multicentre Study to Compare the Efficacy and tolerability of Oral Olaparib in combination with Carboplatin and Paclitaxel Versus Carboplatin and Paclitaxel Alone in Patients with Platinum Sensitive Advanced Serous Ovarian Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015970-36.	A3
14.	EUCTR2013-000685-11-SE 2013. A Maintenance Study With Niraparib Versus Placebo in Patients With Platinum Sensitive Ovarian Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000685-11.	Einge-schlossen (NOVA)

15.	EUCTR2013-001211-75-GB 2013. Olaparib treatment in BRCA Mutated Ovarian Cancer patients after Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001211-75.	Abschnitt 4.3.1.1: A2 Abschnitt 4.3.2.1: Einge-schlossen (SOLO2)
16.	EUCTR2014-002014-22-HU 2014. An open label, single center, non-randomised, phase II study of efficacy Olaparib in patients with BRCA mutation posistive previously treated advanced ocarium cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002014-22.	A5
17.	EUCTR2014-004027-52-DE 2015. Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First-Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004027-52.	A5
18.	EUCTR2015-000734-30-GB 2015. An Open Label, Single Arm, Multicentre Study of Lynparza (Olaparib) Capsules in Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients (ORZORA). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000734-30.	A5
19.	EUCTR2015-000952-11-FI 2016. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients with Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000952-11.	A1
20.	EUCTR2015-003883-36-GB 2016. Feasibility of providing patients with platinum sensitive, high grade serous, BRCA mutated ovarian cancer with multiple treatments with olaparib after recurrence of their disease following treatment with platinum based chemotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003883-36.	A5
21.	EUCTR2015-004005-16-GB 2015. A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination with Olaparib in Patients with Advanced Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004005-16.	A1
22.	EUCTR2015-004005-16-NL 2016. A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination with Olaparib in Patients with Advanced Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004005-16.	A1
23.	EUCTR2015-005838-22-BE 2016. Circulating tumor DNA guiding (Olaparib) Lynparza® treatment in Ovarian Cancer (CLIO). Establishing the value of a ctDNA-based HRD assay for predicting olaparib response in women with relapsed ovarian cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005838-22.	A7
24.	EUCTR2016-000559-28-GB 2016. Trial comparing weekly chemotherapy with oral olaparib or olaparib and cediranib in women with relapsed ovarian cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000559-28.	A1
25.	EUCTR2016-003346-90-PL 2017. Retreatment with olaparib in patients with epithelian ovarian cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003346-90.	A7
26.	EUCTR2016-004850-14-ES 2017. Olaparib and Pegylated Liposomal Doxorubicin for Platinum Resistant Ovarian Primary Peritoneal Carcinoma, and Fallopian Tube Cancer patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004850-14.	A5

27.	EUCTR2017-002767-17-AT 2018. A Phase IIIb, Single-arm, Open-label Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed non-Germline BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Partial Response Following Platinum based Chemotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002767-17.	A5
28.	EUCTR2017-002767-17-BE 2018. A Phase IIIb, Single-arm, Open-label Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed non-Germline BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Partial Response Following Platinum based Chemotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002767-17.	A5
29.	EUCTR2017-002767-17-BG 2017. OPINION - A Phase IIIb, Single-arm, Open-label Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed non-Germline BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Partial Response Following Platinum based Chemotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002767-17.	A5
30.	EUCTR2017-002767-17-NL 2017. A Phase IIIb, Single-arm, Open-label Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed non-Germline BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Partial Response Following Platinum based Chemotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002767-17.	A5
31.	EUCTR2017-002767-17-SI 2017. Open-label phase IIIb Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Ovarian Cancer Patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002767-17.	A5
32.	EUCTR2017-002808-28-ES 2017. A study to examine the characteristics of patients with solid tumors who have long-term benefit from Olaparib. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002808-28.	A5
33.	EUCTR2017-004058-40-BE 2018. A multicentre, open-label, three-arm randomised Phase II trial assessing the safety and efficacy of the HSP90 inhibitor Ganetespib in combination with Carboplatin followed by maintenance treatment with Niraparib versus Ganetespib plus Carboplatin followed by Ganetespib and Niraparib versus Carboplatin in combination with standard chemotherapy followed by Niraparib maintenance treatment in platinum-sensitive ovarian cancer patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004058-40.	A2
34.	EUCTR2018-000413-20-BE 2018. A study to determine whether the addition of TSR-042, followed by the use of niraparib with TSR-042, delays recurrence of ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000413-20.	A2
35.	EUCTR2018-000413-20-DK 2018. A study to determine whether the addition of TSR-042, followed by the use of niraparib with TSR-042, delays recurrence of ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000413-20.	A2
36.	EUCTR2018-000413-20-FI 2018. A study to determine whether the addition of TSR-042, followed by the use of niraparib with TSR-042, delays recurrence of ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000413-20.	A2
37.	EUCTR2018-001973-25-BE 2018. First-line chemotherapy plus pembrolizumab and olaparib for BRCA non-mutated advanced EOC.	A1

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001973-25.	
38.	ISRCTN38690336 2017. Is it safe to add cediranib to weekly paclitaxel chemotherapy in women with ovarian cancer who are at risk of developing malignant bowel obstruction? http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38690336	A5
39.	JPRN-JapicCTI-101080 2010. A Phase II Open Label Randomised Comparative Multicentre Study to Compare the Efficacy and Tolerability of Olaparib in Combination With Paclitaxel and Carboplatin Versus Paclitaxel and Carboplatin Alone in Patients With Platinum Sensitive Advanced Serous Ovarian Cancer. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-101080.	A3
40.	JPRN-JapicCTI-132359 2013. Phase 3 Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients With a Complete or Partial Response Following Platinum Based Chemotherapy. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132359.	Abschnitt 4.3.1.1: A2 Abschnitt 4.3.2.1: Einge-schlossen (SOLO2)
41.	JPRN-JapicCTI-132360 2013. SOLO-1. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132360.	A1
42.	JPRN-JapicCTI-173540 2017. Olaparib Expanded Access Program for BRCA Mutated Platinum Sensitive Relapsed High Grade Epithelial Ovarian Cancer Patients. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173540.	A5
43.	JPRN-JapicCTI-184212 2018. DUO-O. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184212.	A3
44.	JPRN-JapicCTI-184225 2018. Japan Phase 2 Study of Niraparib (Maintenance Therapy) in Patients With Relapsed Ovarian Cancer. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184225.	A5
45.	JPRN-UMIN000019560 2015. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced FIGO Stage IIIB-IV High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First-Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance. https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000022619.	A1
46.	NCT00516724 2007. Study to Assess the Safety and Tolerability of a PARP Inhibitor in Combination With Carboplatin and/or Paclitaxel. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00516724.	A3
47.	NCT00679783 2008. Phase II Study of AZD2281 in Patients With Known BRCA Mutation Status or Recurrent High Grade Ovarian Cancer or Patients With Known BRCA Mutation Status/ Triple Neg Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00679783.	A5
48.	NCT01078662 2010. Open Label Study to Assess Efficacy and Safety of Olaparib in Confirmed Genetic BRCA1 or BRCA2 Mutation Pats. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01078662.	A5
49.	NCT01116648 2010. Cediranib Maleate and Olaparib in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer or Recurrent Triple-Negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01116648.	A3
50.	NCT01227941 2010. MK-4827 in Combination With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Participants With Advanced Solid Tumors and Ovarian Cancer (MK-4827-011). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01227941.	A2

51.	NCT01237067 2010. Olaparib in Combination With Carboplatin for Refractory or Recurrent Women s Cancers. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01237067.	A2
52.	NCT01623349 2012. Phase I Study of the Oral PI3kinase Inhibitor BKM120 or BYL719 and the Oral PARP Inhibitor Olaparib in Patients With Recurrent Triple Negative Breast Cancer or High Grade Serous Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01623349.	A5
53.	NCT01650376 2012. Phase Ib Study of Olaparib Plus Weekly Carboplatin and Paclitaxel in Relapsed Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01650376.	A5
54.	NCT01661868 2011. Olaparib for Patients With Recurrent BRCA Deficient Ovarian Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01661868.	A5
55.	NCT01844986 2013. Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients With BRCA Mutated Ovarian Cancer Following First Line Platinum Based Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01844986.	A1
56.	NCT01847274 2013. A Maintenance Study With Niraparib Versus Placebo in Patients With Platinum Sensitive Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01847274.	Einge-schlossen (NOVA)
57.	NCT02121990 2014. Dose-Escalation Study of Intraperitoneal (IP) Cisplatin, IV/IP Paclitaxel, IV Bevacizumab, and Oral Olaparib for Newly Diagnosed Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02121990.	A5
58.	NCT02282020 2014. Olaparib Treatment in Relapsed Germline Breast Cancer Susceptibility Gene (BRCA) Mutated Ovarian Cancer Patients Who Have Progressed at Least 6 Months After Last Platinum Treatment and Have Received at Least 2 Prior Platinum Treatments. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02282020.	A3
59.	NCT02340611 2015. A Study of Cediranib and Olaparib at the Time Ovarian Cancer Worsens on Olaparib. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02340611.	A5
60.	NCT02345265 2015. Olaparib and Cediranib Maleate in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02345265.	A5
61.	NCT02354131 2015. Niraparib Versus Niraparib-bevacizumab Combination in Women With Platinum-sensitive Epithelial Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02354131.	A7
62.	NCT02354586 2015. A Study of Niraparib in Patients With Ovarian Cancer Who Have Received Three or Four Previous Chemotherapy Regimens. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02354586.	A5
63.	NCT02392676 2015. Olaparib Maintenance Treatment Versus Placebo in Patients With PSR Ovarian Cancer Who Are in CR or PR to Platinum-based Chemotherapy and Whose Tumours Carry sBRCAm or HRR-associated Genes Mutations. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02392676.	A7
64.	NCT02418624 2015. Phase I of Carboplatin-Olaparib Followed by Olaparib Monotherapy in Advanced Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02418624.	A5
65.	NCT02446600 2015. Olaparib or Cediranib Maleate and Olaparib Compared With Standard Platinum-Based Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02446600.	A3
66.	NCT02476968 2015. To Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Maintenance Monotherapy in the Treatment of Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02476968.	A5
67.	NCT02477644 2015. Platine, Avastin and OLAparib in 1st Line. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02477644.	A1
68.	NCT02489006 2015. A Study of Olaparib Prior to Surgery and Chemotherapy in Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02489006.	A3

69.	NCT02502266 2015. Cediranib Maleate and Olaparib or Standard Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Resistant or -Refractory Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02502266.	A1
70.	NCT02571725 2015. PARP-inhibition and CTLA-4 Blockade in BRCA-deficient Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02571725.	A5
71.	NCT02655016 2015. A Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients With Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02655016.	A1
72.	NCT02657889 2016. Niraparib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Triple-negative Breast Cancer or Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02657889.	A1
73.	NCT02681237 2016. A Study of Cediranib and Olaparib at Disease Worsening in Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02681237.	A5
74.	NCT02684318 2016. Study to Evaluate PM01183 in Combination With Olaparib in Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02684318.	A5
75.	NCT02855697 2016. Multi-maintenance Olaparib After Disease Recurrence in Participants With Platinum Sensitive BRCAm High Grade Serous Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02855697.	A5
76.	NCT02889900 2016. Efficacy and Safety Study of Cediranib in Combination With Olaparib in Patients With Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02889900.	A5
77.	NCT02898207 2016. Olaparib and Onalespib in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery or Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, Primary Peritoneal, or Triple-Negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02898207.	A5
78.	NCT02953457 2016. Olaparib, Durvalumab, and Tremelimumab in Treating Patients With Recurrent or Refractory Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer With BRCA1 or BRCA2 Mutation. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02953457.	A5
79.	NCT02983799 2016. Olaparib Tablets as a Treatment for Ovarian Cancer Subjects With Different HRD Tumor Status. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02983799.	A5
80.	NCT03025867 2017. Expanded Access Protocol for Niraparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03025867.	A5
81.	NCT03063710 2017. Olaparib Expanded Access Program for BRCA Mutated Platinum Sensitive Relapsed High Grade Epithelial Ovarian Cancer Patients in Japan. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03063710.	A5
82.	NCT03079687 2017. Expanded Access Program for Olaparib Tablets as Maintenance Therapy in Patients With Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03079687.	A5
83.	NCT03106987 2017. A Study to Examine Olaparib Maintenance Retreatment in Patients With Epithelial Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03106987.	A7
84.	NCT03154281 2017. Evaluation of the Safety and Tolerability of Niraparib With Everolimus in Ovarian and Breast. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03154281.	A5
85.	NCT03161132 2017. Resistant Ovarian Cancer, Olaparib and Liposomal Doxorubicin. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03161132.	A5
86.	NCT03205176 2017. AZD5153 in Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors, Including Lymphomas. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03205176.	A5
87.	NCT03278717 2017. Study Evaluating the Efficacy of Maintenance Olaparib and Cediranib or Olaparib Alone in Ovarian Cancer Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03278717.	A7
88.	NCT03326193 2017. Phase 2, A Study of Niraparib Combined With Bevacizumab Maintenance Treatment in Patients With Advanced Ovarian	A5

	Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03326193.	
89.	NCT03378297 2017. IMPACT: A Non-randomized WOO Study of Novel Therapeutic Agents in Women Triaged to Primary Surgery for EOC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03378297.	A5
90.	NCT03402841 2018. Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed Non gBRCAm Ovarian Cancer Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03402841.	A5
91.	NCT03470805 2018. Olaparib After Response to Trabectedin-pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03470805.	A5
92.	NCT03534453 2018. Olaparib Tablets Maintenance Monotherapy Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03534453.	A5
93.	NCT03551171 2018. The Clinical Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ZL-2306 (Niraparib) in Patients With Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03551171.	A5
94.	NCT03574779 2018. Phase 2 Multicohort Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Novel Treatment Combinations in Patients With Recurrent Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03574779.	A5
95.	NCT03579316 2018. Adavosertib With or Without Olaparib in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03579316.	A3
96.	NCT03586661 2018. Niraparib and Copanlisib in Treating Participants With Recurrent Endometrial, Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03586661.	A5
97.	NCT03598270 2018. Platinum-based Chemotherapy With Atezolizumab and Niraparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer (ANITA). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03598270.	A2
98.	NCT03602859 2018. A Phase 3 Comparison of Platinum-Based Therapy With TSR-042 and Niraparib Versus Standard of Care Platinum-Based Therapy as First-Line Treatment of Stage III or IV Nonmucinous Epithelial Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03602859.	A1
99.	NCT03695380 2018. A Clinical Study of Cobimetinib Administered in Combination With Niraparib, With or Without Atezolizumab to Patients With Advanced Platinum-sensitive Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03695380.	A2
100.	NCT03699449 2018. An uMbrella Study of BIomarker-driven Targeted Therapy In Patients With Platinum-resistant Recurrent OvariaN Cancer(AMBITION). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03699449.	A3
101.	NCT03737643 2018. Durvalumab Treatment in Combination With Chemotherapy and Bevacizumab, Followed by Maintenance Durvalumab, Bevacizumab and Olaparib Treatment in Advanced Ovarian Cancer Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03737643.	A1
102.	NCT03740165 2018. Study of Chemotherapy With Pembrolizumab (MK-3475) Followed by Maintenance With Olaparib (MK-7339) for the First-Line Treatment of Women With BRCA Non-mutated Advanced Epithelial Ovarian Cancer (EOC) (MK-7339-001/KEYLYNK-001/ENGOT-ov43). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03740165.	A2
103.	NCT03752216 2018. NIraparib and Quality Of LifE is a Longitudinal Study Evaluating in Real Life the Tolerability of Niraparib. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03752216.	A5
104.	NCT03759587 2018. Japan Phase 2 Study of Niraparib (Maintenance Therapy) in Patients With Relapsed Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03759587.	A5

105.	NCT03759600 2018. Japan Phase 2 Study of Niraparib in Patients With Advanced, Relapsed Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03759600.	A5
106.	NCT03806049 2019. Trial Comparing Niraparib-bevacizumab-TSR042 and Niraparib-bevacizumab to Standard of Care in Recurrent Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03806049.	A2
107.	NCT03891576 2019. Newton Study (NEW Dosing mainTenance Therapy Ovarian caNcer). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03891576.	A7
108.	NCT03895788 2019. A Study of Niraparib in Combination With Brivanib in Recurrent Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03895788.	A5
109.	NCT03924245 2019. Olaparib and Entinostat in Patients With Recurrent, Platinum-Refractory, Resistant Ovarian, Primary Peritoneal, Fallopian Tube Cancers. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03924245.	A5
110.	NCT03943173 2019. Olaparib in Treating Patients With Newly Diagnosed BRCA-Mutant Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Cancer Before Surgery. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03943173.	A5
111.	NCT03955471 2019. A Phase 2 Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Niraparib and TSR-042 in Patients With Platinum Resistant Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03955471.	A5
112.	NCT04015739 2019. Tri Association in Patient With Advanced Epithelial Ovarian Cancer in Relapse. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04015739.	A3
PharmNet.Bund		
1	AstraZeneca, A. B. A Phase III Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study of Durvalumab in Combination with Chemotherapy and Bevacizumab, Followed by Maintenance Durvalumab, Bevacizumab and Olaparib in Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer Patients (DUO-O). 2017-004632-11.	A3
2	AstraZeneca, A. B. A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Phase III Study of Olaparib Plus Abiraterone Relative to Placebo Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. 2018-002011-10.	A1
3	AstraZeneca, A. B. A Phase II, Open Label, Randomised, Multi-centre Study to Assess the Safety and Efficacy of Agents Targeting DNA Damage Repair in Combination with Olaparib versus Olaparib Monotherapy in the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients Stratified by Alterations in Homologous Recombinant Repair (HRR)-related Genes (including BRCA1/2) (VIOLETTE). 2017-002361-22.	A1
4	Astrazeneca, A. B. A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Maintenance Olaparib Monotherapy in Patients with gBRCA Mutated Metastatic Pancreatic Cancer whose Disease Has Not Progressed on First Line Platinum Based Chemotherapy. 2014-001589-85.	A1
5	AstraZeneca, A. B. A randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled multi-centre Phase III study to assess the efficacy and safety of olaparib versus placebo as adjuvant treatment in patients with germline BRCA1/2 mutations and high risk HER2 negative primary breast cancer who have completed definitive local treatment and neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. 2013-003839-30.	A1
6	AstraZeneca, A. B. A Phase II, Open-Label, Randomised, Comparative, Multicentre Study to Compare the Efficacy and Tolerability of Olaparib in Combination with Paclitaxel and Carboplatin Versus Paclitaxel and Carboplatin Alone in Patients with Platinum Sensitive Advanced Serous Ovarian Cancer. 2009-015970-36.	A3

7	AstraZeneca, A. B. A Phase II, Open Label, Non Randomised, Non Comparative, Multicentre Study to Assess the Efficacy And Safety of Olaparib Given Orally Twice Daily in Patients With Advanced Cancers Who Have A Confirmed Genetic BRCA1 And/Or BRCA2 Mutation. 2010-022278-15.	A5
8	AstraZeneca, A. B. Phase II randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum containing regimens. 2008-003439-18.	Abschnitt 4.3.1.1: A2 Abschnitt 4.3.2.1: Einge-schlossen (Studie 19)
9	AstraZeneca, A. B. A Phase II, Open-Label, Randomised, Comparative, International Multicentre Study to Compare the Safety and Efficacy of Two Different Doses of AZD2281 Given Orally Twice Daily Versus Intravenous Liposomal Doxorubicin Given Monthly in Patients With Advanced BRCA1- or BRCA2-Associated Ovarian Cancer Who Have Failed Previous Platinum-Based Chemotherapy. 2007-007622-22.	A3
10	G. B. G. Forschungs GmbH. A randomized phase II trial to assess the efficacy of paclitaxel and olaparib in comparison to paclitaxel / carboplatin followed by epirubicin/cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-negative early breast cancer and Homologous Recombination Deficiency (HRD patients with deleterious BRCA1/2 tumor or germline mutation and/or HRD score high) (GeparOLA). 2015-003509-41.	A1
11	Ku, D. O. S. P. L. A phase II, open-label, non-comparative, international, multicentre study to assess the efficacy and safety of KU 0059436 given orally twice daily in patients with advanced BRCA1- or BRCA2-associated breast cancer. 2006-006458-91.	A1
12	Ku, D. O. S. P. L. A phase II, open-label, non-comparative, international, multicentre study to assess the efficacy and safety of KU 0059436 given orally twice daily in patients with advanced BRCA1- or BRCA2-associated ovarian cancer. 2006-006459-10.	
13	F. Hoffmann-La Roche Ltd A phase II, randomized, active-controlled, multi-center study comparing the efficacy and safety of targeted therapy or cancer immunotherapy guided by genomic profiling versus platinum-based chemotherapy in patients with cancer of unknown primary site who have recieved three cycles of platinum doublet chemotherapy. 2017-003040-20.	A1
14	Merck, S. D. C., a subsidiary of Merck Co, Inc Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365). 2016-002312-41.	A1
15	Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, M. F. Randomized Phase-II Study of Trabectedin/Olaparib Compared to Physician's Choice in Subjects with Previously Treated Advanced or Recurrent Solid Tumors Harboring DNA Repair Deficiencies. 2017-001755-31.	A1
16	Janssen-Cilag International N. V. A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Subjects with Metastatic Prostate Cancer. 2017-003364-12.	A1
17	Janssen-Cilag International N. V. A Phase 2 Efficacy and Safety Study of Niraparib in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and DNA-Repair Anomalies. 2016-002057-38.	A1
18	Tesaro Inc. A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Comparison of Platinum-Based Therapy with TSR-042 and Niraparib Versus Standard of Care Platinum-Based Therapy as First-line Treatment of Stage III or IV Non-mucinous Epithelial Ovarian Cancer. 2018-000413-20.	A2

19	Tesaro Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients with Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy. 2015-000952-11.	A1
20	Tesaro Inc. A Phase 3 Randomized Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum Sensitive Ovarian Cancer. 2013-000685-11.	Einge-schlossen (NOVA)

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Da die Studienregistersuche für RCT nach dem zu bewertenden Arzneimittel und Olaparib gemeinsam durchgeführt wurde, kann die Tabelle in 4-D1 genutzt werden. Relevante Studien für die jeweiligen Abschnitte sind in der Spalte „Einschluss/Ausschluss“ entsprechend gekennzeichnet.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-139 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-139 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NOVA (PR-30-5011-C)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Beurteilung der Wirksamkeit von Niraparib als Erhaltungstherapie für Patientinnen mit Platin-sensiblem, rezidivierendem Ovarialkarzinom (die auf Platin-basierte Chemotherapien ansprechen) anhand der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens Sekundäre Ziele: - Beurteilung weiterer Messungen des klinischen Nutzens anhand von PROs (EQ-5D-5L, FOSI, Neuropathie-Fragebogen), der Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST), des Chemotherapie-freien Intervalls (CFI), der Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2), der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) sowie anhand des Gesamtüberlebens (OS) - Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Niraparib im Vergleich zu Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie. Zentrale Randomisierung im Verhältnis 2:1 (Niraparib : Placebo). Die Randomisierung erfolgt für jede Kohorte getrennt und stratifiziert nach folgenden Faktoren: Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate), Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie (ja vs. nein) und bestes Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie (komplettes vs. partielles Ansprechen).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Vor Studienbeginn und im Verlauf der Studie gab es mehrere Änderungen des Studienprotokolls, wobei die Änderungen des Amendment 2 vom 3. März 2014 nicht unmittelbar umgesetzt wurden, sondern aufgrund der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		geringen Zeitspanne zwischen Amendment 2 und Amendment 3 (vom 9. April 2014) mit in das Amendment 3 integriert wurden. 3. Mai 2013 – Amendment 1: • Ausschlusskriterium 4 wurde um die Definition einer behandelten Erkrankung des zentralen Nervensystems erweitert. • Einschlusskriterium 5a1 wurde durch die Definition/Klärung von Platin-Empfindlichkeit und CFI aktualisiert. • Die PROs werden auch nach Therapieabbruch unabhängig vom Status der Krankheitsprogression gesammelt. 3. März 2014 – Amendment 2 (Änderungen erst mit Amendment 3): • Ausschlusskriterium 11 für immungeschwächte Patientinnen wurde modifiziert, um Patientinnen mit einer Splenektomie zuzulassen, da sie geimpft und nicht immunkompromittiert wurden. • Ausschlusskriterium 5b wurde erweitert durch den Zusatz, dass der CA-125-Spiegel während der letzten Platin-basierten Therapie nicht nur um > 90 % gesunken, sondern auch für mindestens 7 Tage stabil gewesen sein muss. • Der integrierte BRCAAnalysis®-Test wurde als Diagnosetest zur Bestimmung des Mutationsstatus bestimmt. 11. September 2015 – Amendment 5: • Ausschlusskriterium 15 wurde erweitert, um nur Patientinnen, die begleitende Medikamente nehmen, die bekanntlich das QT-Intervall verlängern, auszuschließen, die diese Medikamente während der Studie nicht absetzen können. Die finale OS-Analyse wurde im Amendment 4 nur bezüglich der Bestimmung der Fallzahl (60 % der Todesfälle in der Gesamtpopulation) entfernt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Weiblich, 18 Jahre und älter 2. Einverständnis der Patientin, einen Test zu seinem gBCRA-Status durchzuführen. (Der Test muss vor der Randomisierung abgeschlossen sein, dabei kann die Probe jederzeit vor der Screening-Phase eingereicht werden, wenn der Eindruck besteht, dass die Patientin die anderen Kriterien erfüllt. Um einen frühen Test zu ermöglichen, gibt es eine separate Einverständniserklärung (Informed Consent Form, ICF) für den gBRCA Test, die vorab unterschrieben werden kann.)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Histologisch diagnostiziertes Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom 4. High-grade (oder Grad 3) seröse oder high-grade vorwiegend seröse Histologie oder eine bekannte gBRCA-Mutation 5. Mindestens zwei vorher abgeschlossene (aber nicht zwingend direkt aufeinander folgende) Platin-basierte Therapien (z. B. Carboplatin, Oxaliplatin oder Cisplatin): a) Für die vorletzte Platin-basierte Therapie vor Studieneinschluss muss gelten: - Die Patientin muss eine Platin-sensible Erkrankung nach dieser Therapie aufweisen, d. h., er sprach auf die Therapie an (komplettes vs. partielles Ansprechen) und hatte eine Krankheitsprogression > 6 Monate nach der letzten Dosis der Platin-basierten Therapie (6 bis 12 Monate oder > 12 Monate) b) 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 (komplettes vs. partielles Ansprechen) - 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, welche über mindestens 7 Tage stabil war (d. h. keine Zunahme > 15 %), gehabt haben - Nach der letzten Behandlung durfte die Patientin keine messbare Läsion > 2 cm zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses haben c) Die Randomisierung muss innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Dosis der Platin-basierten Therapie stattgefunden haben 6. Einverständnis während der Studie und einmal 8 Wochen nach Therapieabbruch PROs auszufüllen 7. Vorhandensein einer formalinfixierten, in Paraffin eingebetteten Tumorprobe des primären Tumors oder des Rezidivs 8. ECOG-PS von 0 oder 1 9. Adäquate Organfunktion, definiert durch folgende Kriterien: a) absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥ 1 500/µl b) Blutblättchen ≥ 100 000/µl

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		c) Hämoglobin ≥ 9 g/dl d) Serumkreatinin ≤ 1,5 × obere Normgrenze (ONG) oder berechnete Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/Minute, unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Gleichung e) Gesamtbiliburin ≤ 1,5 × ONG oder direktes Biliburin ≤ 1 × ONG f) Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransfarese (ALT) ≤ 2,5 × ONG, außer es gibt Lebermetastasen, dann gilt ≤ 5 × ONG 10. Fähigkeit, Medikamente oral einzunehmen 11. Ausreichende Schwangerschaftsverhütung während der Studienteilnahme bei gebärfähigen Frauen <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Aszitesdrainage während der letzten 2 Zyklen der letzten Chemotherapie 2. Palliative Radiotherapie, die innerhalb einer Woche > 20 % des Knochenmarks umfasst 3. Andauernder Toxizitätsgrad > 2 der vorhergehenden Antikrebstherapie 4. Symptomatisch unkontrollierte Hirn- oder Leptomeningealmetastasen (kontrolliert bedeutet hier, dass die Erkrankung des zentralen Nervensystems mindestens einen Monat vor Studieneintritt behandelt worden sein muss (z. B. Bestrahlung oder Chemotherapie) und die Patientin keine neuen oder fortschreitenden Anzeichen oder Symptome einer Erkrankung des zentralen Nervensystems haben darf und eine gleichbleibende Dosis von Steroiden oder Nicht-Steroiden nehmen muss); eine Untersuchung, um Hirnmetastasen auszuschließen, wird nicht verlangt; Patientinnen mit einer Rückenmarkskompression können in Betracht gezogen werden, wenn diese endgültig behandelt wurde und nachweislich über 28 Tage klinisch stabil ist. 5. Bekannte Hypersensibilität gegenüber Inhaltsstoffen von Niraparib 6. Eine große Operation innerhalb von 3 Wochen nach Studieneinschluss oder die Patientin hat sich von einer großen Operation noch nicht erholt 7. Diagnose, Feststellung oder Behandlung eines anderen invasiven Karzinoms außer dem Ovarialkarzinom ≤ 2 Jahre vor Randomisierung (außer einem behandelten Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut) 8. Patientinnen mit einem schlechten Risiko auf Grund einer schweren, nicht kontrollierten medizinischen Erkrankung, einer nichtmalignen Systemerkrankung oder eines aktiven, nicht kontrollierten Infekts 9. Vergangene oder aktuelle Anzeichen jedes Zustandes, jede Therapie oder abnormaler Laborwerte, die die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ergebnisse der Studie verfälschen könnten, Auswirkungen auf die Studienteilnahme der Patientin über die komplette Studiendauer hinweg haben könnten oder eine Studienteilnahme deshalb nicht im Interesse der Patientin wäre o Patientinnen sollten keine Transfusion (Thrombozyten oder Erythrozyten) innerhalb 4 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation erhalten haben 10. Schwangere oder stillende Patientinnen oder Patientinnen, die erwarten im Laufe der Studie schwanger zu werden 11. Immunsupprimierte Patientinnen (Patientinnen mit einer Splenektomie sind erlaubt) 12. Eine bekannte aktive Hepatitis-Erkrankung (hier Hepatitis B oder C) 13. Eine vorhergehende Behandlung mit einem bekannten Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase (PARP)-Inhibitor 14. Patientinnen mit einer Verlängerung des Baseline QT-Intervalls > 470 ms 15. Einnahme von Begleitmedikamenten, die das korrigierte QT-Intervall (QTc) verlängern und während der Studie nicht unterbrochen werden können
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienmanagement: TESARO, Inc. (Sponsor) Zentren: 128 Zentren weltweit Länder: 15 beteiligte Länder: USA, Deutschland, Vereinigtes Königreich, Kanada, Israel, Italien, Frankreich, Spanien, Belgien, Polen, Dänemark, Österreich, Ungarn, Schweden, Norwegen Unabhängige Reviewkomitees: Datenmonitoringkomitee: Ein unabhängiges Datenmonitoringkomitee wurde zur Beurteilung der Sicherheitsdaten eingesetzt, um Empfehlungen bezüglich der Studienführung geben zu können. Das Komitee trat an den folgenden Terminen zu folgenden Themen zusammen: 25.07.2013 Einführung 18.03.2014 Review der Daten 30.03.2014 Ad hoc Meeting 25.07.2014 Review der Daten 02.12.2014 Review der Daten 22.07.2015 Review der Daten 23.12.2015 Ad hoc Meeting 07.04.2016 Review der Daten Reviewkomitee: Ein unabhängiges Reviewkomitee wurde von PAREXEL unter der Leitung des Sponsors gegründet, um einen objektiven, unverzerrten, unabhängigen Review sachdienlicher radiologischer und klinischer Daten zur Bestimmung von Wirksamkeits-Endpunkten zu liefern.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Darreichungsform: Niraparib 300 mg (3 x 100 mg Niraparib-Kapseln) oder Placebo (3 gleich aussehende Kapseln wie bei Niraparib) werden einmal täglich oral in ununterbrochenen 28-Tage-Zyklen eingenommen (doppelblind). Dosierung Überblick: Startdosis: 300 mg einmal täglich 1. Dosisreduzierung bei behandlungsbedingten SUE/UE mit NCI-CTCAE Grad 3 oder 4, für die eine Prophylaxe als nicht machbar eingeschätzt wird: 200 mg einmal täglich 2. Dosisreduzierung bei behandlungsbedingten SUE/UE mit NCI-CTCAE Grad 3 oder 4, für die eine Prophylaxe als nicht machbar eingeschätzt wird: 100 mg einmal täglich Anhaltende behandlungsbedingte SUE/UE mit NCI-CTCAE Grad 3 oder 4 ≥ 28 Tage: Absetzen des Studienmedikaments Dosierung und Einnahmemodalitäten Details: Die Patientinnen sollten ihre Dosis immer zur selben Tageszeit nehmen, vorzugsweise am Morgen, und die Kapseln komplett schlucken, ohne zu kauen. Es war erlaubt, Wasser bei der Einnahme zu trinken. Die erste Dosis wurde im jeweiligen Studienzentrum verabreicht. Eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion konnte zu jedem Zeitpunkt bei jedem Grad der Toxizität, wenn die Patientin sie als unerträglich ansah, umgesetzt werden. Eine Unterbrechung der Behandlung wurde bei jedem nicht hämatologischen UE NCI-CTCAE Grad 3 oder 4, das der Prüfer als behandlungsbedingt ansieht, gefordert. Konnte die Toxizität innerhalb von 28 Tagen behoben werden auf den Baselinewert, Grad 1 oder weniger, durfte die Patientin die Studienbehandlung wieder anfangen, jedoch mit einer Dosisreduzierung gemäß dem obigen Überblick, falls eine Prophylaxe als nicht machbar angesehen wurde. Trat das Ereignis nochmal mit demselben Schweregrad oder schlimmer auf, wurde die Behandlung nochmal unterbrochen. Nach Behebung des Ereignisses war eine weitere Dosisreduzierung erforderlich. Pro Patientin waren nicht mehr als 2 Dosisreduzierungen erlaubt. Konnte eine Behandlungsunterbrechung die Toxizität nicht komplett beheben oder zum NCI-CTCAE Grad 1 oder weniger innerhalb der maximal 28 Tage Unterbrechung führen und/oder die Patientin hatte bereits die maximal erlaubten 2 Dosisreduzierungen (auf die minimale Dosis von 100 mg pro Tag), wurde die Patientin angewiesen, die Studienbehandlung dauerhaft zu beenden. Dauer der Behandlung: Die Patientinnen erhielten ihre zugeteilte Behandlung bis Krankheitsprogression, unakzeptabler Toxizität, Rückzug

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der Einverständniserklärung, im Follow-up verloren oder Tod, je nachdem was zuerst eintrat. Die Patientinnen wurden nach Behandlungsende alle 3 Monate nachbeobachtet, um Folgetherapien und dessen Ergebnisse, jegliche neue Malignitäten und den Überlebensstatus zu erfassen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Progressionsfreies Überleben (PFS) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) • Chemotherapie-freies Intervall (CFI) • Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2) • Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) • Zeit bis zur CA-125-Krankheitsprogression • Gesamtüberleben (OS) • European Quality of Life-Five Dimensions-Five Level (EQ-5D-5L) • Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index (FOSI) • Neuropathie-Fragebogen • Unerwünschte Ereignisse (UE) <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Das Screening fand innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Behandlungsdosis statt. Während des ersten Zyklus gab es wöchentliche Untersuchungen. Die Untersuchungen fanden in jedem Zyklus (alle 4 Wochen ± 3 Tage) statt. Die Zyklen wurden nicht aufgrund von Behandlungsunterbrechungen verzögert. Nach Behandlungsabbruch wurde eine Untersuchung innerhalb von 7 Tagen nach der letzten Behandlungsdosis durchgeführt und 8 Wochen (± 2 Wochen) nach Behandlungsende gab es eine letzte PRO-Messung. Alle Patientinnen wurden nach Behandlungsende alle 3 Monate nachbeobachtet, um folgende Antikrebstherapien, jegliche neue Malignitäten und den Überlebensstatus zu erfassen. <u>Optimierung der Ergebnisqualität:</u> Wenn mindestens eins der folgenden Kriterien zutraf, lag eine Krankheitsprogression vor: 1. Die Tumorbeurteilung mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie zeigt gemäß den RECIST-Kriterien v.1.1 eindeutig eine Krankheitsprogression. 2. Zusätzliche diagnostische Tests (z. B. histologisch/zytologisch, Ultraschall, Endoskopie, Positronen-Emissions-Tomographie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(PET)) identifizieren neue Läsionen oder bestimmen, dass bestehende Läsionen eindeutig für die Einstufung als Krankheitsprogression UND als eine CA-125-Krankheitsprogression gemäß GCIG (Gynecologic Cancer Intergroup)-Kriterien in Frage kommen. 3. Eindeutige klinische Anzeichen und Symptome einer Krankheitsprogression unabhängig von nicht malignen oder iatrogenen Ursachen (a: hartnäckige krebsbedingte Schmerzen; b: maligner Darmverschluss/verschlimmerte Funktionsstörung; oder c: eindeutige symptomatische Verschlechterung von Aszites oder Pleuraerguss) UND CA-125-Krankheitsprogression gemäß GCIG-Kriterien (nur in Verbindung mit 3a, 3b oder 3c). Das Datum der Krankheitsprogression wurde durch die Verwendung von Informationen des zentral verblindeten radiologischen Reviews, des zentral verblindeten klinischen Reviews und in manchen Fällen, wenn Uneinigkeit zwischen diesen beiden bestand, auch Betrachtung des Urteils des Prüfarztes, bestimmt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	03. Mai 2013 – Amendment 1: Erweiterung der Definition von Krankheitsprogression (neben RECIST-Kriterien v1.1 jetzt auch klinische Kriterien), um sicherzustellen, dass eine progressive Erkrankung objektiv und mit Sicherheit bestimmt werden kann. 03. März 2014 – Amendment 2 (Änderungen erst mit Amendment 3): Die sekundären Ziele wurden geklärt, um die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren Zeitpunkt der Bewertung der Krankheitsprogression auf die nächste Antikrebstherapie unmittelbar nach der Studienbehandlung oder Tod durch irgendeine Ursache (bezeichnet als PFS2) zu erklären. 09. März 2016 – Amendment 6: TFST und TSST wurden zu den sekundären Endpunkten hinzugefügt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die gBCRAmut- und non-gBRCAmut-Kohorten wurden als zwei unabhängige Kohorten betrachtet, jeweils mit einem einseitigen $\alpha = 0{,}025$. Jede Kohorte wurde separat randomisiert und die Analysen des primären Endpunktes PFS fanden getrennt statt. Die Größe der Kohorten wurde bezüglich PFS so gewählt, dass das Vorliegen einer ausreichenden Menge an Daten zur Betrachtung von Safety-Daten und OS sichergestellt ist. Die Stichprobengröße der gBRCAmut-Kohorte wurde unter der Annahme, dass Niraparib eine Verbesserung des medianen PFS von 4,8 auf 9,6 Monate (dies entspricht einem HR von 0,50 von Niraparib gegenüber Placebo) bringen wird. Die Power wurde auf 90 % festgelegt. Die resultierende Stichprobengröße für diesen Test betrug ca. 98 PFS-Ereignisse in der gBRCAmut-Kohorte, um eine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Power von 90 % ausgehend von einer 2:1 Randomisierung (einseitiger Test α = 0,025) einzuhalten. Die PFS-Stichprobengröße für die HRD positive Gruppe basierte auf denselben Annahmen wie bei der gBRCAmut-Kohorte. Unter der Annahme, dass etwa 40 % der non-gBRCAmut-Kohorte als HRD positiv klassifiziert wird, wurde geplant, zusätzlich 130 Patientinnen in die non-gBRCAmut-Kohorte einzuschließen, um sicherzustellen, dass eine ausreichende Anzahl an Events in der HRD positiven Gruppe erzielt wird. Somit wurden insgesamt 310 Patientinnen in die non-gBRCAmut-Kohorte eingeschlossen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patientinnen wurden per IWRS (Interactive Web Response System) randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nach der Screening-Phase wurden geeignete Patientinnen innerhalb der jeweiligen Kohorte basierend auf dem gBRCA-Test im Verhältnis 2:1 Niraparib oder Placebo zugeordnet. Die Randomisierung fand innerhalb von 72 Stunden vor der ersten Dosis statt. Die Randomisierung wurde in jeder Kohorte stratifiziert nach folgenden Faktoren durchgeführt: Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate), Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie (ja vs. nein) und Grad des besten Ansprechens auf die letzte Platin-basierte Therapie (komplettes vs. partielles Ansprechen). Patientinnen, die dem Placebo-Arm zugeteilt wurden, war es nicht erlaubt, in den Niraparib-Arm zu wechseln.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patientinnen wurden zentral mittels IWRS randomisiert. Dabei gab es für jede Kohorte eine separate Randomisierungsliste.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Wenn die Patientin den Voraussetzungen für die Studienteilnahme entsprach, wurde ihr eine Zuweisungsnummer zugeteilt und sie wurde in eine der beiden Gruppen randomisiert. Die Patientinnen wurden mittels IWRS randomisiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die	Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde Studie:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) die Patientinnen waren verblindet b) diejenigen, die die Behandlung durchführten, waren verblindet c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet Sowohl die Patientinnen als auch der Prüfarzt, die Studienkoordinatoren sowie das Studienteam und die Repräsentanten des Sponsors wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Eine Entblindung wurde gemäß Protokoll nur im Notfall oder aufgrund eines unerwünschten Ereignisses vorgenommen, wenn es notwendig war, die Studienbehandlung zu kennen, um eine geeignete Therapie einzuleiten. Ein Arzt musste 24 Stunden am Tag und 7 Tage in der Woche bereit sein, um im Notfall bei einer Entblindung zu assistieren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Verblindung wurde mittels gleich aussehendem Placebo, identischer Verpackung und Etikettierung sowie einheitlicher Verabreichungsform und -anweisung aufrechterhalten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre Endpunkt sowie die sekundären Endpunkte basieren auf Time-to-Event-Analysen und wurden mit Hilfe eines stratifizierten log-Rank-Tests analysiert. Das HR mit zweiseitigem 95 %-KI wurde mittels stratifizierter Cox(-Proportional-Hazard)-Regression berechnet. Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Kurven, mediane Ereigniszeiten, Anzahl der Ereignisse, zensierte Beobachtungen sowie zweiseitige Konfidenzintervalle (basierend auf der Brookmeyer-Crowley-Methode) durchgeführt und berechnet. Die Überlebungsfunktion mittels Kaplan-Meier-Schätzer wurde im Abstand von 6, 12, 18, 24 und 30 Monaten beurteilt. Innerhalb jeder Kohorte (gBRCAmut und non-gBRCAmut) wurde ein einseitiger Test mit Signifikanzniveau 0,025 zur Kontrolle des Fehlers 1. Art (family-wise-error rate) durchgeführt. Ein hierarchisches Vorgehen wurde beim Testen in der non-gBRCAmut-Kohorte gewählt. Zuerst wurde in der Gruppe der non-gBRCAmut und HRD positiven Patientinnen ein einseitiger stratifizierter log-Rank-Test mit $\alpha = 0,025$ durchgeführt, um auf einen signifikanten Behandlungsunterschied bei PFS zu testen. War dieser Test statistisch signifikant, wurde die gesamte non-gBRCAmut-Kohorte durch dieselbe Testmethode (einseitiger Test mit Alpha-Niveau 0,025) beurteilt. Mehrere Sensitivitätsanalysen (zusammen mit Forest Plots zur grafischen Darstellung der Ergebnisse) wurden für PFS unter Verwendung der ITT-Population durchgeführt: • Unstratifizierte Analyse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Betrachtung der PFS-Beurteilung des Prüfarztes mittels stratifiziertem log-Rank-Test und zugehöriger Cox-Regression • IRC (unabhängiges Reviewkomitee)-Analyse, die nur Krankheitsprogressionen aufgrund von radiologischen Messungen (RECIST Version 1.1) verwendet • IRC-Analyse bezüglich Zensierungen aufgrund von Folgetherapien, Abbruch aus jeglichen 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. Bei den Endpunkten FOSI, EQ-5D-5L und Neuropathie-Fragebogen wurden für stetige Variablen die Veränderungen bezüglich Baseline in den Gesamtscores deskriptiv nach Behandlung für alle Subgruppen analysiert. Für fehlende Gesamtscores wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der fehlende Werte durch den am schlechtesten möglichen Wert ersetzt wurden. Patientinnen ohne Baseline-Werte wurden nicht in die Analyse der PROs eingeschlossen. Für jeden Behandlungsarm und für jeden Messzeitpunkt wurde eine Übersichtstabelle mit der Anzahl und den relativen Häufigkeiten der 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. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der fehlenden Daten der PRO-Endpunkte wurden zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. Unterschiede in den Anteilen an Dropouts (definiert als Rücktritt der Patientin aus anderen Gründen als Krankheitsprogression oder Tod) zwischen den Behandlungsgruppen wurden anhand exaktem Fisher-Test getestet. Es wurde ein longitudinales Wachstumskurvenmodell (adjustiert auf feste und zufällige Kovariaten) für den Endpunkt FOSI durchgeführt. Die einzelnen Items des Neuropathie-Fragebogen wurden anhand eines Pearson-Chi-Quadrat-Tests ausgewertet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Alle unerwünschten Ereignisse wurden anhand MedDRA Version 18.0 kodiert und nach SOC und PT zusammengefasst. In Tabellen nach Schweregrad der Toxizität ging je Patientin nur das schwerste unerwünschte Ereignis innerhalb einer MedDRA SOC oder eines MedDRA PT ein. Der Grad der Toxizität eines unerwünschten Ereignisses wurde durch den Prüfarzt anhand NCI-CTCAE Version 4.02 bewertet. Subgruppenanalysen wurden für Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), Rasse (weiß vs. nicht-weiß), Anzahl vorhergehender Platin-basierter Therapien (2 vs. > 2), Dauer der vorletzten Platin-basierten Therapie (6 bis < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate) und Subtyp des Krebses (serös epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom) durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Explorative Analysen bezüglich PFS und OS wurden für folgende Subgruppen durchgeführt: Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), Rasse (weiß vs. nicht-weiß), geografische Region (US/Kanada vs. Rest der Welt), Zeit bis Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss (6 bis < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate), kombinierte Behandlung mit Bevacizumab während der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie (ja vs. nein), Grad des besten Ansprechens auf die letzte Platin-basierte Therapie (komplettes vs. partielles Ansprechen), Anzahl früherer Platin-basierter Therapien (2 vs. > 2) und Anzahl früherer Chemotherapien (2 vs. > 2). Für jede Gruppe wurde ein Cox-Modell unter der Annahme proportionaler Hazards geschätzt und Tabellen mit den Hazard Ratios und den 95 % Konfidenzintervallen innerhalb jeder Subkategorie erstellt. Statistische Tests zu Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe wurden durch Hinzufügen des Interaktionsterms in das primäre Analysemodell in Form einer Cox-Regression durchgeführt. Das Signifikanzlevel wurde dabei auf 10 % ($p < 0,10$) festgelegt. Kaplan-Meier-Kurven und explorative deskriptive Analysen von PFS, OS und allen anderen sekundären Endpunkten (Wirksamkeit) wurden durchgeführt, um zu bestimmen, ob es Unterschiede im Ansprechen auf Niraparib bezüglich der verschiedenen Mutationsuntergruppen der non-gBRCAmut-Kohorte gibt. Speziell wurden die Untergruppen der HRD positiven Patientinnen mit somatischer BRCA-Mutation oder dem BRCA-Wildtyp betrachtet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	1. <u>Kohorte: gBRCAmut</u> a) + c) Randomisierte Patientinnen - Niraparib: 138 - Placebo: 65

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b) Behandelte Patientinnen - Niraparib: 136 - Placebo: 65 2. Kohorte: non-gBRCAmut a) + c) Randomisierte Patientinnen - Niraparib: 234 - Placebo: 116 b) Behandelte Patientinnen - Niraparib: 231 - Placebo: 114
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Therapieabbruch aufgrund: 1. Kohorte: gBRCAmut: • Niraparib: - Unerwünschtes Ereignis: 17 - Krankheitsprogression: 63 - Wunsch der Patientin: 8 - Andere Gründe: 1 • Placebo: - Unerwünschtes Ereignis: 1 - Krankheitsprogression: 49 - Behandlungsassoziiertes Risiko: 2 - Wunsch der Patientin: 8 - Andere Gründe: 1 2. Kohorte: non-gBRCAmut: • Niraparib: - Unerwünschtes Ereignis: 33 - Krankheitsprogression: 129 - Behandlungsassoziiertes Risiko: 2 - Schwere Missachtung der Studienanforderungen: 2 - Wunsch der Patientin: 11 - Andere Gründe: 8 • Placebo: - Unerwünschtes Ereignis: 2 - Krankheitsprogression: 98 - Wunsch der Patientin: 1 - Andere Gründe: 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studieneinschluss der ersten Patientin: 26. August 2013 Studieneinschluss der letzten Patientin: 2. Juli 2015 Datenschnitt: 30. Mai 2016 Basierend auf den derzeitigen Annahmen bezüglich der Ereignisrate wird damit gerechnet, dass eine ausreichende

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Anzahl an Ereignissen für eine finale OS-Analyse im Juni 2020 vorliegen wird. Das geplante Studienende liegt im September 2020.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend.
a: nach CONSORT 2010.		

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

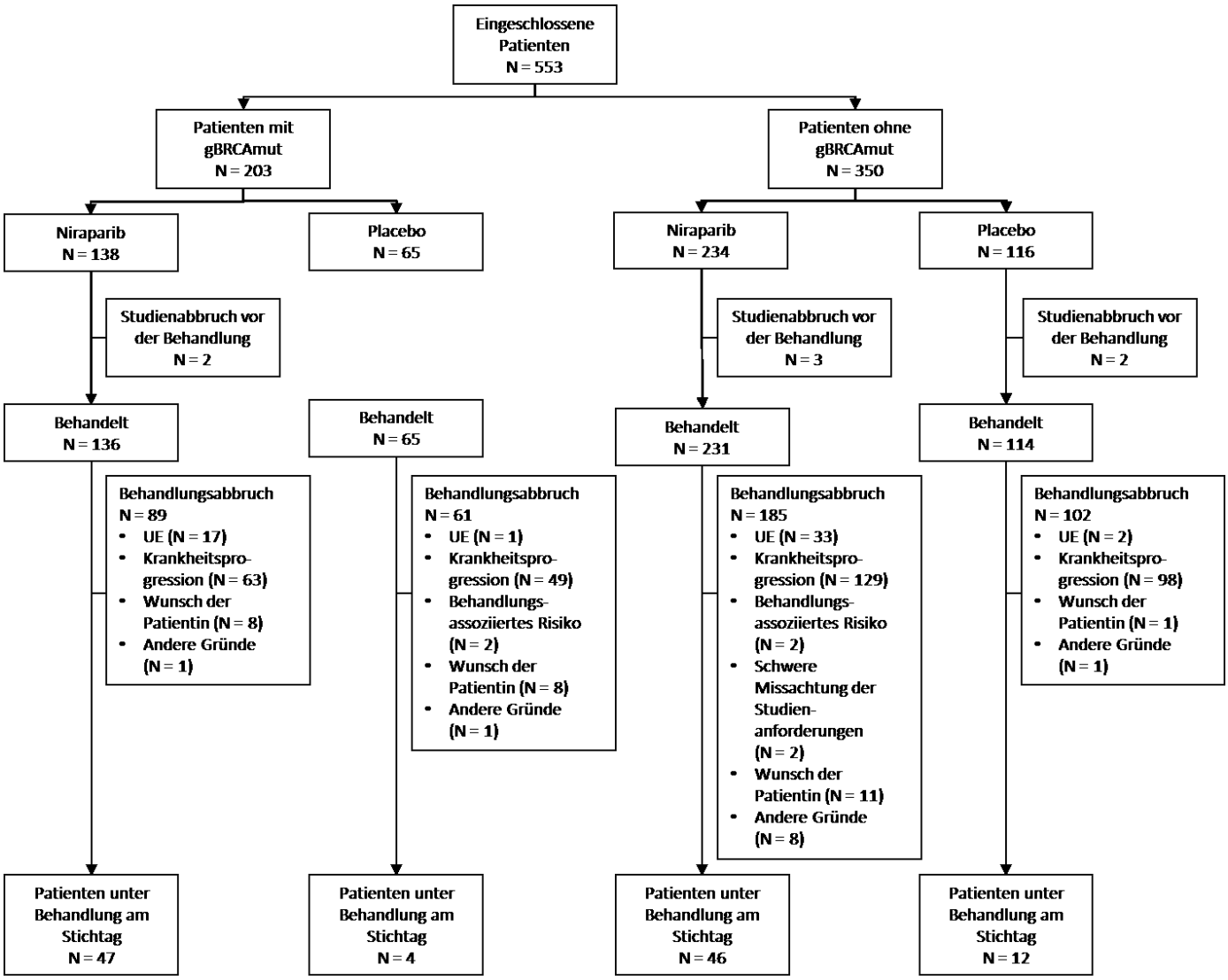


Abbildung 4-259: Flow-Chart der Studie NOVA

Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 19 [19]

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib gegenüber Placeob bei Patientinnen mit Platin-sensitivem serösem Ovarialkarzinomrezidiv nach Behandlung mit zwei oder mehr Platin-haltigen Chemotherapien.
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Änderungen der Einschlusskriterien: • Einschlusskriterium 3: Histologisch gesicherte Diagnose eines serösen Ovarialkarzinoms oder eines Ovarialkarzinomrezidivs mit histologisch gesicherten serösen Tumortyp oder einer serösen Komponente. Es wurde klargestellt, dass eine histologisch gesicherte Diagnose für die Studienteilnahme vorliegen muss • Einschlusskriterium 4: a) Patientinnen müssen vor Studieneinschluss mindestens 2 Platin-haltige Chemotherapien erhalten haben, und sie müssen als Platin-sensitiv eingestuft worden sein; d. h. sie müssen nach Abschluss der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie länger als 6 Monate rezidivfrei gewesen sein b) Die zuletzt vor Studieneinschluss gegebene Chemotherapie muss Platin-haltig gewesen sein. Die Patientinnen müssen auf die zuletzt gegebene Chemotherapie angesprochen haben (partielles oder vollständiges Ansprechen) Beginn der Studienbehandlung (Randomisierung) innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Gabe der Platin-haltigen Chemotherapie Gabe von mindestens 4 Behandlungszyklen während der zuletzt gegebenen Chemotherapie. Es wurde klargestellt: - dass bei Studieneinschluss ein Tumoransprechen bestehen sollte; - dass Patientinnen mit einer schlechten Prognose, die < 4 Chemotherapiezyklen erhalten haben, nicht teilnehmen dürfen: - dass das Zeitfenster für die Randomisierung von 6 auf 8 Wochen nach der letzten Gabe der vorherigen Platin-haltigen Chemotherapie verlängert wurde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- dass die vorletzten und letzten Platin-haltigen Chemotherapien nicht unmittelbar aufeinander folgen mussten. • Einschlusskriterium 6: Cancer-Antigen 125 (CA-125) Werte vor Studienbehandlung mussten folgende Kriterien erfüllen: - wenn der erste ermittelte Wert im Normwertbereich war, konnte die Patientin ohne erneute Bestimmung des Tumormarkers eingeschlossen werden - wenn der erste ermittelte Wert oberhalb des Normwertbereichs war, musste der Tumormarker nach 7 Tagen oder später erneut bestimmt werden; wenn der zweite Wert ≥ 15 % höher als der erste war, war die Patientin für die Studienteilnahme nicht geeignet Die ursprüngliche Restriktion Patientinnen mit einem Anstieg des CA-125 von < 10 % zwischen zwei Bestimmungen vor Studienbehandlung auszuschließen, wurde von den Prüfärzten als nicht adäquat angesehen. Ziel des Einschlusskriteriums war die Rekrutierung von Patientinnen mit einer progredienten Erkrankung auszuschließen. Mit der Anpassung des Einschlusskriteriums wurden die aufgeführten Aspekte berücksichtigt, und die Anzahl der auszuschließenden Patientinnen sollte minimiert werden. Um Patientinnen weniger zu belasten wurde auf eine erneute Bestimmung des CA-125 verzichtet, wenn der erste Wert im Normwertbereich war. • Einschlusskriterium 10: Nachweis für kein Vorliegen einer Schwangerschaft durch einen negativen Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 28 Tagen vor Studientherapie bei Frauen im gebärfähigen Alter; oder Nachweis eines postmenopausalen Status durch: - natürliche Menopause mit letzter Menses > 1 Jahr zurückliegend - Radiatio-induzierte Oophorektomie mit letzter Menses > 1 Jahr zurückliegend - Chemo-induzierte Menopause mit einem Zeitintervall > 1 Jahr nach letzter Menses - Follikel stimulierendes Hormon, Lutein stimulierendes Hormon und Östradiol im Plasma im postmenopausalen Bereich (entsprechend den lokalen Normwerten) - chirurgische Sterilisation (bilaterale Oophorektomie oder Hysterektomie) Es wurde klargestellt, dass ein Schwangerschaftstest im Screening innerhalb von 28 Tagen vor

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienbeginn (anstatt von 7 Tagen) durchgeführt werden konnte. <u>Änderung der Ausschlusskriterien:</u> • Ausschlusskriterium 1: Patientinnen mit low-grade Ovarialkarzinom Grade G1 Klarstellung, dass low-grade (Grade G1) seröse Ovarialkarzinome ausgeschlossen sind • Ausschlusskriterium 4: Patientinnen mit einem sekundären Primärtumor, ausgenommen adäquat behandelte nicht-Melanom Hautkarzinome, in situ Cervixkarzinom kurativ behandelt, duktales Karzinom in situ (DCIS), Endometriumkarzinom im Stadium 1, Grade 1 oder andere solide Tumore inklusive Lymphome (ohne Befall des Knochenmarks) kurativ behandelt und ohne Anzeichen der Erkrankung seit ≥ 5 Jahren Dieses Ausschlusskriterium wurde angepasst und präzisiert, nachdem Prüfärzte zurückgemeldet haben, dass Patientinnen mit einem DCIS oder Endometriumkarzinom im Stadium 1, Grade 1 nicht von der Studie ausgeschlossen wurden, da diese Erkrankungen der Studienteilnehmerinnen aus Sicht der Prüfärzte die Studienergebnisse nicht beeinträchtigen/verzerren werden. • Ausschlusskriterium 7: Größere Operation innerhalb von 2 Wochen nach Studienbeginn; Patientinnen, die sich von den Auswirkungen einer größeren Operation erholen Anpassung des Kriteriums zur Verkürzung des Zeitraums zwischen einer vorherigen Operation und der Studienbehandlung von 4 auf 2 Wochen, um einen unangemessenen Ausschluss von Patientinnen zu vermeiden. <u>Änderung von Restriktionen:</u> • Klarstellung, dass Hormonersatztherapie (HRT) während der Studienbehandlung erlaubt war.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	326 eingeschlossene Patientinnen in die Studie 265 randomisierte Patientinnen in der Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Schriftliche Einverständniserklärung für die Studienteilnahme vor Durchführung jeglicher studienspezifischer Untersuchungen. 2. Alter ≥ 18 Jahre. 3. Patientinnen mit histologisch gesicherter Diagnose eines serösen Ovarialkarzinoms oder eines Ovarialkarzinomrezidivs mit histologisch gesichertem serösem Tumortyp oder einer serösen Komponente (einschließlich eines primären Peritoneal- und Tubenkarzinoms); Einschließlich Patientinnen mit einem Ovarialkarzinomrezidiv und makroskopischen Peritonealmetastasen, außerhalb der Pelvis oder mit Fernmetastasen. Patientinnen mit Rückenmarkskompression können an der Studie teilnehmen, wenn sie therapiert werden/wurden und ein Nachweis für eine klinisch stabile Erkrankung für mindestens 28 Tage vorliegt. 4. Patientinnen müssen mindestens zwei Platin-haltige Therapien (z. B. Carboplatin oder Cisplatin) erhalten und abgeschlossen haben. a) Für die vorletzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss: Patientinnen mussten als Platin-sensitiv nach dieser Therapie eingestuft worden sein (d. h. Auftreten eines erneuten Rezidivs nach > 6 Monaten oder später nach der letzten Gabe der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie) b) Für die zuletzt gegebene Chemotherapie vor Studieneinschluss: Patientinnen müssen eine Platin-haltige Therapie erhalten haben Die Patientinnen müssen auf die Chemotherapie stabil und objektiv angesprochen haben (PR oder CR) und Erhaltung des Ansprechens für einen Studieneintritt. Bestätigung des Tumoransprechens entsprechend RECIST (die Untersuchung des Tumorstatus musste nicht nach ≥ 4 Wochen erneut bestätigt werden) und/oder entsprechend CA-125 GCIG Response (im Vergleich zur letzten Bestimmung vor Studientherapie mindestens 50 % Reduktion des CA-125-Tumormarkers und Bestätigung nach 28 Tagen). Beginn der Studienbehandlung innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Gabe der Platin-haltigen Chemotherapie Chemotherapie musste mindestens 4 Behandlungszyklen umfassen Hinweis: Die zwei Platin-haltigen Therapien mussten nicht unmittelbar aufeinander folgen. Wenn z. B. Patientinnen Topotecan zwischen der vorletzten und letzten Platin-haltigen Chemotherapie erhalten haben, so

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		konnten sie trotzdem eingeschlossen werden, sofern sie die obigen Kriterien erfüllten. 5. Bereitstellung einer Formalin-fixierten und in Paraffin eingebetteten Tumorgewebeprobe, entnommen aus dem Primärtumor oder einem Rezidiv, für zentrale Testung. Wenn eine schriftliche Bestätigung zur Verfügbarkeit einer archivierten Tumorgewebeprobe vor Studieneinschluss nicht vorlag, war eine Studienteilnahme nicht möglich. 6. CA-125-Tumormarker-Werte vor Studientherapie mussten die angegebenen Kriterien erfüllen: - Wenn der erste ermittelte Wert im Normwertbereich (ULN) war, konnte die Patientin ohne erneute Bestimmung des Tumormarkers eingeschlossen werden Wenn der erste ermittelte Wert oberhalb des Normwertbereich war, musste der Tumormarker nach mindestens 7 Tagen erneut bestimmt werden; wenn der zweite Wert ≥ 15 % höher als der erste war, war die Patientin für die Studienteilnahme nicht geeignet 7. Patientinnen mit einer normalen Organ- und Knochenmarksfunktion innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studientherapie: - Hämoglobin ≥ 9,0 g/dl; - Absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥ 1.5 x 10^9/l - Leukozyten (WBC) > 3 x 10^9/l - Thrombozyten ≥ 100 x 10^9/l - Totaler Bilirubin ≤ 1,5 x institutionellen ULN - Aspartat-Transaminase (AST)/Alanin-Transaminase (ALT) ≤ 2,5 x institutionellen ULN; bei Lebermetastasen ≤ 5 x ULN - Serum-Kreatinin ≤ 1,5 x institutionellen ULN. 8. ECOG-PS ≤ 2 (siehe Anhang F des Studienprotokolls) 9. Lebenserwartung ≥ 16 Wochen 10. Negativer Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 28 Tagen vor Studientherapie bei gebärfähigen Frauen; oder postmenopausaler Status wie folgt definiert durch Zutreffen eines Kriteriums: - Natürliche Menopause mit letzter Menstruation > 1 Jahr zurückliegend; - Strahlen-induzierte Oophorektomie mit letzter Menstruation > 1 Jahr zurückliegend; - Chemotherapie-induzierte Menopause mit einem Zeitintervall > 1 Jahr nach letzter Menses; - Follikel-stimulierendes Hormon (FSH) und luteinisierendes Hormon (LH) im Serum, sowie

		Plasma- Östradiol im postmenopausalen Bereich (entsprechend der lokalen Normwerte) - Chirurgische Sterilisation (bilaterale Ovarektomie oder Hysterektomie). 11. Bereitschaft und Fähigkeit der Patientin die studienspezifischen Anforderungen, einschließlich der Therapien, Visiten und Untersuchungen für die Dauer der Studie zu erfüllen. Für Teilnahme an dem genetischen Forschungsteil müssen die Patientinnen folgende Kriterien erfüllen: Schriftliche Einwilligung für den genetischen Forschungsteil Bei Ablehnung des genetischen Forschungsteils entstehen keine Nachteile für die Patientin. Die Patientin wurde lediglich von diesem Teil der Studie ausgeschlossen. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Low-grade Ovarialkarzinom (Grade G1) 2. Patientinnen mit Aszitesdrainage während der letzten 2 Behandlungszyklen bei der letzten Chemotherapie vor Studieneinschluss. 3. Vorherige Behandlung mit PARP-Inhibitoren, einschließlich Olaparib. 4. Patientinnen mit einem sekundären Primärtumor, ausgenommen adäquat behandelte nicht-Melanom Hautkarzinome, in situ Cervixkarzinom kurativ behandelt, DCIS, Endometriumkarzinom im Stadium 1, Grade 1 oder andere solide Tumore inklusive Lymphome (ohne Befalls des Knochenmarks) kurativ behandelt und ohne Anzeichen der Erkrankung seit ≥ 5 Jahren 5. Jegliche Chemotherapie, Radiotherapie (außer aus palliativen Gründen) mit der letzten Dosis innerhalb von 2 Wochen vor Studieneinschluss (oder ein längerer Zeitraum in Abhängigkeit von den eingesetzten Substanzen). Patientinnen konnten die Einnahme von Kortikosteroiden fortsetzen, vorausgesetzt die Behandlung hatte mindestens 4 Wochen vor Studieneinschluss begonnen und die Dosis war während der Studie stabil 6. Patientinnen mit symptomatischen unkontrollierten Hirnmetastasen. Eine CT/MRT zur Bestätigung, dass keine Hirnmetastasen vorliegen, war nicht erforderlich. 7. Größere Operationen innerhalb von 2 Wochen nach Studienbeginn; Patientinnen, die sich von den Auswirkungen einer größeren Operation erholen. 8. Patientinnen mit einem hohen medizinischen Risiko aufgrund einer schwerwiegenden, unkontrollierten Erkrankung/gesundheitlichen Störung, einer nicht-maligner Systemerkrankung oder einer aktiven, unkontrollierten Infektion. Zum Beispiel, aber nicht beschränkt darauf, unkontrollierte ventrikuläre

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Arrhythmien, Herzinfarkt (innerhalb der letzten 3 Monate), unkontrolliertes schweres Anfallsleiden, instabile Rückenmarkskompressionen, Vena-cava-superior-Syndrom oder jegliche psychiatrische Störung/Erkrankung, die die Einwilligungsfähigkeit des Patienten einschränken bzw. nicht erlauben würde. 9. Patientinnen mit Schluckschwierigkeiten (und ungeeignet für eine orale Therapie); Patientinnen mit gastrointestinalen Störungen, die die Absorption der Studienmedikation beeinträchtigen (z. B. partieller Darmverschluss oder Malabsorption). 10. Behandlung mit potenten Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom P450 Enzym 3A4 (CYP3A4) (siehe Abschnitt 6.4.1 des Studienprotokolls für Auswaschzeiten). 11. Schwangere oder stillende Frauen. 12. Immunsupprimierte Patientinnen, z. B. serologisch positiv für HIV 13. Bekannte Lebererkrankung (z. B. Hepatitis B oder C). 14. Bestehende Toxizitäten (CTCAE-Grad 2 oder höher) verursacht durch vorherige Krebstherapien (ausgenommen Haarausfall). 15. Mitwirkung bei der Planung und/oder Durchführung der Studie (dies gilt sowohl für AstraZeneca Personal als auch Personal am Studienzentrum). 16. Vorherige Randomisierung zur Studientherapie in der vorliegenden Studie. 17. Behandlung mit einem Prüfpräparat während der letzten 28 Tage (oder eines längeren Zeitraums abhängig von den definierten Eigenschaften der verwendeten Substanzen). 18. Patientinnen mit bekannter Überempfindlichkeit auf Olaparib oder eines sonstigen Bestandteils des Produktes. 19. Patientinnen mit Anfällen oder die mit Antiepileptika für Krampfanfälle behandelt werden (die Einnahme von Antiepileptika zur Schmerzkontrolle bei Patientinnen ohne Anfallsleiden war erlaubt, außer die Medikamente wurden durch die Induktion von CYP3A4 ausgeschlossen - Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital siehe Abschnitt 6.4.1 des Studienprotokolls). 20. Nur zutreffend für die optionale pharmakogenetische Blutprobe: - Vorherige allogene Knochenmarktransplantation; - Bluttransfusion in den letzten 120 Tagen vor Studienbeginn. <u>Restriktionen:</u>

		1. Patientinnen im gebärfähigen Alter und ihre Partner, die sexuell aktiv sind, mussten der Verwendung von zwei sehr effektiven Empfängnisverhütungsmethoden während ihrer Teilnahme an der Studie und für weitere 3 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation zuzustimmen: - Kondom mit Spermizid; und eins der folgenden: - Orale Kontrazeptiva oder hormonelle Therapie (z. B. Hormon-Implantate); - Platzierung von einem intrauterinen Kontrazeptivum. Akzeptable nicht-hormonelle Verhütungsmethoden umfassten: - Sexuelle Enthaltsamkeit, Abstinenz für die gesamte Dauer der Studie und der Washout-Phase; - Vasektomierte Sexualpartner und Kondom. Post-vasektomierte Partner mit einer bestätigten Azoospermie; - Eileiterverschluss und Kondom mit Spermizid; - Intrauterinpessar (Kupfer-basierte Spirale) sowie Kondom und Spermizid. Akzeptable hormonelle Methoden: - Etonogestrel-Implantat (z. B. Implanon, Norplan) und Kondom mit Spermizid; - Normal und niedrig dosierte Pillen zur oralen Einnahme und Kondom mit Spermizid; - Norelgestromin/Ethinylestradiol (EE) transdermales System und Kondom mit Spermizid; - Intravaginale Hilfsmittel und Kondom mit Spermizid (z. B. EE und Etonogestrel); - Cerazette (Desogestrel) und Kondom mit Spermizid. 2. Keine andere Chemotherapie Hormontherapie (Hormonersatztherapie war jedoch möglich) oder andere neuartige Mittel waren während des Studienverlaufs erlaubt; (Patientinnen konnten mit einer stabilen Dosis von Kortikosteroiden behandelt werden, wenn diese mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn begonnen wurde [siehe Ausschlusskriterien]). Eine palliative Strahlentherapie war erlaubt für kleine Bereiche mit schmerzhaften Metastasen, die nicht durch lokale oder systemische Analgetika behandelt werden konnten, vorausgesetzt es gab keine Hinweise für eine Krankheitsprogression. 3. Eine prophylaktische Gabe von Cytokin (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) durfte

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nicht im ersten Studientherapie-Behandlungszyklus erfolgen. 4. Bei herkömmlichen Chemotherapeutika wurde ein erhöhtes Risiko einer Infektion durch die Verabreichung von lebenden Virus- und Bakterienimpfstoffen beobachtet. Effekte mit Olaparib sind unbekannt, und daher sollten diese an Patientinnen während der Studie nicht verabreicht werden. 5. In-vitro-Daten zeigten, dass das Hauptenzym CYP3A4 für die Bildung der 3 Hauptmetaboliten von Olaparib verantwortlich ist. Obwohl die Beteiligung der metabolischen Ausscheidung an der Gesamtarzneimittelausscheidung beim Menschen derzeit unbekannt ist, sollten zur Sicherstellung der Patientensicherheit alle Patientinnen angewiesen werden, die gleichzeitige Anwendung von Medikamenten, pflanzlichen Präparaten und oder Aufnahme von Lebensmitteln mit bekannter CYP3A4-Enzymaktivität oder Substraten (siehe Abschnitt 6.4.1 des Studienprotokolls) in der Zeit ab dem Screening bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zu vermeiden. 6. Das Trinken von Grapefruitsaft und Essen von Sternfrüchten (Averrhoa carambola) sollte während der Einnahme der Studienmedikation unterlassen werden. 7. Das Spenden von Blut ist für die gesamte Studiendauer und für weitere 3 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation nicht erlaubt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, multinationale, randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie mit 82 Untersuchungszentren in 16 Ländern in Europa, Israel, Russland, Nordamerika und Australien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Therapie:</u> 400 mg Olaparib zweimal täglich (bd) zur oralen Einnahme <u>Vergleichstherapie:</u> Placebo zweimal täglich zur oralen Einnahme

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Bestätigter erster Progress oder Tod (PFS, gemäß RECIST-Kriterien, Version 1.0) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Gesamtüberleben (OS) • Objektive Ansprechrate gemäß RECIST-Kriterien (ORR) • Ansprechen gemäß CA-125 (GCIG- Kriterien) • Ansprechen gemäß CA-125 und/oder RECIST-Kriterien • Bestes Gesamtansprechen • Tumorkontrolle • Dauer des objektiven Ansprechens • Veränderung der Tumorgröße • Zeit bis zur Progression (gemäß CA-125 oder RECIST-Kriterien) • Symptomatik (anhand des FACT-O Fragebogens) • Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des FACT-O Fragebogens) • Biomarker-Analysen • Sicherheit und Verträglichkeit mittels UE
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie wurde auf Basis von zwei ko-primären Analysepopulationen geplant: Die erste Gruppe umfasst alle Patientinnen, die zweite Gruppe ist eine Teilmenge von Patientinnen mit einer homologen Rekombinationsdefizienz (HRD)-Tumor. Allerdings kann der HRD-Status nicht gezeigt werden, da ggf. kein Diagnostiktest für eine HRD verfügbar ist. Die Wirksamkeitsanalyse der HRD-Subpopulation bildet somit ein sondiertes Ziel der Studie. Diese wird fortgeführt sobald ein geeigneter Test gefunden wurde. Wirksamkeitsanalysen der HRD-Subpopulation werden dann im Studienbericht separat berichtet. Die nachfolgend beschriebene Vorgehensweise gilt für die HRD-Subpopulation, um ein klares Verständnis für die ursprüngliche Fallzahlberechnung zu liefern. Die Patientinnen wurden im Zuteilungsverhältnis 1:1 in Olaparib und Placebo randomisiert. Die Primäranalyse sollte nach dem Eintreten von 137 PFS Ereignissen in der Gesamtpopulation erfolgen. Bei einem HR von 0,75 (entsprechend einer Steigerung von 33 % des PFS-Medians im Zeitraum zwischen Monat 9 und 12) und einer Gesamtrate des Fehlers 1. Art von 20 % (1-seitig),

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ergibt sich eine Power von ca. 80 %, um eine Überlegenheit von Olaparib zeigen zu können (z. B. $p < 0,2$ [1-seitig]). Die zweite ko-primäre Analyse, welche auf der HRD-Subpopulation basiert, wurde zeitgleich zur Primäranalyse durchgeführt. Bei einem HR gleich 0,62 (entsprechend einer Steigerung von 61 % des PFS-Medians im Zeitraum zwischen Monat 9 und 14) und einer Gesamtrate des Fehlers 1. Art von 20 % (1-seitig), ergibt sich, bei einer erwarteten Anzahl von 50 Ereignissen, eine Power von ca. 80 %, um einen Unterschied zugunsten von Olaparib in der HRD-Subpopulation zeigen zu können ($p < 0,2$ [1-seitig]). Um dieses Signifikanzniveau zu erreichen, muss das beobachtete HR < 0,79 sein. Die Berechnung für die Gesamtpopulation nimmt ein HR von 0,9 in der Nicht-HRD-Subpopulation an. Für den Endpunkt PFS wurde in der Gesamtpopulation statistische Signifikanz zugunsten von Olaparib bei $p < 0,025$ (1-seitig) beobachtet. Dieses Signifikanzniveau entspricht einem beobachteten HR von 0,715. Eine Interimanalyse für OS wird durchgeführt, wenn ca. 100 Todesfälle eingetreten sind, während die finale Analyse des OS die gleiche Fälligkeit wie die Analyse des PFS hat. In der Interimanalyse wird statistische Signifikanz zugunsten von Olaparib in der Gesamtpopulation für den Endpunkt OS bei $p < 0,0005$ (1-seitig) festgelegt. Damit wird in der finalen Analyse ein Signifikanzniveau von 2,5 % (1-seitig) kontrolliert. Es war beabsichtigt 250 Patientinnen (125 Patientinnen im Olaparib-Arm und 125 Patientinnen im Placebo-Arm) zu randomisieren. Unter Annahme einer HRD- Prävalenz von 50 % und einer Fluktuation von 25 %, werden 94 Patientinnen in dieHRD- Subpopulation eingeschlossen. Wenn die Rekrutierung der Patientinnen gemäß einer nicht-linearen kumulierten Rekrutierungsfunktion von $(t/15)^2$ 15 Monate andauert, und der PFS-Median im Placebo- Arm 9 Monaten entspricht, werden 137 PFS-Ereignisse in der Gesamtpopulation (50 Ereignisse in der HRD-Subpopulation) in 23 Monaten, nachdem die erste Patientin die Studie begonnen hatte, vorausgesagt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ursprünglich wurde eine einfache Zwischenauswertung für den Endpunkt PFS beim Eintreten von annähernd 80 PFS Ereignissen durch IDMC geplant. Ziel dieser Zwischenauswertung war genügend Wirksamkeit für eine Phase-III-Studie in der Gesamtpopulation nach den IDMC-Kriterien feststellen zu können. Es wurde nicht beabsichtigt, die Studie frühzeitig zu beenden aufgrund der guten Ergebnisse in der Zwischenauswertung. Doch aufgrund der jüngsten Informationen von AstraZeneca im Februar 2010 wurde festgestellt, dass eine Zwischenauswertung bzgl. einer Phase-III-Studie nicht nötig ist, und so wurden die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Prüfärzte und die Ethikkommission über die nicht durchgeführte Zwischenauswertung informiert. Da nur eine Analyse des PFS durchgeführt wurde, war eine Anpassung des Fehlers 1. Art nicht erforderlich. Eine Betrachtung machte eine zweimalige Analyse des Endpunkts OS nötig, um eine ausreichende Anzahl an Todesfällen zum Zeitpunkt der primären Analyse des PFS zu haben. In diesem Fall, hatte der Gesamtfehler 1. Art der Analyse zum OS, unter Berücksichtigung der Korrelation zwischen diesen Analysen, ein Signifikanzniveau von 2,5 % (1-seitig). Zum Zeitpunkt der primären Analyse des PFS gab es nicht genügend Ereignisse, um eine formelle statistische Analyse zum OS durchführen zu können. Eine Analyse des Endpunkts OS wird zu einem späteren Zeitpunkt mit aussagkräftigeren Daten durchgeführt. Diese Analyse wird im Studienbericht nachträglich berichtet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrales Randomisierungssystem mit IVRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung für die Gesamtstudie mit den folgenden Stratifizierungsvariablen: • Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie (6 – 12 Monate vs. > 12 Monate) • Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung (CR vs. PR) • Ethnische Abstammung (Jüdisch vs. Nicht-Jüdisch)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrales Randomisierungssystem mit IVRS.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste mittels einer Computer Software GRand (AZ Globales Randomisierungssytem) bei AstraZeneca. Einstellen der Randomisierungsliste in das zentrales Randomisierungssystem IVRS. Randomisierung der Studienpatientinnen an den Studienzentren mit dem zentralen Randomisierungssystem IVRS.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es waren a) die Patientinnen, b) die Prüfärzte und behandelnden Personen sowie c) die durchführenden Studienmitarbeiter/Beurteiler verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Patientinnen im Interventionsarm erhielten Olaparib zweimal täglich. Im Kontrollarm erhielten die Patientinnen zweimal täglich ein identisch aussehendes und identisch verpacktes Placebo-Präparat.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulation** • Full Analysis Set (FAS) Population: Alle Patientinnen, die entsprechend ihrer Randomisierung ihren Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. • Safety Set: Alle Patientinnen des FAS, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patientinnen in die Behandlungsgruppen entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. **Wirksamkeitsanalyse** Primärer Endpunkt: • PFS: zentrale und unabhängige Beurteilung der Tumorprogression; stratifiziertes Proportional-Hazards-Modell (Cox) Sekundäre Endpunkte: • OS: stratifiziertes Proportional-Hazards-Modell (Cox) • ORR: adjustiertes logistisches Regressionsmodell • Ansprechen gemäß CA-125: adjustiertes logistisches Regressionsmodell • Ansprechen gemäß CA-125 und/oder RECIST: adjustiertes logistisches Regressionsmodell • Bestes Gesamtansprechen: deskriptive Analysen • Tumorkontrolle: deskriptive Analysen • Dauer des objektiven Ansprechens: deskriptive Analysen und Kaplan-Meier-Schätzung • Veränderung der Tumorgröße: deskriptive Analysen, ANCOVA (Kovarianzanalyse) • Zeit bis zur Progression (gemäß CA-125 [GCIG-Kriterien] oder RECIST-Kriterien): stratifiziertes Proportional- Hazards-Modell (Cox)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Symptomatik (anhand des FACT-O Fragebogens): adjustiertes logistisches Regressionsmodell, stratifiziertes Proportional-Hazards-Modell (Cox) • Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des FACT-O Fragebogens): adjustiertes logistisches Regressionsmodell, stratifiziertes Proportional-Hazards-Modell (Cox) • Sicherheit und Verträglichkeit: deskriptive Analysen • Biomarker-Analysen: explorative Analysen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt PFS durchgeführt: • BRCA-positiv • BRCA-Status bekannt (positiv oder negativ) • BRCA-Status unbekannt • Altersgruppen (< 50; 50 ≤Jahre < 65; ≥ 65 Jahre) • Rasse (Weiß vs. Nicht-Weiß) • Ethnische Abstammung (Jüdisch vs. Nicht-Jüdisch) • Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung (CR vs. PR) • Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie (6 < Monate ≤ 12 vs. > 12 Monate)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Die zwei Flow-Charts stellen den Status vom 31.01.2014 für alle Studienpatientinnen und für Patientinnen mit BRCA-Mutation dar
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Für Gesamtstudie <u>Olaparib-Gruppe:</u> a) 136 Patientinnen b) 136 Patientinnen c) 136 Patientinnen <u>Placebo-Gruppe:</u> a) 129 Patientinnen b) 128 Patientinnen c) 129 Patientinnen Für Patientinnen mit pathogener BRCA- Mutation <u>Olaparib-Gruppe:</u> a) 74 Patientinnen b) 74 Patientinnen c) 74 Patientinnen <u>Placebo-Gruppe:</u> a) 62 Patientinnen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		b) 62 Patientinnen c) 62 Patientinnen
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Für Gesamtstudie <u>Olaparib-Gruppe:</u> Tod: 86 Patientinnen Lost to follow-up: 4 Patientinnen Freiwilliger Abbruch: 7 Patientinnen <u>Placebo-Gruppe:</u> Tod: 94 Patientinnen Lost to follow-up: 5 Patientinnen Freiwilliger Abbruch: 4 Patientinnen Für Patientinnen mit pathogener BRCA- Mutation <u>Olaparib-Gruppe:</u> Tod: 42 Patientinnen Lost to follow-up: 1 Patientin Freiwilliger Abbruch: 5 Patientinnen <u>Placebo-Gruppe:</u> Tod: 41 Patientinnen Lost to follow-up: 4 Patientinnen Freiwilliger Abbruch: 2 Patientinnen
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 28.08.2008 (erste Patientin eingeschlossen; letzte Patientin eingeschlossen: 09.02.2010); Interimanalyse zum progressionsfreien Überleben mit Datenschnitt: 30.06.2010 Interimanalyse zum OS mit Datenschnitt: 26.11.2012; Datum des Studienberichts (Edition Nr. 3): 31.07.2013 Datum der zusätzlichen Auswertung der Daten zur Sicherheit (4-Month Safety Update vom 16.05.2014) Datum des Studienberichts Addendum 3: 08.09.2016 (Datenschnitt 09.05.2016) Ende der Studie: 09.05.2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

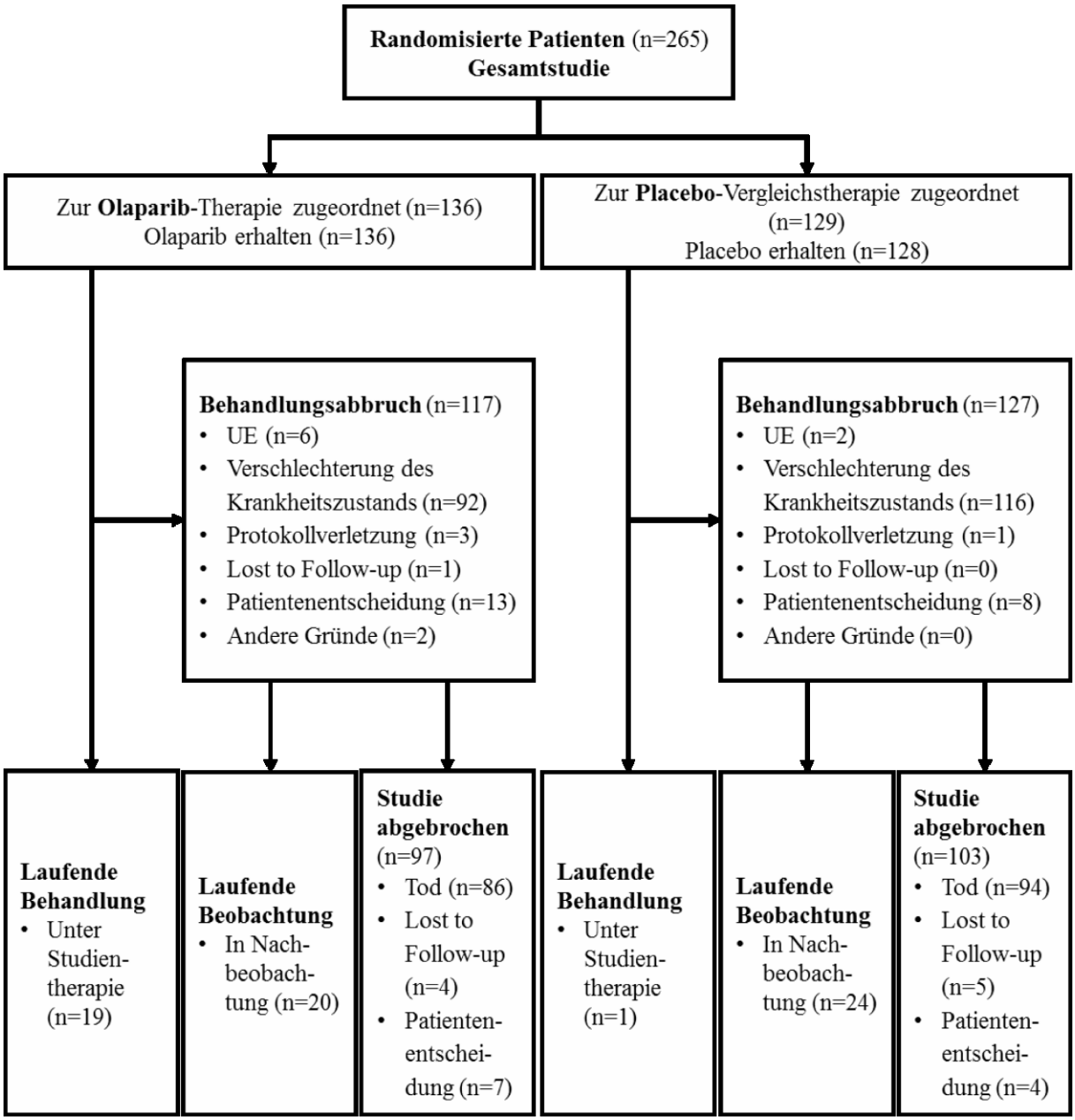


Abbildung 4-260: Flow-Chart der Studie 19 Gesamtpopulation [19]

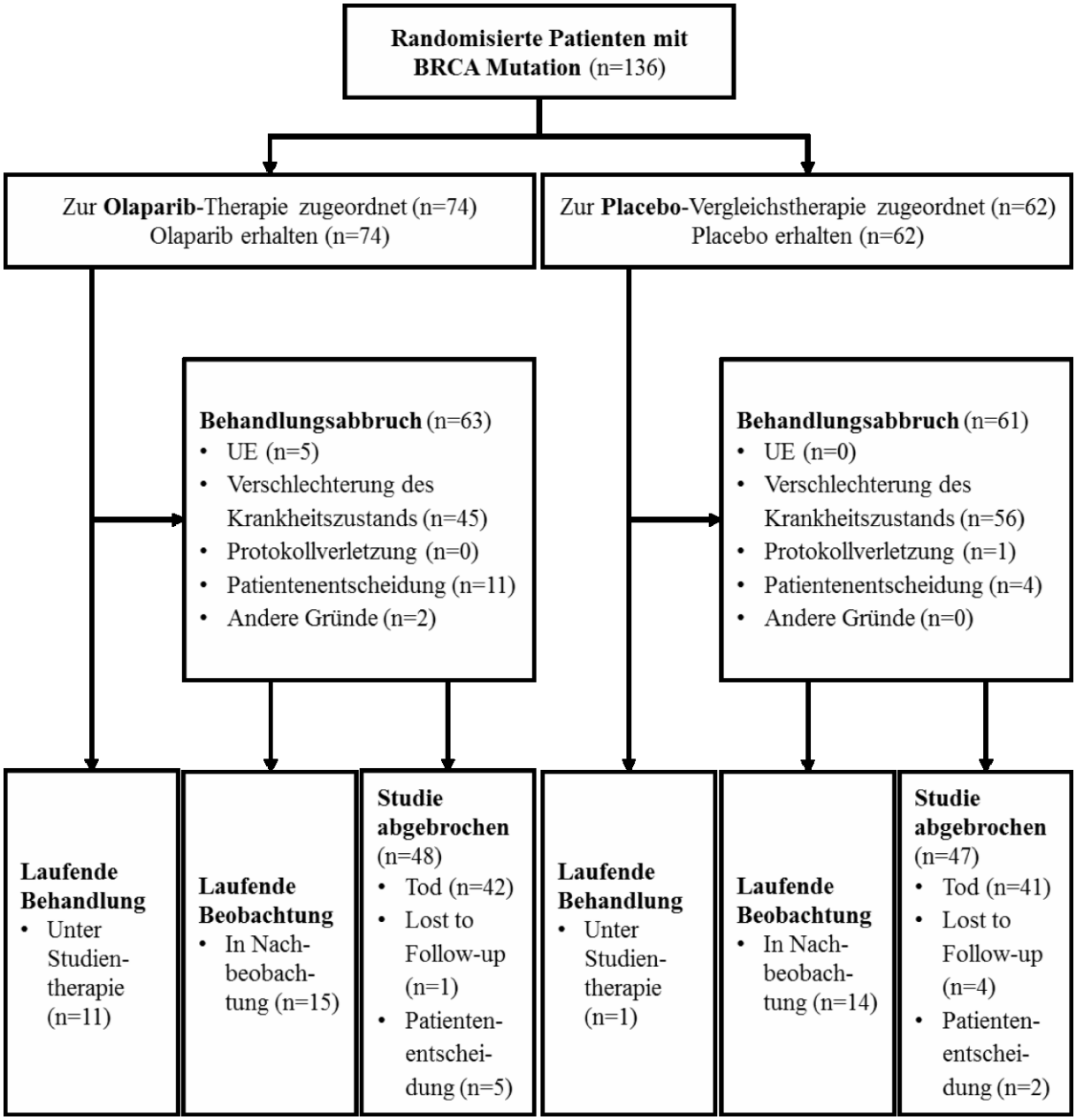


Abbildung 4-261: Flow-Chart der Studie 19 BRCAm-Population [19]

Tabelle 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für SOLO2 [19]

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib gegenüber Placebo bei Patientinnen mit pathogener BRCA-Mutation in der Keimbahn und Platin-sensitivem serösen Ovarialkarzinomrezidiv nach Behandlung mit zwei oder mehr Platin- haltigen Chemotherapien.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1 (Olaparib:Placebo).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderungen der Einschlusskriterien: • Einschlusskriterium 5 (Protokoll Amendment 2, 15. September 2014): überarbeitet um erlaubte Behandlungen vor Studieneinschluss weiter zu klären. Änderung der Ausschlusskriterien: • Ausschlusskriterium 8 (Protokoll Amendment 2, 15. September 2014): Ergänzung der Ausnahme Patientinnen mit vorgeschichtlichem lokalem Brustkrebs, die vor mehr als 3 Jahren kurativ behandelt wurden und keinen Rückfall erlitten, einschließen zu können.
4	Probanden / Patienten	Primärstudie: 602 eingeschlossene Patientinnen in die Studie 295 randomisierte Patientinnen in der Studie Chinesische Kohorte: 127 eingeschlossene Patientinnen in die Studie 32 randomisierte Patientinnen in der Studie
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Schriftliche Einverständniserklärung für die Studienteilnahme vor Durchführung jeglicher studienspezifischer Untersuchungen.* 2. Alter ≥ 18 Jahre.* 3. Patientinnen mit histologisch gesicherter Diagnose eines widerkehrenden hochgradig serösem Ovarialkarzinoms (einschließlich Peritoneal- oder Eileiterkarzinom) oder eines hochgradig endometriodischen Karzinoms* 4. Belegte BRCA1- oder BRCA2-Mutation mit Verdacht auf schädliche Wirkung (bekanntlich oder vorhergesagt nachteilig/zu Funktionsstörung führend). 5. Patientinnen müssen mindestens zwei Platin-haltige Therapien erhalten haben.*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		a) Für die vorletzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss:* - Die Behandlung muss ein Platinmittel enthalten (z. B. Carboplatin oder Cisplatin); keine weiteren spezifischen Anforderungen (siehe Protokoll Amendment 1, Abschnitt 5.8.1) - Patientinnen mussten als Platin-sensitiv nach dieser Therapie eingestuft worden sein, definiert durch ein Auftreten einer Progression nach > 6 Monaten nach der letzten Gabe der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie. - Am Ende der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie war eine Erhaltungstherapie, einschließlich Bevacizumab, erlaubt (siehe Protokoll Amendment 2, Abschnitt 5.8.1). b) Für die zuletzt gegebene Chemotherapie vor Studieneinschluss: - Patientinnen müssen eine Platin-haltige Therapie (Carboplatin oder Cisplatin) erhalten haben und mindestens 4 Behandlungszyklen erhalten haben - Die Patientinnen müssen, nach Meinung des Prüfarztes, auf die Chemotherapie angesprochen haben (partielles oder vollständiges radiologisches Ansprechen) oder dürfen keine Krankheitsanzeichen gehabt haben (wenn vor der Chemotherapie eine optimale zytoreduktive Operation durchgeführt wurde [siehe Protokoll Amendment 1, Abschnitt 5.8.1]) und dürfen keinen Hinweis auf eine steigende CA-125, wie nachfolgend definiert, nach Abschluss der Chemotherapie gehabt haben. - Die Patientinnen müssen eine Platin-haltige Chemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin) und mindestens vier Zyklen davon erhalten haben. - Die Patientinnen dürfen während dieser Behandlung kein Bevacizumab erhalten haben. - Die Patientinnen dürfen während dieser Behandlung keine experimentellen Mittel erhalten haben. - Die Patientinnen müssen innerhalb von acht Wochen nach der letzten Dosis (die letzte Dosis entspricht dem Tag der letzten Infusion) der Chemotherapie randomisiert worden sein.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		6. CA-125-Tumormarker-Werte vor Studientherapie mussten die angegebenen Kriterien erfüllen: - Wenn der erste ermittelte Wert im Normwertbereich (ULN) war, konnte die Patientin ohne erneute Bestimmung des Tumormarkers eingeschlossen werden - Wenn der erste ermittelte Wert oberhalb des Normwertbereich war, musste der Tumormarker nach mindestens 7 Tagen erneut bestimmt werden; wenn der zweite Wert ≥ 15 % höher als der erste war, war die Patientin für die Studienteilnahme nicht geeignet 7. Patientinnen mit einer normalen Organ- und Knochenmarksfunktion innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studientherapie: - Hämoglobin ≥ 10,0 g/dl ohne Bluttransfusion innerhalb der letzten 28 Tage - Absolute Zahl der Neutrophilen ≥ 1,5 x 10^9/l - Thrombozyten ≥ 100 x 10^9/l - Totaler Bilirubin ≤ 1,5 x institutionellen ULN - Aspartat-Transaminase (AST)/Alanin-Transaminase (ALT) ≤ 2,5 x institutionellen ULN; bei Lebermetastasen ≤ 5 x ULN - Serum-Kreatinin ≤ 1,5 x institutionellen ULN. 8. ECOGPS 0 bis 1 (CSP Anhang G, siehe Anhang 12.1.1)* 9. Lebenserwartung ≥ 16 Wochen* 10. Negativer Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 28 Tagen vor Myriad BRCA-Test während der ersten Screeningphase, innerhalb von 28 Tagen vor Studientherapie bei gebärfähigen Frauen; oder postmenopausaler Status wie folgt definiert: - Amenorrhö für mindestens ein Jahr nach Beenden der exogenen hormonellen Behandlung - Luteinisierende Hormon- und Follikel-stimulierende Hormonwerte im postmenopausalen Bereich bei Frauen unter 50 Jahre - Strahlen-induzierte Oophorektomie mit letzter Menstruation > 1 Jahr zurückliegend - Chemotherapie-induzierte Menopause mit einem Zeitintervall > 1 Jahr nach der letzten Menstruation - Chirurgische Sterilisation (bilaterale Ovarektomie oder Hysterektomie).* 11. Bereitschaft und Fähigkeit der Patientin die studienspezifischen Anforderungen, einschließlich

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der Therapien, Visiten und Untersuchungen für die Dauer der Studie zu erfüllen.* 12. Bereitstellung einer Formalin-fixierten und in Paraffin eingebetteten Tumorgewebeprobe, entnommen aus dem Primärtumor oder einem Rezidiv, für zentrale Testung. Wenn keine schriftliche Bestätigung zur Verfügbarkeit einer archivierten Tumorgewebeprobe vor Studieneinschluss vorlag, war eine Studienteilnahme nicht möglich.* Für Teilnahme an dem optionalen genetischen oder Biomarker-Forschungsteil müssen die Patientinnen folgende Kriterien erfüllen: - Schriftliche Einwilligung für den genetischen Forschungsteil - Schriftliche Einwilligung für den Biomarker-Forschungsteil Bei Ablehnung des genetischen Forschungsteils entstehen keine Nachteile für die Patientin. Die Patientin wurde lediglich von diesem Teil der Studie ausgeschlossen. * Einschlusskriterium auch für die vor Randomisierung Myriad gBRCA-Status Stichprobe zur Bestimmung der Studienberechtigung erforderlich. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Beteiligung an der Planung und/oder Durchführung der Studie (gilt für Mitarbeiter von AstraZeneca und/oder Mitarbeiter am Studienzentrum). 2. BRCA1- und/oder BRCA2-Mutationen, die als nicht schädlich angesehen wurden (z. B. „Variante von unsicherer klinischer Bedeutung“ oder „Variante unbekannter Bedeutung“ oder „Variante Polymorphismus bevorzugend“ oder „gutartiger Polymorphismus“). 3. Patientinnen mit Aszitesdrainage während der letzten 2 Behandlungszyklen bei der letzten Chemotherapie vor Studieneinschluss. 4. Vorherige Randomisierung in der vorliegenden Studie.* 5. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Untersuchungsprodukt während der letzten Chemotherapie direkt vor Randomisierung.* 6. Vorherige Behandlung mit PARP-Inhibitoren, einschließlich Olaparib.* 7. Patientinnen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Olaparib oder einem der Bestandteils des Produkts.* 8. Patientinnen mit einem sekundären Primärtumor, ausgenommen adäquat behandelte nicht-Melanom Hautkarzinome, in situ Cervixkarzinom kurativ

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		behandelt, duktales Karzinom in situ, Endometriumkarzinom im Stadium 1, Grad 1 oder andere solide Tumore inklusive Lymphome (ohne Befalls des Knochenmarks) kurativ behandelt und ohne Anzeichen der Erkrankung seit ≥ 5 Jahren. Patientinnen mit vorgeschichtlichem primärem Brustkrebs konnten eingeschlossen werden, wenn sie die Behandlung vor mehr als drei Jahren endgültig abgeschlossen hatten und bis vor Studieneinschluss brustkrebsfrei blieben (siehe Protokoll Amendment 2, Abschnitt 5.8.1).* 9. Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) mit QT-Intervall korrigiert für Herzfrequenz > 470 ms an ≥ 2 Zeitpunkten innerhalb eines 24-Stunden-Zeitraums oder eine Familienanamnese des langen QT-Syndroms.* 10. Patientinnen, die jegliche systemische Chemotherapie oder Radiotherapie (außer für palliative Zwecke) innerhalb von 3 Wochen vor Studienbeginn (oder ein längerer Zeitraum je nach definierter Eigenschaften des verwendeten Mittels) erhalten haben. 11. Die gleichzeitige Verwendung bekannter potenter Cytochrom P450 (CYP) 3A4 Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Telithromycin, Clarithromycin und Nelfinavir.* 12. Bestehende Toxizitäten (> Grad 2 CTCAE) verursacht durch vorherige Krebstherapien; ausgenommen Haarausfall. 13. Patientinnen mit Myelodysplastischem Syndrom (MDS)/Akute Myeloische Leukämie (AML).* 14. Patientinnen mit symptomatischen unkontrollierten Hirnmetastasen. Eine Untersuchung zur Bestätigung, der Abwesenheit von Hirnmetastasen war nicht erforderlich. Patientinnen konnten eine gleichbleibende Dosis Kortikosteroide vor und während der Studie erhalten, solange dieses mindestens 4 Wochen vor Behandlungsstart begonnen wurden. Patientinnen mit Rückenmarksverdichtung, außer diese erhielten eine endgültige Behandlung dafür und wiesen einen Nachweis für eine klinische stabile Erkrankung (SD) für 28 Tage auf.* 15. Größere Operationen innerhalb von 2 Wochen nach Studienbeginn und Patientinnen, die sich von den Auswirkungen einer größeren Operation erholen müssen. 16. Patientinnen mit einem hohen medizinischen Risiko aufgrund einer schwerwiegenden, unkontrollierten Erkrankung/gesundheitlichen Störung, einer nicht-maligner Systemerkrankung oder einer aktiven, unkontrollierten Infektion. Zum Beispiel, aber nicht beschränkt darauf, unkontrollierte ventrikuläre

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Arrhythmien, Herzinfarkt (innerhalb der letzten 3 Monate), unkontrolliertes schweres Anfallsleiden, Vena-cava-superior-Syndrom, umfangreiche interstitielle bilaterale Lungenkrankheiten ersichtlich auf hochauflösenden CT-Scans oder jegliche psychiatrische Störung/Erkrankung, die die Einwilligungsfähigkeit des Patienten einschränken bzw. nicht erlauben würde.* 17. Patientinnen mit Schluckschwierigkeiten (und ungeeignet für eine orale Therapie); Patientinnen mit gastrointestinalen Störungen, die die Absorption der Studienmedikation beeinträchtigen könnten.* 18. Stillende Frauen.* 19. Immunsupprimierte Patientinnen, z. B. bekanntlich serologisch positiv für HIV.* 20. Bekannte aktive Hepatitis (d. h. Hepatitis B oder C) aufgrund der Gefahr der Übertragung der Infektion durch Blut und andere Körperflüssigkeiten.* 21. Vorherige allogene Knochenmarktransplantation.* 22. Komplette Bluttransfusionen in den letzten 120 Tagen vor Studieneintritt (komprimierte rote Blutzellen und Thrombozytentransfusionen sind für den Zeitablauf akzeptabel, siehe Einschlusskriterium 7).* * Ausschlusskriterium auch für Patientinnen gültig, die untersucht wurden, um ihren gBRCA-Status via Myriad zu ermitteln.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, multinationale, randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie mit: Primärstudie: 119 Untersuchungszentren in 16 Ländern (Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Großbritannien, und USA) Chinesische Kohorte: 13 Untersuchungszentren in China
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Therapie:</u> 300 mg Olaparib zweimal täglich (bd) zur oralen Einnahme <u>Vergleichstherapie:</u> Placebo zweimal täglich (bd) zur oralen Einnahme
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Untersuchung der Wirksamkeit von Olaparib im Vergleich zu Placebo mittels des bestätigten ersten Progresses oder Tod (PFS, gemäß RECIST-Kriterien, Version 1.1)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Sekundäre Endpunkte: • Zeit bis zur zweiten Progression (PFS2) • Gesamtüberleben (OS) • Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) • Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) • Zeit bis Studienabbruch (TDT) • Zeit bis zur früheren Progression nach RECIST oder CA-125 • Bestes Gesamtansprechen nach RECIST (BoR) • Primärstudie: Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des FACT-O Fragebogens und TOI) • Sicherheit und Verträglichkeit mittels unerwünschter Ereignisse (UE)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	• Protokoll Amendment 1, 4. Dezember 2013: Hinzufügen weiterer sekundärer Endpunkte, um die Wirkung zusätzlich durch TFST, TSST und TDT beurteilen zu können. • Protokoll Amendment 2, 15. September 2014: Aufgrund des längeren Zeitbedarfs für die Anerkennung des Studienprotokolls in China wurde eine zusätzliche chinesische Kohorte mit längerer Zeit für den Einschluss der Patientinnen angelegt, in die weitere chinesische Patientinnen aufgenommen werden konnten, um ein hinreichend große Anzahl chinesischer Patientinnen einschließen zu können. • Protokoll Amendment 3, 12. April 2016: Änderung des primären Endpunkts PFS gemäß RECIST, vorher beurteilt durch Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR), nun beurteilt durch den Prüfarzt. Die Beurteilung des Prüfarztes kann als robust angesehen werden, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt und Olaparib nicht mit Übertoxizitäten in Verbindung gebracht wird, die zu funktionellem Brechen der Verblindung führen könnten. Da die Studie große Unterschiede im PFS anstrebt, ist es unwahrscheinlich, dass jegliche Unterschiede zwischen BICR- und Prüfarztbeurteilung die Gesamtschlussfolgerung der Studie beeinflussen. Die BICR-Beurteilung bleibt als Sensitivitätsanalyse erhalten.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Primärstudie: Der primäre Endpunkt der Studie war PFS und die Fallzahl wurde mit dem Ziel einer ausreichenden Präzision des geschätzten Hazard Ratios (HR) bestimmt. Die Analysen sowohl für PFS als auch für PFS2 sollten auf einer höheren Anzahl Ereignisse durchgeführt werden als die verlangte Anzahl für eine Überlegenheitsanalyse.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Daher sollte die Power bei beiden Analysen bei > 90 % liegen. Insgesamt waren 192 Ereignisse für eine ausreichende Präzision des HR erforderlich. Im Falle eines HR von 0,2 (wie bei der Phase-II-Studie Studie 19 (D0810C00019)) läge das 95 %-KI bei 0,15 – 0,27. Im Falle eines HR von 0,3, läge das 95 %-KI bei 0,22 – 0,40. Im Falle eines HR von 0,4, läge das 95 %-KI bei 0,30 – 0,54. Und im Falle eines HR von 0,5, läge das 95 %-KI bei 0,37 – 0,67. Die Primäranalyse sollte erfolgen, wenn etwa 192 (65 %) der 295 randomisierten (Verhältnis 2:1) Patientinnen ein PFS-Ereignis hatten. Das wurde nach etwa 36 Monaten nach dem Einschluss der ersten Patientin erwartet. Eine erste Analyse für das OS erfolgte zum Zeitpunkt der Primäranalyse. Eine weitere Analyse wird bei etwa 60 % Todesfällen (ca. 177 Ereignisse) durchgeführt. Chinesische Kohorte: Es wurde geplant etwa 33 chinesische Patientinnen zu randomisieren und die Analysen für PFS nach etwa 20 beobachteten Events (~ 60 % Datenreife) durchzuführen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrales Randomisierungssystem mit IVRS/IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung mit den folgenden Stratifizierungsvariablen: • Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie (> 6 bis ≤ 12 Monate vs. > 12 Monate) • Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung (CR vs. PR)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrales Randomisierungssystem mit IVRS/IWRS.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste mittels einer Computer Software GRand (AZ Globales Randomisierungssytem) bei AstraZeneca. Alle Zentren verwenden dieselbe Randomisierungsliste, um jegliche Unbalanciertheiten zwischen den Behandlungsgruppen zu minimieren. Randomisierung der Studienpatientinnen an den Studienzentren mit dem zentralen Randomisierungssystem IVRS/IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es waren a) die Patientinnen, b) die Prüfärzte und behandelnden Personen sowie c) die durchführenden Studienmitarbeiter/Beurteiler verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Patientinnen im Interventionsarm erhielten Olaparib zweimal täglich. Im Kontrollarm erhielten die Patientinnen zweimal täglich ein identisch aussehendes und identisch verpacktes Placebo-Präparat.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulation (jeweils für die Primärstudie und die chinesische Kohorte)** • Full Analysis Set (FAS) Population: Alle Patientinnen, die entsprechend ihrer Randomisierung ihren Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. • Safety Set: Alle Patientinnen des FAS, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patientinnen in die Behandlungsgruppen entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. **Wirksamkeitsanalyse** Primärer Endpunkt: • PFS: log-Rank Test unter Verwendung der Beurteilung des Prüfarztes Sekundäre Endpunkte: • OS: log-Rank Test • PFS2: log-Rank Test • TFST: log-Rank Test • TSST: log-Rank Test • TDT: log-Rank Test • Primärstudie: Veränderung zu Baseline der Skala TOI: MMRM Analyse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zeit bis zur frühen Progression nach RECIST oder CA-125: log-Rank Test unter Verwendung der Beurteilung des Prüfarztes • Unerwünschte Ereignisse: deskriptive Analysen Für die Analyse der Primärstudie wurden nach den Stratifizierungsmerkmalen adjustierte Analysen durchgeführt. Für die Analyse der chinesischen Kohorte wurde keine Adjustierung vorgenommen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden in der Primärstudie für den primären Endpunkt bestätigter erster Progress oder Tod (PFS) durchgeführt: • Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung (CR vs. PR) • Zeit bis zur Progression nach vorletzter Platin-haltiger Chemotherapie (6 < Monate ≤ 12 vs. > 12 Monate) • gBRCA-Mutationsstatus (bestätigt durch Myriad Test vs. gBRCA Wildtyp vs. gBRCA-Variante unklarer Signifikanz (VUS) vs. fehlend durch Myriad Test) • ECOG-Status zu Baseline • Vorherige zytoreduktive Operation der letzten Progression (ja vs. nein) • Anzahl vorheriger Platin-haltiger Therapielinien (2 vs. 3 vs. ≥ 4) • Baseline CA-125 Wert (≤ ULN vs. > ULN) • Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) • Vorherige Anwendung von Bevacizumab (ja vs. nein) • Region1 (Nordamerika vs. Rest der Welt) • Region2 (Brasilien, Polen, Russland, Japan oder Korea vs. Rest der Welt) • Rasse (Weiß vs. Schwarz/Afro-amerikanisch vs. Asiatisch vs. Ureinwohner Hawaii/Pazifik vs. Ureinwohner Amerika (Indianer)/Alaska vs. andere)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Flow-Chart 1 stellt den Status der Primärstudie vom 19.09.2016 dar. Flow-Chart 2 stellt den Status der chinesischen Kohorte vom 16.01.2017 dar.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	Primärstudie: <u>Olaparib-Gruppe:</u> a) 196 Patientinnen b) 195 Patientinnen c) 196 Patientinnen <u>Placebo-Gruppe:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 99 Patientinnen b) 99 Patientinnen c) 99 Patientinnen Chinesische Kohorte: <u>Olaparib-Gruppe:</u> a) 22 Patientinnen b) 22 Patientinnen c) 22 Patientinnen <u>Placebo-Gruppe:</u> a) 10 Patientinnen b) 10 Patientinnen c) 10 Patientinnen
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Primärstudie: <u>Olaparib-Gruppe:</u> Tod: 45 Patientinnen Lost to follow-up: 1 Patientin Entscheidung der Patientin: 7 Patientinnen Anderer Grund: 2 Patientinnen <u>Placebo-Gruppe:</u> Tod: 27 Patientinnen Lost to follow-up: 1 Patientin Entscheidung der Patientin: 9 Patientinnen Anderer Grund: 0 Patientinnen Chinesische Kohorte: <u>Olaparib-Gruppe:</u> Tod: 5 Patientinnen <u>Placebo-Gruppe:</u> Tod: 1 Patientin
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Primärstudie: Beginn der Studie: 06.08.2013 (erste Patientin eingeschlossen) Datum des Studienberichts: 16.01.2017 (Datenschnitt 19.09.2016) Ende der Studie: laufend. Chinesische Kohorte:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Beginn der Studie: 07.04.2015 (erste Patientin eingeschlossen) Datum des Studienberichts: 05.06.2017 (Datenschnitt 16.01.2017) Ende der Studie: laufend.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

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

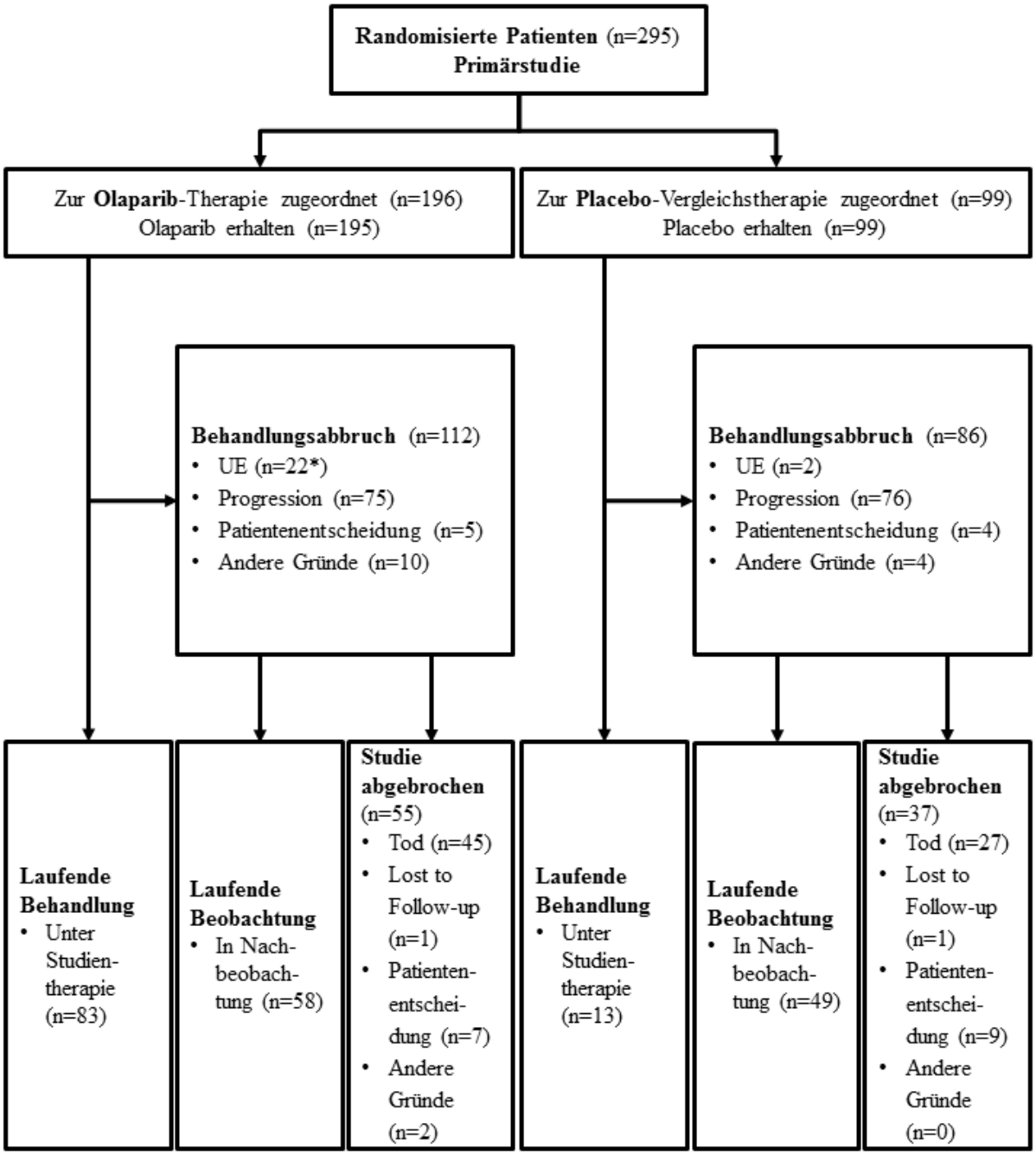


Abbildung 4-262: Flow-Chart der Studie SOLO2 [19]

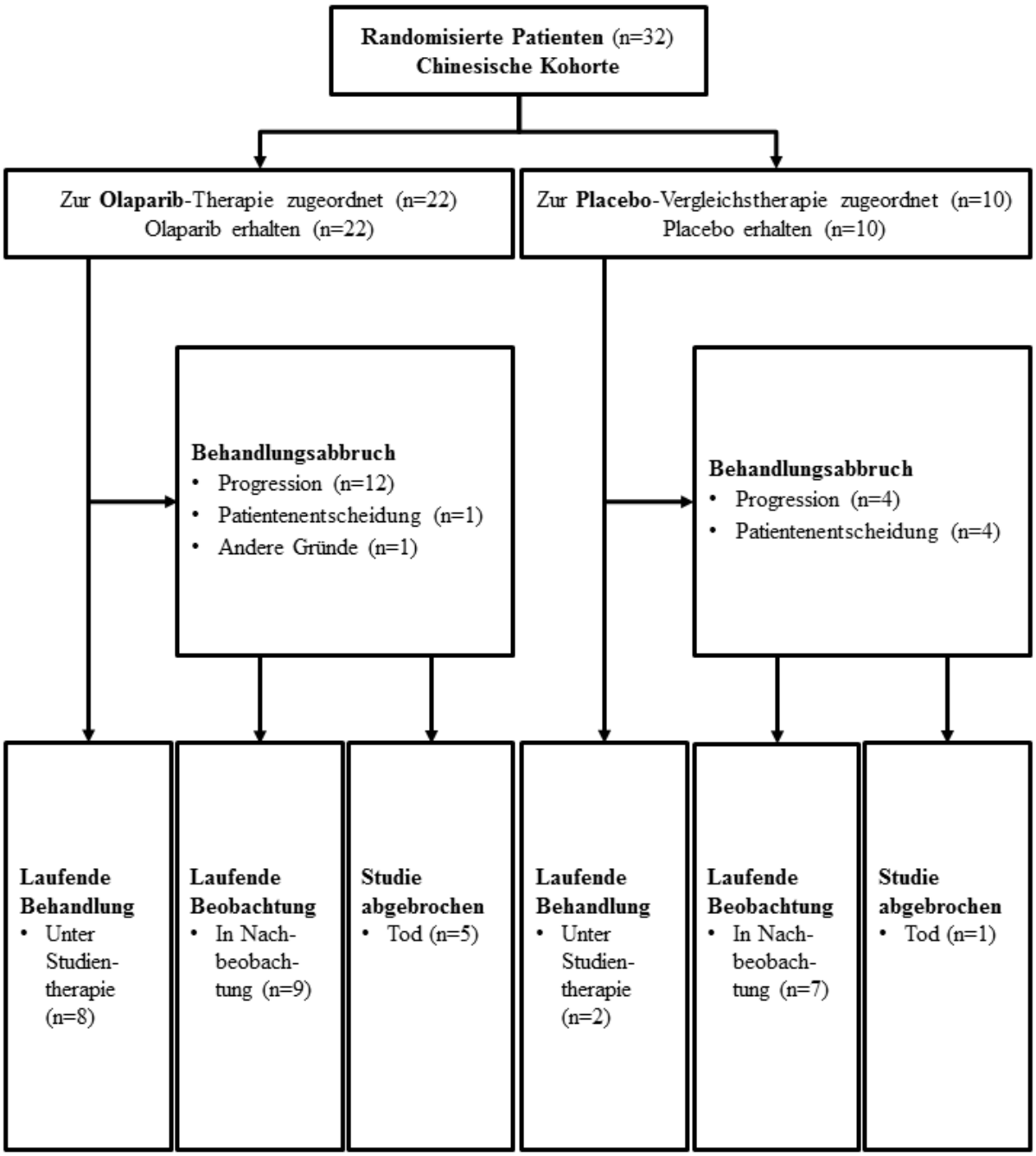


Abbildung 4-263: Flow-Chart der Studie SOLO2 chinesische Kohorte [19]

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-142 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NOVA

Studie: NOVA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie NOVA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie.
A, B, C, D, E

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Abgleich aller Quellen ergab keine Hinweise auf ereignisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E, F

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D, E, F

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ als niedrig eingeschätzt.
A, B, C

Endpunkt: Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Chemotherapie-freies Intervall

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Gesundheitszustand mittels FOSI inkl. Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse inkl. unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

	Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ als niedrig eingeschätzt. A, B, C

Tabelle 4-143 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 19

Studie: Studie 19

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
AstraZeneca GmbH Olaparib (Lynparza®) – Modul 4A Anwendung als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell) Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe.
A

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Olaparib bzw. Placebo erfolgte verblindet. Die Olaparib- und Placebo-Präparate waren identisch und wurden in der gleichen Verpackung verabreicht, um die Verblindung der Studie zu gewährleisten.
A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden sowie weiterbehandelnden Personen agierten verblindet, da die Patientinnen in der Kontrollgruppe ein Olaparib entsprechendes Placebo-Präparat erhielten.
A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Aufgrund einer möglichen Folgetherapie mit PARP-Inhibitoren für Patientinnen im Placebo-Arm bzw. aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern in beiden Armen sind wenige Endpunkte potenziell zuungunsten von Olaparib verzerrt. Das Verzerrungspotenzial wird gegebenenfalls auf Endpunktebene berücksichtigt.
A

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte randomisiert mit verdeckter Gruppenzuteilung und sowohl die Patientinnen als auch die behandelnden Personen agierten verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung, und weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.
A

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In der Studie 19 waren eine Entblindung und ein Behandlungswechsel vom Placebo-Arm in den Olaparib-Arm nicht erlaubt. Die Studienmedikation wurde bis zum vorliegenden Datenschnitt (09.05.2016) bei 19 Patientinnen im Olaparib-Arm und bei 43 Patientinnen im Placebo-Arm entblindet. Dabei wurden im Olaparib-Arm 10 Patientinnen und im Placebo-Arm 16 Patientinnen vor Progression entblindet. An elf Studienzentren in Australien, Israel, Großbritannien und den USA wurden jedoch parallel oder nachfolgend zur Studie 19 klinische Prüfungen mit einem PARP-Inhibitor als Prüfsubstanz durchgeführt. Patientinnen, die Placebo in der Studie erhalten haben, konnte an diesen Zentren eine Teilnahme an einer weiteren Studie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden. Infolge dessen erhielten 17 Patientinnen einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie. Aus dem Olaparib-Arm erhielt keine Patientin eine spätere Therapie mit einem PARP-Inhibitor. Diese potenztielle Verzerrung würde zuungunsten der Erhaltungstherapie mit Olaparib ausfallen, daher wird von einer Heraufstufung des Verzerrungspotenzials abgesehen.
A

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben der verblindeten Studie 19 erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Als sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren müssen die unbalancierten Folgetherapien, insbesondere eine Behandlung mit einem PARP-Inhibitor von Patientinnen, die Placebo erhielten, sowie die Möglichkeit zur Entblindung zum Zwecke der Identifizierung weiterer Behandlungsmöglichkeiten, genannt werden. Die Unterschiede bezüglich der Folgetherapien wirken sich mutmaßlich zuungunsten der Behandlung mit Olaparib aus. Unter Einbezug dieser und der oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.
A

Endpunkt: Bestätigter erster Progress oder Tod (PFS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt bestätigter erster Progress oder Tod (PFS) erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für PFS daher als „niedrig“ bewertet.
A

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (TFST)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Für TFST liegen keine Punkte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für TFST als „niedrig“ bewertet.
A

Endpunkt: Patientenberichtete Morbidität (FOSI)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt FOSI der verblindeten Studie 19 erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als „niedrig“ bewertet.
A

Endpunkt: Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O, TOI)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Endpunkte FACT-O und TOI der verblindeten Studie 19 erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als „niedrig“ bewertet.
A

Endpunkt: Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (UE)
Aufgrund der einheitlichen Erhebung wird das Verzerrungspotenzial für alle betrachteten Endpunkte der Kategorie UE gemeinsam betrachtet.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die Behandlungsdauer ist im Olaparib-Arm länger als im Placebo-Arm. Infolgedessen war die Wahrscheinlichkeit, dass ein UE im Olaparib-Arm berichtet wurde deutlich erhöht, weil die Therapie- und Beobachtungsdauer im Olaparib-Arm durch die Wirksamkeit der aktiven Substanz deutlich länger war als bei Placebo.
A

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die unerwünschten Ereignisse der verblindeten Studie 19 erfolgte eine Analyse der Safety-Population mittels adäquater statistischer Verfahren, die die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten berücksichtigen. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter

Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als „niedrig“ bewertet.
A

Tabelle 4-144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SOLO2

Studie: SOLO2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
AstraZeneca GmbH Olaparib (Lynparza®) – Modul 4A Anwendung als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell) Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe.
A

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Olaparib bzw. Placebo erfolgte verblindet. Die Olaparib- und Placebo-Präparate waren identisch und wurden in der gleichen Verpackung verabreicht, um die Verblindung der Studie zu gewährleisten.
A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden sowie weiterbehandelnden Personen agierten verblindet, da die Patientinnen in der Kontrollgruppe ein Olaparib entsprechendes Placebo-Präparat erhielten.
A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern in beiden Armen sind wenige Endpunkte potenziell zuungunsten von Olaparib verzerrt. Das Verzerrungspotenzial wird gegebenenfalls auf Endpunktebene berücksichtigt.
A

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte randomisiert mit verdeckter Gruppenzuteilung und sowohl die Patientinnen als auch die behandelnden Personen agierten verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung, und weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.
A

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben der verblindeten SOLO2 erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug dieser und der oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.
A

Endpunkt: Bestätigter erster Progress oder Tod (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt bestätigter erster Progress oder Tod (PFS) erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es liegen auch sonst keine Punkte vor, die das Verzerrungspotenzial beeiflussen. Daher wird unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für PFS als „niedrig“ bewertet.
A

Endpunkt: Bestätigter zweiter Progress oder Tod (PFS2)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Bei PFS2 ist zu berücksichtigen, dass die Patientinnen nach dem ersten Progress unterschiedliche Folgetherapien erhielten, was zu Verzerrungen hinsichtlich der Zeit bis zur zweiten Progression führen kann. Zudem konnte der zweite Progress neben radiologischem Verfahren und Symptomatik auch anhand einer CA 125-Messung bestimmt werden, deren Aussagekraft hinsichtlich eines Progresses umstritten ist.
A

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt bestätigter zweiter Progress oder Tod (PFS2) erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Bei PFS2 ist zu berücksichtigen, dass die Patientinnen nach dem ersten Progress unterschiedliche Folgetherapien erhielten, was zu Verzerrungen hinsichtlich der Zeit bis zur zweiten Progression führen kann. Zudem konnte der zweite Progress neben radiologischem Verfahren und Symptomatik auch anhand einer CA 125-Messung bestimmt werden, deren Aussagekraft hinsichtlich eines Progresses umstritten ist. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für PFS2 daher als „hoch“ bewertet.
A

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (TFST)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt TFST erfolgte somit eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es liegen auch sonst keine Punkte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für TFST als „niedrig“ bewertet.
A

Endpunkt: Patientenberichtete Morbidität (EQ-5D VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt patientenberichtete Morbidität der verblindeten SOLO2 erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als „niedrig“ bewertet.
A

Endpunkt: Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O, TOI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität der verblindeten SOLO2 erfolgte eine Analyse der ITT-Population mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als „niedrig“ bewertet.
A

Endpunkt: Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (UE)
Aufgrund der einheitlichen Erhebung wird das Verzerrungspotenzial für alle betrachteten Endpunkte der Kategorie UE gemeinsam betrachtet.

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die Behandlungsdauer ist im Olaparib-Arm länger als im Placebo-Arm. Infolgedessen war die Wahrscheinlichkeit, dass ein UE im Olaparib-Arm berichtet wurde deutlich erhöht, weil die Therapie- und Beobachtungsdauer im Olaparib-Arm durch die Wirksamkeit der aktiven Substanz deutlich länger war als bei Placebo.
A

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die unerwünschten Ereignisse der verblindeten SOLO2 erfolgte eine Analyse der Safety-Population mittels adäquater statistischer Verfahren, die die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten berücksichtigen. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als „niedrig“ bewertet.
A

Anhang 4-G: Ergebnisse der Studie NOVA getrennt nach BRCAm und BRCAwt

Gesamtüberleben

Tabelle 4-145: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	Niraparib	**Placebo**
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 173**	**N = 77**
Anzahl Ereignisse n (%)	21 (12,1)	9 (11,7)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	1,00	
[95 %-KI]	[0,427; 2,346]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,9982	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS (Monate)[c]	NE	NE
[95 %-KI][d]	[28,3; NE]	[NE; NE]
BRCAwt	**N = 199**	**N = 104**
Anzahl Ereignisse n (%)	39 (19,6)	26 (25,0)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	0,70	
[95 %-KI]	[0,422; 1,164]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,1675	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS (Monate)[c]	NE	NE
[95 %-KI][d]	[24,7; NE]	[19,7; NE]

Unter „Ereignis“ ist der Tod einer Patientin zu verstehen.

[a]: Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie

[b]: Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib

[c]: Schließt zensierte Beobachtungen mit ein

[d]: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation

BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; gBRCA = germline Breast Cancer; HR = Hazard Ratio; ITT = Intention-to-treat; Cancer; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); sBRCA = somatic Breast Cancer

Nachfolgend werden die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Populationen für den Endpunkt „OS“ dargestellt.

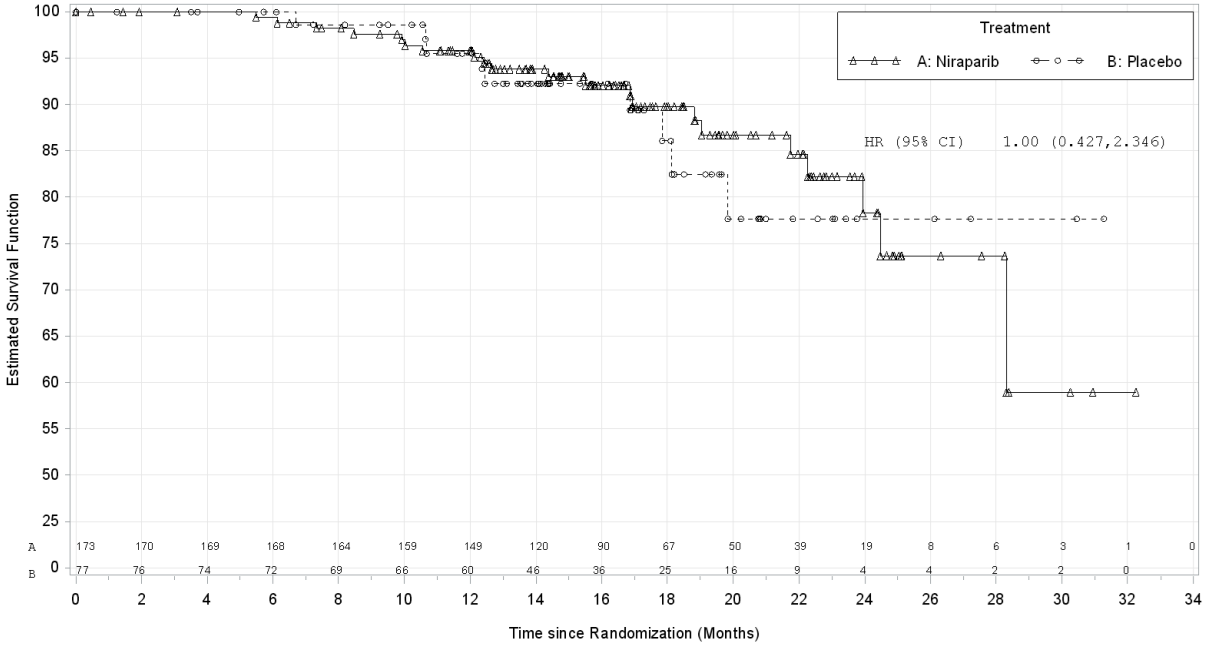


Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „OS“ in der BRCAm-Population

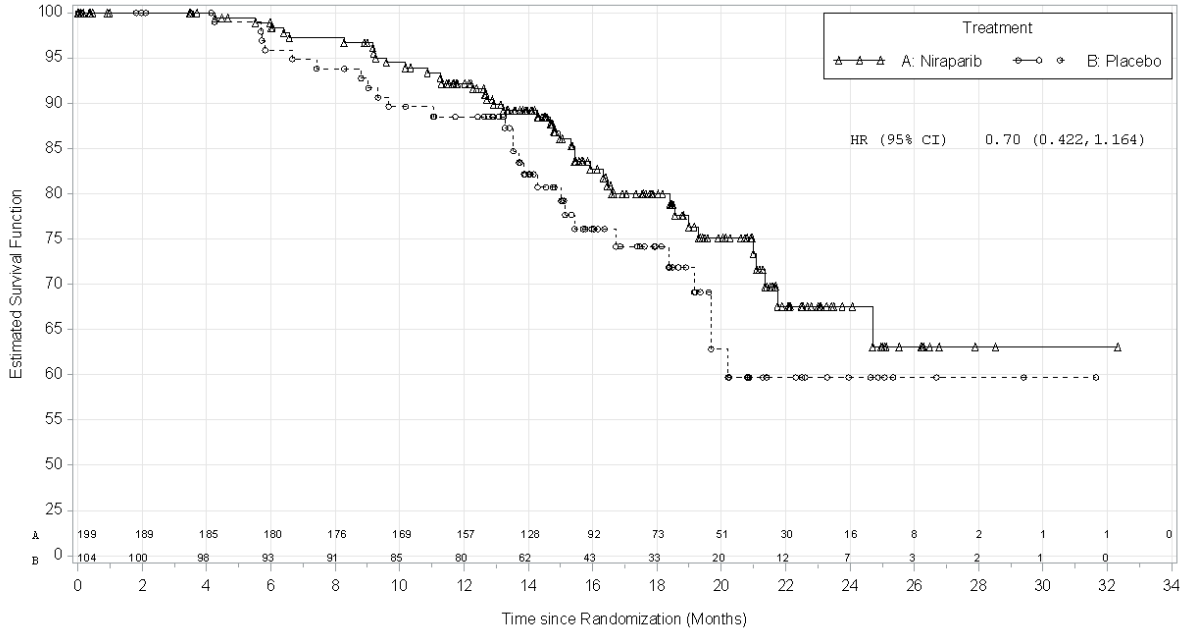


Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „OS“ in der BRCAwt-Population

Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-146: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	Niraparib	**Placebo**
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 173**	**N = 77**
Anzahl Ereignisse n (%)	74 (42,8)	51 (66,2)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	**0,26**	
[95 %-KI]	**[0,177; 0,393]**	
p-Wert (Log-Rank-Test)	**< 0,0001**	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate)[c]	20,9	5,7
[95 %-KI][d]	[13,1; NE]	[3,9; 7,4]
BRCAwt	**N = 199**	**N = 104**
Anzahl Ereignisse n (%)	110 (55,3)	81 (77,9)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	**0,47**	
[95 %-KI]	**[0,347; 0,644]**	
p-Wert (Log-Rank-Test)	**< 0,0001**	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate)[c]	7,4	3,8
[95 %-KI][d]	[5,9; 11,0]	[3,7; 5,4]

Unter „Ereignis“ ist die Progression oder der Tod einer Patientin zu verstehen.

[a]: Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie

[b]: Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib

[c]: Schließt zensierte Beobachtungen mit ein

[d]: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation

BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; gBRCA = germline Breast Cancer; HR = Hazard Ratio; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); PFS = Progression-Free Survival 1 (progressionsfreies Überleben); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); sBRCA = somatic Breast Cancer

Die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Populationen werden nachfolgend dargestellt.

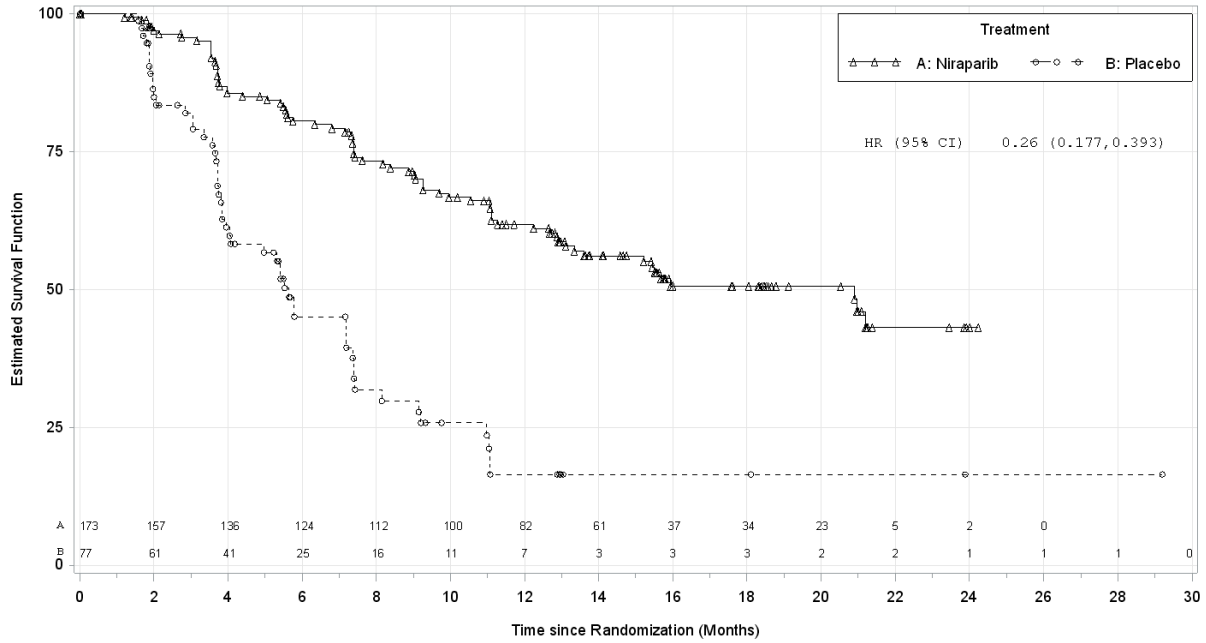


Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS“ in der BRCAm-Population

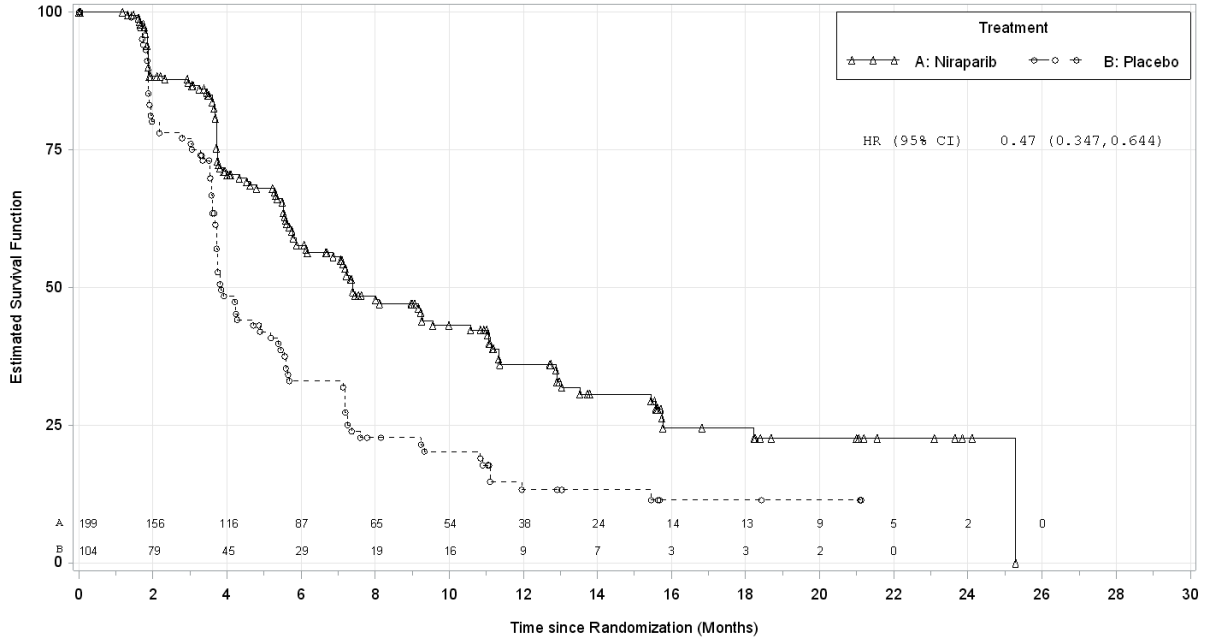


Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS“ in der BRCAwt-Population

Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression

Tabelle 4-147: Ergebnisse für „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	Niraparib	Placebo
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 173**	**N = 77**
Anzahl Ereignisse n (%)	47 (27,2)	29 (37,7)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	**0,52**	
[95 %-KI]	**[0,317; 0,842]**	
p-Wert (Log-Rank-Test)	**0,0068**	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS2 (Monate)[c]	25,8	19,5
[95 %-KI][d]	[22,5; NE]	[15,0; NE]
BRCAwt	**N = 199**	**N = 104**
Anzahl Ereignisse n (%)	94 (47,2)	52 (50,0)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	0,73	
[95 %-KI]	[0,512; 1,031]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,0740	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS2 (Monate)[c]	16,8	15,1
[95 %-KI][d]	[14,9; 19,6]	[11,8; 20,3]

[a]: Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie

[b]: Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib

[c]: Schließt zensierte Beobachtungen mit ein

[d]: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation

BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; gBRCA = germline Breast Cancer; HR = Hazard Ratio; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); PFS2 = Progression-Free Survival 2 (Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); sBRCA = somatic Breast Cancer

Die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Populationen werden nachfolgend dargestellt.

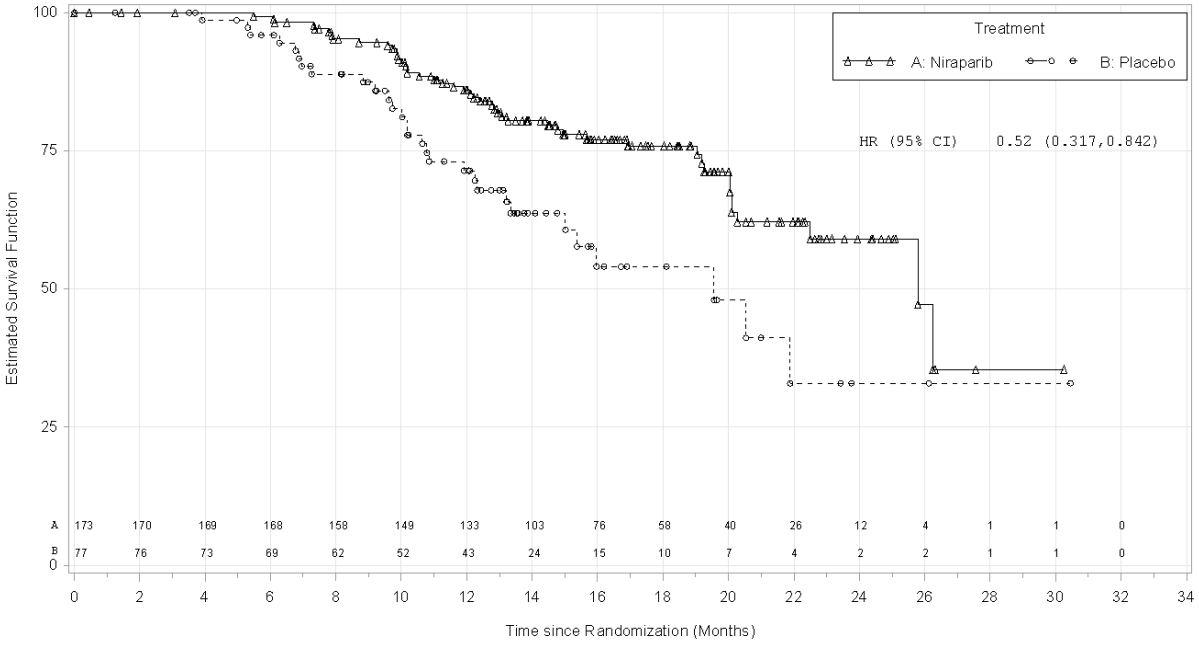


Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2“ in der BRCAm-Population

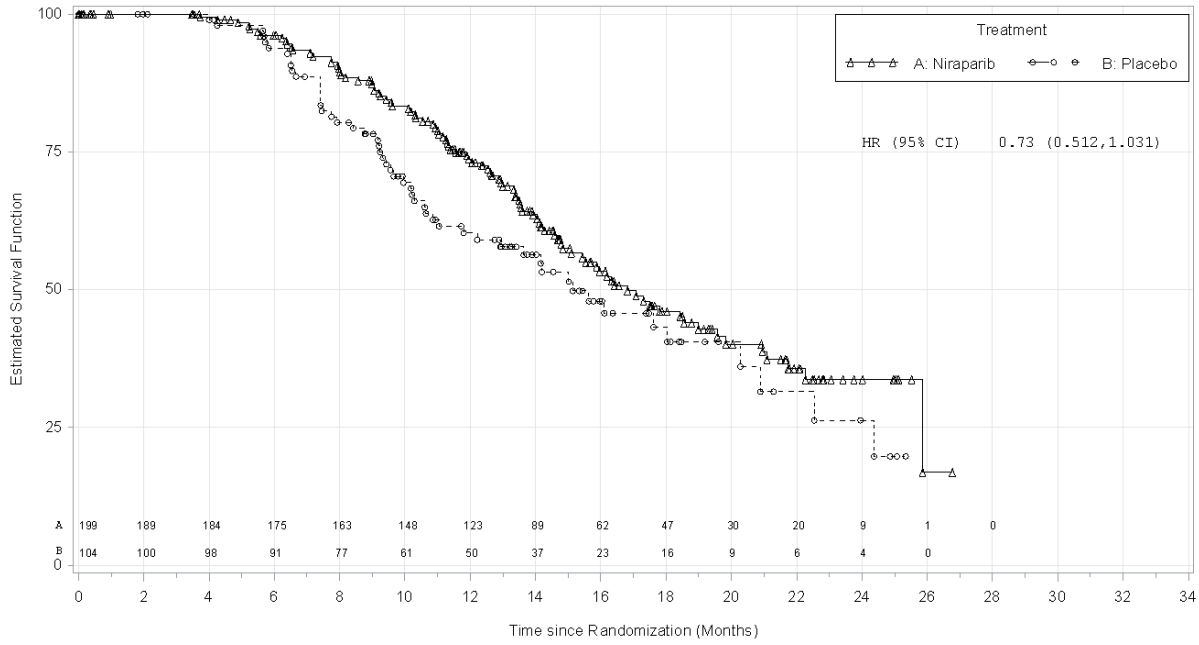


Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2“ in der BRCAwt-Population

Tabelle 4-148: Ergebnisse für „PFS2 - PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	Niraparib	Placebo
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 173**	**N = 77**
Anzahl Ereignisse n (%)	47 (27,2)	29 (37,7)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	1,16	
[95 %-KI]	[0,694; 1,930]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,5766	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS2 - PFS (Monate)[c]	9,4	10,6
[95 %-KI][d]	[7,6; 11,9]	[7,9; 13,4]
BRCAwt	**N = 199**	**N = 104**
Anzahl Ereignisse n (%)	94 (47,2)	52 (50,0)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	0,99	
[95 %-KI]	[0,692; 1,412]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,9511	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS2 - PFS (Monate)[c]	9,0	8,7
[95 %-KI][d]	[8,3; 10,3]	[7,1; 11,4]

[a]: Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie

[b]: Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib

[c]: Schließt zensierte Beobachtungen mit ein

[d]: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation

BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; gBRCA = germline Breast Cancer; HR = Hazard Ratio; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); PFS = Progression-Free Survival 1 (progressionsfreies Überleben); PFS2 = Progression-Free Survival 2 (Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); sBRCA = somatic Breast Cancer

Die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Populationen werden nachfolgend dargestellt.

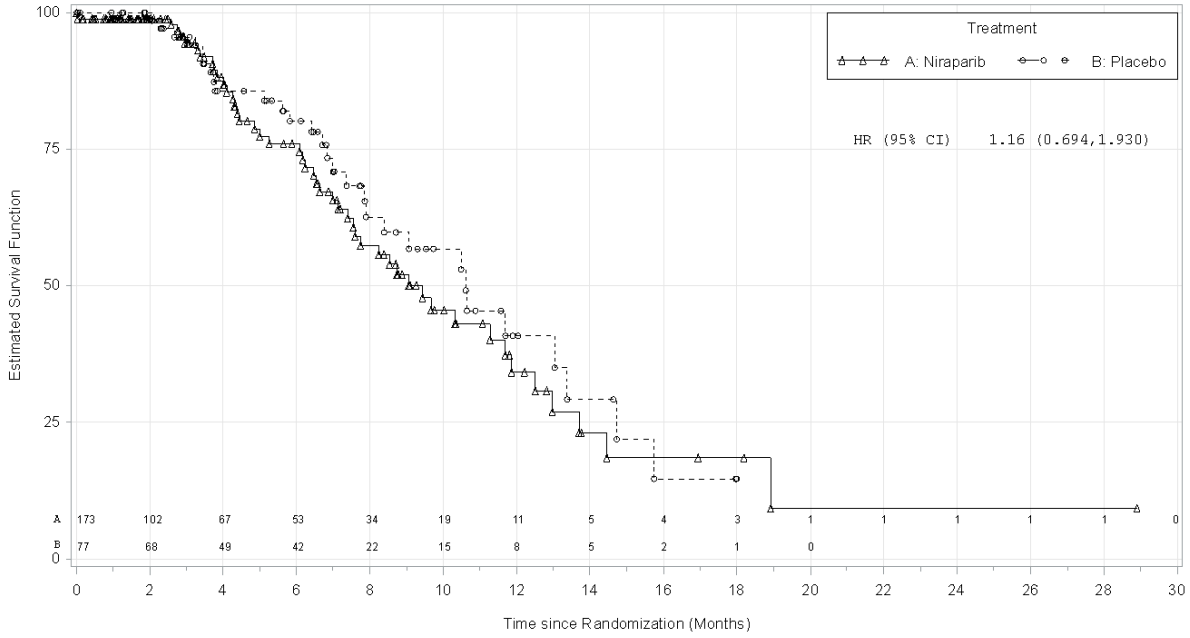


Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2 - PFS“ in der BRCAm-Population

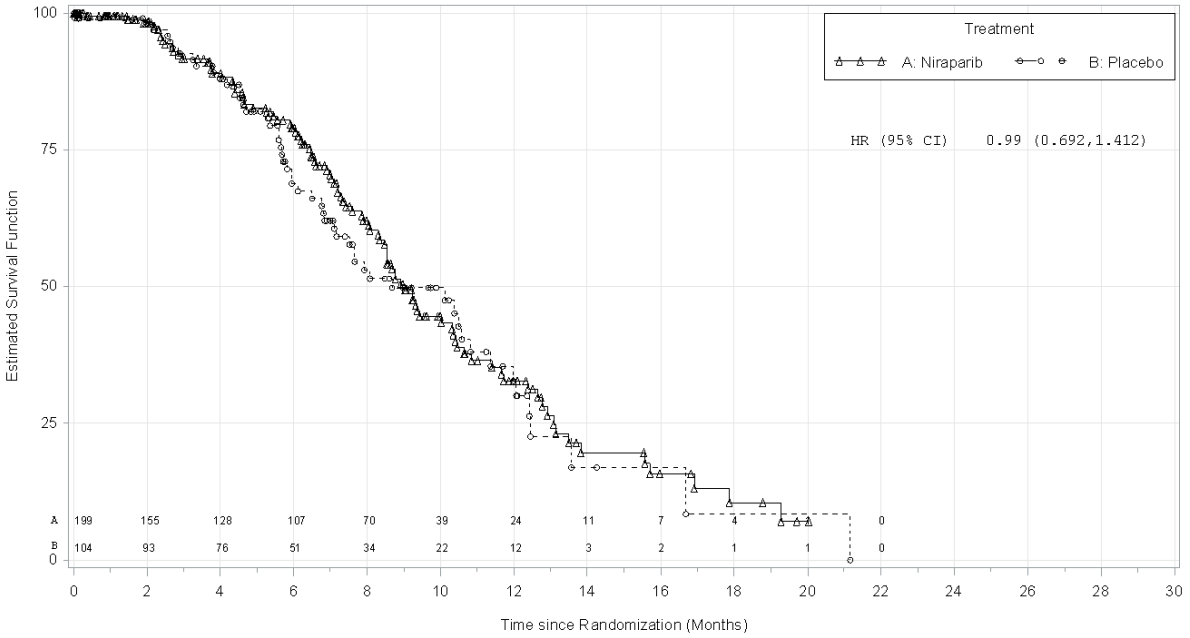


Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2 - PFS“ in der BRCAwt-Population

Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Tabelle 4-149: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	Niraparib	Placebo
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 173**	**N = 77**
Anzahl Ereignisse n (%)	72 (41,6)	51 (66,2)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	**0,30**	
[95 %-KI]	**[0,208; 0,448]**	
p-Wert (Log-Rank-Test)	**< 0,0001**	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen TFST (Monate)[c]	21,6	8,4
[95 %-KI][d]	[17,5; NE]	[6,6; 10,0]
BRCAwt	**N = 199**	**N = 104**
Anzahl Ereignisse n (%)	124 (62,3)	79 (76,0)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	**0,60**	
[95 %-KI]	**[0,446; 0,804]**	
p-Wert (Log-Rank-Test)	**0,0006**	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen TFST (Monate)[c][	10,8	7,2
[95 %-KI][d]	[9,2; 12,0]	[5,4; 8,5]

[a]: Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie

[b]: Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib

[c]: Schließt zensierte Beobachtungen mit ein

[d]: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation

BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; gBRCA = germline Breast Cancer; HR = Hazard Ratio; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); sBRCA = somatic Breast Cancer; TFST = Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie)

Die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Populationen werden nachfolgend dargestellt.

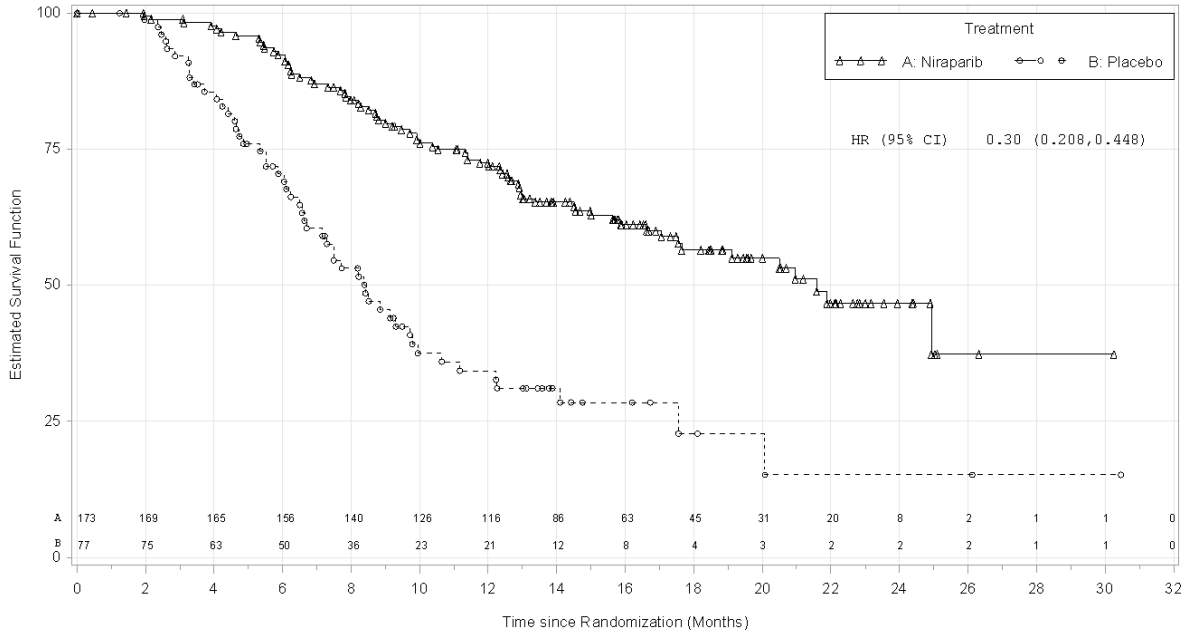


Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ in der BRCAm-Population

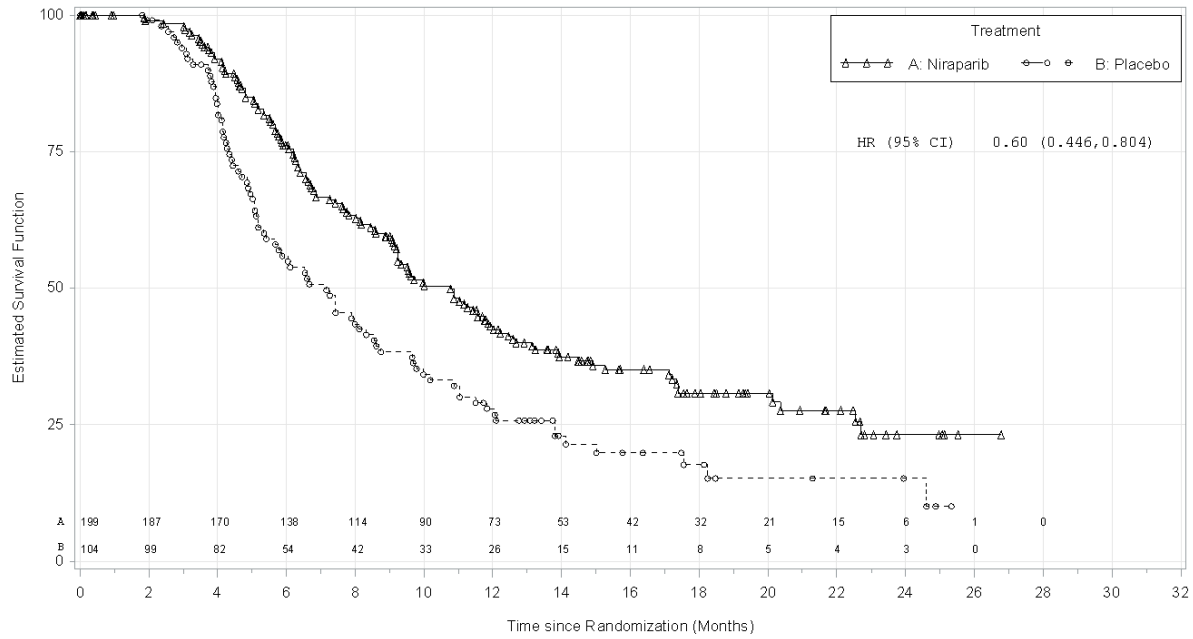


Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ in der BRCAwt-Population

Chemotherapie-freies Intervall

Tabelle 4-150: Ergebnisse für „Chemotherapie-freies Intervall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, ITT-Analysis-Set)

	Niraparib	Placebo
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 173**	**N = 77**
Anzahl Ereignisse n (%)	66 (38,2)	50 (64,9)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	**0,25**	
[95 %-KI]	**[0,170; 0,381]**	
p-Wert (Log-Rank-Test)	**< 0,0001**	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen CFI (Monate)[c]	22,8	9,4
[95 %-KI][d]	[19,1; NE]	[7,9; 10,4]
BRCAwt	**N = 199**	**N = 104**
Anzahl Ereignisse n (%)	118 (59,3)	73 (70,2)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	**0,56**	
[95 %-KI]	**[0,408; 0,756]**	
p-Wert (Log-Rank-Test)	**0,0002**	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen CFI (Monate)[c]	11,6	8,2
[95 %-KI][d]	[10,2; 13,5]	[6,9; 10,3]

[a]: Stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-basierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten Platin-basierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten Platin-basierten Therapie

[b]: Annahme proportionaler Hazards; ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Niraparib

[c]: Schließt zensierte Beobachtungen mit ein

[d]: Nach Brookmeyer and Crowley mit log-log-Transformation

BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; CFI = Chemotherapy-Free Interval (Chemotherapie-freies Intervall); gBRCA = germline Breast Cancer; HR = Hazard Ratio; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); sBRCA = somatic Breast Cancer; RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Populationen werden nachfolgend dargestellt.

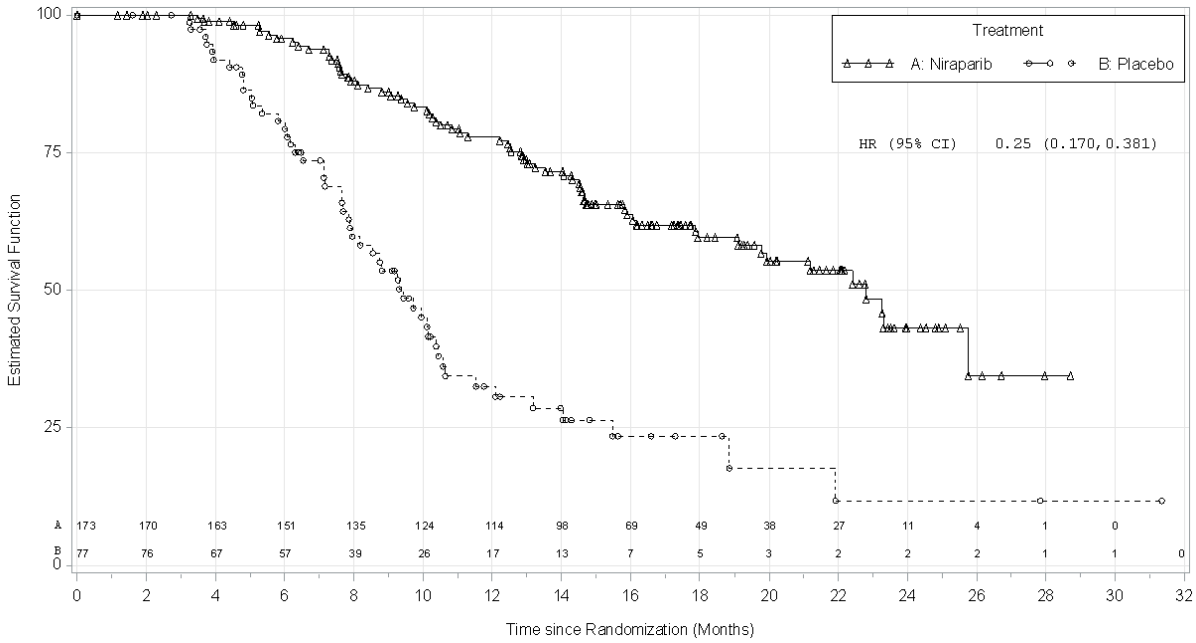


Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall“ in der BRCAm-Population

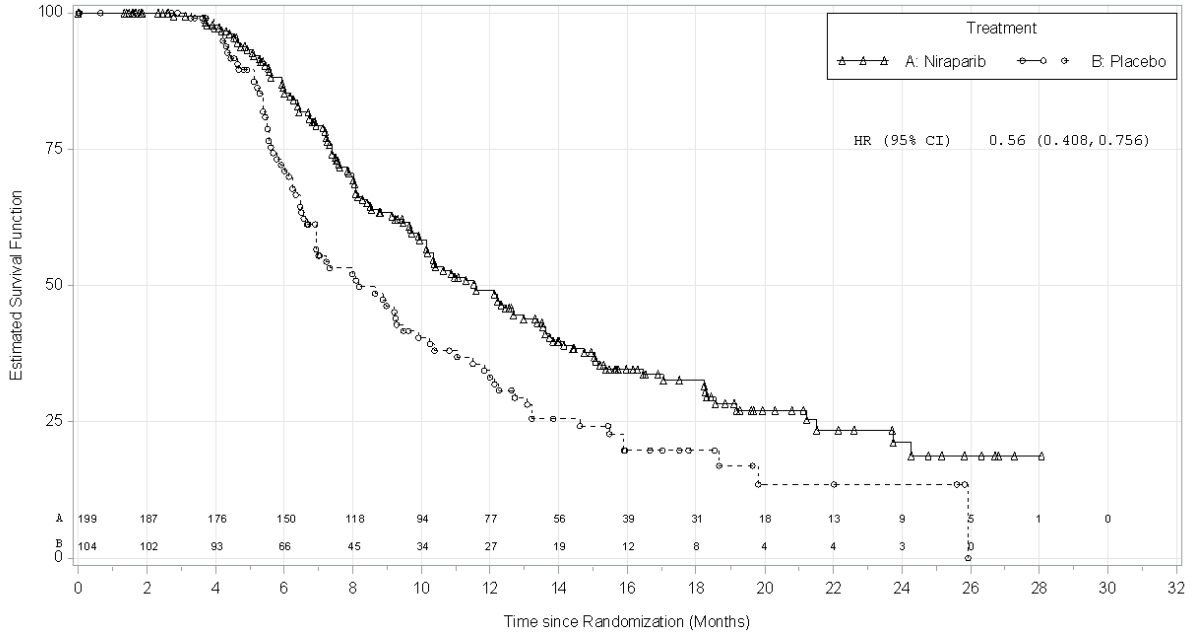


Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Chemotherapie-freies Intervall“ in der BRCAwt-Population

Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Tabelle 4-151: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
BRCAm (gBRCA + sBRCA)										
Zyklus 2 Tag 1	159	75,5 (18,07)	140	-1,6 (1,26)	74	74,7 (16,76)	68	1,3 (1,83)	-2,9 [-7,27; 1,46] 0,192	
Zyklus 4 Tag 1	159	75,5 (18,07)	132	2,4 (1,29)	74	74,7 (16,76)	53	1,2 (1,97)	1,2 [-3,42; 5,81] 0,611	
Zyklus 6 Tag 1	159	75,5 (18,07)	120	2,4 (1,32)	74	74,7 (16,76)	43	1,2 (2,12)	1,3 [-3,63; 6,17] 0,611	
Zyklus 8 Tag 1	159	75,5 (18,07)	108	4,3 (1,37)	74	74,7 (16,76)	26	-1,0 (2,53)	5,3 [-0,33; 10,97] 0,065	
Zyklus 10 Tag 1	159	75,5 (18,07)	92	3,9 (1,44)	74	74,7 (16,76)	16	1,3 (3,09)	2,6 [-4,11; 9,27] 0,450	
Zyklus 12 Tag 1	159	75,5 (18,07)	91	3,1 (1,45)	74	74,7 (16,76)	14	0,0 (3,29)	3,1 [-3,96; 10,14] 0,390	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Zyklus 14 Tag 1	159	75,5 (18,07)	74	4,0 (1,53)	74	74,7 (16,76)	11	1,2 (3,60)	2,7 [-4,93; 10,41] 0,483	
Post-Krankheitspro-gression	159	75,5 (18,07)	60	-4,7 (1,56)	74	74,7 (16,76)	43	-3,5 (1,93)	-1,1 [-5,99; 3,74] 0,649	
BRCAwt										
Zyklus 2 Tag 1	185	74,6 (17,86)	152	0,9 (1,19)	97	75,8 (18,11)	83	1,1 (1,61)	-0,2 [-4,12; 3,73] 0,923	
Zyklus 4 Tag 1	185	74,6 (17,86)	123	1,9 (1,27)	97	75,8 (18,11)	70	-0,8 (1,70)	2,7 [-1,45; 6,89] 0,200	
Zyklus 6 Tag 1	185	74,6 (17,86)	94	3,4 (1,40)	97	75,8 (18,11)	43	1,0 (2,03)	2,4 [-2,47; 7,19] 0,338	
Zyklus 8 Tag 1	185	74,6 (17,86)	77	3,5 (1,51)	97	75,8 (18,11)	31	1,3 (2,30)	2,2 [-3,24; 7,56] 0,433	
Zyklus 10 Tag 1	185	74,6 (17,86)	62	5,9 (1,64)	97	75,8 (18,11)	23	4,8 (2,60)	1,1 [-4,89; 7,16] 0,712	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Zyklus 12 Tag 1	185	74,6 (17,86)	52	6,9 (1,75)	97	75,8 (18,11)	21	5,1 (2,71)	1,8 [-4,53; 8,12] 0,578	
Zyklus 14 Tag 1	185	74,6 (17,86)	44	3,2 (1,88)	97	75,8 (18,11)	14	0,9 (3,21)	2,4 [-4,93; 9,65] 0,525	
Post-Krankheitspro-gression	185	74,6 (17,86)	105	-2,9 (1,31)	97	75,8 (18,11)	68	-6,6 (1,68)	3,7 [-0,51; 7,86] 0,085	

[a]: Analyse basiert auf einem MMRM mit festen (Stratifizierungsfaktoren, Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie Baseline) und zufälligen (Individuum) Effekten

[b]: Basierend auf Hedges´g

BL = Baseline; BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; EQ-5D VAS = European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala; gBRCA = germline Breast Cancer; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean (estimate); MMRM = Mixed Model of Repeated Measures; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); sBRCA = somatic Breast Cancer; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); SE = Standard Error (Standardfehler); SMD = Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)

Tabelle 4-152: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib	**Placebo**
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 173**	**N = 77**
Anzahl Ereignisse n (%)	74 (42,8)	37 (48,1)
Stratifizierte Analyse		
HR[a]	0,75	
[95 %-KI]	[0,505; 1,117]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[b]	0,2160	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verbesserung (Monate)[c, d]	NE	6,5
[95 %-KI]	[6,1; NE]	[4,7; NE]
BRCAwt	**N = 199**	**N = 104**
Anzahl Ereignisse n (%)	85 (42,7)	34 (32,7)
Stratifizierte Analyse		
HR[a]	1,34	
[95 %-KI]	[0,897; 1,994]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[b]	0,1644	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verbesserung (Monate)[c, d]	10,8	NE
[95 %-KI]	[5,6; NE]	[9,3; NE]

[a]: Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell

[b]: Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[c]: Die Zeit bis zur Verbesserung wird für Patientinnen ohne eine Verbesserung des Scores der EQ-5D VAS nach Baseline zum Datum der letzten Messung des EQ-5D VAS oder zum Zeitpunkt von Tod/Studienabbruch zensiert. Patientinnen ohne Erhebung zu Baseline und/oder nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. „Verbesserung“ ist definiert als Anstieg des Scores um ≥ 7 Punkte von Baseline.

[d]: Quartilenschätzer der Produktlimit (Kaplan-Meier)-Methode. Konfidenzintervalle nach Brookmeyer und Crowley mit log-log Transformation.

BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; EQ-5D VAS = European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala; gBRCA = germline Breast Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); sBRCA = somatic Breast Cancer

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

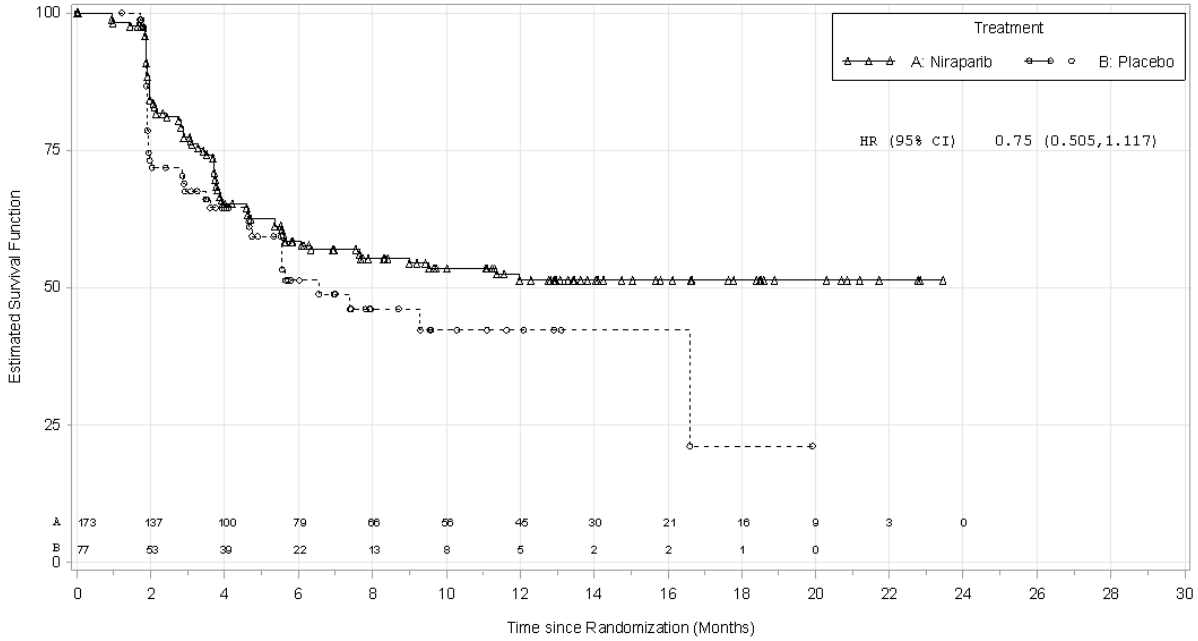


Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ in der BRCAm-Population

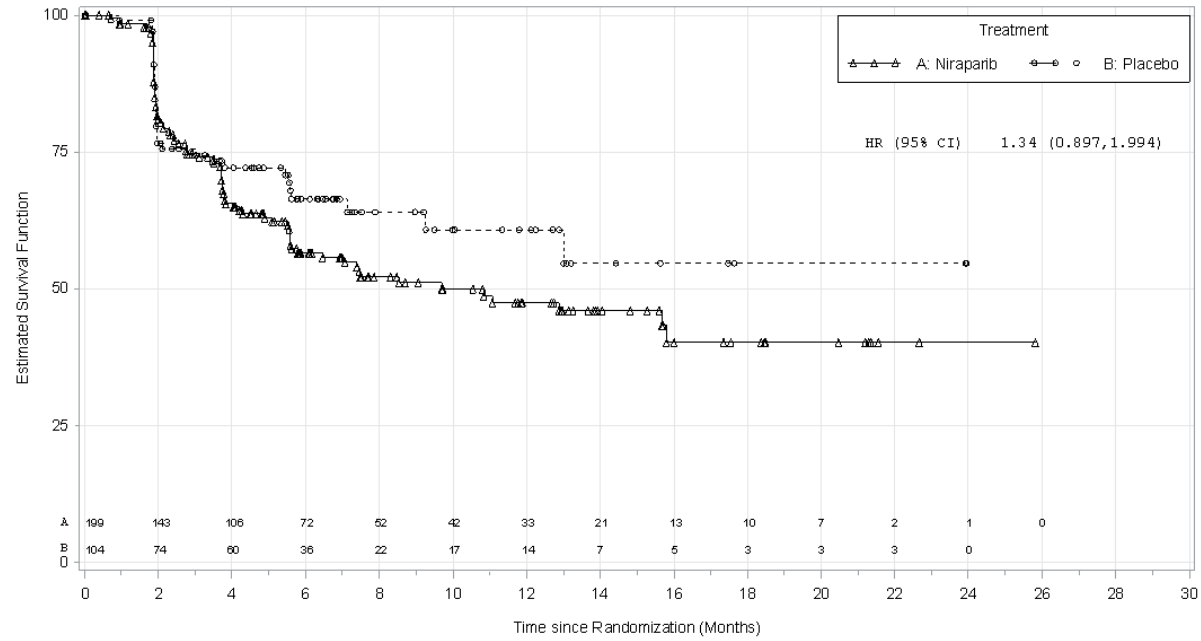


Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ in der BRCAwt-Population

Tabelle 4-153: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib	**Placebo**
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 173**	**N = 77**
Anzahl Ereignisse n (%)	81 (46,8)	41 (53,2)
Stratifizierte Analyse		
HR[a]	0,79	
[95 %-KI]	[0,539; 1,155]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[b]	0,1813	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verschlechterung (Monate)[c, d]	12,8	7,5
[95 %-KI]	[7,4; NE]	[5,6; 11,2]
BRCAwt	**N = 199**	**N = 104**
Anzahl Ereignisse n (%)	93 (46,7)	54 (51,9)
Stratifizierte Analyse		
HR[a]	0,96	
[95 %-KI]	[0,687; 1,348]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[b]	0,9702	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verschlechterung (Monate)[c, d]	7,9	7,3
[95 %-KI]	[5,6; 12,9]	[5,6; 12,3]

[a]: Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell

[b]: Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[c]: Die Zeit bis zur Verschlechterung wird für Patientinnen ohne eine Verschlechterung des Scores der EQ-5D VAS nach Baseline zum Datum der letzten Messung des EQ-5D VAS oder zum Zeitpunkt von Tod/Studienabbruch zensiert. Patientinnen ohne Erhebung zu Baseline und/oder nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. „Verschlechterung“ ist definiert als Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte von Baseline.

[d]: Quartilenschätzer der Produktlimit (Kaplan-Meier)-Methode. Konfidenzintervalle nach Brookmeyer und Crowley mit log-log Transformation.

BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; EQ-5D VAS = European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala; gBRCA = germline Breast Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); sBRCA = somatic Breast Cancer

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

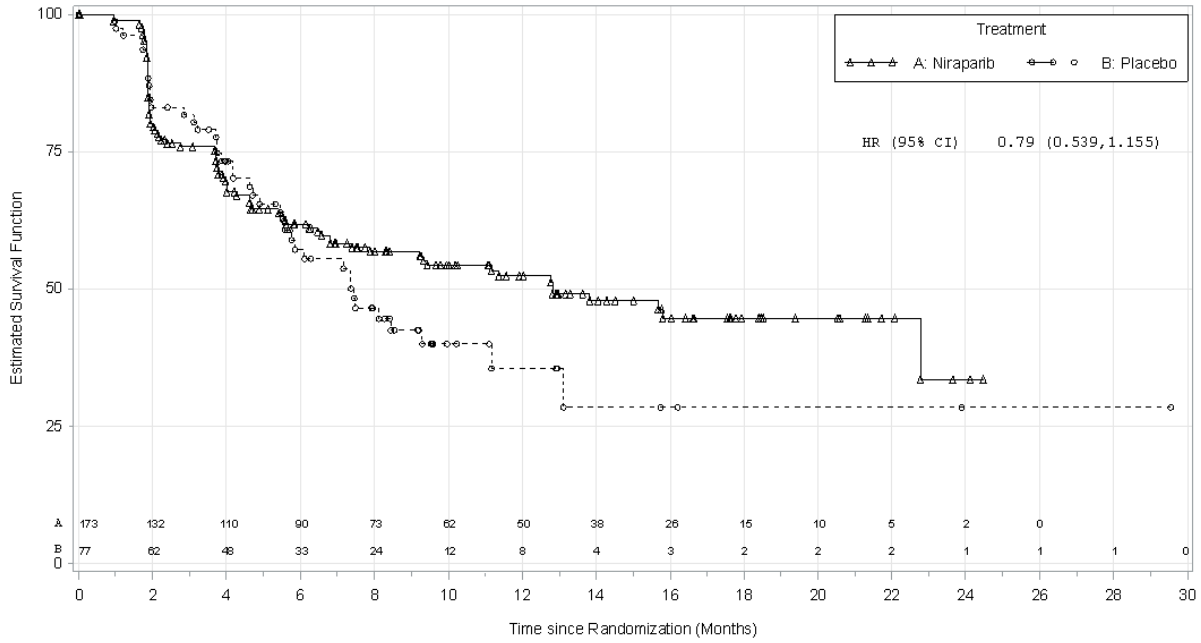


Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ in der BRCAm-Population

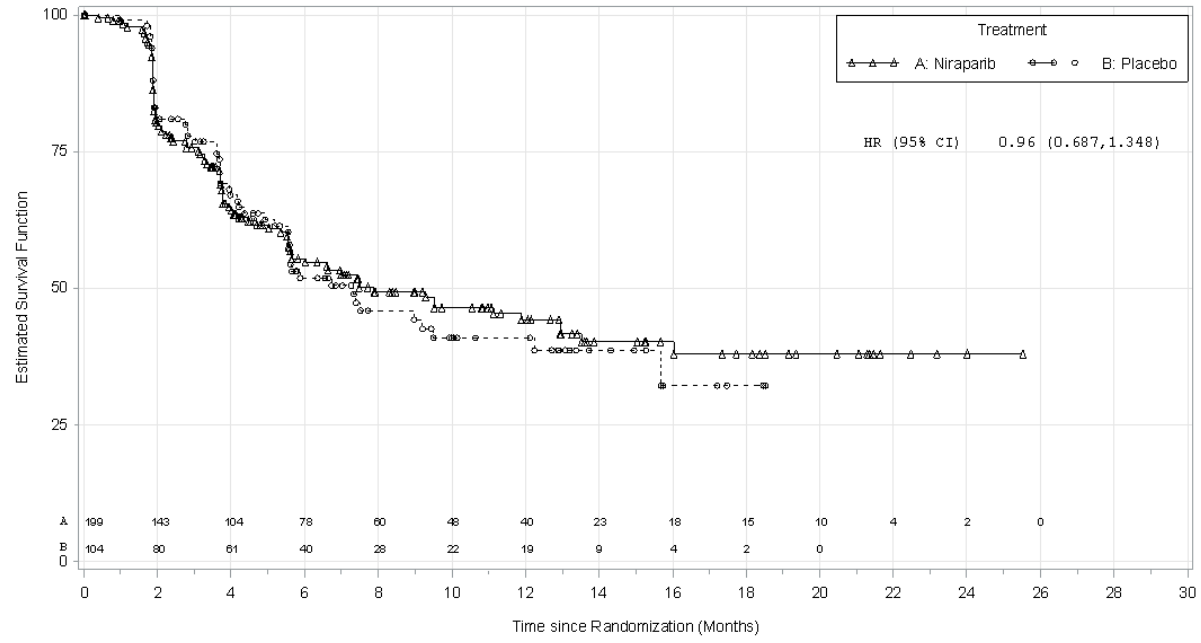


Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS“ in der BRCAwt-Population

Gesundheitszustand mittels FOSI

Tabelle 4-154: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels FOSI“ aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
BRCAm (gBRCA + sBRCA)										
Zyklus 2 Tag 1	166	25,3 (4,16)	141	-1,0 (0,34)	72	25,5 (3,82)	66	-0,4 (0,50)	-0,7 [-1,83; 0,53] 0,279	
Zyklus 4 Tag 1	166	25,3 (4,16)	134	-0,3 (0,34)	72	25,5 (3,82)	51	-0,4 (0,54)	0,1 [-1,18; 1,31] 0,919	
Zyklus 6 Tag 1	166	25,3 (4,16)	122	0,3 (0,35)	72	25,5 (3,82)	42	-0,5 (0,57)	0,8 [-0,51; 2,13] 0,229	
Zyklus 8 Tag 1	166	25,3 (4,16)	107	0,3 (0,37)	72	25,5 (3,82)	26	-0,3 (0,68)	0,6 [-0,91; 2,12] 0,435	
Zyklus 10 Tag 1	166	25,3 (4,16)	95	0,1 (0,38)	72	25,5 (3,82)	16	-1,0 (0,82)	1,1 [-0,73; 2,83] 0,247	
Zyklus 12 Tag 1	166	25,3 (4,16)	94	0,4 (0,38)	72	25,5 (3,82)	14	-0,3 (0,88)	0,7 [-1,17; 2,59] 0,457	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Zyklus 14 Tag 1	166	25,3 (4,16)	76	0,3 (0,40)	72	25,5 (3,82)	11	-1,0 (0,95)	1,3 [-0,71; 3,34] 0,202	
Post-Krankheitspro-gression	166	25,3 (4,16)	62	-1,9 (0,39)	72	25,5 (3,82)	42	-1,5 (0,50)	-0,4 [-1,65; 0,85] 0,532	
BRCAwt										
Zyklus 2 Tag 1	190	25,3 (3,90)	154	-0,9 (0,31)	101	25,0 (4,12)	86	-0,2 (0,42)	-0,7 [-1,73; 0,31] 0,172	
Zyklus 4 Tag 1	190	25,3 (3,90)	125	-0,7 (0,33)	101	25,0 (4,12)	69	-0,8 (0,45)	0,1 [-0,98; 1,20] 0,841	
Zyklus 6 Tag 1	190	25,3 (3,90)	97	-0,3 (0,36)	101	25,0 (4,12)	44	-1,2 (0,53)	0,9 [-0,34; 2,16] 0,154	
Zyklus 8 Tag 1	190	25,3 (3,90)	81	0,2 (0,39)	101	25,0 (4,12)	31	0,1 (0,60)	0,1 [-1,31; 1,50] 0,898	
Zyklus 10 Tag 1	190	25,3 (3,90)	63	0,3 (0,43)	101	25,0 (4,12)	24	-0,2 (0,67)	0,5 [-1,08; 2,03] 0,547	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Zyklus 12 Tag 1	190	25,3 (3,90)	53	-0,1 (0,46)	101	25,0 (4,12)	22	0,0 (0,70)	-0,1 [-1,75; 1,51] 0,887	
Zyklus 14 Tag 1	190	25,3 (3,90)	44	0,5 (0,49)	101	25,0 (4,12)	15	-1,0 (0,82)	1,5 [-0,37; 3,36] 0,116	
Post-Krankheitspro-gression	190	25,3 (3,90)	105	-2,2 (0,34)	101	25,0 (4,12)	69	-1,9 (0,43)	-0,3 [-1,34; 0,83] 0,642	

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

[b]: Basierend auf Hedges´g

BL = Baseline; BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; gBRCA = germline Breast Cancer; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean (estimate); MMRM = Mixed Model of Repeated Measures; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; PRO = Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Ereignis); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); sBRCA = somatic Breast Cancer; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); SE = Standard Error (Standardfehler); SMD = Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)

Tabelle 4-155: Ergebnisse für FOSI-Item „I have a lack of energy“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
BRCAm (gBRCA + sBRCA)										
Zyklus 2 Tag 1	166	1,4 (1,13)	141	0,1 (0,09)	72	1,6 (1,14)	66	-0,1 (0,13)	0,2 [-0,10; 0,52] 0,189	
Zyklus 4 Tag 1	166	1,4 (1,13)	134	-0,1 (0,09)	72	1,6 (1,14)	51	-0,2 (0,14)	0,1 [-0,26; 0,40] 0,676	
Zyklus 6 Tag 1	166	1,4 (1,13)	120	-0,2 (0,09)	72	1,6 (1,14)	42	-0,3 (0,15)	0,1 [-0,23; 0,48] 0,486	
Zyklus 8 Tag 1	166	1,4 (1,13)	107	-0,2 (0,10)	72	1,6 (1,14)	25	-0,3 (0,18)	0,1 [-0,32; 0,49] 0,667	
Zyklus 10 Tag 1	166	1,4 (1,13)	95	-0,3 (0,10)	72	1,6 (1,14)	16	-0,4 (0,22)	0,1 [-0,33; 0,62] 0,543	
Zyklus 12 Tag 1	166	1,4 (1,13)	94	-0,3 (0,10)	72	1,6 (1,14)	14	-0,3 (0,23)	0,0 [-0,53; 0,47] 0,895	
Zyklus 14 Tag 1	166	1,4 (1,13)	76	-0,4 (0,11)	72	1,6 (1,14)	11	-0,3 (0,25)	-0,1 [-0,66; 0,42] 0,669	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Post-Krankheitspro-gression	166	1,4 (1,13)	62	0,2 (0,11)	72	1,6 (1,14)	42	0,0 (0,13)	0,3 [-0,08; 0,59] 0,133	
BRCAwt										
Zyklus 2 Tag 1	189	1,6 (1,12)	153	0,1 (0,08)	100	1,7 (1,21)	87	-0,2 (0,11)	0,3 [0,01; 0,56] 0,045	
Zyklus 4 Tag 1	189	1,6 (1,12)	124	0,0 (0,09)	100	1,7 (1,21)	70	-0,1 (0,12)	0,1 [-0,15; 0,44] 0,340	
Zyklus 6 Tag 1	189	1,6 (1,12)	96	-0,2 (0,10)	100	1,7 (1,21)	44	-0,2 (0,14)	-0,1 [-0,39; 0,29] 0,763	
Zyklus 8 Tag 1	189	1,6 (1,12)	81	-0,4 (0,10)	100	1,7 (1,21)	31	-0,3 (0,16)	-0,1 [-0,46; 0,30] 0,673	
Zyklus 10 Tag 1	189	1,6 (1,12)	63	-0,4 (0,12)	100	1,7 (1,21)	24	-0,5 (0,18)	0,1 [-0,34; 0,50] 0,701	
Zyklus 12 Tag 1	189	1,6 (1,12)	53	-0,4 (0,12)	100	1,7 (1,21)	22	-0,4 (0,19)	0,0 [-0,44; 0,44] 0,999	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Zyklus 14 Tag 1	189	1,6 (1,12)	44	-0,3 (0,13)	100	1,7 (1,21)	15	-0,6 (0,22)	0,3 [-0,22; 0,79] 0,270	
Post-Krankheitspro-gression	189	1,6 (1,12)	104	0,0 (0,09)	100	1,7 (1,21)	69	0,0 (0,12)	0,0 [-0,30; 0,29] 0,963	

[a]: Der FOSI wird dann ausgewertet, wenn mindestens 5 der Fragen beantwortet wurden; andernfalls wurde der FOSI als fehlend gewertet und das individuelle Item wird aus der Analyse ausgeschlossen.

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

[c]: Basierend auf Hedges´g

BL = Baseline; BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; gBRCA = germline Breast Cancer; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean (estimate); MMRM = Mixed Model of Repeated Measures; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; PRO = Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Ereignis); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); sBRCA = somatic Breast Cancer; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); SE = Standard Error (Standardfehler); SMD = Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)

Tabelle 4-156: Ergebnisse für FOSI-Item „I have been vomiting“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
BRCAm (gBRCA + sBRCA)										
Zyklus 2 Tag 1	166	0,1 (0,35)	141	0,2 (0,05)	72	0,1 (0,33)	66	0,0 (0,08)	0,2 [0,03; 0,39] 0,025	
Zyklus 4 Tag 1	166	0,1 (0,35)	134	0,1 (0,05)	72	0,1 (0,33)	51	0,1 (0,08)	0,1 [-0,14; 0,24] 0,582	
Zyklus 6 Tag 1	166	0,1 (0,35)	122	0,0 (0,05)	72	0,1 (0,33)	42	0,0 (0,09)	0,0 [-0,16; 0,24] 0,674	
Zyklus 8 Tag 1	166	0,1 (0,35)	107	0,1 (0,06)	72	0,1 (0,33)	26	0,0 (0,10)	0,1 [-0,16; 0,30] 0,568	
Zyklus 10 Tag 1	166	0,1 (0,35)	95	0,0 (0,06)	72	0,1 (0,33)	16	0,0 (0,13)	0,0 [-0,26; 0,28] 0,920	
Zyklus 12 Tag 1	166	0,1 (0,35)	94	0,0 (0,06)	72	0,1 (0,33)	14	0,1 (0,13)	0,0 [-0,33; 0,24] 0,773	
Zyklus 14 Tag 1	166	0,1 (0,35)	76	0,0 (0,06)	72	0,1 (0,33)	11	0,1 (0,15)	-0,1 [-0,40; 0,22] 0,580	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Post-Krankheitspro-gression	166	0,1 (0,35)	62	0,2 (0,06)	72	0,1 (0,33)	42	0,1 (0,08)	0,1 [-0,09; 0,32] 0,263	
BRCAwt										
Zyklus 2 Tag 1	190	0,1 (0,28)	154	0,1 (0,04)	101	0,1 (0,48)	86	0,0 (0,06)	0,1 [-0,06; 0,21] 0,265	
Zyklus 4 Tag 1	190	0,1 (0,28)	125	0,0 (0,04)	101	0,1 (0,48)	69	0,0 (0,06)	0,0 [-0,13; 0,17] 0,800	
Zyklus 6 Tag 1	190	0,1 (0,28)	96	0,1 (0,05)	101	0,1 (0,48)	44	0,0 (0,07)	0,0 [-0,13; 0,20] 0,682	
Zyklus 8 Tag 1	190	0,1 (0,28)	80	0,0 (0,05)	101	0,1 (0,48)	31	0,0 (0,08)	0,1 [-0,11; 0,27] 0,407	
Zyklus 10 Tag 1	190	0,1 (0,28)	62	0,0 (0,06)	101	0,1 (0,48)	24	0,0 (0,09)	0,1 [-0,12; 0,29] 0,417	
Zyklus 12 Tag 1	190	0,1 (0,28)	52	0,0 (0,06)	101	0,1 (0,48)	22	-0,1 (0,09)	0,1 [-0,14; 0,29] 0,494	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Zyklus 14 Tag 1	190	0,1 (0,28)	44	0,0 (0,07)	101	0,1 (0,48)	15	0,0 (0,11)	0,1 [-0,20; 0,30] 0,681	
Post-Krankheitspro-gression	190	0,1 (0,28)	104	0,1 (0,05)	101	0,1 (0,48)	69	0,0 (0,06)	0,2 [0,01; 0,30] 0,042	

[a]: Der FOSI wird dann ausgewertet, wenn mindestens 5 der Fragen beantwortet wurden; andernfalls wurde der FOSI als fehlend gewertet und das individuelle Item wird aus der Analyse ausgeschlossen.

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

[c]: Basierend auf Hedges´g

BL = Baseline; BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; gBRCA = germline Breast Cancer; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean (estimate); MMRM = Mixed Model of Repeated Measures; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; PRO = Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Ereignis); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); sBRCA = somatic Breast Cancer; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); SE = Standard Error (Standardfehler); SMD = Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)

Tabelle 4-157: Ergebnisse für FOSI-Item „I have pain“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
BRCAm (gBRCA + sBRCA)										
Zyklus 2 Tag 1	166	0,6 (0,85)	141	0,1 (0,08)	72	0,8 (1,05)	66	0,1 (0,11)	0,0 [-0,31; 0,23] 0,760	
Zyklus 4 Tag 1	166	0,6 (0,85)	133	0,1 (0,08)	72	0,8 (1,05)	51	0,2 (0,12)	-0,1 [-0,40; 0,17] 0,422	
Zyklus 6 Tag 1	166	0,6 (0,85)	122	0,1 (0,08)	72	0,8 (1,05)	42	0,1 (0,13)	0,0 [-0,32; 0,29] 0,932	
Zyklus 8 Tag 1	166	0,6 (0,85)	107	-0,1 (0,08)	72	0,8 (1,05)	25	0,2 (0,16)	-0,3 [-0,64; 0,06] 0,107	
Zyklus 10 Tag 1	166	0,6 (0,85)	95	0,1 (0,09)	72	0,8 (1,05)	16	0,2 (0,19)	-0,2 [-0,57; 0,25] 0,431	
Zyklus 12 Tag 1	166	0,6 (0,85)	93	0,1 (0,09)	72	0,8 (1,05)	14	0,0 (0,20)	0,0 [-0,39; 0,48] 0,834	
Zyklus 14 Tag 1	166	0,6 (0,85)	76	0,2 (0,09)	72	0,8 (1,05)	11	-0,1 (0,22)	0,3 [-0,22; 0,72] 0,294	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Post-Krankheitspro-gression	166	0,6 (0,85)	62	0,4 (0,10)	72	0,8 (1,05)	42	0,1 (0,12)	0,2 [-0,08; 0,53] 0,145	
BRCAwt										
Zyklus 2 Tag 1	189	0,7 (1,00)	152	0,0 (0,08)	100	0,8 (1,04)	84	0,2 (0,10)	-0,2 [-0,49; 0,02] 0,072	
Zyklus 4 Tag 1	189	0,7 (1,00)	124	0,1 (0,08)	100	0,8 (1,04)	68	0,2 (0,11)	-0,2 [-0,45; 0,09] 0,182	
Zyklus 6 Tag 1	189	0,7 (1,00)	96	0,0 (0,09)	100	0,8 (1,04)	44	0,2 (0,13)	-0,2 [-0,54; 0,08] 0,147	
Zyklus 8 Tag 1	189	0,7 (1,00)	81	0,0 (0,10)	100	0,8 (1,04)	31	0,2 (0,15)	-0,2 [-0,54; 0,15] 0,269	
Zyklus 10 Tag 1	189	0,7 (1,00)	61	0,1 (0,11)	100	0,8 (1,04)	24	0,2 (0,16)	-0,1 [-0,53; 0,24] 0,466	
Zyklus 12 Tag 1	189	0,7 (1,00)	53	0,1 (0,11)	100	0,8 (1,04)	22	0,3 (0,17)	-0,1 [-0,54; 0,26] 0,482	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Zyklus 14 Tag 1	189	0,7 (1,00)	44	0,1 (0,12)	100	0,8 (1,04)	15	0,2 (0,20)	-0,1 [-0,53; 0,37] 0,722	
Post-Krankheitspro-gression	189	0,7 (1,00)	102	0,3 (0,08)	100	0,8 (1,04)	69	0,3 (0,10)	0,0 [-0,23; 0,28] 0,847	

[a]: Der FOSI wird dann ausgewertet, wenn mindestens 5 der Fragen beantwortet wurden; andernfalls wurde der FOSI als fehlend gewertet und das individuelle Item wird aus der Analyse ausgeschlossen.

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

[c]: Basierend auf Hedges´g

BL = Baseline; BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; gBRCA = germline Breast Cancer; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean (estimate); MMRM = Mixed Model of Repeated Measures; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; PRO = Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Ereignis); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); sBRCA = somatic Breast Cancer; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); SE = Standard Error (Standardfehler); SMD = Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)

Tabelle 4-158: Ergebnisse für FOSI-Item „I have nausea“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib				**Placebo**				**Behandlungseffekt**	
	n	**BL (SD)**	**n**	**LSM[a] (SE)**	**n**	**BL (SD)**	**n**	**LSM[a] (SE)**	**LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD[b]**
BRCAm (gBRCA + sBRCA)										
Zyklus 2 Tag 1	166	0,3 (0,72)	141	0,6 (0,08)	72	0,3 (0,72)	66	0,0 (0,72)	**0,6 [0,36; 0,90] < 0,001[d]**	0,651
Zyklus 4 Tag 1	166	0,3 (0,72)	133	0,3 (0,08)	72	0,3 (0,72)	51	0,0 (0,12)	0,3 [-0,03; 0,54] 0,074	
Zyklus 6 Tag 1	166	0,3 (0,72)	122	0,1 (0,08)	72	0,3 (0,72)	42	0,1 (0,13)	0,1 [-0,24; 0,36] 0,674	
Zyklus 8 Tag 1	166	0,3 (0,72)	106	0,1 (0,08)	72	0,3 (0,72)	26	0,1 (0,15)	0,0 [-0,36; 0,32] 0,901	
Zyklus 10 Tag 1	166	0,3 (0,72)	95	0,1 (0,09)	72	0,3 (0,72)	16	0,1 (0,18)	0,1 [-0,34; 0,46] 0,768	
Zyklus 12 Tag 1	166	0,3 (0,72)	94	0,1 (0,09)	72	0,3 (0,72)	14	-0,1 (0,20)	0,2 [-0,23; 0,60] 0,384	
Zyklus 14 Tag 1	166	0,3 (0,72)	76	0,0 (0,09)	72	0,3 (0,72)	8	0,0 (0,21)	0,0 [-0,42; 0,47] 0,914	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Post-Krankheitspro-gression	166	0,3 (0,72)	62	0,3 (0,09)	72	0,3 (0,72)	42	0,4 (0,11)	-0,1 [-0,38; 0,17] 0,458	
BRCAwt										
Zyklus 2 Tag 1	190	0,4 (0,79)	154	0,4 (0,07)	101	0,3 (0,65)	84	0,0 (0,09)	**0,3 [0,10; 0,54] 0,004**	0,374
Zyklus 4 Tag 1	190	0,4 (0,79)	125	0,2 (0,07)	101	0,3 (0,65)	69	0,0 (0,10)	0,2 [-0,08; 0,39] 0,197	
Zyklus 6 Tag 1	190	0,4 (0,79)	97	0,2 (0,08)	101	0,3 (0,65)	44	0,1 (0,11)	0,1 [-0,17; 0,36] 0,473	
Zyklus 8 Tag 1	190	0,4 (0,79)	79	0,1 (0,08)	101	0,3 (0,65)	31	-0,1 (0,13)	0,2 [-0,13; 0,48] 0,252	
Zyklus 10 Tag 1	190	0,4 (0,79)	63	0,0 (0,09)	101	0,3 (0,65)	24	0,0 (0,14)	0,0 [-0,33; 0,33] 0,987	
Zyklus 12 Tag 1	190	0,4 (0,79)	53	0,0 (0,10)	101	0,3 (0,65)	22	0,0 (0,15)	0,0 [-0,33; 0,36] 0,927	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Zyklus 14 Tag 1	190	0,4 (0,79)	44	0,0 (0,10)	101	0,3 (0,65)	15	0,3 (0,17)	-0,2 [-0,61; 0,18] 0,280	
Post-Krankheitspro-gression	190	0,4 (0,79)	104	0,2 (0,07)	101	0,3 (0,65)	69	0,2 (0,09)	0,0 [-0,26; 0,17] 0,667	

[a]: Der FOSI wird dann ausgewertet, wenn mindestens 5 der Fragen beantwortet wurden; andernfalls wurde der FOSI als fehlend gewertet und das individuelle Item wird aus der Analyse ausgeschlossen.

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

[c]: Basierend auf Hedges´g

[d]: Da der statistische Output nur drei Nachkommastallen erfasst, werden alle p-Werte, die dort als 0,000 angegeben sind, in den Tabellen im Nutzendossier als < 0,001 dargestellt.

BL = Baseline; BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; gBRCA = germline Breast Cancer; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean (estimate); MMRM = Mixed Model of Repeated Measures; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; PRO = Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Ereignis); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); sBRCA = somatic Breast Cancer; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); SE = Standard Error (Standardfehler); SMD = Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)

Tabelle 4-159: Ergebnisse für FOSI-Item „I have swelling in my stomach area“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
BRCAm (gBRCA + sBRCA)										
Zyklus 2 Tag 1	165	0,4 (0,88)	138	0,0 (0,07)	72	0,3 (0,70)	66	0,1 (0,10)	0,0 [-0,26; 0,22] 0,893	
Zyklus 4 Tag 1	165	0,4 (0,88)	133	0,0 (0,07)	72	0,3 (0,70)	51	0,2 (0,11)	-0,1 [-0,38; 0,13] 0,326	
Zyklus 6 Tag 1	165	0,4 (0,88)	120	0,0 (0,07)	72	0,3 (0,70)	41	0,1 (0,12)	-0,1 [-0,34; 0,20] 0,606	
Zyklus 8 Tag 1	165	0,4 (0,88)	106	0,0 (0,08)	72	0,3 (0,70)	26	0,2 (0,14)	-0,2 [-0,51; 0,12] 0,215	
Zyklus 10 Tag 1	165	0,4 (0,88)	94	0,0 (0,08)	72	0,3 (0,70)	15	0,4 (0,18)	**-0,5 [-0,84; -0,08] 0,016**	-0,519
Zyklus 12 Tag 1	165	0,4 (0,88)	93	0,0 (0,08)	72	0,3 (0,70)	14	0,0 (0,18)	0,0 [-0,40; 0,38] 0,952	
Zyklus 14 Tag 1	165	0,4 (0,88)	74	0,0 (0,09)	72	0,3 (0,70)	11	0,3 (0,20)	-0,3 [-0,71; 0,15] 0,205	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Post-Krankheitspro-gression	165	0,4 (0,88)	62	0,4 (0,09)	72	0,3 (0,70)	42	0,2 (0,11)	0,2 [-0,10; 0,47] 0,194	
BRCAwt										
Zyklus 2 Tag 1	190	0,4 (0,82)	153	0,1 (0,07)	101	0,4 (0,76)	83	0,1 (0,10)	0,0 [-0,23; 0,24] 0,983	
Zyklus 4 Tag 1	190	0,4 (0,82)	123	0,1 (0,08)	101	0,4 (0,76)	69	0,2 (0,10)	-0,1 [-0,30; 0,19] 0,662	
Zyklus 6 Tag 1	190	0,4 (0,82)	97	0,2 (0,08)	101	0,4 (0,76)	44	0,4 (0,12)	-0,2 [-0,44; 0,13] 0,277	
Zyklus 8 Tag 1	190	0,4 (0,82)	80	0,0 (0,09)	101	0,4 (0,76)	31	0,1 (0,14)	-0,1 [-0,41; 0,23] 0,583	
Zyklus 10 Tag 1	190	0,4 (0,82)	62	0,0 (0,10)	101	0,4 (0,76)	24	0,2 (0,15)	-0,2 [-0,58; 0,13] 0,211	
Zyklus 12 Tag 1	190	0,4 (0,82)	52	0,1 (0,10)	101	0,4 (0,76)	22	0,1 (0,16)	0,1 [-0,19; 0,43] 0,984	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Zyklus 14 Tag 1	190	0,4 (0,82)	44	-0,1 (0,11)	101	0,4 (0,76)	15	0,2 (0,18)	-0,3 [-0,72; 0,12] 0,163	
Post-Krankheitspro-gression	190	0,4 (0,82)	105	0,4 (0,08)	101	0,4 (0,76)	69	0,4 (0,10)	0,0 [-0,23; 0,25] 0,925	

[a]: Der FOSI wird dann ausgewertet, wenn mindestens 5 der Fragen beantwortet wurden; andernfalls wurde der FOSI als fehlend gewertet und das individuelle Item wird aus der Analyse ausgeschlossen.

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

[c]: Basierend auf Hedges´g

BL = Baseline; BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; gBRCA = germline Breast Cancer; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean (estimate); MMRM = Mixed Model of Repeated Measures; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; PRO = Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Ereignis); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); sBRCA = somatic Breast Cancer; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); SE = Standard Error (Standardfehler); SMD = Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)

Tabelle 4-160: Ergebnisse für FOSI-Item „I have cramps in my stomach area“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
BRCAm (gBRCA + sBRCA)										
Zyklus 2 Tag 1	166	0,3 (0,71)	141	0,1 (0,06)	72	0,2 (0,43)	66	0,2 (0,09)	-0,1 [-0,31; 0,13] 0,433	
Zyklus 4 Tag 1	166	0,3 (0,71)	134	0,1 (0,06)	72	0,2 (0,43)	51	0,2 (0,10)	-0,1 [-0,34; 0,13] 0,396	
Zyklus 6 Tag 1	166	0,3 (0,71)	122	0,1 (0,07)	72	0,2 (0,43)	42	0,1 (0,11)	0,0 [-0,26; 0,24] 0,940	
Zyklus 8 Tag 1	166	0,3 (0,71)	107	0,2 (0,07)	72	0,2 (0,43)	26	0,2 (0,13)	0,0 [-0,34; 0,24] 0,734	
Zyklus 10 Tag 1	166	0,3 (0,71)	95	0,1 (0,07)	72	0,2 (0,43)	16	0,3 (0,16)	-0,2 [-0,51; 0,16] 0,311	
Zyklus 12 Tag 1	166	0,3 (0,71)	94	0,0 (0,07)	72	0,2 (0,43)	14	0,1 (0,17)	0,0 [-0,37; 0,35] 0,958	
Zyklus 14 Tag 1	166	0,3 (0,71)	76	0,2 (0,08)	72	0,2 (0,43)	11	0,2 (0,18)	0,0 [-0,42; 0,36] 0,874	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Post-Krankheitspro-gression	166	0,3 (0,71)	62	0,1 (0,08)	72	0,2 (0,43)	42	0,2 (0,10)	-0,1 [-0,40; 0,11] 0,262	
BRCAwt										
Zyklus 2 Tag 1	190	0,2 (0,58)	154	0,2 (0,06)	101	0,3 (0,60)	86	0,0 (0,08)	0,2 [0,02; 0,41] 0,030	
Zyklus 4 Tag 1	190	0,2 (0,58)	125	0,3 (0,06)	101	0,3 (0,60)	69	0,1 (0,09)	0,2 [0,01; 0,43] 0,044	
Zyklus 6 Tag 1	190	0,2 (0,58)	97	0,2 (0,07)	101	0,3 (0,60)	44	0,2 (0,10)	0,0 [-0,25; 0,24] 0,962	
Zyklus 8 Tag 1	190	0,2 (0,58)	81	0,1 (0,07)	101	0,3 (0,60)	31	0,0 (0,12)	0,1 [-0,21; 0,33] 0,673	
Zyklus 10 Tag 1	190	0,2 (0,58)	63	0,1 (0,08)	101	0,3 (0,60)	24	0,2 (0,13)	-0,1 [-0,40; 0,20] 0,496	
Zyklus 12 Tag 1	190	0,2 (0,58)	53	0,3 (0,09)	101	0,3 (0,60)	22	0,1 (0,13)	0,2 [-0,10; 0,53] 0,185	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Zyklus 14 Tag 1	190	0,2 (0,58)	44	0,1 (0,09)	101	0,3 (0,60)	15	0,2 (0,16)	-0,1 [-0,50; 0,22] 0,461	
Post-Krankheitspro-gression	190	0,2 (0,58)	105	0,4 (0,07)	101	0,3 (0,60)	69	0,2 (0,08)	0,2 [0,02; 0,44] 0,032	

[a]: Der FOSI wird dann ausgewertet, wenn mindestens 5 der Fragen beantwortet wurden; andernfalls wurde der FOSI als fehlend gewertet und das individuelle Item wird aus der Analyse ausgeschlossen.

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

[c]: Basierend auf Hedges´g

BL = Baseline; BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; gBRCA = germline Breast Cancer; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean (estimate); MMRM = Mixed Model of Repeated Measures; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; PRO = Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Ereignis); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); sBRCA = somatic Breast Cancer; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); SE = Standard Error (Standardfehler); SMD = Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)

Tabelle 4-161: Ergebnisse für FOSI-Item „I am content with the quality of my life“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
BRCAm (gBRCA + sBRCA)										
Zyklus 2 Tag 1	166	2,3 (1,20)	141	0,0 (0,13)	72	2,4 (1,21)	66	-0,1 (0,19)	0,1 [-0,33; 0,58] 0,586	
Zyklus 4 Tag 1	166	2,3 (1,20)	133	0,0 (0,13)	72	2,4 (1,21)	51	0,3 (0,21)	-0,2 [-0,70; 0,25] 0,351	
Zyklus 6 Tag 1	166	2,3 (1,20)	122	0,2 (0,13)	72	2,4 (1,21)	42	-0,1 (0,22)	0,3 [-0,22; 0,78] 0,277	
Zyklus 8 Tag 1	166	2,3 (1,20)	107	0,3 (0,14)	72	2,4 (1,21)	26	0,4 (0,26)	-0,1 [-0,66; 0,50] 0,782	
Zyklus 10 Tag 1	166	2,3 (1,20)	95	-0,1 (0,14)	72	2,4 (1,21)	15	-0,1 (0,32)	0,0 [-0,72; 0,67] 0,938	
Zyklus 12 Tag 1	166	2,3 (1,20)	93	0,1 (0,15)	72	2,4 (1,21)	14	-0,2 (0,33)	0,3 [-0,37; 1,06] 0,345	
Zyklus 14 Tag 1	166	2,3 (1,20)	76	0,1 (0,16)	72	2,4 (1,21)	11	-0,6 (0,37)	0,7 [-0,03; 1,53] 0,061	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Post-Krankheitspro-gression	166	2,3 (1,20)	62	-0,2 (0,16)	72	2,4 (1,21)	42	0,0 (0,21)	-0,2 [-0,75; 0,27] 0,359	
BRCAwt										
Zyklus 2 Tag 1	189	2,4 (1,10)	153	-0,1 (0,11)	101	2,3 (1,29)	87	-0,1 (0,15)	0,0 [-0,41; 0,34] 0,863	
Zyklus 4 Tag 1	189	2,4 (1,10)	124	0,0 (0,12)	101	2,3 (1,29)	70	0,0 (0,16)	0,0 [-0,39; 0,41] 0,962	
Zyklus 6 Tag 1	189	2,4 (1,10)	97	0,2 (0,13)	101	2,3 (1,29)	44	-0,3 (0,19)	0,4 [-0,03; 0,87] 0,070	
Zyklus 8 Tag 1	189	2,4 (1,10)	80	-0,1 (0,14)	101	2,3 (1,29)	31	-0,1 (0,22)	0,0 [-0,50; 0,52] 0,969	
Zyklus 10 Tag 1	189	2,4 (1,10)	62	0,2 (0,15)	101	2,3 (1,29)	24	0,1 (0,24)	0,1 [-0,46; 0,66] 0,718	
Zyklus 12 Tag 1	189	2,4 (1,10)	52	0,1 (0,17)	101	2,3 (1,29)	22	0,1 (0,25)	0,0 [-0,58; 0,60] 0,977	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Zyklus 14 Tag 1	189	2,4 (1,10)	43	0,3 (0,18)	101	2,3 (1,29)	15	-0,2 (0,29)	0,5 [-0,15; 1,19] 0,126	
Post-Krankheitspro-gression	189	2,4 (1,10)	104	-0,4 (0,12)	101	2,3 (1,29)	70	-0,3 (0,15)	-0,1 [-0,46; 0,30] 0,670	

[a]: Der FOSI wird dann ausgewertet, wenn mindestens 5 der Fragen beantwortet wurden; andernfalls wurde der FOSI als fehlend gewertet und das individuelle Item wird aus der Analyse ausgeschlossen.

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

[c]: Basierend auf Hedges´g

BL = Baseline; BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; gBRCA = germline Breast Cancer; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean (estimate); MMRM = Mixed Model of Repeated Measures; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; PRO = Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Ereignis); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); sBRCA = somatic Breast Cancer; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); SE = Standard Error (Standardfehler); SMD = Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)

Tabelle 4-162: Ergebnisse für FOSI-Item „I worry that my condition will get worse“[a] aus RCT (MRMM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
BRCAm (gBRCA + sBRCA)										
Zyklus 2 Tag 1	165	1,7 (1,29)	140	-0,1 (0,09)	72	1,7 (1,36)	66	0,0 (0,14)	-0,1 [-0,48; 0,18] 0,377	
Zyklus 4 Tag 1	165	1,7 (1,29)	133	-0,2 (0,09)	72	1,7 (1,36)	51	0,1 (0,15)	-0,3 [-0,63; 0,07] 0,112	
Zyklus 6 Tag 1	165	1,7 (1,29)	121	-0,2 (0,10)	72	1,7 (1,36)	41	0,4 (0,16)	**-0,6 [-0,99; -0,25] 0,001**	-0,491
Zyklus 8 Tag 1	165	1,7 (1,29)	106	-0,2 (0,10)	72	1,7 (1,36)	25	0,1 (0,19)	-0,3 [-0,72; 0,13] 0,177	
Zyklus 10 Tag 1	165	1,7 (1,29)	94	-0,2 (0,11)	72	1,7 (1,36)	16	0,1 (0,23)	-0,4 [-0,86; 0,13] 0,148	
Zyklus 12 Tag 1	165	1,7 (1,29)	93	-0,2 (0,11)	72	1,7 (1,36)	14	0,1 (0,24)	-0,3 [-0,86; 0,18] 0,205	
Zyklus 14 Tag 1	165	1,7 (1,29)	75	-0,2 (0,11)	72	1,7 (1,36)	11	0,1 (0,26)	-0,3 [-0,84; 0,29] 0,333	

	Niraparib				Placebo				Behandlungseffekt	
	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	n	BL (SD)	n	LSM[a] (SE)	LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert	SMD[b]
Post-Krankheitspro-gression	165	1,7 (1,29)	61	0,2 (0,11)	72	1,7 (1,36)	42	0,5 (0,14)	-0,3 [-0,70; 0,00] 0,053	
BRCAwt										
Zyklus 2 Tag 1	190	1,7 (1,17)	154	0,0 (0,09)	101	1,8 (1,33)	87	0,0 (0,12)	0,0 [-0,30; 0,31] 0,956	
Zyklus 4 Tag 1	190	1,7 (1,17)	125	-0,1 (0,10)	101	1,8 (1,33)	69	0,3 (0,13)	-0,3 [-0,64; 0,01] 0,057	
Zyklus 6 Tag 1	190	1,7 (1,17)	98	0,0 (0,11)	101	1,8 (1,33)	44	0,2 (0,16)	-0,2 [-0,62; 0,13] 0,194	
Zyklus 8 Tag 1	190	1,7 (1,17)	80	-0,2 (0,12)	101	1,8 (1,33)	31	-0,1 (0,18)	-0,1 [-0,48; 0,36] 0,763	
Zyklus 10 Tag 1	190	1,7 (1,17)	63	-0,1 (0,13)	101	1,8 (1,33)	24	0,0 (0,20)	-0,1 [-0,60; 0,32] 0,555	
Zyklus 12 Tag 1	190	1,7 (1,17)	53	0,0 (0,14)	101	1,8 (1,33)	22	0,1 (0,21)	-0,1 [-0,61; 0,36] 0,618	

	Niraparib				**Placebo**				**Behandlungseffekt**	
	n	**BL (SD)**	**n**	**LSM[a] (SE)**	**n**	**BL (SD)**	**n**	**LSM[a] (SE)**	**LSM Differenz[a] [95 %-KI] p-Wert**	**SMD[b]**
Zyklus 14 Tag 1	190	1,7 (1,17)	44	-0,3 (0,15)	101	1,8 (1,33)	15	0,4 (0,24)	**-0,7 [-1,22; -0,11] 0,018**	-0,550
Post-Krankheitspro-gression	190	1,7 (1,17)	105	0,4 (0,10)	101	1,8 (1,33)	70	0,5 (0,12)	0,0 [-0,36; 0,26] 0,761	

[a]: Der FOSI wird dann ausgewertet, wenn mindestens 5 der Fragen beantwortet wurden; andernfalls wurde der FOSI als fehlend gewertet und das individuelle Item wird aus der Analyse ausgeschlossen.

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

[c]: Basierend auf Hedges´g

BL = Baseline; BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; gBRCA = germline Breast Cancer; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean (estimate); MMRM = Mixed Model of Repeated Measures; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; PRO = Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Ereignis); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); sBRCA = somatic Breast Cancer; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); SE = Standard Error (Standardfehler); SMD = Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)

Tabelle 4-163: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib	**Placebo**
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 173**	**N = 77**
Anzahl Ereignisse n (%)	72 (41,6)	23 (29,9)
Stratifizierte Analyse		
HR[a]	1,23	
[95 %-KI]	[0,758; 1,994]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[b]	0,3942	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verbesserung (Monate)[c, d]	18,5	29,5
[95 %-KI]	[9,4; NE]	[NE; NE]
BRCAwt	**N = 199**	**N = 104**
Anzahl Ereignisse n (%)	61 (30,7)	30 (28,8)
Stratifizierte Analyse		
HR[a]	1,03	
[95 %-KI]	[0,664; 1,598]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[b]	0,9895	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verbesserung (Monate)[c, d]	NE	NE
[95 %-KI]	[10,9; NE]	[11,0; NE]

[a]: Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell

[b]: Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[c]: Die Zeit bis zur Verbesserung wird für Patientinnen ohne eine Verbesserung des FOSI nach Baseline zum Datum der letzten Messung des FOSI oder zum Zeitpunkt von Tod/Studienabbruch zensiert. Patientinnen ohne Erhebung zu Baseline und/oder nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. „Verbesserung“ ist definiert als Anstieg des Scores um ≥ 3 Punkte von Baseline.

[d]: Quartilenschätzer der Produktlimit (Kaplan-Meier)-Methode. Konfidenzintervalle nach Brookmeyer und Crowley mit log-log Transformation.

BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; gBRCA = germline Breast Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); PRO = Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Ereignis); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); sBRCA = somatic Breast Cancer

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

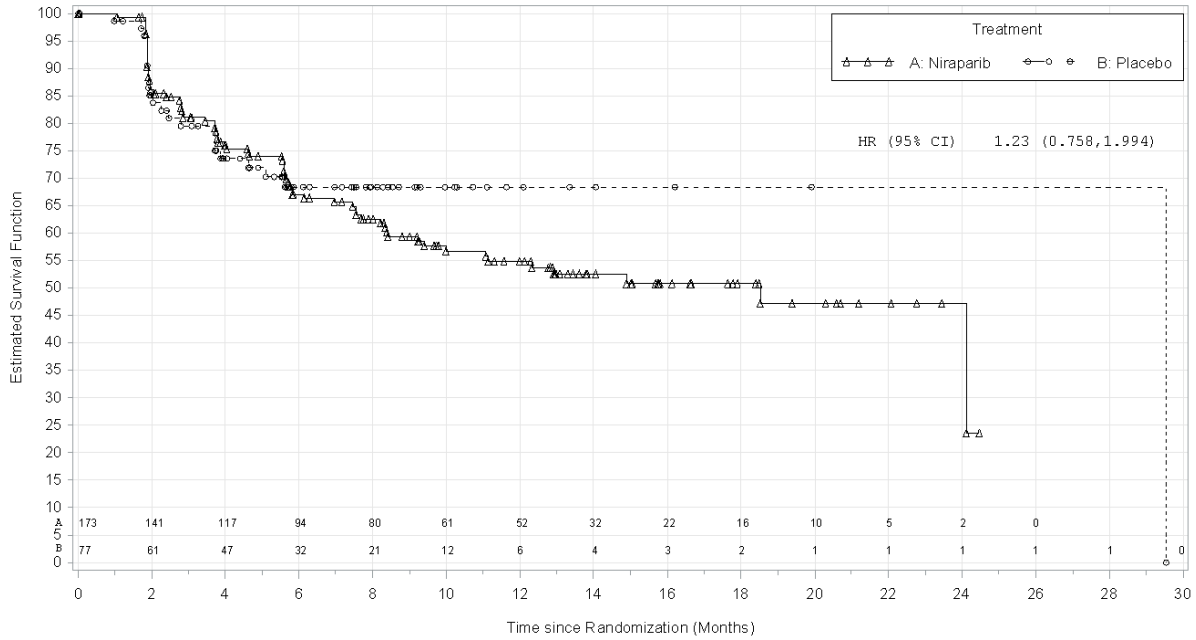


Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ in der BRCAm-Population

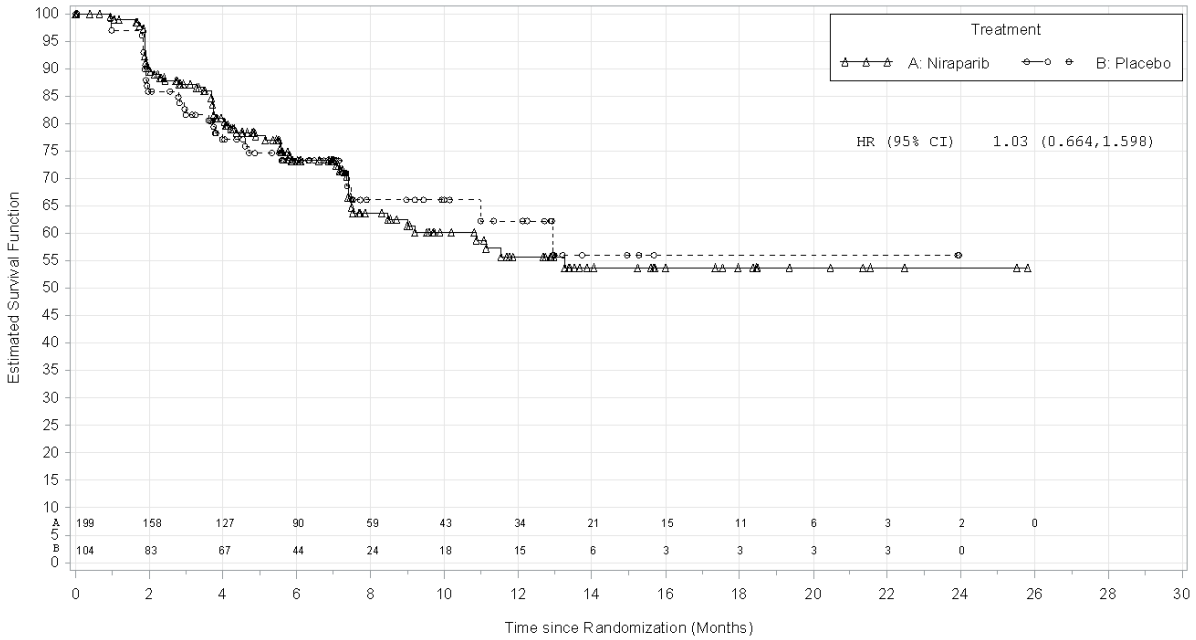


Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ in der BRCAwt-Population

Tabelle 4-164: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, PRO-Analysis-Set)

	Niraparib	**Placebo**
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 173**	**N = 77**
Anzahl Ereignisse n (%)	89 (51,4)	43 (55,8)
Stratifizierte Analyse		
HR[a]	0,81	
[95 %-KI]	[0,561; 1,168]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[b]	0,2189	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verschlechterung (Monate)[c, d]	8,3	6,0
[95 %-KI]	[5,4; 13,0]	[4,4; 10,3]
BRCAwt	**N = 199**	**N = 104**
Anzahl Ereignisse n (%)	115 (57,8)	54 (51,9)
Stratifizierte Analyse		
HR[a]	1,24	
[95 %-KI]	[0,893; 1,717]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[b]	0,1064	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verschlechterung (Monate)[c, d]	5,5	7,4
[95 %-KI]	[3,8; 6,0]	[5,6; 10,2]

[a]: Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell

[b]: Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[c]: Die Zeit bis zur Verschlechterung wird für Patientinnen ohne eine Verschlechterung des FOSI nach Baseline zum Datum der letzten Messung des FOSI oder zum Zeitpunkt von Tod/Studienabbruch zensiert. Patientinnen ohne Erhebung zu Baseline und/oder nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. „Verschlechterung“ ist definiert als Abnahme des Scores um ≥ 3 Punkte von Baseline.

[d]: Quartilenschätzer der Produktlimit (Kaplan-Meier)-Methode. Konfidenzintervalle nach Brookmeyer und Crowley mit log-log Transformation.

BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; gBRCA = germline Breast Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); PRO = Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Ereignis); RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); sBRCA = somatic Breast Cancer

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

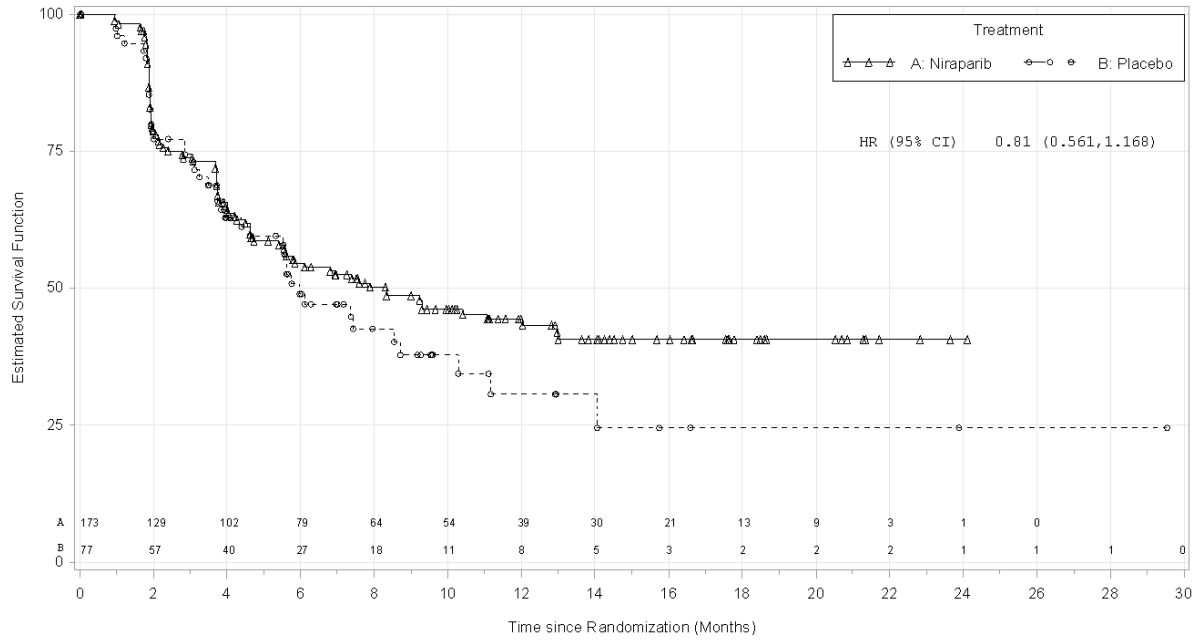


Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ in der BRCAm-Population

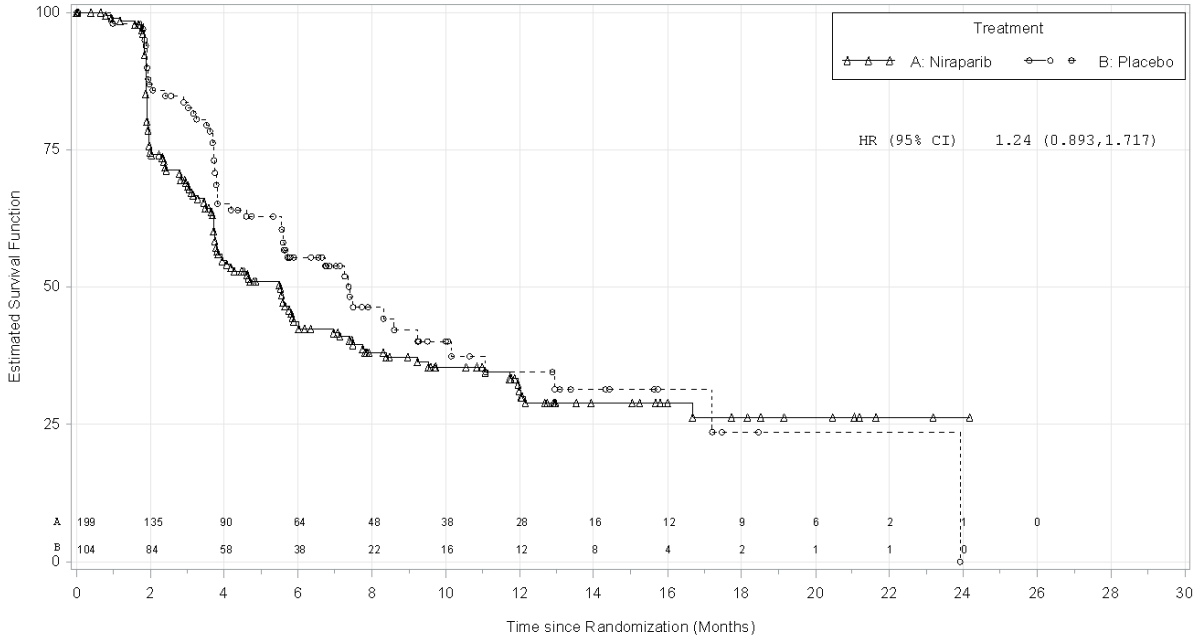


Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI“ in der BRCAwt-Population

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-165: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	Niraparib n (%)	Placebo n (%)	HR [95 %-KI][2] p-Wert[3]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 171**	**N = 77**				
UEs	171 (100,0)	73 (94,8)	**2,1 [1,5; 2,9]** **< 0,0001**	NE [NE; NE] NE	**1,1 [1,0; 1,1]** **0,0455**	**5,2 [0,2; 10,2]** **0,0400**
UEs CTCAE-Grad 3 und 4[1]	136 (79,5)	16 (20,8)	**6,8 [4,0; 11,5]** **< 0,0001**	**14,8 [7,6; 28,8]** **< 0,0001**	**3,8 [2,5; 6,0]** **< 0,0001**	**58,8 [47,9; 69,6]** **< 0,0001**
BRCAwt	**N = 196**	**N = 102**				
UEs	196 (100,0)	98 (96,1)	**2,0 [1,5; 2,5]** **< 0,0001**	NE [NE; NE] NE	**1,0 [1,0; 1,1]** **0,0455**	**3,9 [0,2; 7,7]** **0,0413**
UEs CTCAE-Grad 3 und 4[1]	136 (69,4)	25 (24,5)	**4,6 [3,0; 7,1]** **< 0,0001**	**7,0 [4,1; 12,0]** **< 0,0001**	**2,8 [2,0; 4,0]** **< 0,0001**	**44,9 [34,3; 55,4]** **< 0,0001**

[1] Es traten keine UEs vom CTCAE-Grad 5 in der Studie auf.

[2] Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[3] Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

ARR = Absolute Risk Reduction (absolute Risikoreduktion); BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; gBRCA = germline Breast Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patientinnen im Safety-Analysis-Set; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); OR = Odds Ratio; RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RR = Relative Risk (relatives Risiko); sBRCA = somatic Breast Cancer; UE = unerwünschtes Ereignis

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

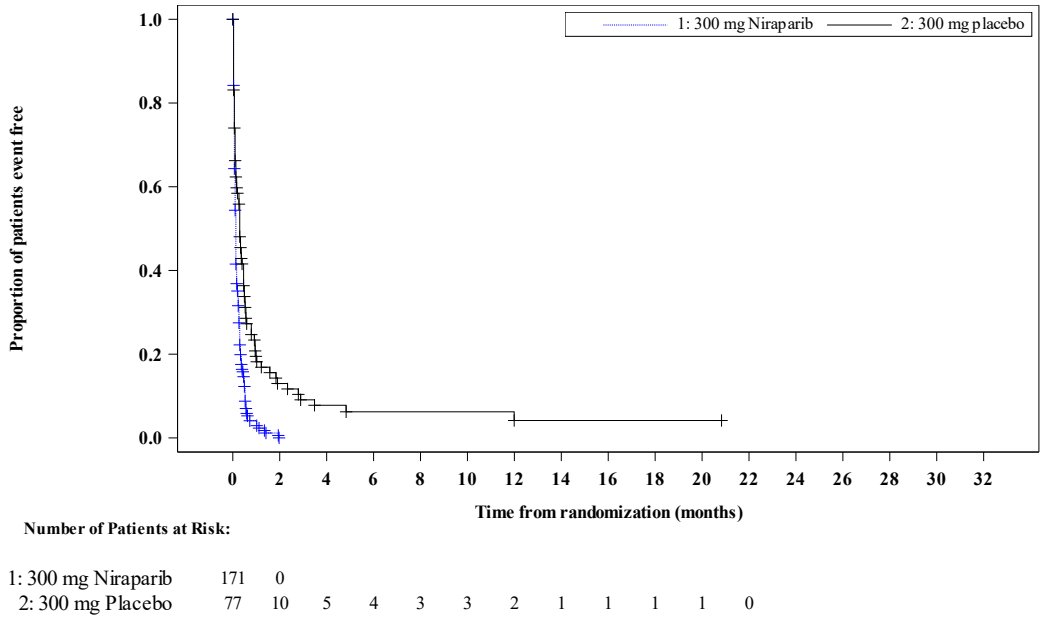


Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate UEs“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

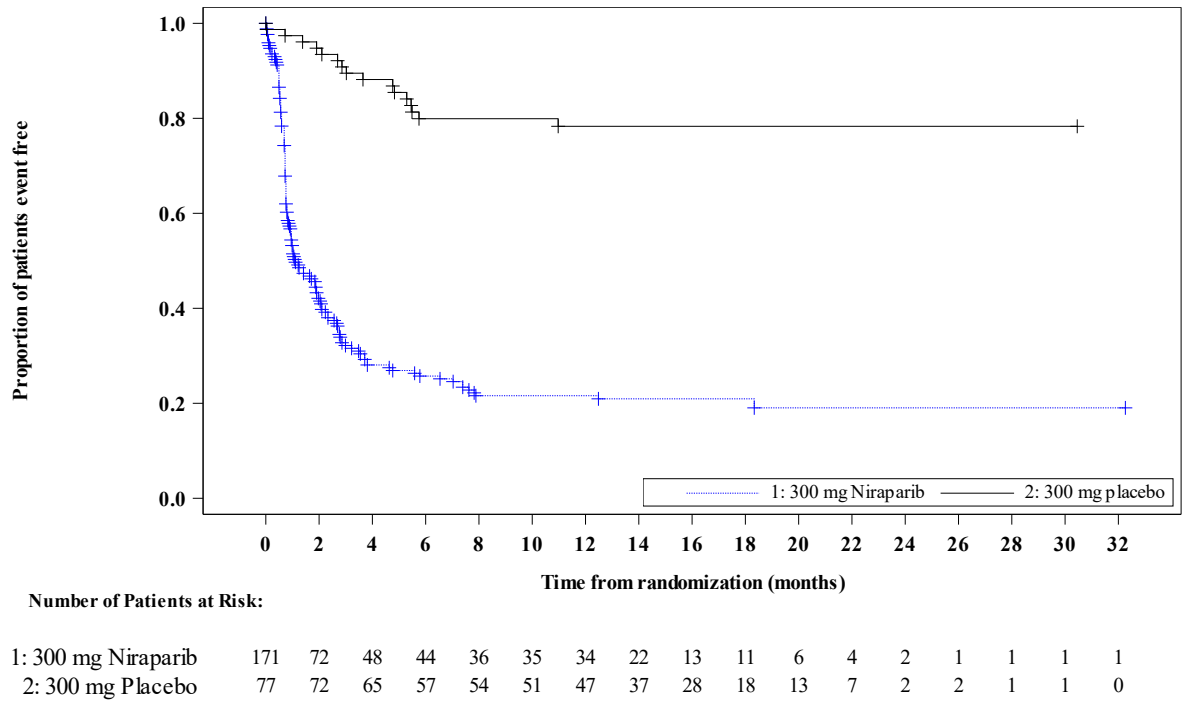


Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate UEs CTCAE-Grad 3 und 4“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

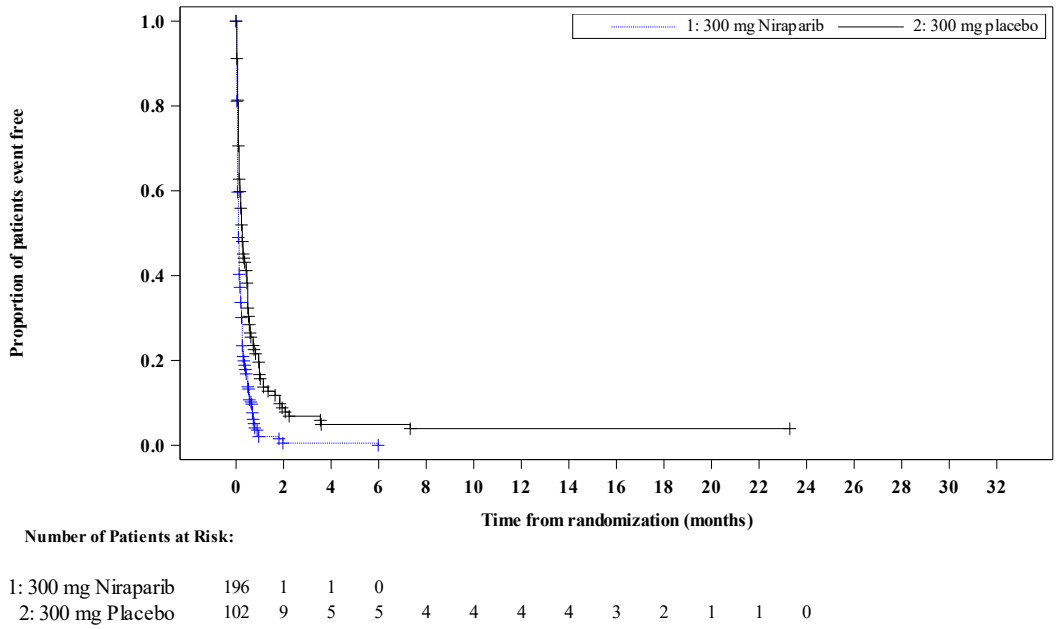


Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate UEs“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

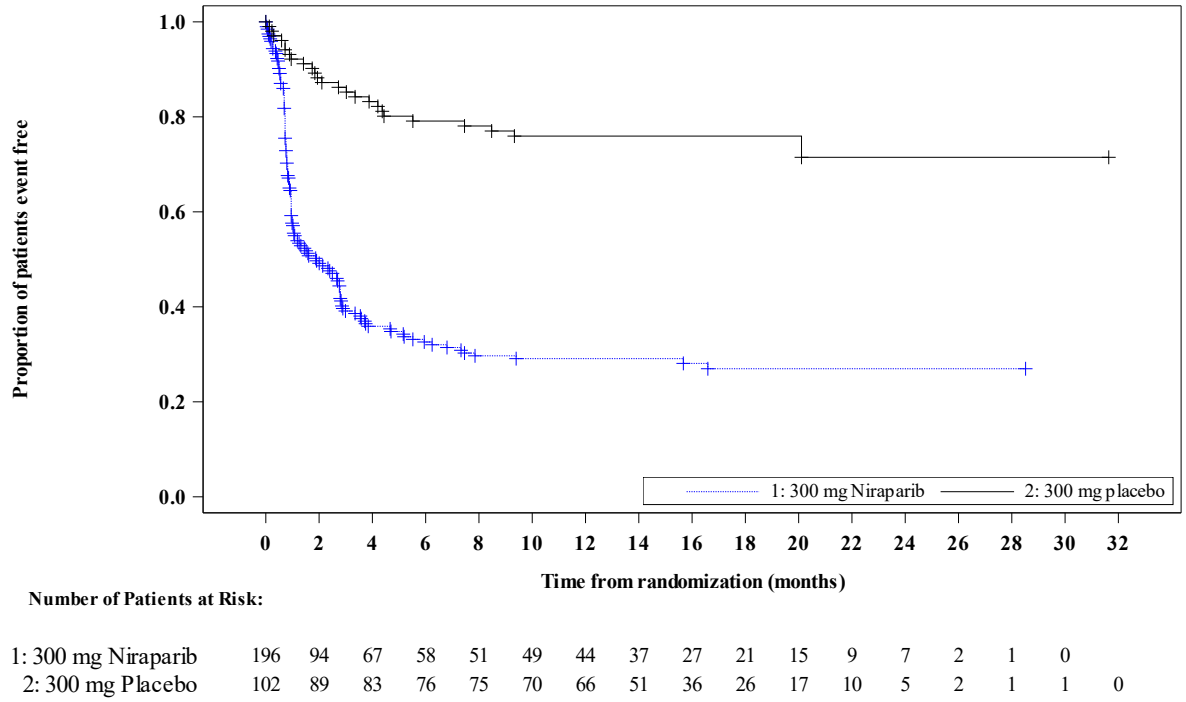


Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate UEs CTCAE-Grad 3 und 4“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

Tabelle 4-166: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, die mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % in einem der Behandlungsarme auftreten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	**Niraparib**	**Placebo**	**HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
	n (%)	**n (%)**				
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 171**	**N = 77**				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	160 (93,6)	57 (74,0)	**2,4 [1,8; 3,4] < 0,0001**	**5,1 [2,3; 11,3] 0,0001**	**1,3 [1,1; 1,5] 0,0009**	**19,5 [9,1; 30,0] 0,0003**
Übelkeit	128 (74,9)	28 (36,4)	**3,3 [2,2; 5,1] < 0,0001**	**5,2 [2,9; 9,3] < 0,0001**	**2,1 [1,5; 2,8] < 0,0001**	**38,5 [25,9; 51,0] < 0,0001**
Erbrechen	70 (40,9)	13 (16,9)	**2,8 [1,5; 5,1] 0,0005**	**3,4 [1,7; 6,7] 0,0003**	**2,4 [1,4; 4,1] 0,0010**	**24,1 [12,9; 35,2] < 0,0001**
Verstopfung	68 (39,8)	13 (16,9)	**2,7 [1,5; 4,9] 0,0009**	**3,3 [1,7; 6,4] 0,0006**	**2,4 [1,4; 4,0] 0,0015**	**22,9 [11,8; 34,0] 0,0001**
Diarrhöe	40 (23,4)	18 (23,4)	0,9 [0,5; 1,6] 0,7270	1,0 [0,5; 1,9] 0,9979	1,0 [0,6; 1,6] 0,9979	0,0 [-11,4; 11,4] 0,9979
Abdominelle Schmerzen	37 (21,6)	17 (22,1)	0,9 [0,5; 1,7] 0,8342	1,0 [0,5; 1,9] 0,9380	1,0 [0,6; 1,6] 0,9379	-0,4 [-11,6; 10,7] 0,9382
Dyspepsie	24 (14,0)	9 (11,7)	1,2 [0,6; 2,6] 0,6247	1,2 [0,5; 2,8] 0,6151	1,2 [0,6; 2,5] 0,6171	2,3 [-6,5; 11,2] 0,6039
Schmerzen im Oberbauch	19 (11,1)	7 (9,1)	1,3 [0,5; 3,1] 0,5535	1,3 [0,5; 3,1] 0,6314	1,2 [0,5; 2,8] 0,6330	2,0 [-5,9; 10,0] 0,6190

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Trockener Mund	19 (11,1)	3 (3,9)	2,8 [0,8; 9,4] 0,0880	3,1 [0,9; 10,8] 0,0772	2,9 [0,9; 9,4] 0,0837	**7,2 [0,8; 13,6] 0,0270**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	133 (77,8)	12 (15,6)	**8,1 [4,5; 14,7] < 0,0001**	**19,0 [9,3; 38,7] < 0,0001**	**5,0 [2,9; 8,4] < 0,0001**	**62,2 [52,0; 72,4] < 0,0001**
Anämie	91 (53,2)	5 (6,5)	**10,3 [4,2; 25,3] < 0,0001**	**16,4 [6,3; 42,6] < 0,0001**	**8,2 [3,5; 19,4] < 0,0001**	**46,7 [37,4; 56,0] < 0,0001**
Thrombozytopenie	90 (52,6)	2 (2,6)	**27,9 [6,9; 113,5] < 0,0001**	**41,7 [9,9; 175,2] < 0,0001**	**8,2 [3,5; 19,4] < 0,0001**	**50,0 [41,7; 58,3] < 0,0001**
Neutropenie	30 (17,5)	3 (3,9)	**5,0 [1,5; 16,5] 0,0033**	**5,2 [1,6; 17,8] 0,0077**	**4,5 [1,4; 14,3] 0,0107**	**13,6 [6,5; 20,8] 0,0002**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	126 (73,7)	37 (48,1)	**1,9 [1,3; 2,8] 0,0005**	**3,0 [1,7; 5,3] 0,0001**	**1,5 [1,2; 2,0] 0,0008**	**25,6 [12,7; 38,6] 0,0001**
Fatigue	86 (50,3)	22 (28,6)	**2,0 [1,3; 3,2] 0,0030**	**2,5 [1,4; 4,5] 0,0017**	**1,8 [1,2; 2,6] 0,0038**	**21,7 [9,2; 34,3] 0,0007**
Asthenie	28 (16,4)	5 (6,5)	2,5 [1,0; 6,5] 0,0532	**2,8 [1,0; 7,6] 0,0407**	**2,5 [1,0; 6,3] 0,0470**	**9,9 [2,1; 17,7] 0,0132**
Erkrankungen des Nervensystems	104 (60,8)	22 (28,6)	**2,7 [1,7; 4,3] < 0,0001**	**3,9 [2,2; 6,9] < 0,0001**	**2,1 [1,5; 3,1] 0,0001**	**32,2 [19,8; 44,7] < 0,0001**
Kopfschmerzen	55 (32,2)	7 (9,1)	**4,1 [1,8; 9,0] 0,0002**	**4,7 [2,0; 11,0] 0,0003**	**3,5 [1,7; 7,4] 0,0008**	**23,1 [13,6; 32,6] < 0,0001**

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Schwindel	31 (18,1)	6 (7,8)	2,4 [1,0; 5,7] 0,0502	**2,6 [1,0; 6,6] 0,0401**	**2,3 [1,0; 5,3] 0,0466**	**10,3 [2,0; 18,7] 0,0149**
Dysgeusie	19 (11,1)	2 (2,6)	**5,0 [1,2; 21,4] 0,0173**	**4,7 [1,1; 20,7] 0.0412**	**4,3 [1,0; 17,9] 0,0467**	**8,5 [2,6; 14,4] 0,0047**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	82 (48,0)	33 (42,9)	1,1 [0,7; 1,6] 0,8270	1,2 [0,7; 2,1] 0,4568	1,1 [0,8; 1,5] 0,4652	5,1 [-8,3; 18,4] 0,4544
Nasopharyngitis	23 (13,5)	7 (9,1)	1,5 [0,7; 3,6] 0,3168	1,6 [0,6; 3,8] 0,3330	1,5 [0,7; 3,3] 0,3385	4,4 [-3,8; 12,6] 0,2979
Harnwegsinfektion	19 (11,1)	6 (7,8)	1,4 [0,5; 3,5] 0,4906	1,5 [0,6; 3,9] 0,4242	1,4 [0,6; 3,4] 0,4281	3,3 [-4,3; 10,9] 0,3932
Untersuchungen	82 (48,0)	17 (22,1)	**2,6 [1,5; 4,3] 0,0003**	**3,3 [1,8; 6,0] 0,0002**	**2,2 [1,4; 3,4] 0,0007**	**25,9 [14,0; 37,8] < 0,0001**
Thrombozytenzahl erniedrigt	40 (23,4)	1 (1,3)	**19,1 [2,6; 139,4] < 0,0001**	**23,2 [3,1; 172,2] 0,0021**	**18,0 [2,5; 128,6] 0,0039**	**22,1 [15,3; 28,9] < 0,0001**
Neutrophilenzahl erniedrigt	23 (13,5)	4 (5,2)	2,6 [0,9; 7,6] 0,0651	2,8 [0,9; 8,5] 0,0628	2,6 [0,9; 7,2] 0,0695	**8,3 [1,1; 15,4] 0,0231**
Zahl an weißen Blutkörperchen erniedrigt	19 (11,1)	5 (6,6)	1,6 [0,6; 4,4] 0,3349	1,8 [0,6; 5,0] 0,2607	1,7 [0,7; 4,4] 0,2666	4,6 [-2,6; 11,9] 0,2116

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	78 (45,6)	33 (42,9)	1,0 [0,6; 1,5] 0,8691	1,1 [0,7; 1,9] 0,6863	1,1 [0,8; 1,4] 0,6891	2,8 [-10,6; 16,1] 0,6854
Arthralgie	25 (14,6)	9 (11,7)	1,2 [0,5; 2,5] 0,6994	1,3 [0,6; 2,9] 0,5354	1,3 [0,6; 2,6] 0,5383	2,9 [-6,0; 11,8] 0,5194
Rückenschmerzen	25 (14,6)	7 (9,1)	1,5 [0,7; 3,6] 0,3151	1,7 [0,7; 4,2] 0,2337	1,6 [0,7; 3,6] 0,2407	5,5 [-2,8; 13,9] 0,1929
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	78 (45,6)	19 (24,7)	**2,1 [1,3; 3,4] 0,0038**	2,6 [1,4; 4,7] 0,0021	**1,8 [1,2; 2,8] 0,0044**	**20,9 [8,8; 33,1] 0,0008**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	72 (42,1)	12 (15,6)	**3,1 [1,7; 5,7] 0,0002**	**3,9 [2,0; 7,8] 0,0001**	**2,7 [1,6; 4,7] 0,0004**	**26,5 [15,5; 37,5] < 0,0001**
Dyspnoe	33 (19,3)	5 (6,5)	**3,1 [1,2; 8,0] 0,0138**	**3,4 [1,3; 9,2] 0,0137**	**3,0 [1,2; 7,3] 0,0179**	**12,8 [4,7; 20,9] 0,0019**
Husten	27 (15,8)	1 (1,3)	**12,7 [1,7; 94,1] 0,0013**	**14,3 [1,9; 106,9] 0,0098**	**12,2 [1,7; 87,9] 0,0133**	**14,5 [8,5; 20,5] < 0,0001**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	69 (40,4)	22 (28,6)	1,6 [1,0; 2,6] 0,0655	1,7 [0,9; 3,0] 0,0764	1,4 [0,9; 2,1] 0,0887	11,8 [-0,7, 24,3] 0,0644
Verminderter Appetit	38 (22,2)	10 (13,0)	1,9 [1,0; 3,9] 0,0652	1,9 [0,9; 4,1] 0,0923	1,7 [0,9; 3,3] 0,1013	9,2 [-0,5; 19,0] 0,0636
Hypomagnesiämie	15 (8,8)	10 (13,0)	0,6 [0,3; 1,4] 0,2660	0,6 [0,3; 1,5] 0,3105	0,7 [0,3; 1,4] 0,3075	-4,2 [-12,8; 4,4] 0,3380

NOVA	**Niraparib**	**Placebo**	**HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
	n (%)	**n (%)**				
Psychiatrische Erkrankungen	58 (33,9)	12 (15,6)	2,3 [1,2; 4,2] 0,0092	**2,8 [1,4; 5,6] 0,0038**	**2,2 [1,2; 3,8] 0,0065**	**18,3 [7,6; 29,1] 0,0008**
Schlaflosigkeit	37 (21,6)	4 (5,2)	**4,2 [1,5; 11,9] 0,0029**	**5,0 [1,7; 14,7] 0,0031**	**4,2 [1,5; 11,3] 0,0050**	**16,4 [8,5; 24,4] < 0,0001**
Gefäßerkrankungen	53 (31,0)	11 (14,3)	**2,6 [1,3; 4,9] 0,0034**	**2,7 [1,3; 5,5] 0,0066**	**2,2 [1,2; 3,9] 0,0102**	**16,7 [6,3; 27,2] 0,0017**
Hypertonie	36 (21,1)	5 (6,5)	**3,7 [1,5; 9,5] 0,0033**	**3,8 [1,4; 10,2] 0,0070**	**3,2 [1,3; 7,9] 0,0101**	**14,6 [6,3; 22,8] 0,0005**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	32 (18,7)	3 (3,9)	**4,5 [1,4; 14,9] 0,0061**	**5,7 [1,7; 19,2] 0,0051**	**4,8 [1,5; 15,2] 0,0076**	**14,8 [7,5; 22,1] 0,0001**
Herzerkrankungen	32 (18,7)	2 (2,6)	**7,6 [1,8; 31,7] 0,0011**	**8,6 [2,0; 37,0] 0,0037**	**7,2 [1,8; 29,3] 0,0058**	16,1 [9,3; 23,0] < 0,0001
BRCAwt	**N = 196**	**N = 102**				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	176 (89,8)	72 (70,6)	**2,4 [1,8; 3,2] < 0,0001**	**3,7 [2,0; 6,9] 0,0001**	**1,3 [1,1; 1,5] 0,0004**	**19,2 [9,4; 29,0] 0,0001**
Übelkeit	142 (72,4)	35 (34,3)	**3,5 [2,4; 5,1] < 0,0001**	**5,0 [3,0; 8,4] < 0,0001**	**2,1 [1,6; 2,8] < 0,0001**	**38,1 [27,0; 49,3] < 0,0001**
Verstopfung	78 (39,8)	23 (22,5)	**2,0 [1,3; 3,2] 0,0026**	**2,3 [1,3; 3,9] 0,0032**	**1,8 [1,2; 2,6] 0,0052**	**17,2 [6,6; 27,9] 0,0015**

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Erbrechen	56 (28,6)	16 (15,7)	**2,0 [1,1; 3,5] 0,0134**	**2,2 [1,2; 4,0] 0,0150**	**1,8 [1,1; 3,0] 0,0191**	**12,9 [3,4; 22,4] 0,0077**
Abdominelle Schmerzen	46 (23,5)	36 (35,3)	**0,6 [0,4; 1,0] 0,0385**	**0,6 [0,3; 0,9] 0,0311**	**0,7 [0,5; 1,0] 0,0283**	**-11,8 [-22,8; -0,8] 0,0353**
Diarrhöe	30 (15,3)	19 (18,6)	0,8 [0,5; 1,5] 0,4894	0,8 [0,4; 1,5] 0,4636	0,8 [0,5; 1,4] 0,4613	-3,3 [-12,4; 5,8] 0,4735
Abdominale Distension	22 (11,2)	16 (15,7)	0,7 [0,4; 1,4] 0,2902	0,7 [0,3; 1,4] 0,2752	0,7 [0,4; 1,3] 0,2726	-4,5 [-12,8; 3,9] 0,2936
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	130 (66,3)	59 (57,8)	**1,4 [1,0; 1,9] 0,0463**	1,4 [0,9; 2,3] 0,1499	1,1 [0,9; 1,4] 0,1654	8,5 [-3,2; 20,1] 0,1533
Fatigue	82 (41,8)	36 (35,3)	1,2 [0,8; 1,8] 0,2852	1,3 [0,8; 2,2] 0,2737	1,2 [0,9; 1,6] 0,2828	6,5 [-5,0; 18,1] 0,2674
Asthenie	30 (15,3)	11 (10,8)	1,6 [0,8; 3,1] 0,2025	1,5 [0,7; 3,1] 0,2846	1,4 [0,7; 2,7] 0,2896	4,5 [-3,3; 12,4] 0,2590
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	129 (65,8)	13 (12,7)	**8,0 [4,5; 14,1] < 0,0001**	**13,2 [6,9; 25,3] < 0,0001**	**5,2 [3,1; 8,7] < 0,0001**	**53,1 [43,8; 62,3] < 0,0001**
Anämie	87 (44,4)	7 (6,9)	**8,4 [3,9; 18,1] < 0,0001**	**10,8 [4,8; 24,5] < 0,0001**	**6,5 [3,1; 13,4] < 0,0001**	**37,5 [29,0; 46,0] < 0,0001**
Thrombozytopenie	79 (40,3)	4 (3,9)	**13,4 [4,9; 36,7] < 0,0001**	**16,5 [5,8; 46,8] < 0,0001**	**10,3 [3,9; 27,3] < 0,0001**	**36,4 [28,6; 44,2] < 0,0001**

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Neutropenie	36 (18,4)	3 (2,9)	**6,8 [2,1; 22,2] 0,0002**	**7,4 [2,2; 24,8] 0,0011**	**6,2 [2,0; 19,8] 0,0019**	**15,4 [9,1; 21,8] < 0,0001**
Erkrankungen des Nervensystems	94 (48,0)	32 (31,4)	**1,7 [1,1; 2,6] 0,0085**	**2,0 [1,2; 3,3] 0,0063**	**1,5 [1,1; 2,1] 0,0098**	**16,6 [5,2; 28,0] 0,0044**
Kopfschmerzen	40 (20,4)	10 (9,8)	**2,2 [1,1; 4,5] 0,0197**	**2,4 [1,1; 4,9] 0,0229**	**2,1 [1,1; 4,0] 0,0271**	**10,6 [2,5; 18,7] 0,0100**
Schwindel	30 (15,3)	7 (6,9)	2,2 [1,0; 5,0] 0,0533	**2,5 [1,0; 5,8] 0,0410**	**2,2 [1,0; 4,9] 0,0458**	**8,4 [1,4; 15,5] 0,0186**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	89 (45,4)	33 (32,4)	**1,5 [1,0; 2,3] 0,0451**	**1,7 [1,1; 2,9] 0,0304**	**1,4 [1,0; 1,9] 0,0378**	**13,1 [1,6; 24,5] 0,0254**
Untersuchungen	87 (44,4)	21 (20,6)	**2,7 [1,7; 4,4] < 0,0001**	**3,1 [1,8; 5,4] 0,0001**	**2,2 [1,4; 3,3] 0,0003**	**23,8 [13,3; 34,3] < 0,0001**
Thrombozytenzahl erniedrigt	34 (17,3)	3 (2,9)	**6,8 [2,1; 22,1] 0,0003**	**6,9 [2,1; 23,1] 0,0017**	**5,9 [1,9; 18,7] 0,0026**	**14,4 [8,2; 20,6] < 0,0001**
Neutrophilenzahl erniedrigt	26 (13,3)	1 (1,0)	**14,4 [1,9; 106,0] 0,0006**	**15,4 [2,1; 115,6] 0,0077**	**13,5 [1,9; 98,3] 0,0100**	**12,3 [7,2; 17,4] < 0,0001**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	82 (41,8)	26 (25,5)	**1,8 [1,2; 2,8] 0,0085**	**2,1 [1,2; 3,6] 0,0058**	**1,6 [1,1; 2,4] 0,0088**	**16,3 [5,4; 27,3] 0,0033**

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	81 (41,3)	47 (46,1)	1,0 [0,6; 1,5] 0,8691	0,8 [0,5; 1,3] 0,4319	0,9 [0,7; 1,2] 0,4263	-4,8 [-16,6; 7,1] 0,4330
Rückenschmerzen	24 (12,2)	14 (13,7)	0,9 [0,4; 1,7] 0,6673	0,9 [0,4; 1,8] 0,7163	0,9 [0,5; 1,6] 0,7157	-1,5 [-9,6; 6,6] 0,7202
Arthralgie	18 (9,2)	13 (12,7)	0,7 [0,3; 1,4] 0,2542	0,7 [0,3; 1,5] 0,3413	0,7 [0,4; 1,4] 0,3392	-3,6 [-11,2; 4,1] 0,3603
Myalgie	14 (7,1)	11 (10,8)	0,6 [0,3; 1,3] 0,2133	0,6 [0,3; 1,5] 0,2851	0,7 [0,3; 1,4] 0,2833	-3,6 [-10,7; 3,4] 0,3091
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	80 (40,8)	28 (27,5)	**1,7 [1,1; 2,6] 0,0199**	**1,8 [1,1; 3,1] 0,0236**	**1,5 [1,0; 2,1] 0,0297**	**13,4 [2,3; 24,4] 0,0179**
Verminderter Appetit	55 (28,1)	16 (15,7)	**1,9 [1,1; 3,4] 0,0174**	**2,1 [1,1; 3,9] 0,0189**	**1,8 [1,1; 3,0] 0,0233**	**12,4 [2,9; 21,8] 0,0103**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	80 (40,8)	24 (23,5)	**1,9 [1,2; 3,0] 0,0048**	**2,2 [1,3; 3,8] 0,0033**	**1,7 [1,2; 2,6] 0,0054**	**17,3 [6,6; 28,0] 0,0016**
Dyspnoe	38 (19,4)	10 (9,8)	**2,1 [1,0; 4,2] 0,0344**	**2,2 [1,1; 4,6] 0,0360**	**2,0 [1,0; 3,8] 0,0411**	**9,6 [1,6; 17,6] 0,0188**
Husten	28 (14,3)	7 (6,9)	**2,2 [0,9; 5,0] 0,0615**	2,3 [1,0; 5,4] 0,0646	2,1 [0,9; 4,6] 0,0699	**7,4 [0,5; 14,4] 0,0359**

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Psychiatrische Erkrankungen	73 (37,2)	18 (17,6)	**2,5 [1,5; 4,1] 0,0004**	**2,8 [1,5; 5,0] 0,0007**	**2,1 [1,3; 3,3] 0,0014**	**19,6 [9,6; 29,6] 0,0001**
Schlaflosigkeit	52 (26,5)	9 (8,8)	**3,3 [1,6; 6,8] 0,0004**	**3,7 [1,8; 7,9] 0,0006**	**3,0 [1,5; 5,9] 0,0012**	**17,7 [9,4; 26,0] < 0,0001**
Gefäßerkrankungen	63 (32,1)	12 (11,8)	**3,0 [1,6; 5,5] 0,0003**	**3,6 [1,8; 7,0] 0,0002**	**2,7 [1,5; 4,8] 0,0005**	**20,4 [11,3; 29,4] < 0,0001**
Hypertonie	35 (17,9)	3 (2,9)	**6,4 [2,0; 20,8] 0,0004**	**7,2 [2,1; 23,9] 0,0014**	**6,1 [1,9; 19,3] 0,0022**	**14,9 [8,6; 21,2] < 0,0001**
Flush	21 (10,7)	6 (5,9)	1,8 [0,7; 4,5] 0,2023	1,9 [0,7; 4,9] 0,1742	1,8 [0,8; 4,4] 0,1793	4,8 [-1,5; 11,1] 0,1323
Herzerkrankungen	41 (20,9)	5 (4,9)	**4,6 [1,8; 11,7] 0,0004**	**5,1 [2,0; 13,4] 0,0009**	**4,3 [1,7; 10,5] 0,0015**	**16,0 [8,9; 23,1] < 0,0001**
Palpitationen	23 (11,7)	2 (2,0)	**6,2 [1,5; 26,2] 0,0049**	**6,6 [1,5; 28,8] 0,0113**	**6,0 [1,4; 24,9] 0,0139**	**9,8 [4,5; 15,0] 0,0003**

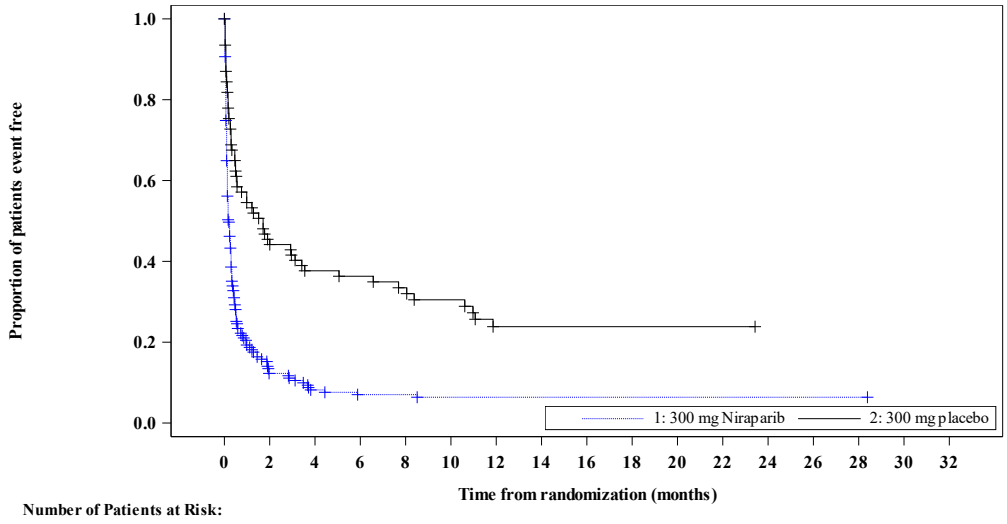
[1] Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[2] Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

ARR = Absolute Risk Reduction (absolute Risikoreduktion); BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; gBRCA = germline Breast Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patientinnen im Safety-Analysis-Set; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR = Odds Ratio; RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RR = Relative Risk (relatives Risiko); sBRCA = somatic Breast Cancer; UE = unerwünschtes Ereignis

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

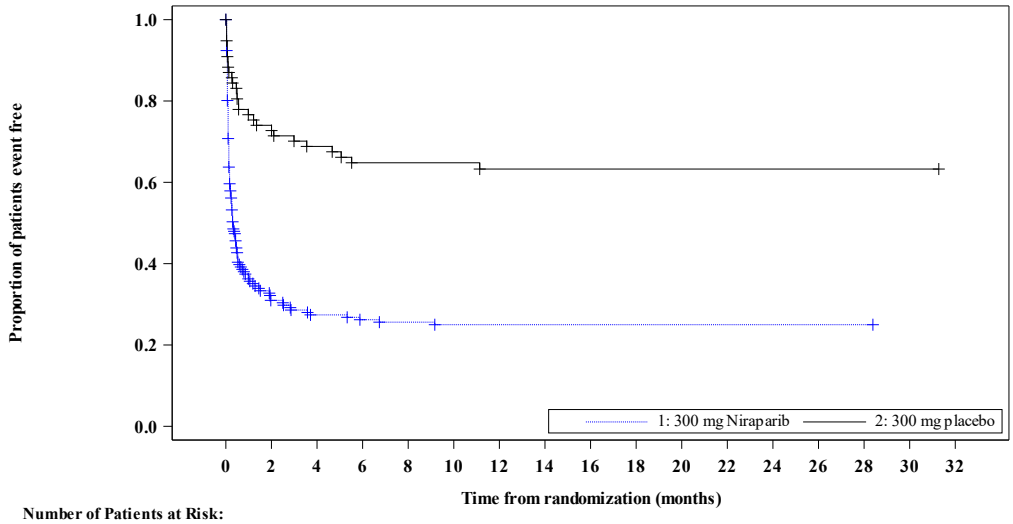
BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	21	14	12	11	10	10	8	3	2	2	1	1	1	1	0
2: 300 mg Placebo	77	35	28	27	23	19	13	9	6	6	4	1	0			

Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	52	46	44	41	40	38	33	24	16	12	8	3	1	1	0
2: 300 mg Placebo	77	57	52	48	45	42	39	29	21	15	10	4	2	2	1	1	0

Abbildung 4-289: Kaplan-Meier-Kurve „Übelkeit (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

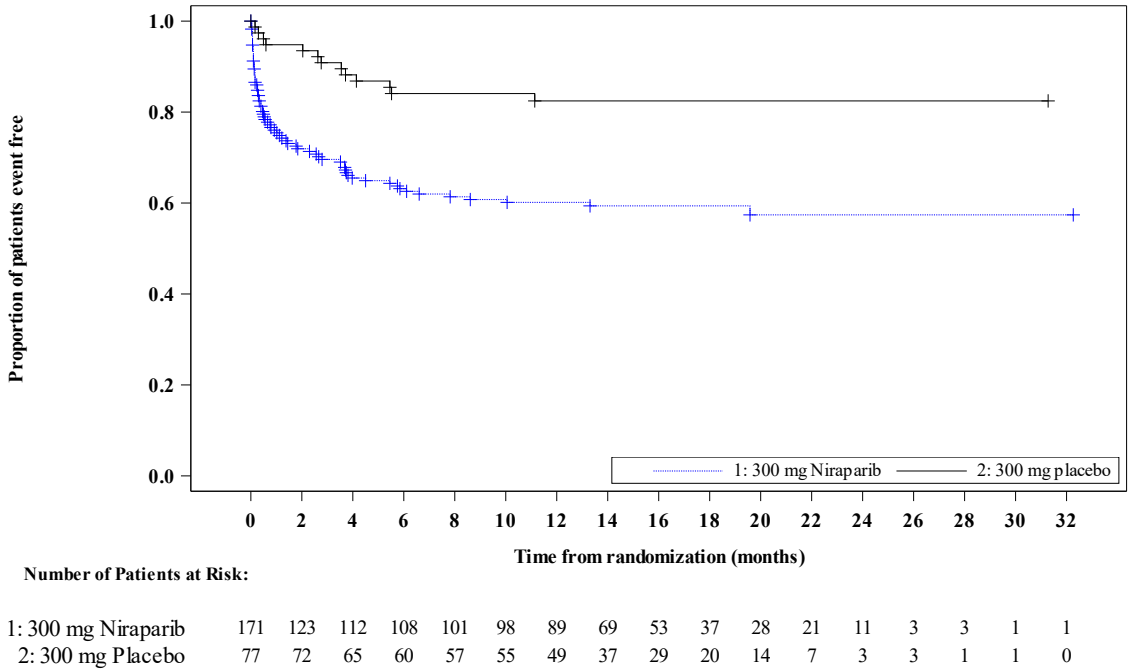


Abbildung 4-290: Kaplan-Meier-Kurve „Erbrechen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

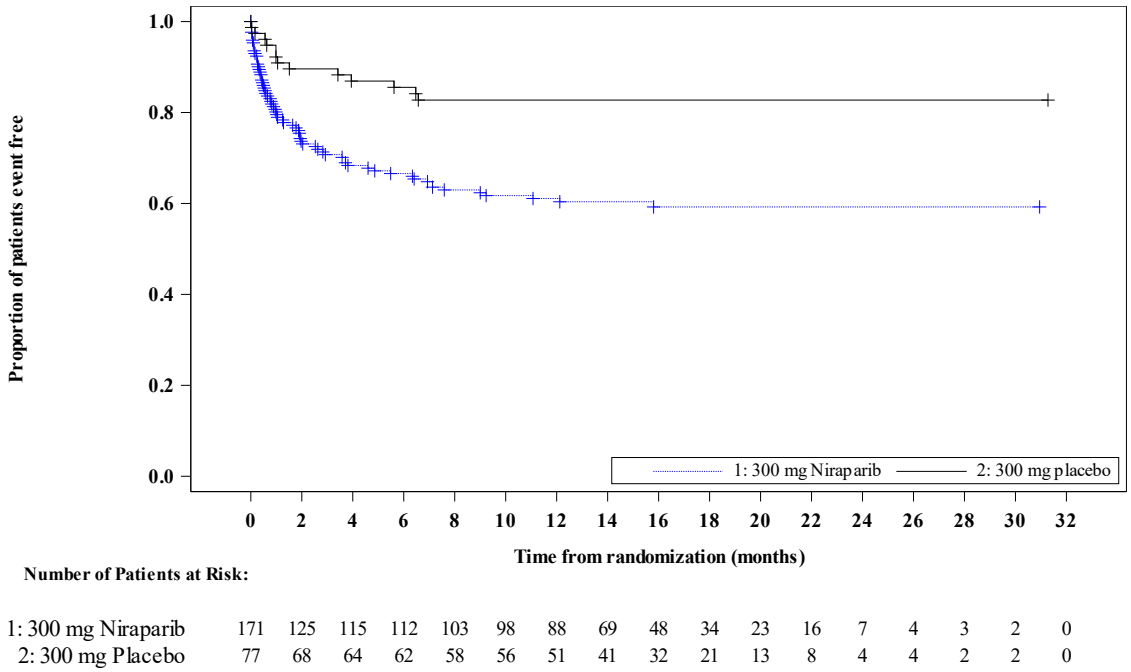


Abbildung 4-291: Kaplan-Meier-Kurve „Verstopfung (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

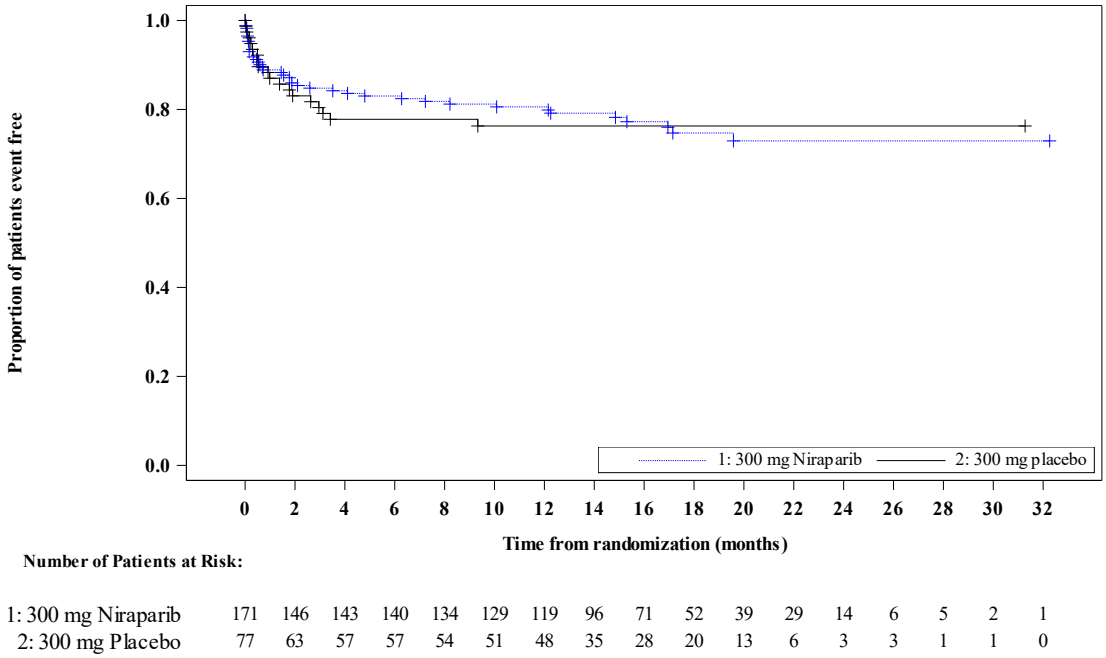


Abbildung 4-292: Kaplan-Meier-Kurve „Diarrhöe (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

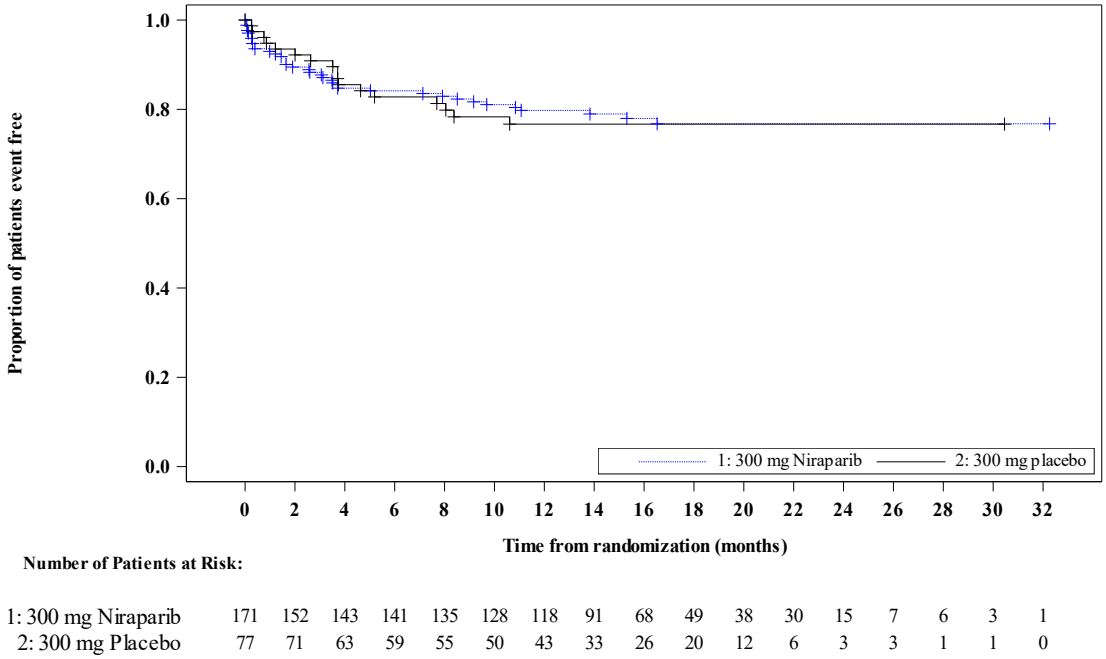
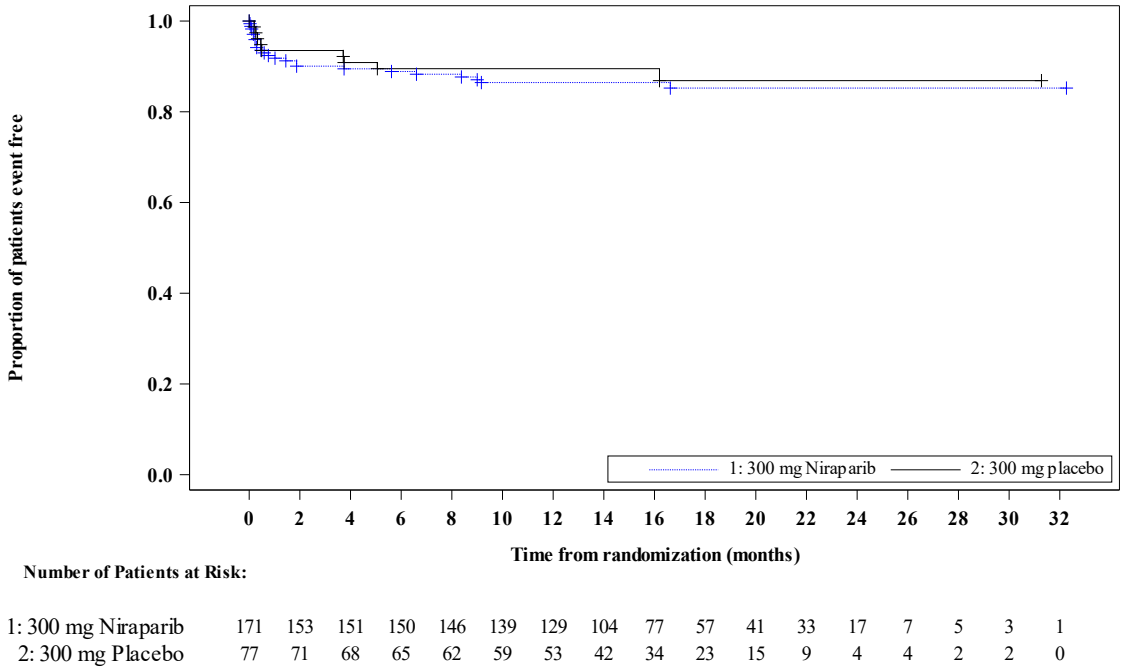


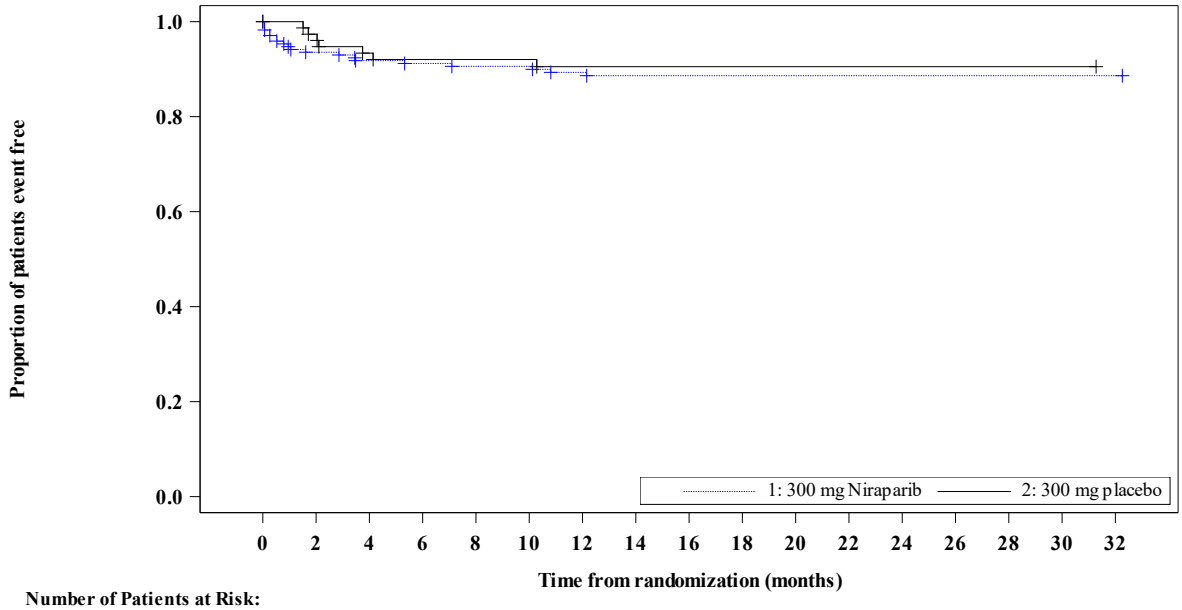
Abbildung 4-293: Kaplan-Meier-Kurve „Abdominelle Schmerzen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	153	151	150	146	139	129	104	77	57	41	33	17	7	5	3	1
2: 300 mg Placebo	77	71	68	65	62	59	53	42	34	23	15	9	4	4	2	2	0

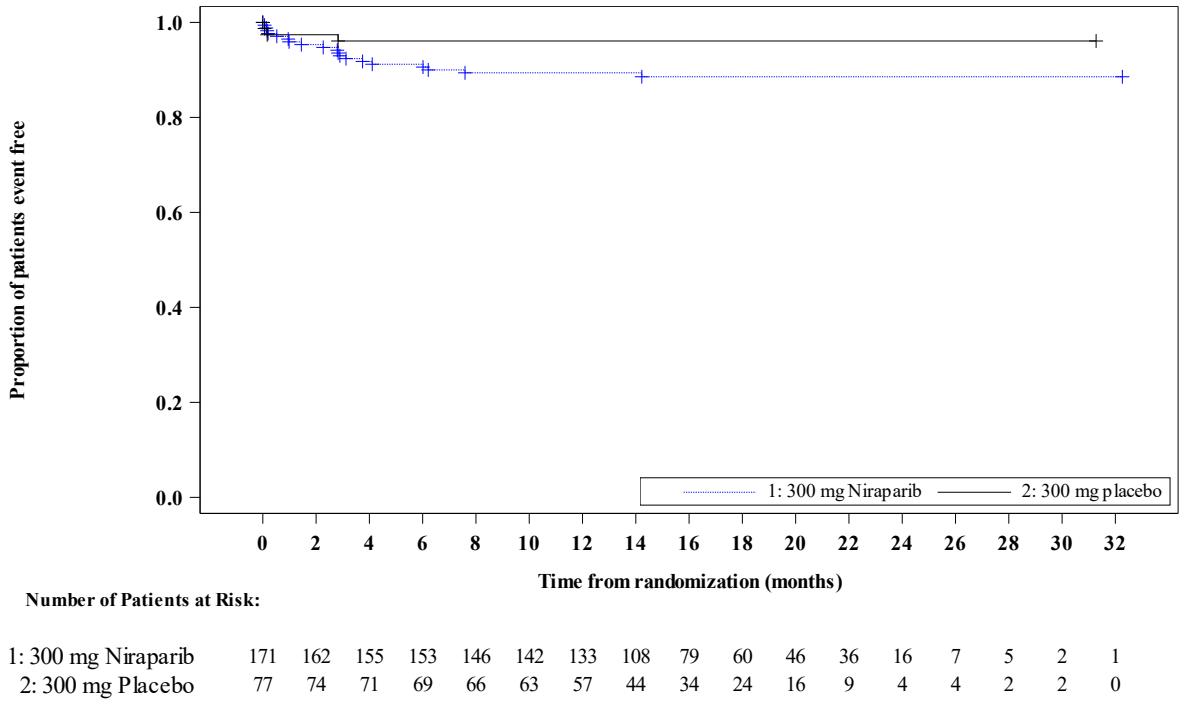
Abbildung 4-294: Kaplan-Meier-Kurve „Dyspepsie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	159	155	153	148	143	132	105	77	57	42	33	16	8	6	3	1
2: 300 mg Placebo	77	74	69	66	64	62	55	43	34	25	16	9	4	4	2	2	0

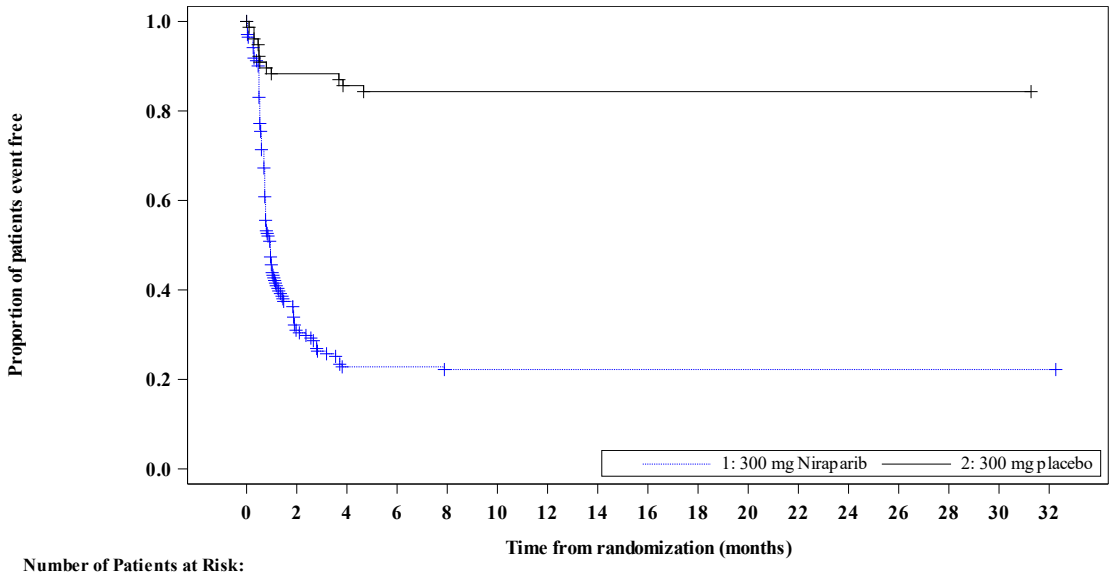
Abbildung 4-295: Kaplan-Meier-Kurve „Schmerzen im Oberbauch (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	162	155	153	146	142	133	108	79	60	46	36	16	7	5	2	1
2: 300 mg Placebo	77	74	71	69	66	63	57	44	34	24	16	9	4	4	2	2	0

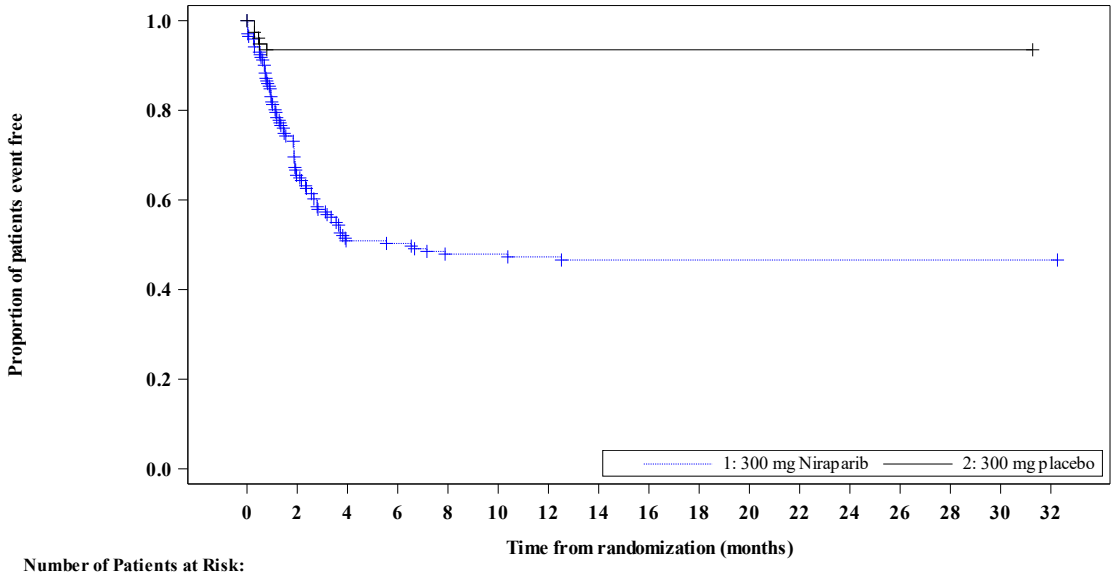
Abbildung 4-296: Kaplan-Meier-Kurve „Trockener Mund (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	53	39	39	37	35	33	26	20	15	12	10	5	2	2	2	1
2: 300 mg Placebo	77	67	64	61	58	55	50	38	31	23	14	9	4	4	2	2	0

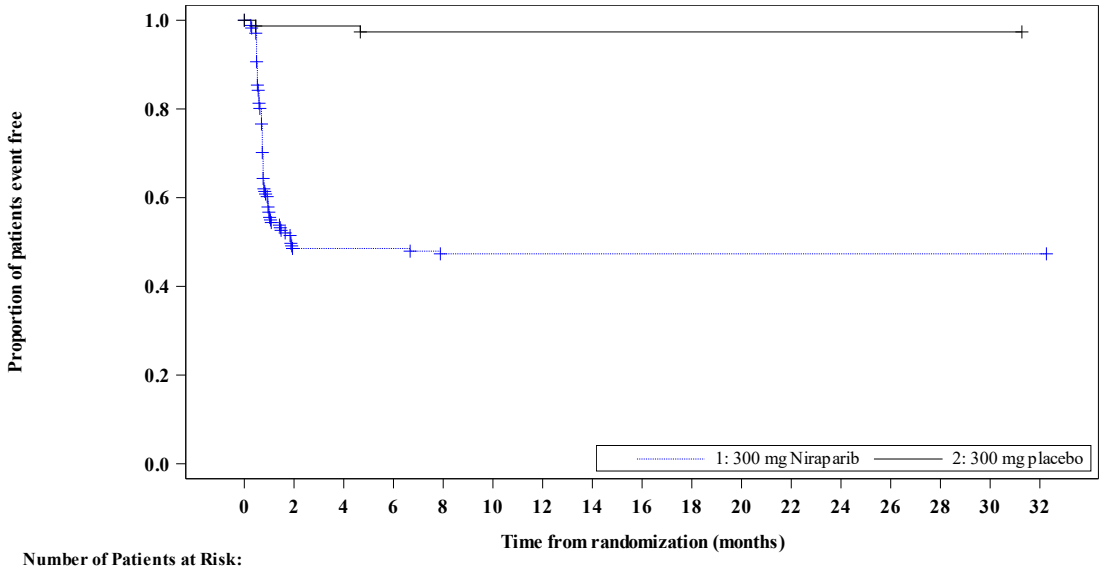
Abbildung 4-297: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	112	87	86	80	76	70	54	40	27	20	16	6	2	2	2	1
2: 300 mg Placebo	77	71	70	68	65	62	56	42	34	23	14	9	4	4	2	2	0

Abbildung 4-298: Kaplan-Meier-Kurve „Anämie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	82	82	82	78	74	70	59	48	35	29	26	13	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	77	75	74	71	68	65	60	46	36	25	16	9	4	4	2	2	0

Abbildung 4-299: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytopenie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

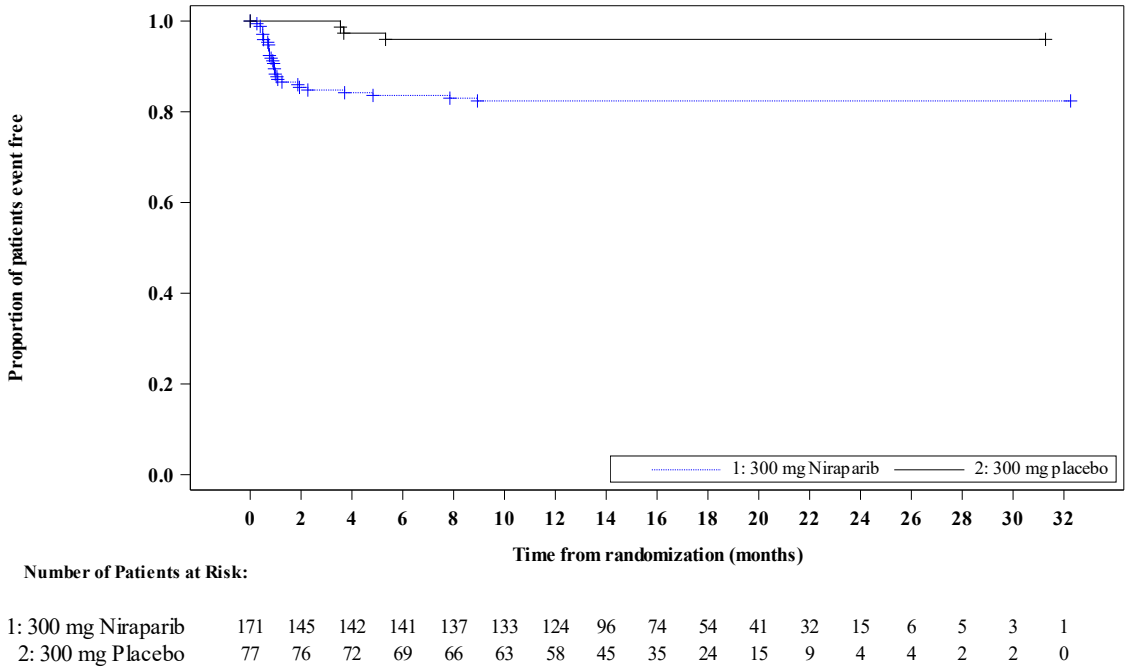


Abbildung 4-300: Kaplan-Meier-Kurve „Neutropenie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

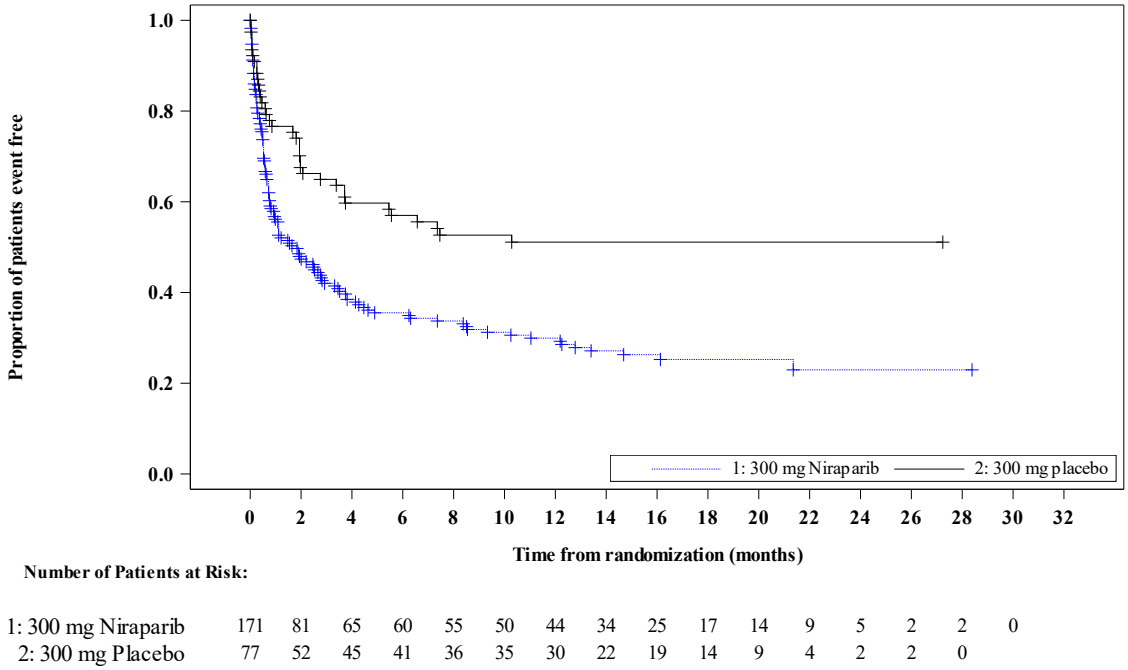
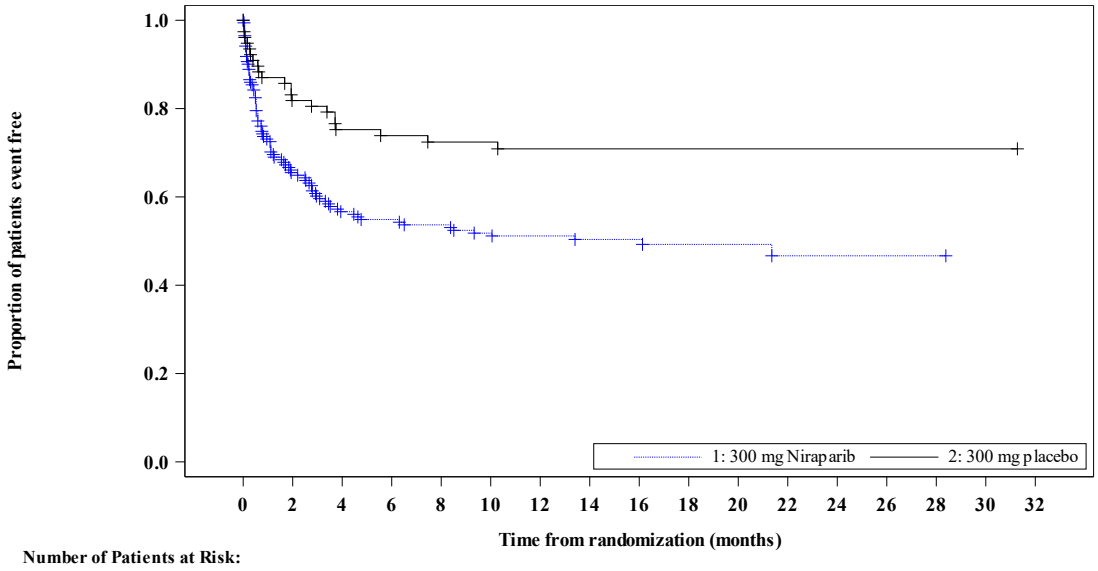


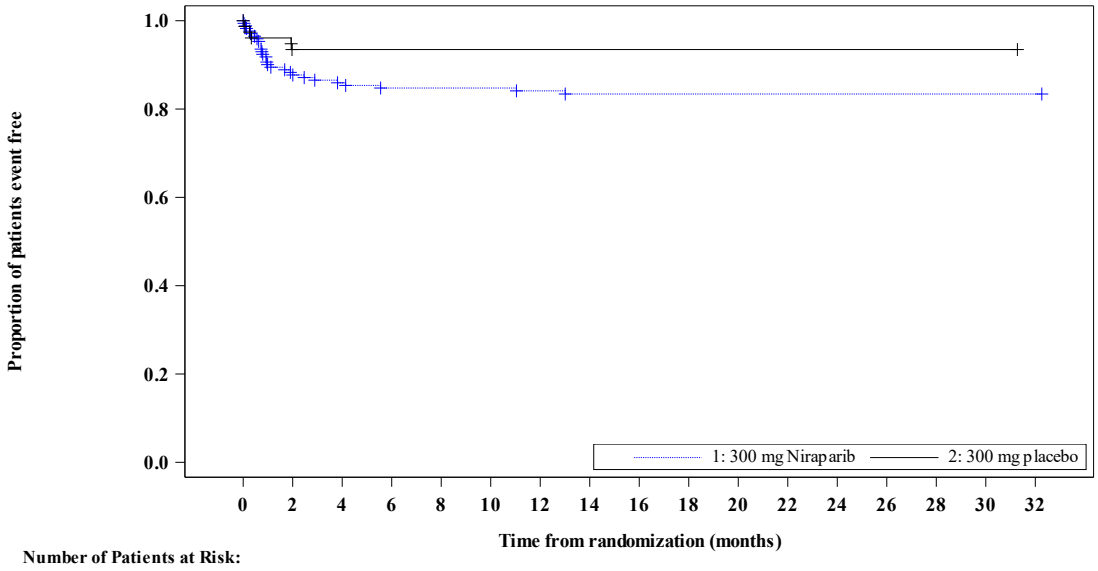
Abbildung 4-301: Kaplan-Meier-Kurve „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	111	96	92	87	82	73	57	45	30	23	15	6	2	2	0
2: 300 mg Placebo	77	63	56	53	50	48	42	32	26	18	11	5	3	3	1	1	0

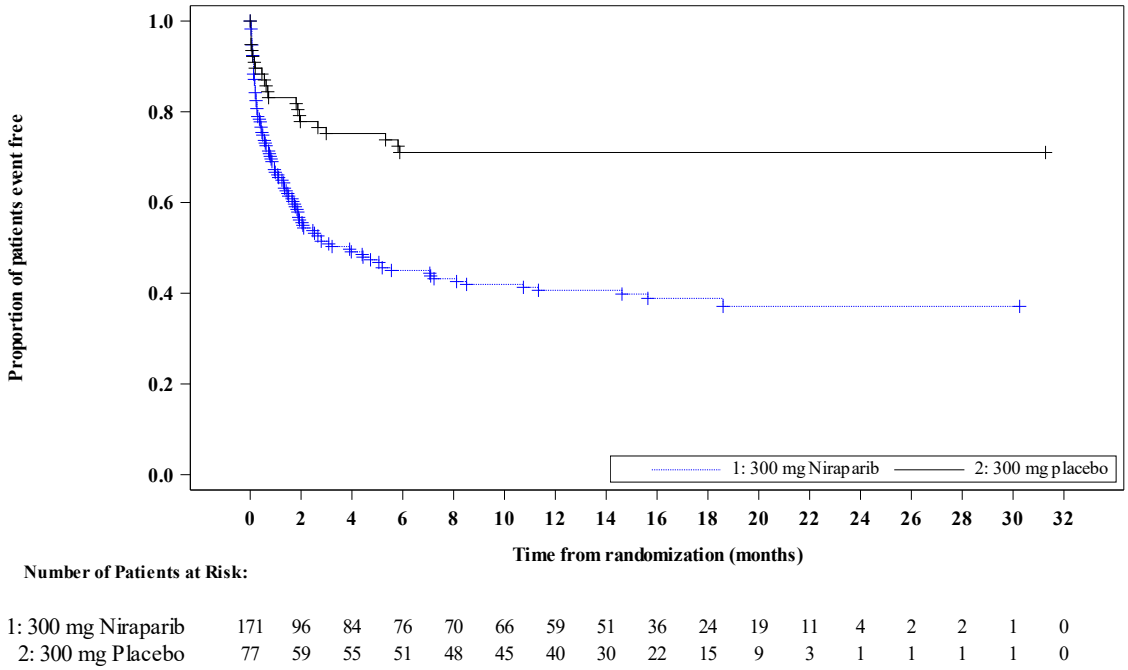
Abbildung 4-302: Kaplan-Meier-Kurve „Fatigue (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	150	145	143	139	134	126	105	77	59	45	35	18	8	6	3	1
2: 300 mg Placebo	77	71	69	67	64	61	55	42	34	23	15	9	4	4	2	2	0

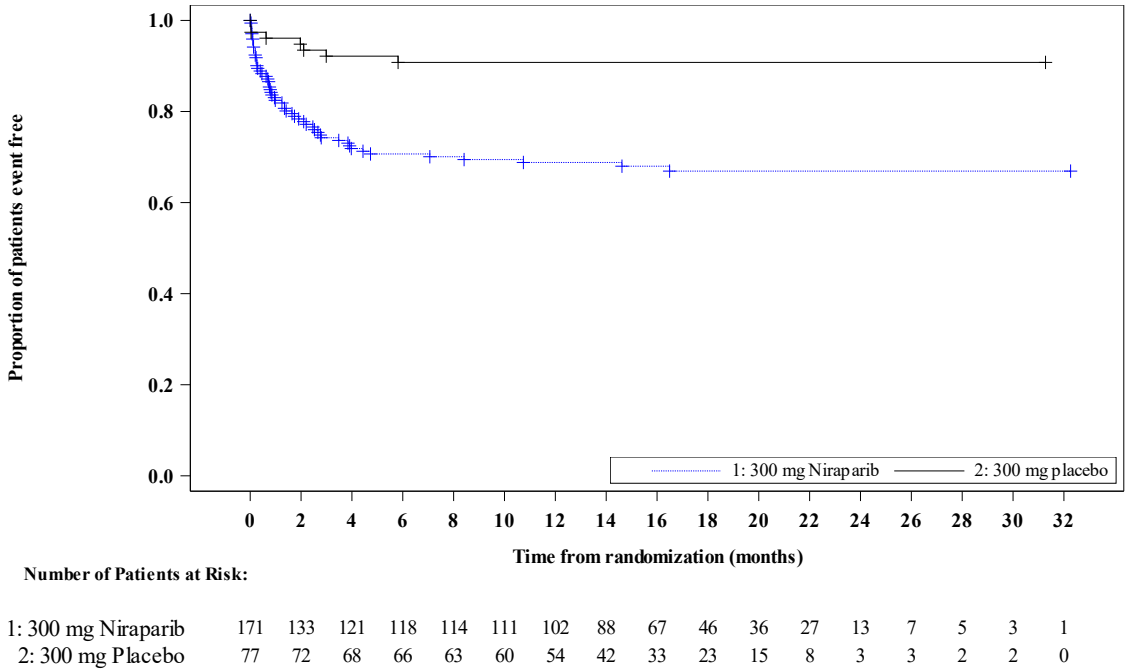
Abbildung 4-303: Kaplan-Meier-Kurve „Asthenie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	96	84	76	70	66	59	51	36	24	19	11	4	2	2	1	0
2: 300 mg Placebo	77	59	55	51	48	45	40	30	22	15	9	3	1	1	1	1	0

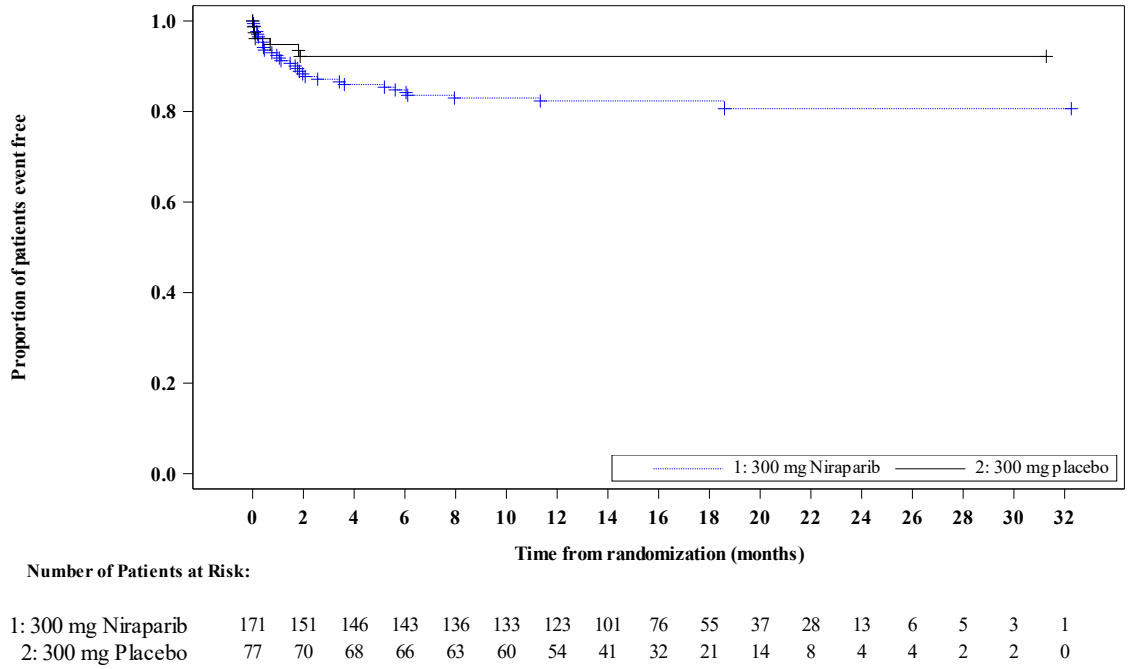
Abbildung 4-304: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Nervensystems (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	133	121	118	114	111	102	88	67	46	36	27	13	7	5	3	1
2: 300 mg Placebo	77	72	68	66	63	60	54	42	33	23	15	8	3	3	2	2	0

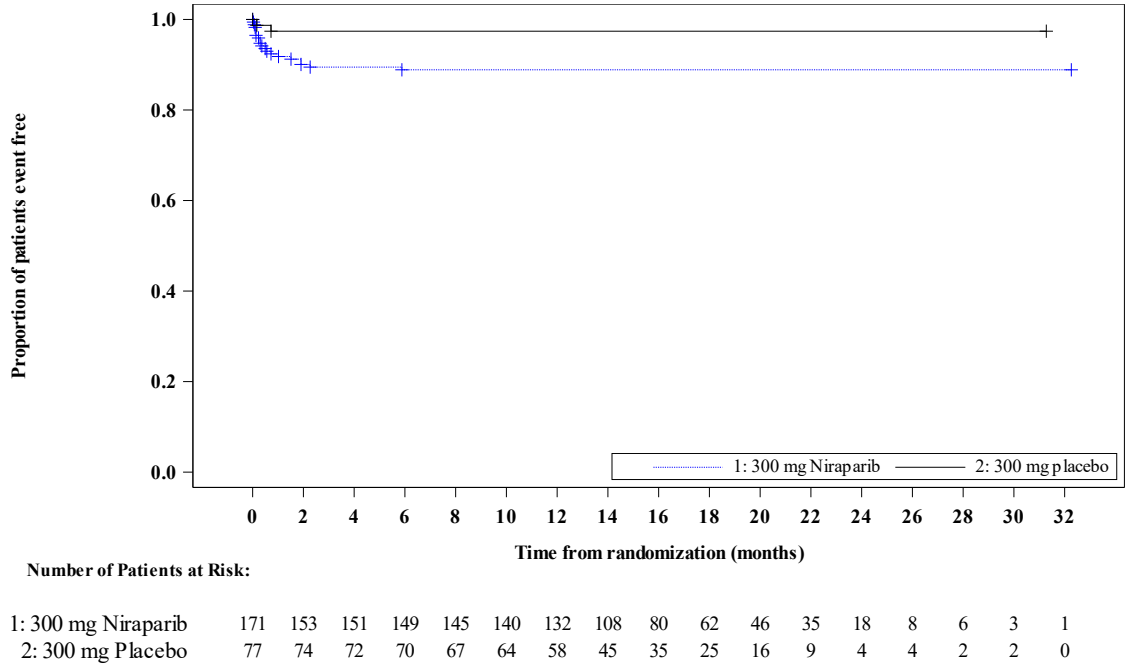
Abbildung 4-305: Kaplan-Meier-Kurve „Kopfschmerzen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	151	146	143	136	133	123	101	76	55	37	28	13	6	5	3	1
2: 300 mg Placebo	77	70	68	66	63	60	54	41	32	21	14	8	4	4	2	2	0

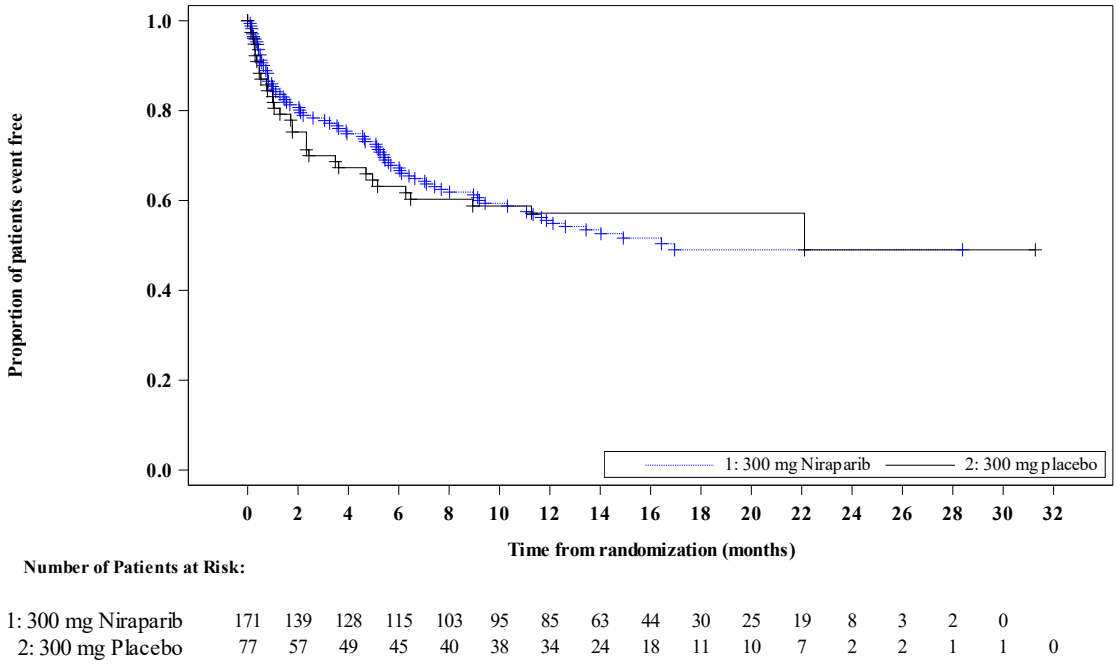
Abbildung 4-306: Kaplan-Meier-Kurve „Schwindel (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	153	151	149	145	140	132	108	80	62	46	35	18	8	6	3	1
2: 300 mg Placebo	77	74	72	70	67	64	58	45	35	25	16	9	4	4	2	2	0

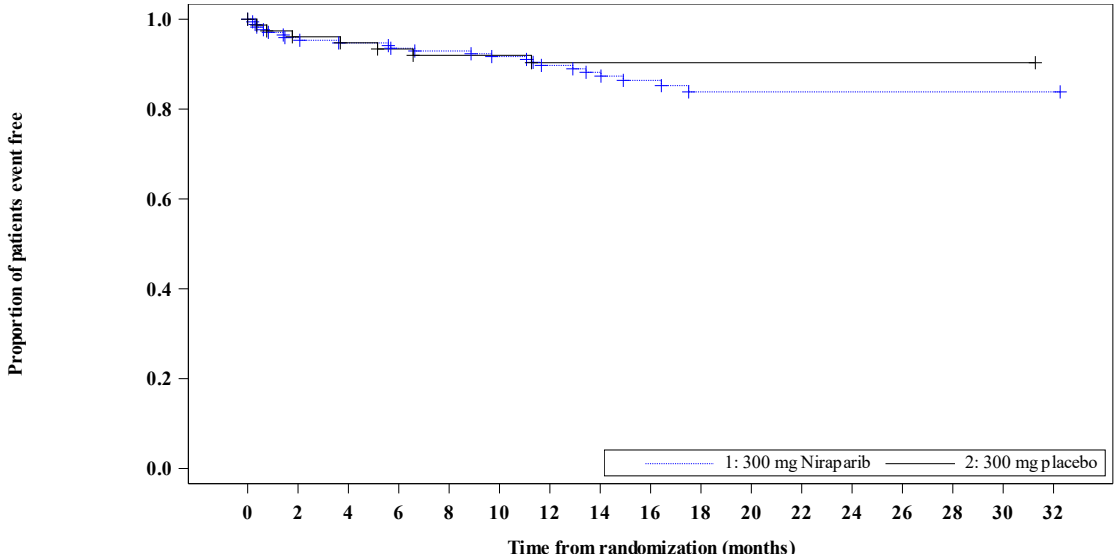
Abbildung 4-307: Kaplan-Meier-Kurve „Dysgeusie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	139	128	115	103	95	85	63	44	30	25	19	8	3	2	0
2: 300 mg Placebo	77	57	49	45	40	38	34	24	18	11	10	7	2	2	1	1	0

Abbildung 4-308: Kaplan-Meier-Kurve „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	163	160	157	152	145	132	104	77	56	46	36	17	8	6	3	1
2: 300 mg Placebo	77	73	70	67	63	60	53	39	31	21	12	7	3	3	1	1	0

Abbildung 4-309: Kaplan-Meier-Kurve „Nasopharyngitis (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

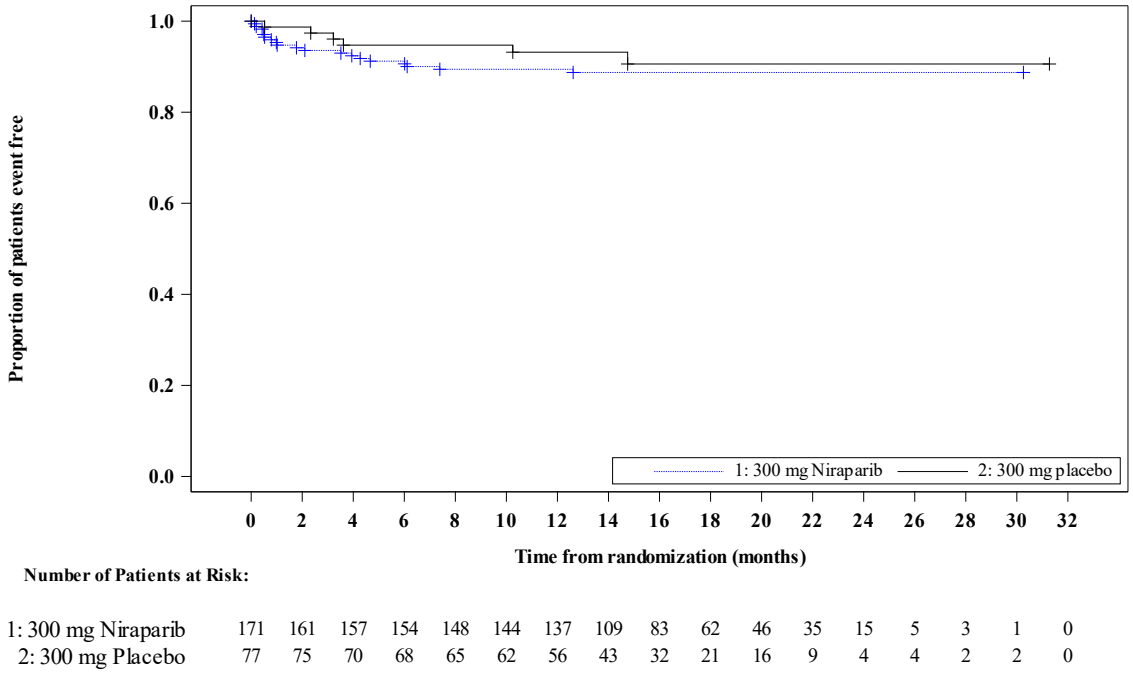


Abbildung 4-310: Kaplan-Meier-Kurve „Harnwegsinfektion (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

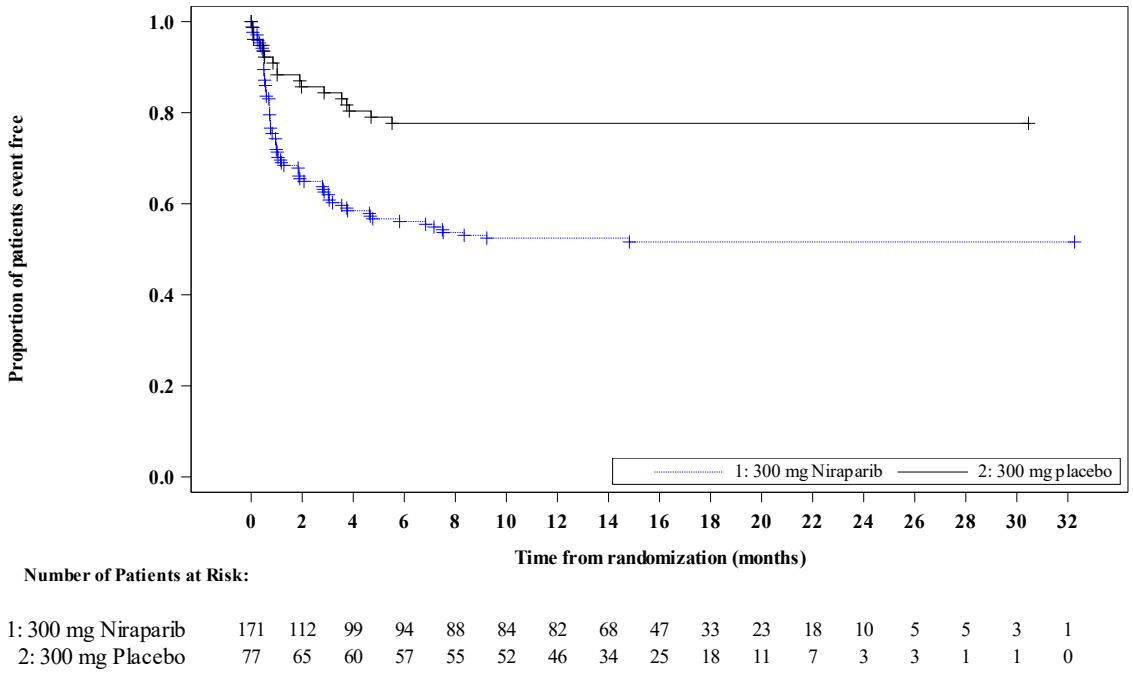
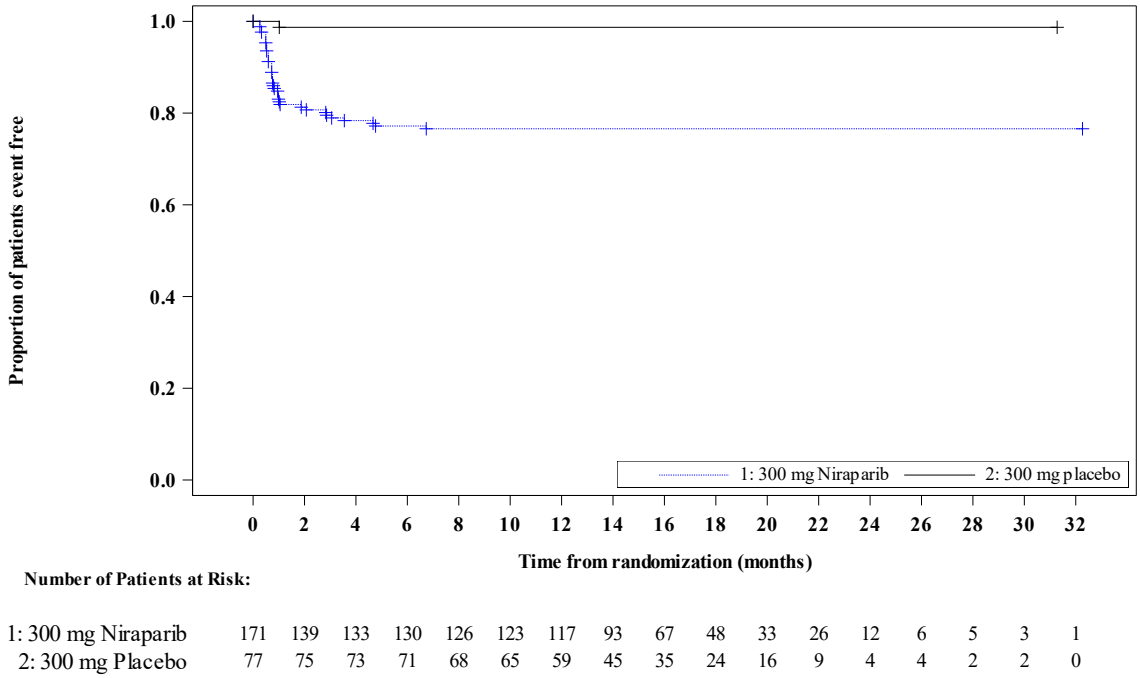


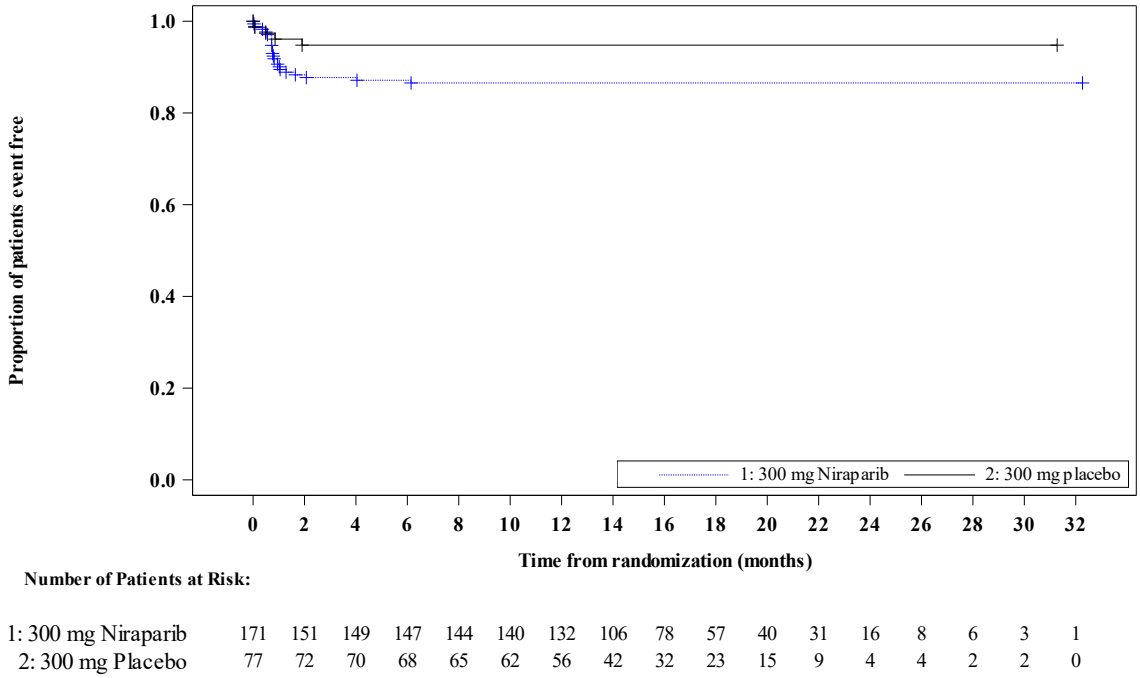
Abbildung 4-311: Kaplan-Meier-Kurve „Untersuchungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	139	133	130	126	123	117	93	67	48	33	26	12	6	5	3	1
2: 300 mg Placebo	77	75	73	71	68	65	59	45	35	24	16	9	4	4	2	2	0

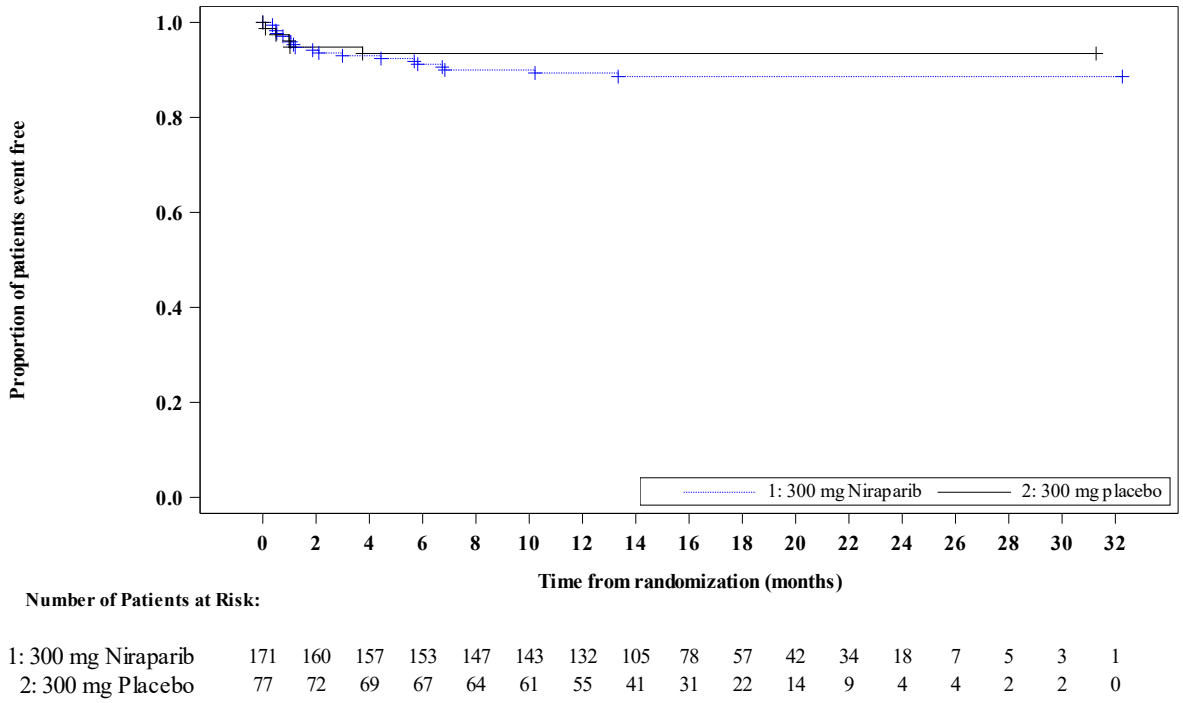
Abbildung 4-312: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytenzahl erniedrigt (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	151	149	147	144	140	132	106	78	57	40	31	16	8	6	3	1
2: 300 mg Placebo	77	72	70	68	65	62	56	42	32	23	15	9	4	4	2	2	0

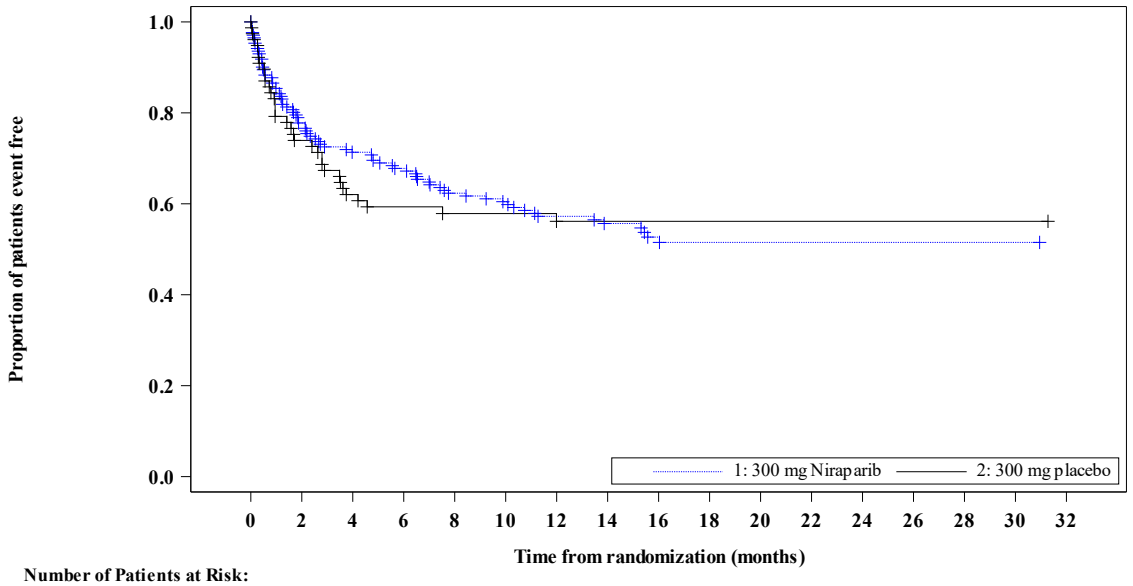
Abbildung 4-313: Kaplan-Meier-Kurve „Neutrophilenzahl erniedrigt (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	160	157	153	147	143	132	105	78	57	42	34	18	7	5	3	1
2: 300 mg Placebo	77	72	69	67	64	61	55	41	31	22	14	9	4	4	2	2	0

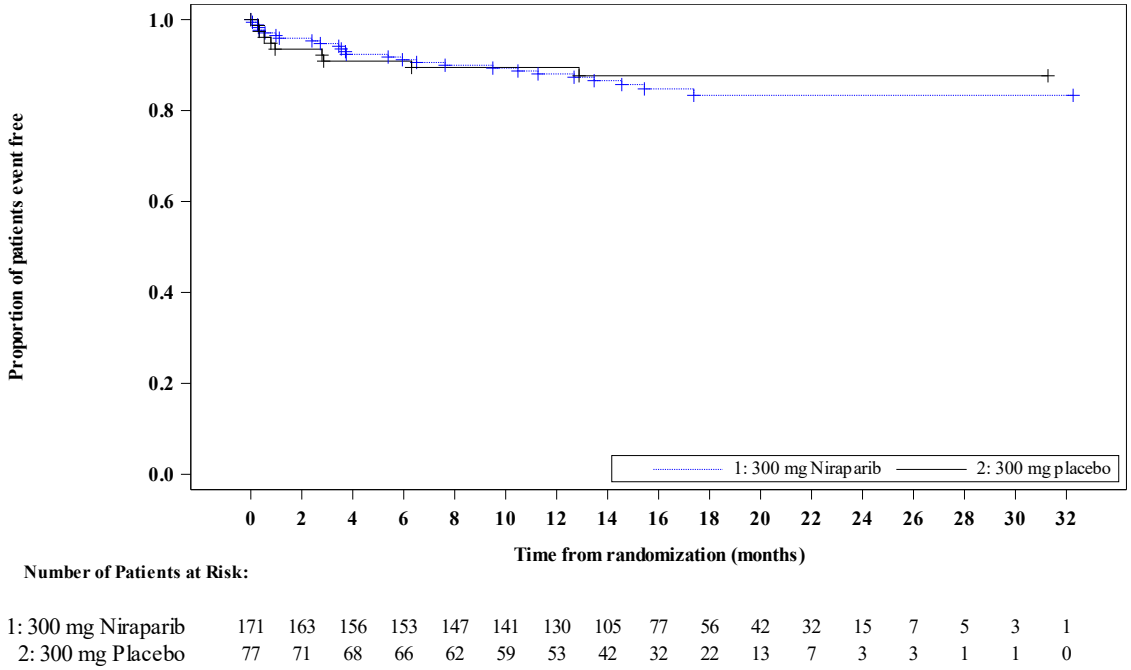
Abbildung 4-314: Kaplan-Meier-Kurve „Zahl an weißen Blutkörperchen erniedrigt (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	133	121	114	101	96	83	66	45	32	27	20	8	4	3	1	0
2: 300 mg Placebo	77	56	46	43	39	37	33	26	20	14	8	5	3	3	1	1	0

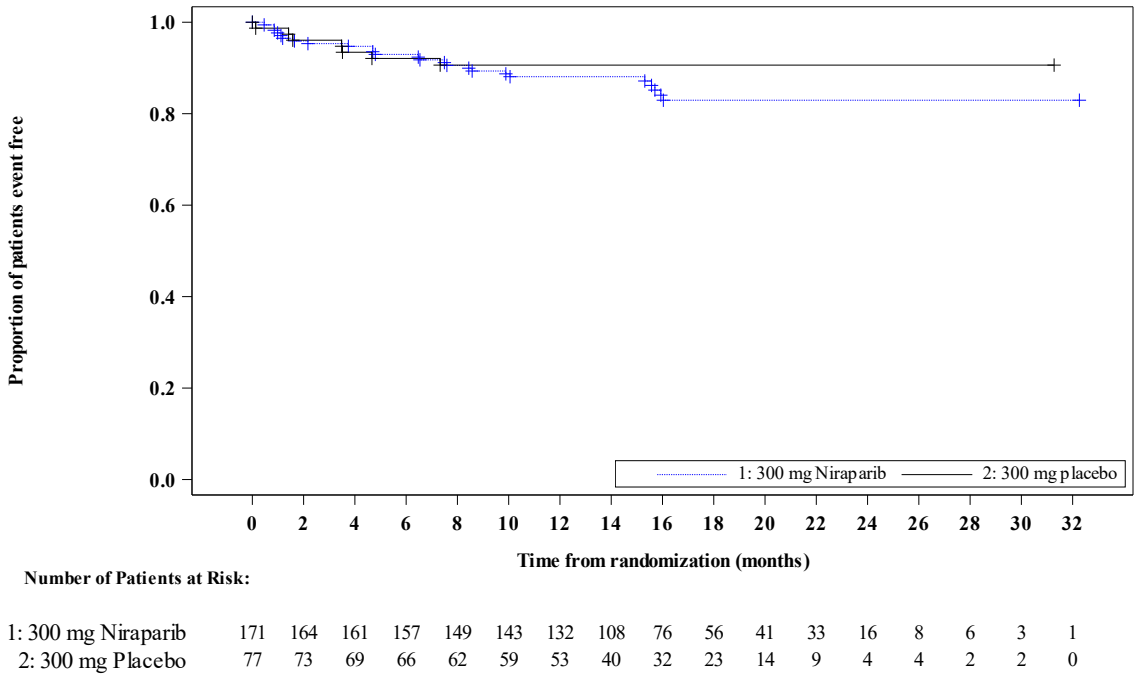
Abbildung 4-315: Kaplan-Meier-Kurve „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	163	156	153	147	141	130	105	77	56	42	32	15	7	5	3	1
2: 300 mg Placebo	77	71	68	66	62	59	53	42	32	22	13	7	3	3	1	1	0

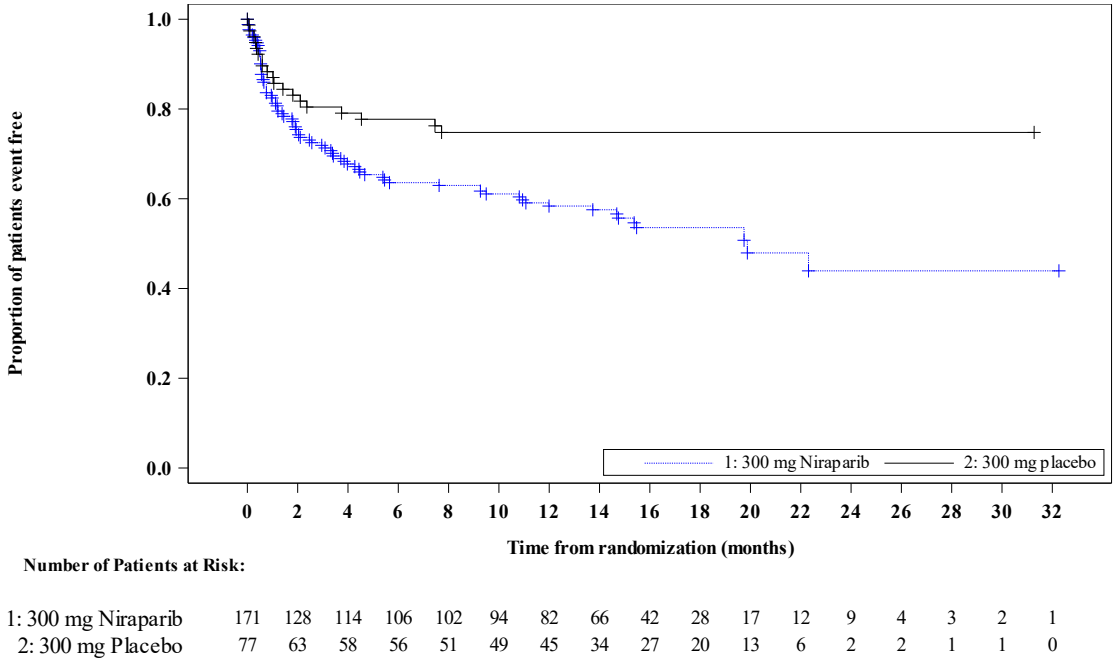
Abbildung 4-316: Kaplan-Meier-Kurve „Arthralgie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	164	161	157	149	143	132	108	76	56	41	33	16	8	6	3	1
2: 300 mg Placebo	77	73	69	66	62	59	53	40	32	23	14	9	4	4	2	2	0

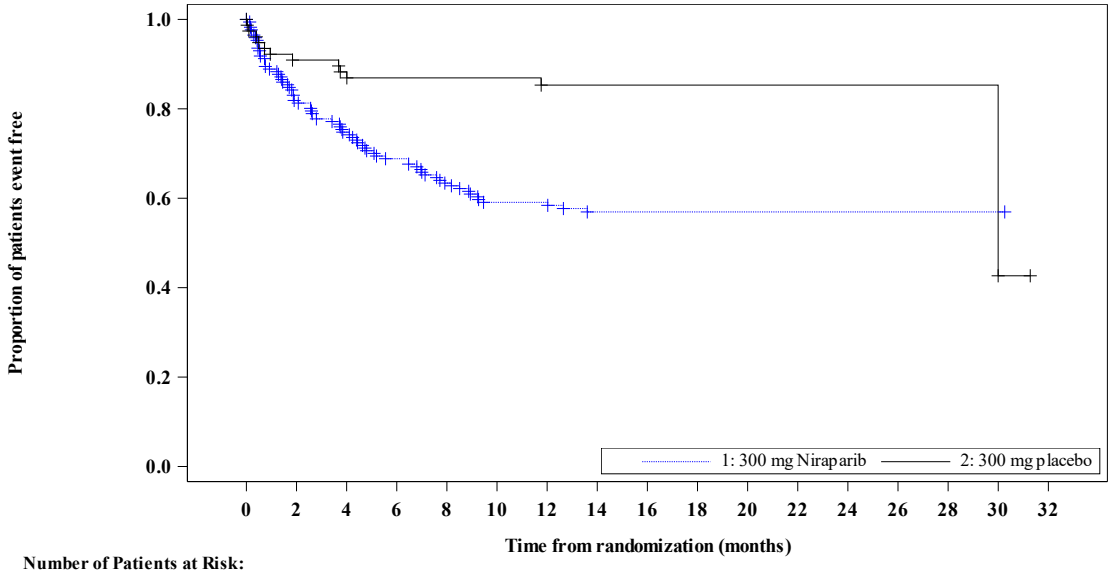
Abbildung 4-317: Kaplan-Meier-Kurve „Rückenschmerzen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	128	114	106	102	94	82	66	42	28	17	12	9	4	3	2	1
2: 300 mg Placebo	77	63	58	56	51	49	45	34	27	20	13	6	2	2	1	1	0

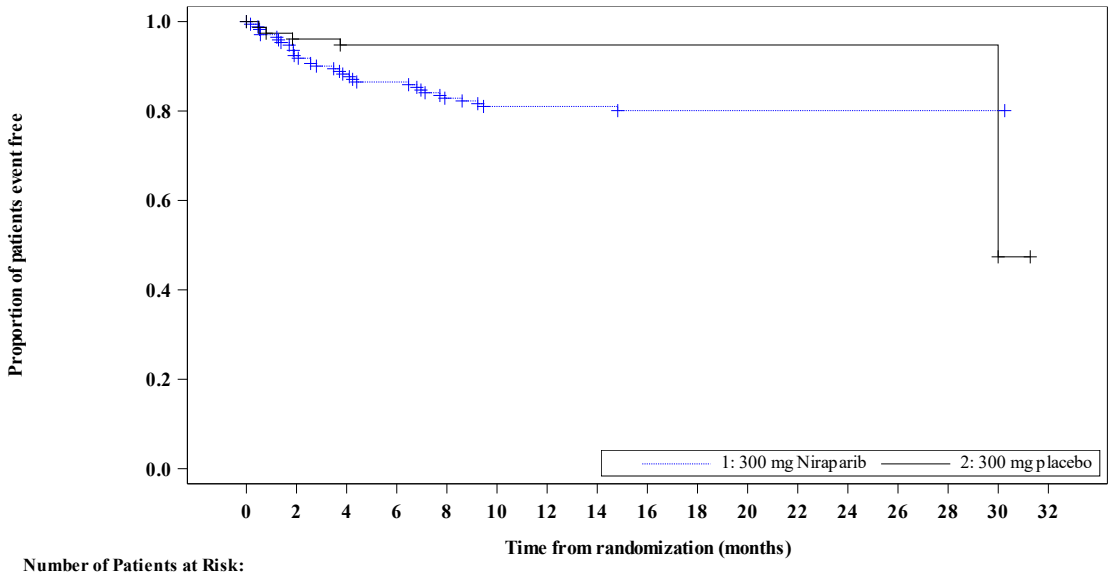
Abbildung 4-318: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	139	126	115	104	95	88	68	48	37	30	23	10	3	3	1	0
2: 300 mg Placebo	77	70	66	64	61	58	52	40	31	23	14	8	4	4	2	1	0

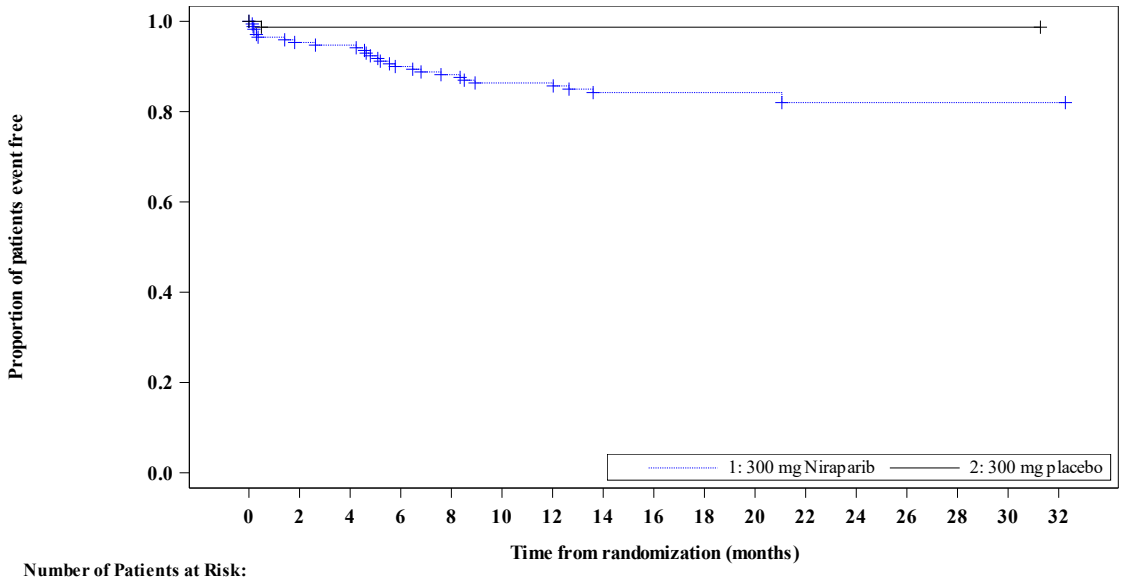
Abbildung 4-319: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	157	149	145	136	129	120	97	71	53	40	30	14	3	3	1	0
2: 300 mg Placebo	77	74	71	69	66	63	58	44	34	24	15	8	4	4	2	1	0

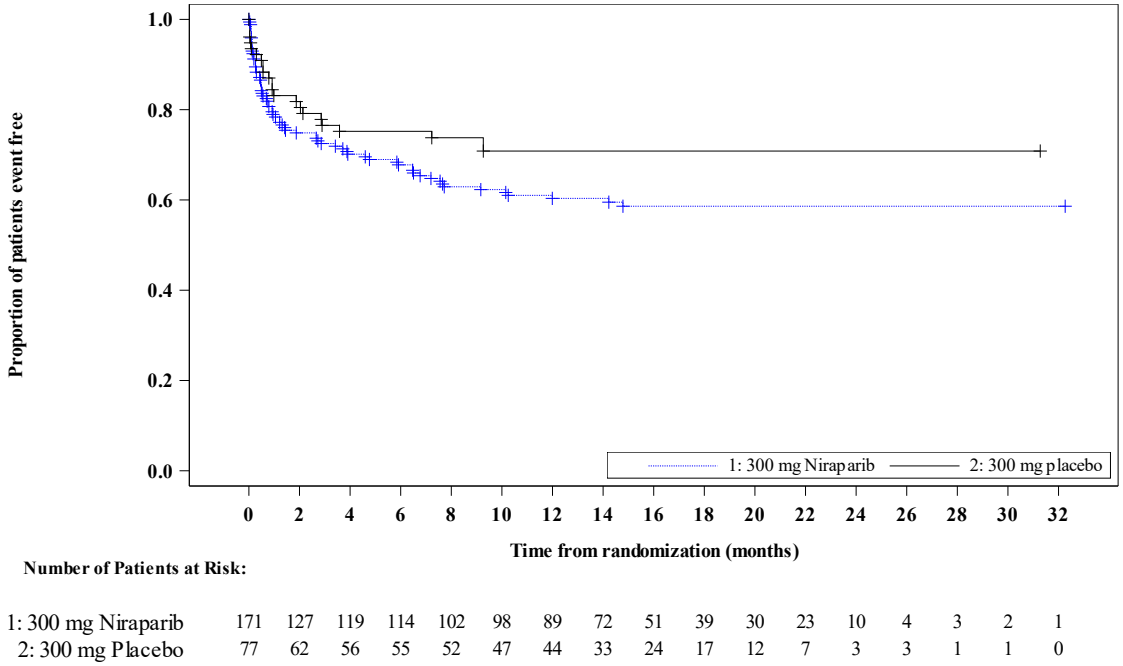
Abbildung 4-320: Kaplan-Meier-Kurve „Dyspnoe (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	162	160	151	146	140	131	101	76	57	43	32	16	8	6	3	1
2: 300 mg Placebo	77	76	74	72	69	66	60	46	36	25	16	9	4	4	2	2	0

Abbildung 4-321: Kaplan-Meier-Kurve „Husten (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	127	119	114	102	98	89	72	51	39	30	23	10	4	3	2	1
2: 300 mg Placebo	77	62	56	55	52	47	44	33	24	17	12	7	3	3	1	1	0

Abbildung 4-322: Kaplan-Meier-Kurve „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

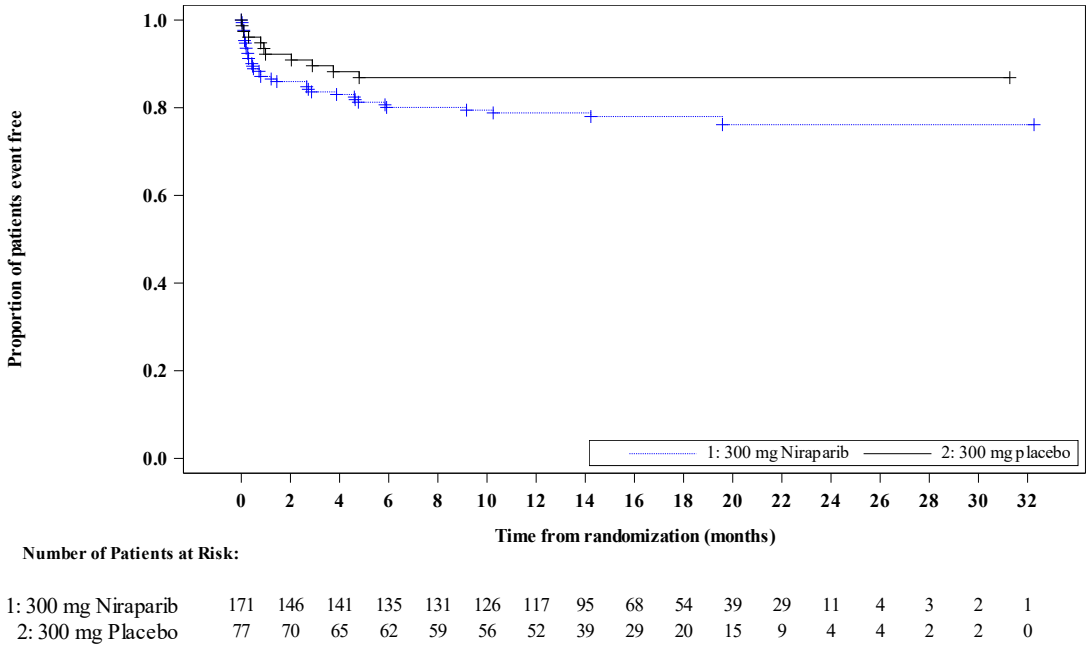


Abbildung 4-323: Kaplan-Meier-Kurve „Verminderter Appetit (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

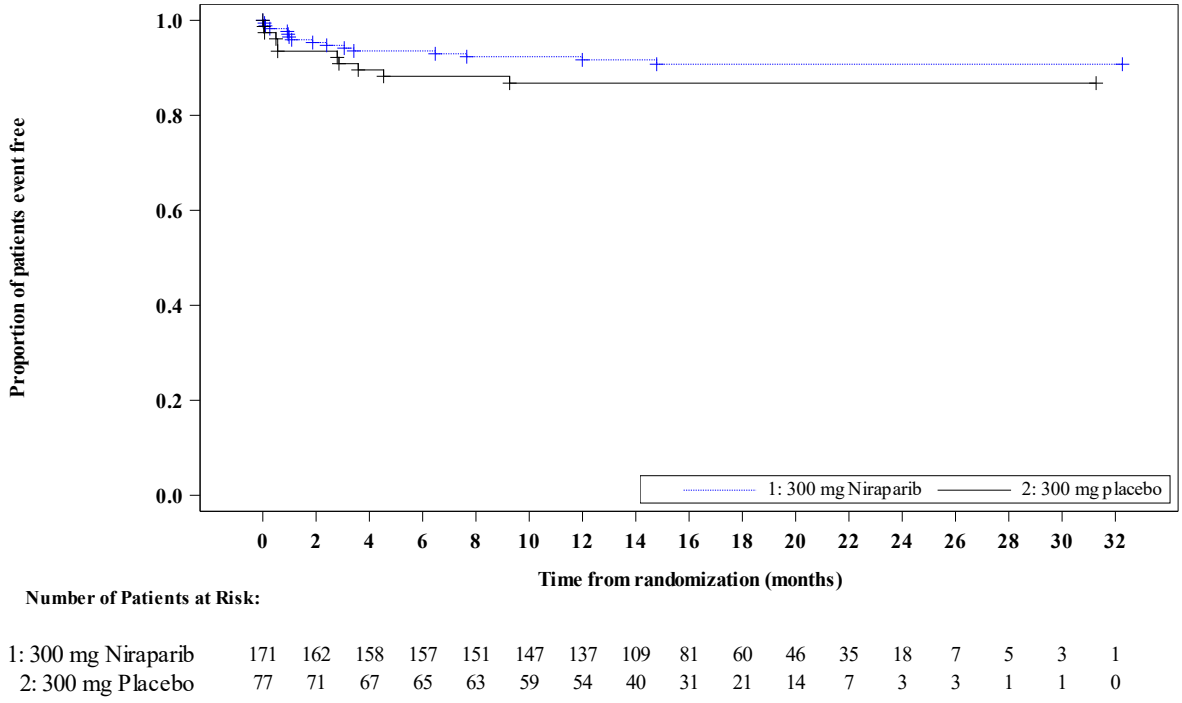


Abbildung 4-324: Kaplan-Meier-Kurve „Hypomagnesiämie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

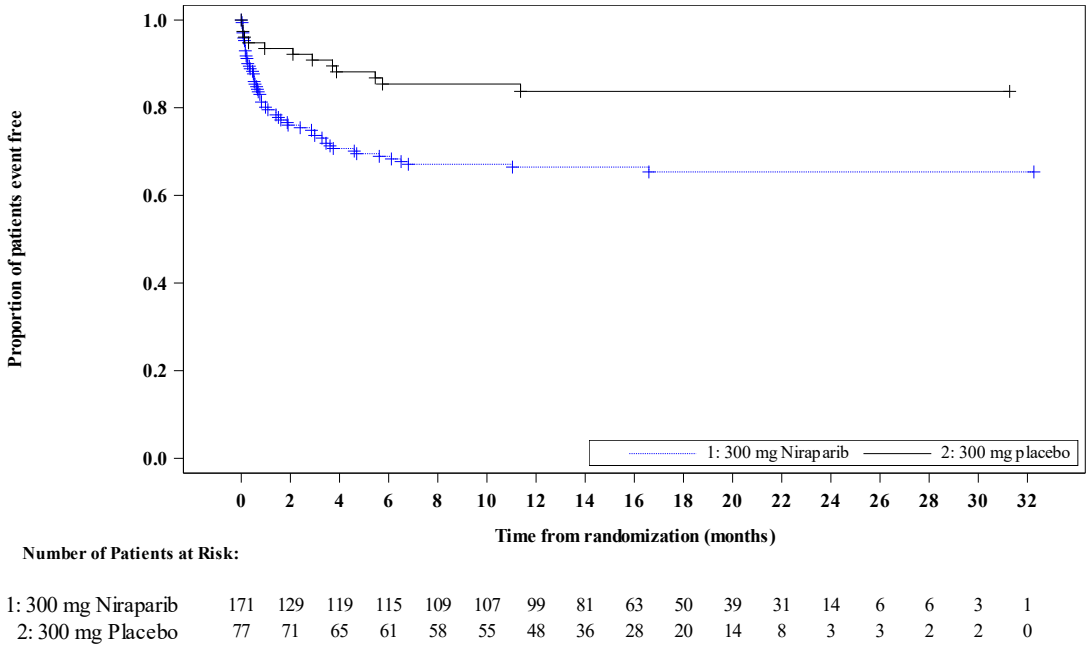


Abbildung 4-325: Kaplan-Meier-Kurve „Psychiatrische Erkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

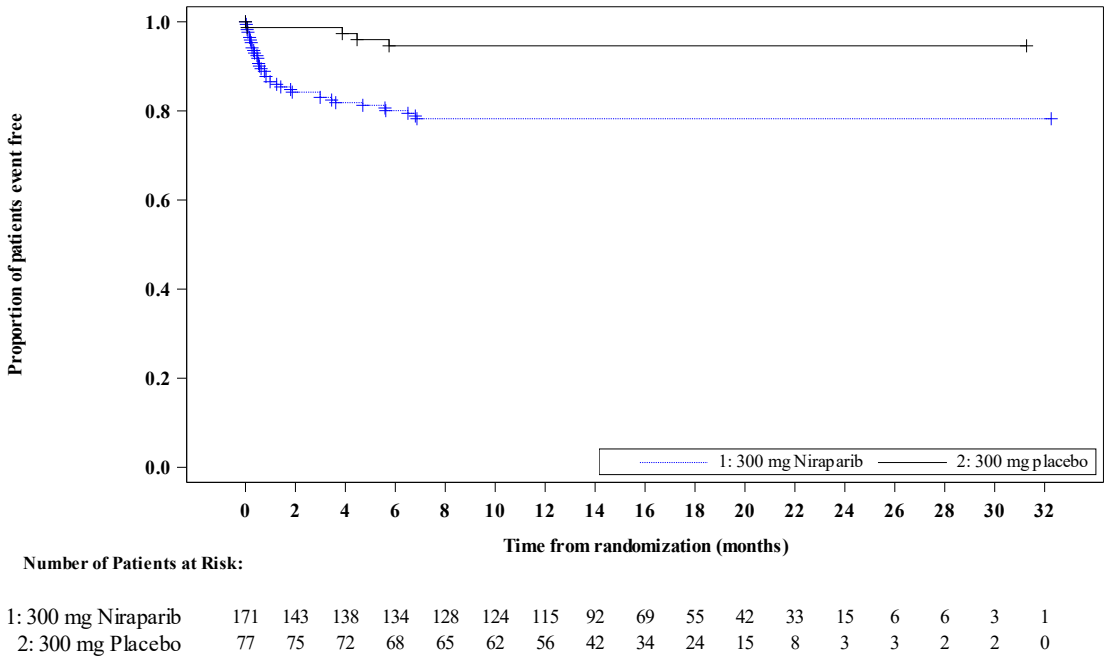
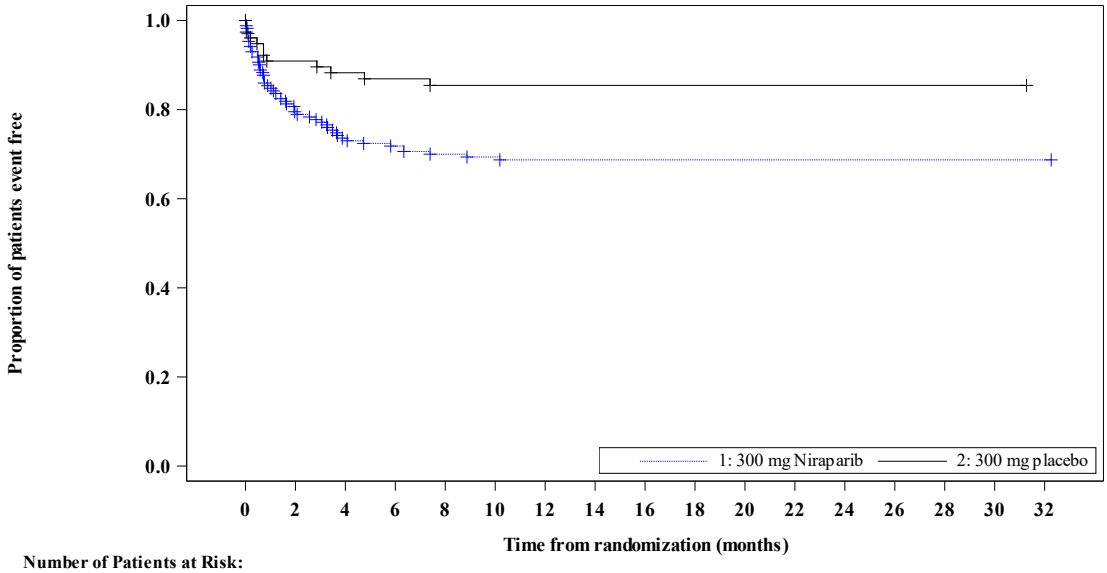


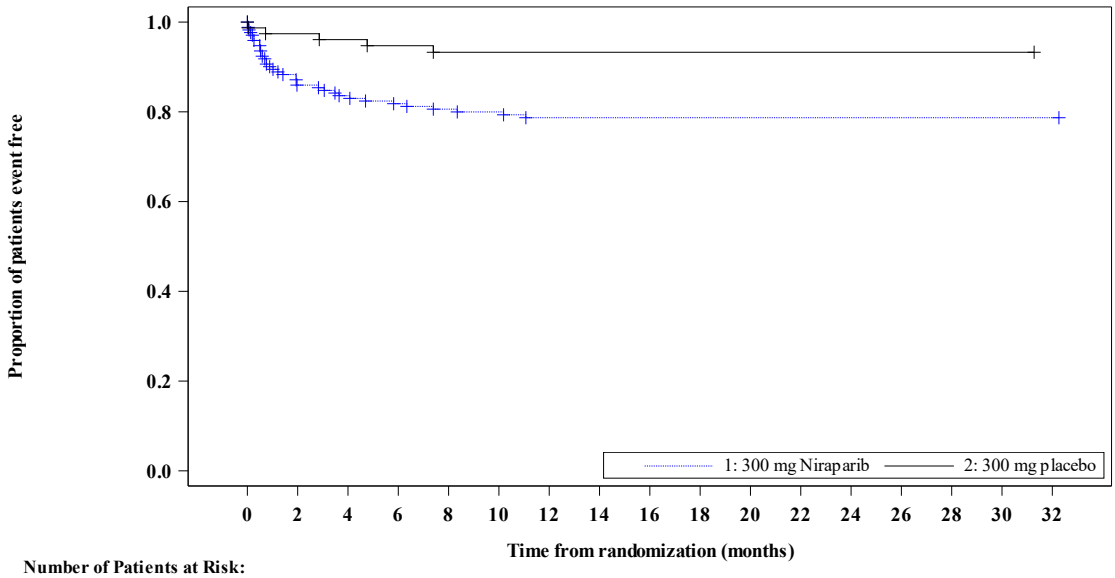
Abbildung 4-326: Kaplan-Meier-Kurve „Schlaflosigkeit (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	135	124	120	113	108	101	82	60	47	33	24	13	6	4	2	1
2: 300 mg Placebo	77	69	65	62	58	55	49	38	30	19	12	7	3	3	2	2	0

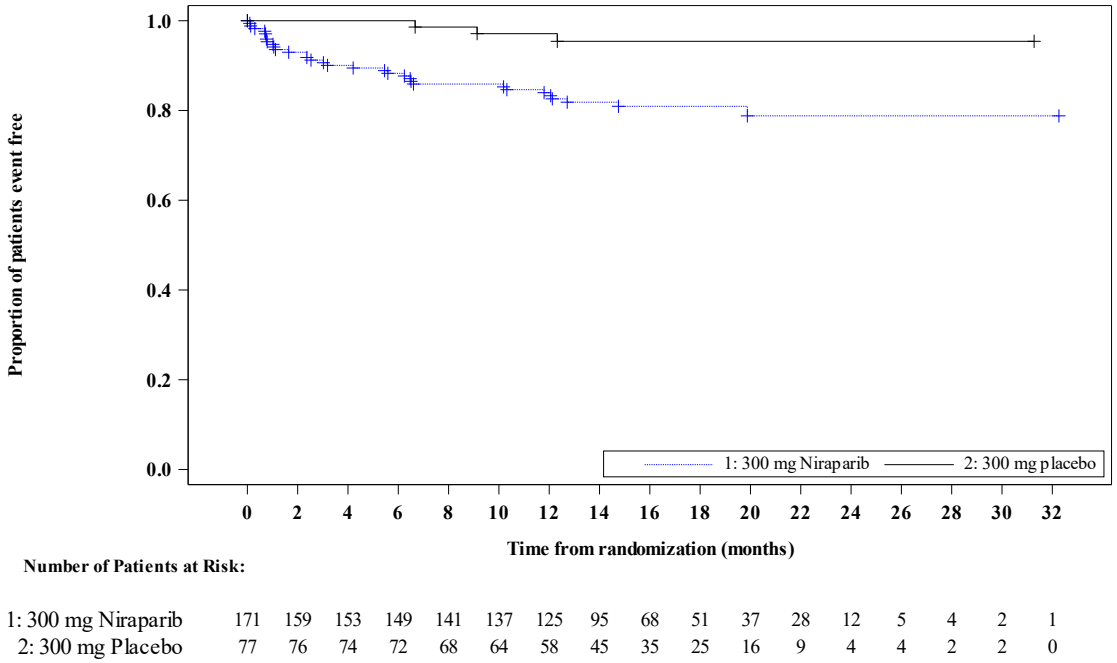
Abbildung 4-327: Kaplan-Meier-Kurve „Gefäßerkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	146	141	137	131	125	116	94	69	55	40	29	15	7	5	2	1
2: 300 mg Placebo	77	74	71	68	64	61	55	44	34	23	15	9	4	4	2	2	0

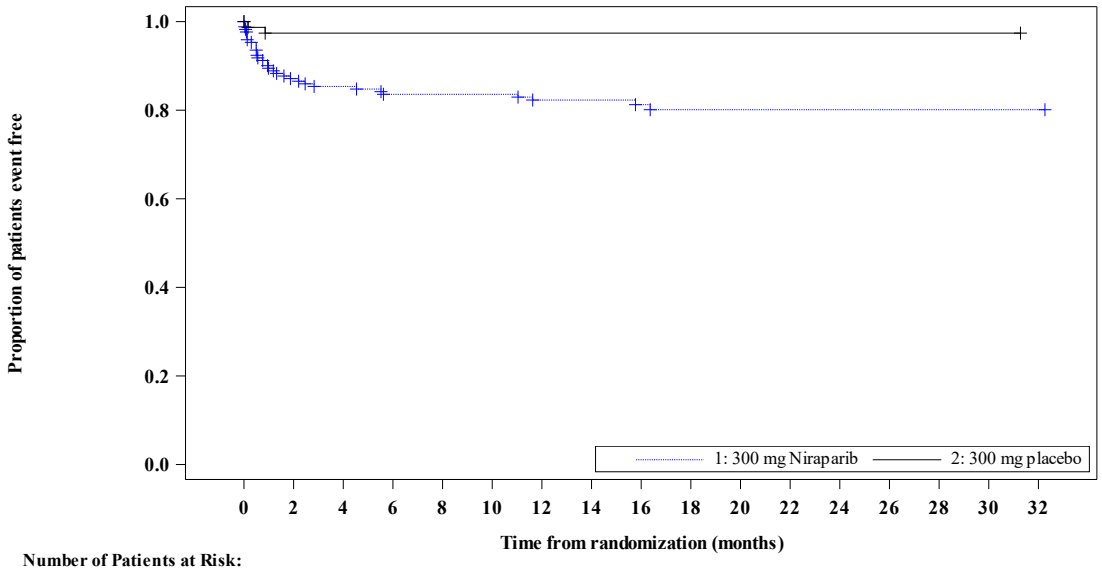
Abbildung 4-328: Kaplan-Meier-Kurve „Hypertonie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	159	153	149	141	137	125	95	68	51	37	28	12	5	4	2	1
2: 300 mg Placebo	77	76	74	72	68	64	58	45	35	25	16	9	4	4	2	2	0

Abbildung 4-329: Kaplan-Meier-Kurve „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

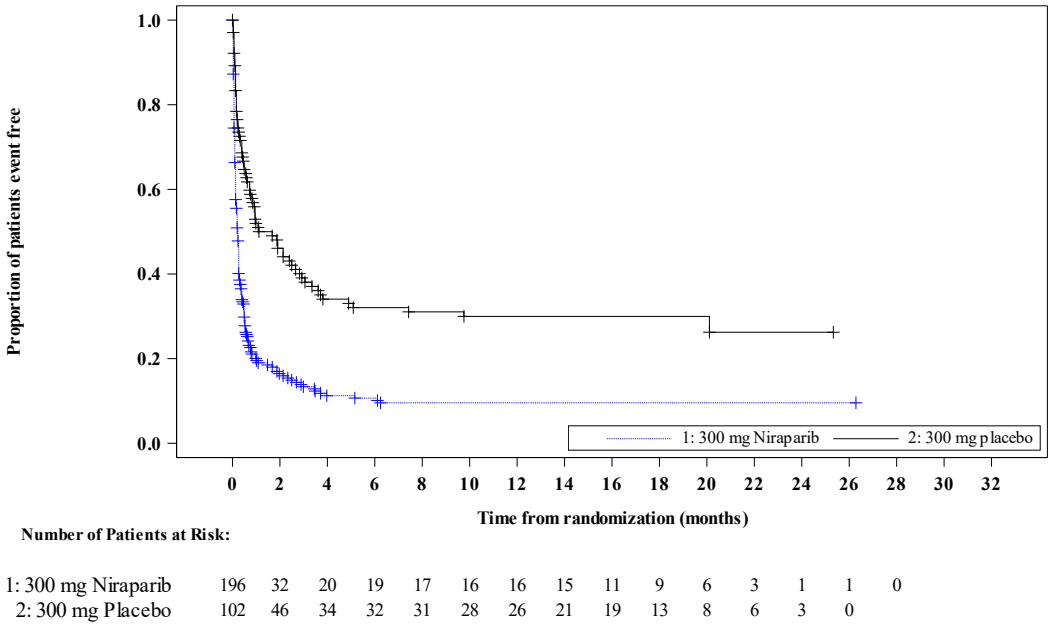


Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	148	144	141	137	134	123	98	73	55	41	30	16	6	4	2	1
2: 300 mg Placebo	77	74	72	70	67	64	58	44	35	25	16	9	4	4	2	2	0

Abbildung 4-330: Kaplan-Meier-Kurve „Herzerkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

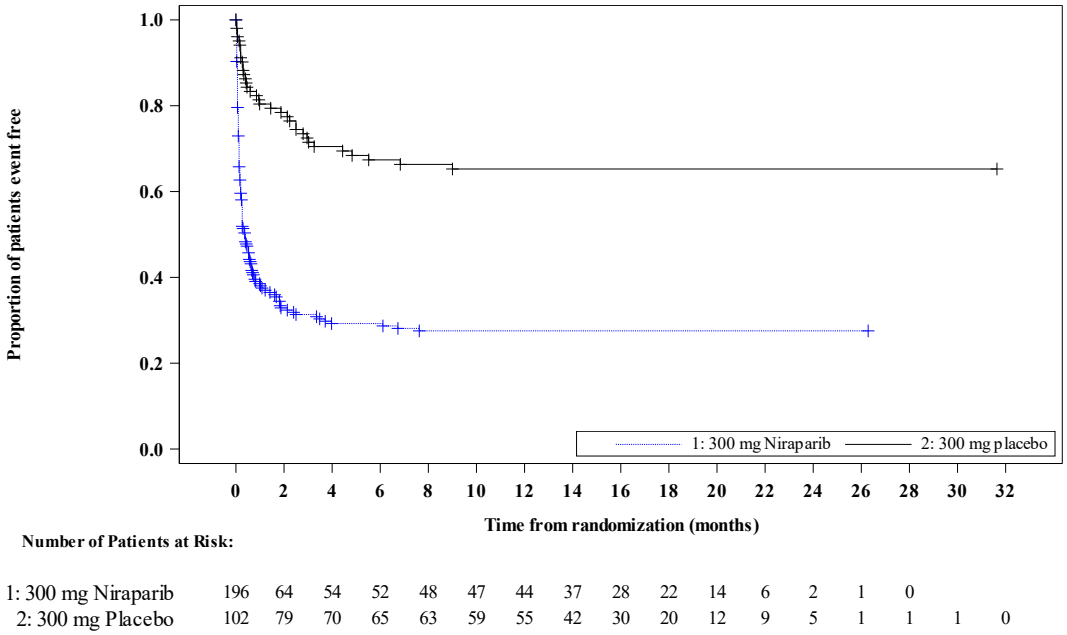
BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	32	20	19	17	16	16	15	11	9	6	3	1	1	0
2: 300 mg Placebo	102	46	34	32	31	28	26	21	19	13	8	6	3	0	

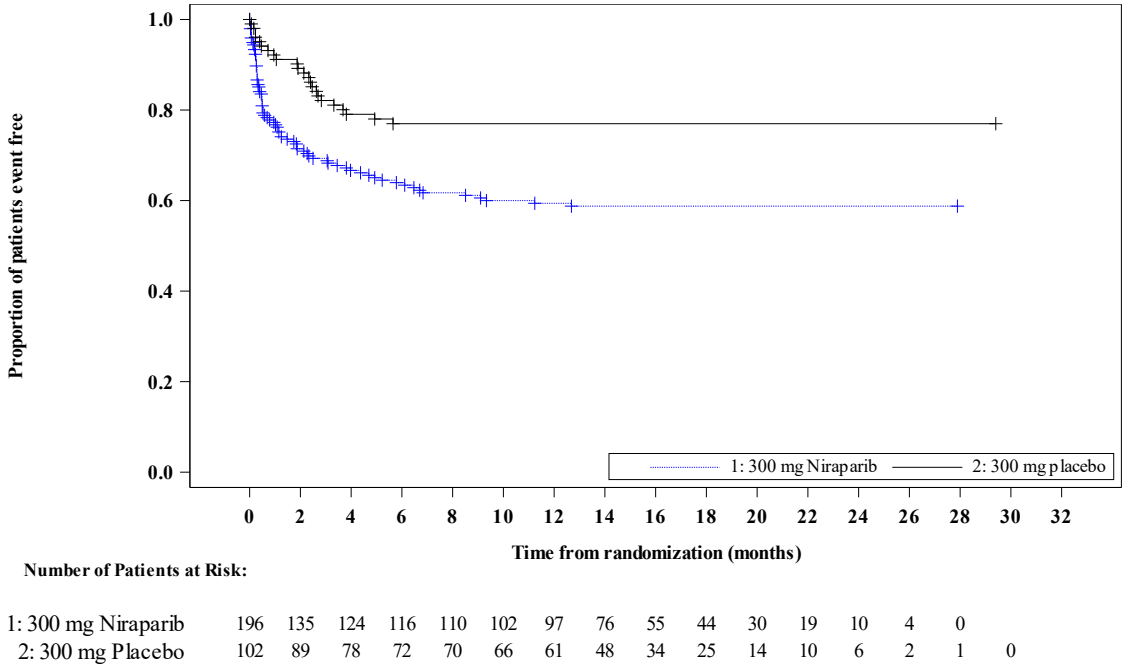
Abbildung 4-331: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	64	54	52	48	47	44	37	28	22	14	6	2	1	0	
2: 300 mg Placebo	102	79	70	65	63	59	55	42	30	20	12	9	5	1	1	1	0

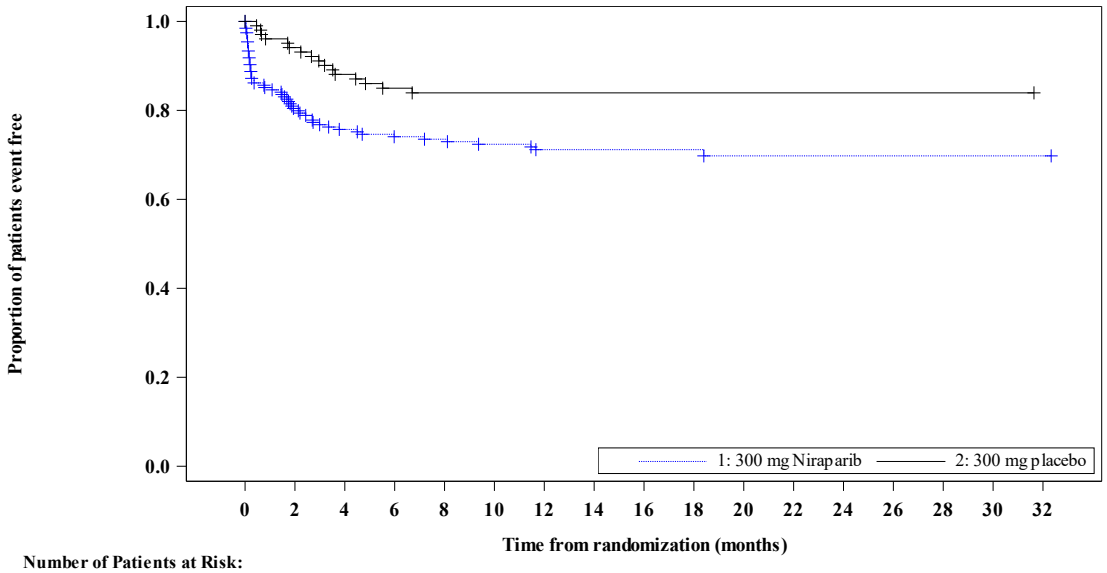
Abbildung 4-332: Kaplan-Meier-Kurve „Übelkeit (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	135	124	116	110	102	97	76	55	44	30	19	10	4	0
2: 300 mg Placebo	102	89	78	72	70	66	61	48	34	25	14	10	6	2	1	0

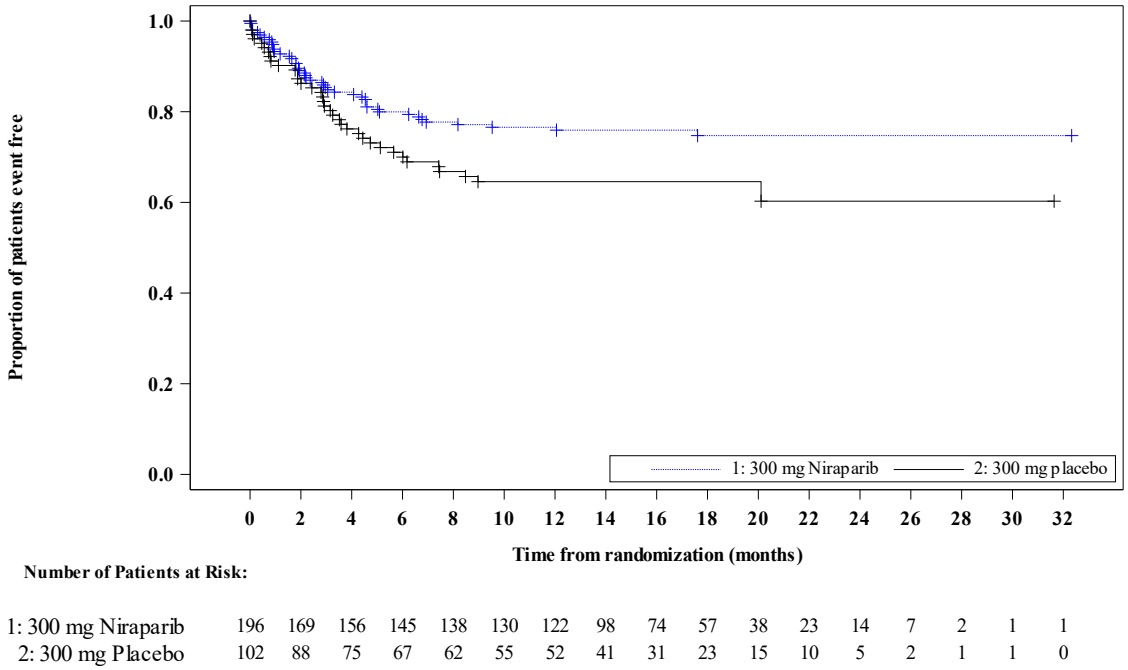
Abbildung 4-333: Kaplan-Meier-Kurve „Verstopfung (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	154	141	134	132	124	115	98	71	53	34	20	12	6	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	95	87	81	80	75	71	54	37	27	17	11	6	2	1	1	0

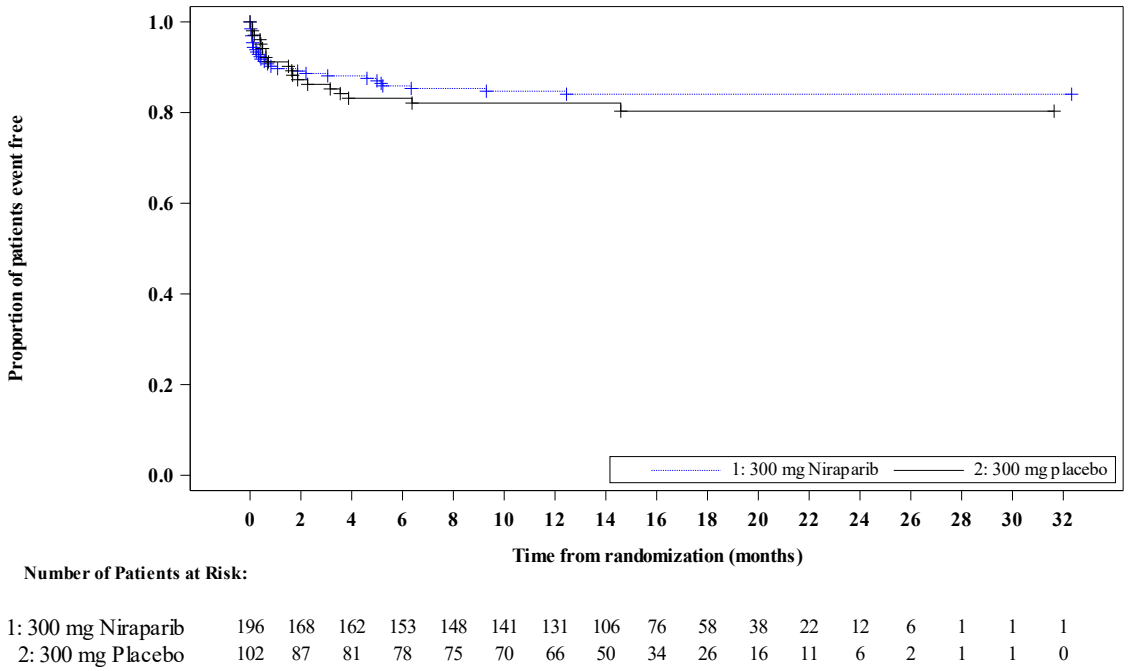
Abbildung 4-334: Kaplan-Meier-Kurve „Erbrechen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	169	156	145	138	130	122	98	74	57	38	23	14	7	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	88	75	67	62	55	52	41	31	23	15	10	5	2	1	1	0

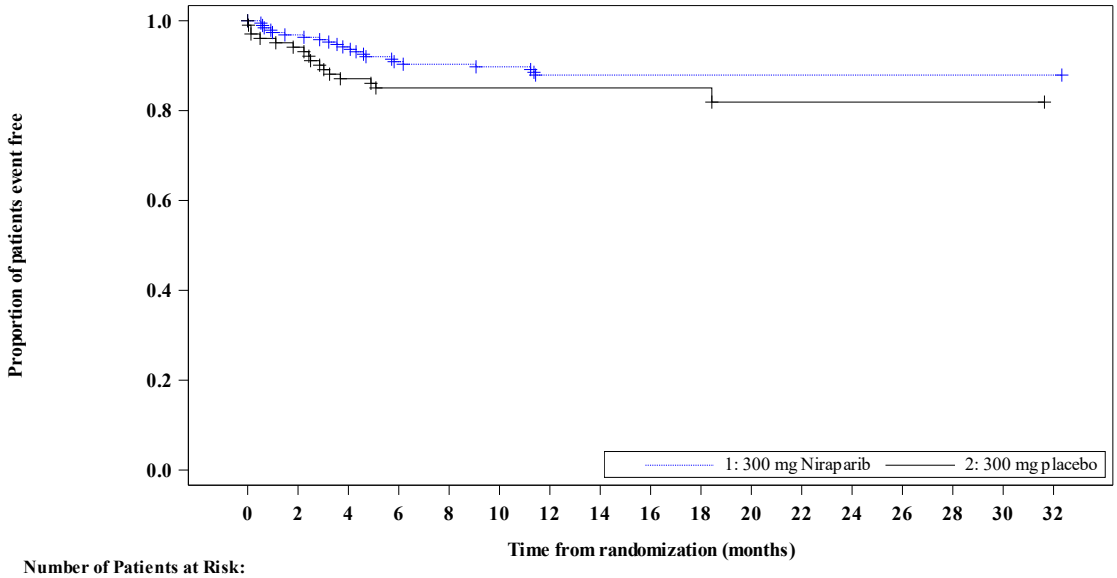
Abbildung 4-335: Kaplan-Meier-Kurve „Abdominelle Schmerzen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	168	162	153	148	141	131	106	76	58	38	22	12	6	1	1	1
2: 300 mg Placebo	102	87	81	78	75	70	66	50	34	26	16	11	6	2	1	1	0

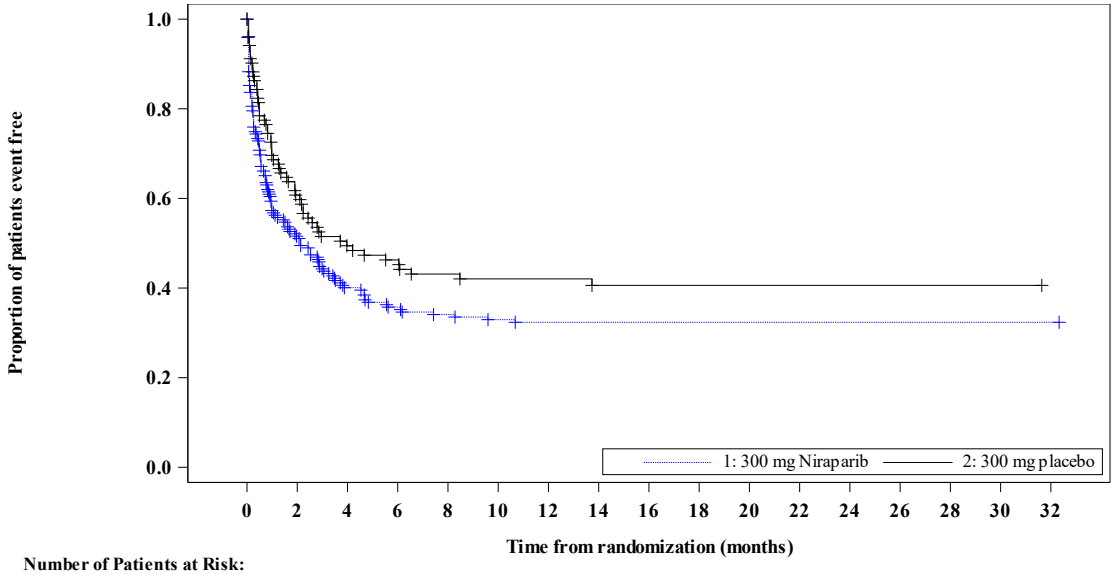
Abbildung 4-336: Kaplan-Meier-Kurve „Diarrhöe (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	183	174	163	158	151	138	110	79	62	44	26	15	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	95	86	82	82	76	72	56	40	30	16	11	7	3	2	1	0

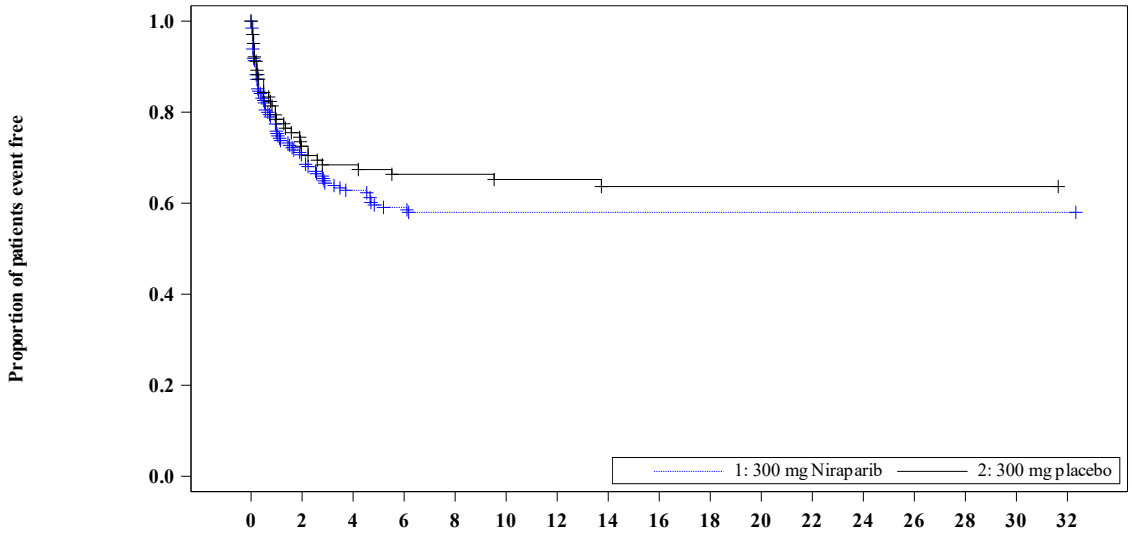
Abbildung 4-337: Kaplan-Meier-Kurve „Abdominale Distension (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	99	75	66	61	56	51	44	27	21	13	6	4	3	1	1	1
2: 300 mg Placebo	102	60	48	44	40	37	34	28	22	18	10	7	3	1	1	1	0

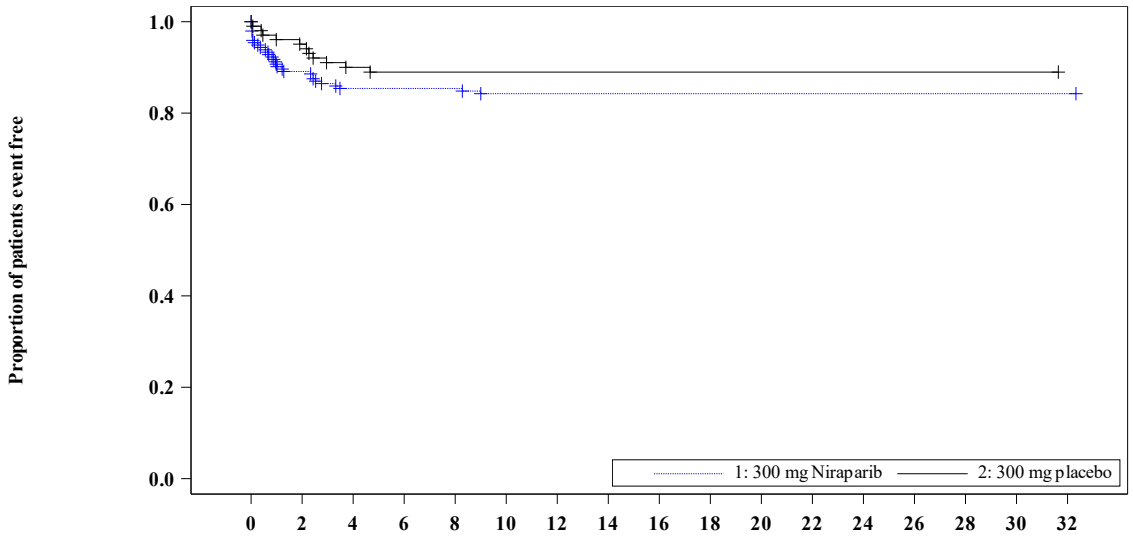
Abbildung 4-338: Kaplan-Meier-Kurve „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	136	118	110	105	100	93	75	50	39	26	13	8	3	1	1	1
2: 300 mg Placebo	102	72	67	64	62	57	53	41	30	23	13	9	4	1	1	1	0

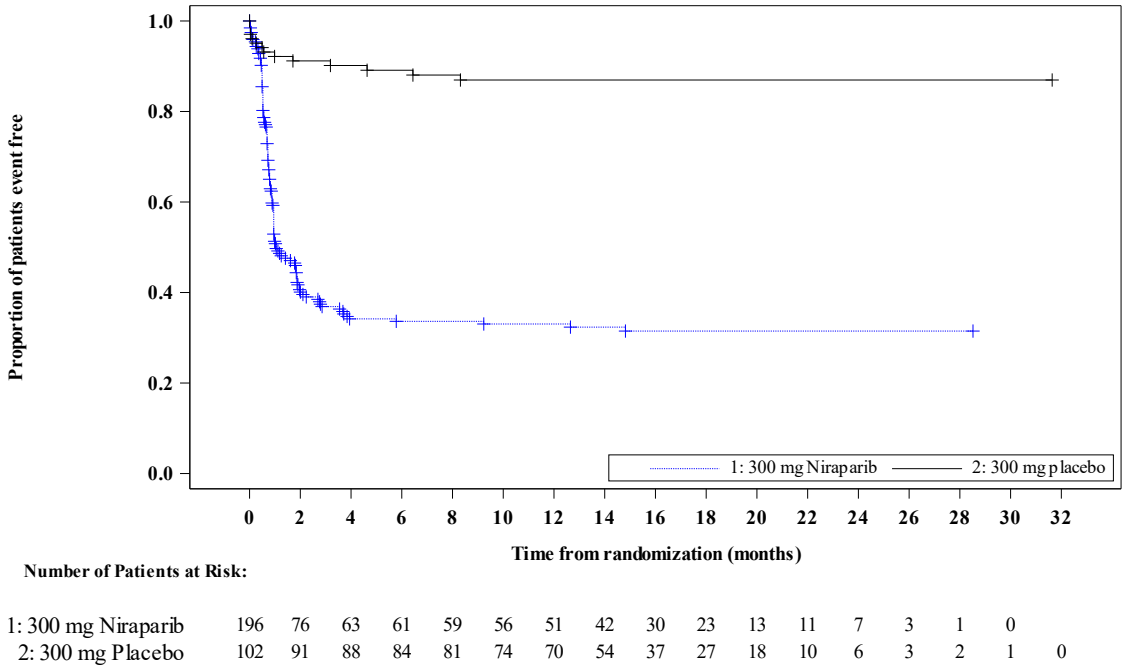
Abbildung 4-339: Kaplan-Meier-Kurve „Fatigue (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	168	158	153	150	141	131	112	79	62	44	26	15	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	95	88	82	80	75	70	55	40	31	18	11	7	3	2	1	0

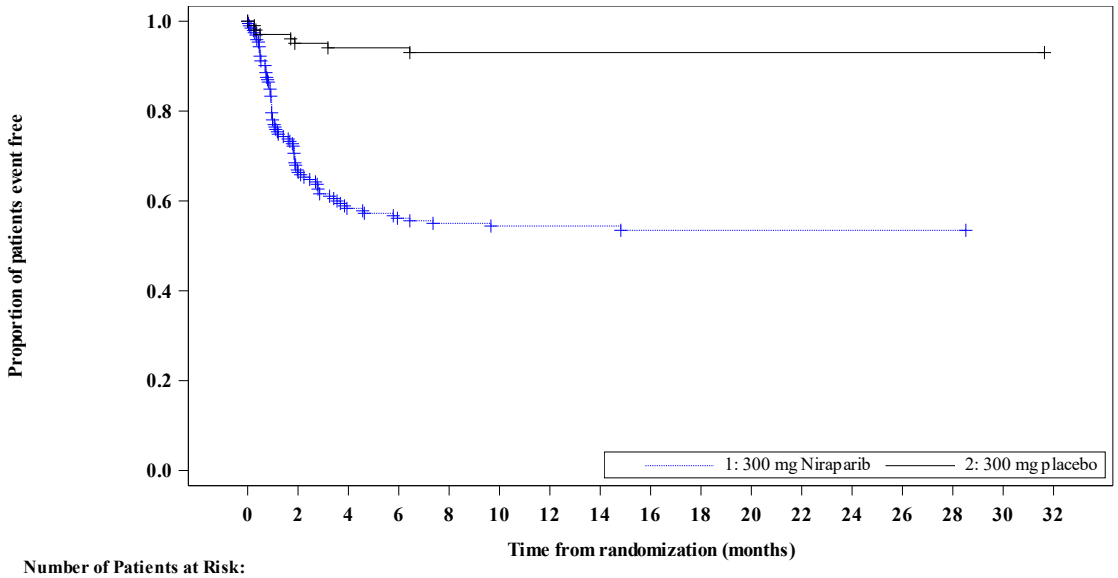
Abbildung 4-340: Kaplan-Meier-Kurve „Asthenie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	76	63	61	59	56	51	42	30	23	13	11	7	3	1	0
2: 300 mg Placebo	102	91	88	84	81	74	70	54	37	27	18	10	6	3	2	1	0

Abbildung 4-341: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	126	107	101	97	91	83	67	45	36	23	14	7	3	1	0
2: 300 mg Placebo	102	95	92	89	86	80	76	59	41	31	20	12	7	3	2	1	0

Abbildung 4-342: Kaplan-Meier-Kurve „Anämie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

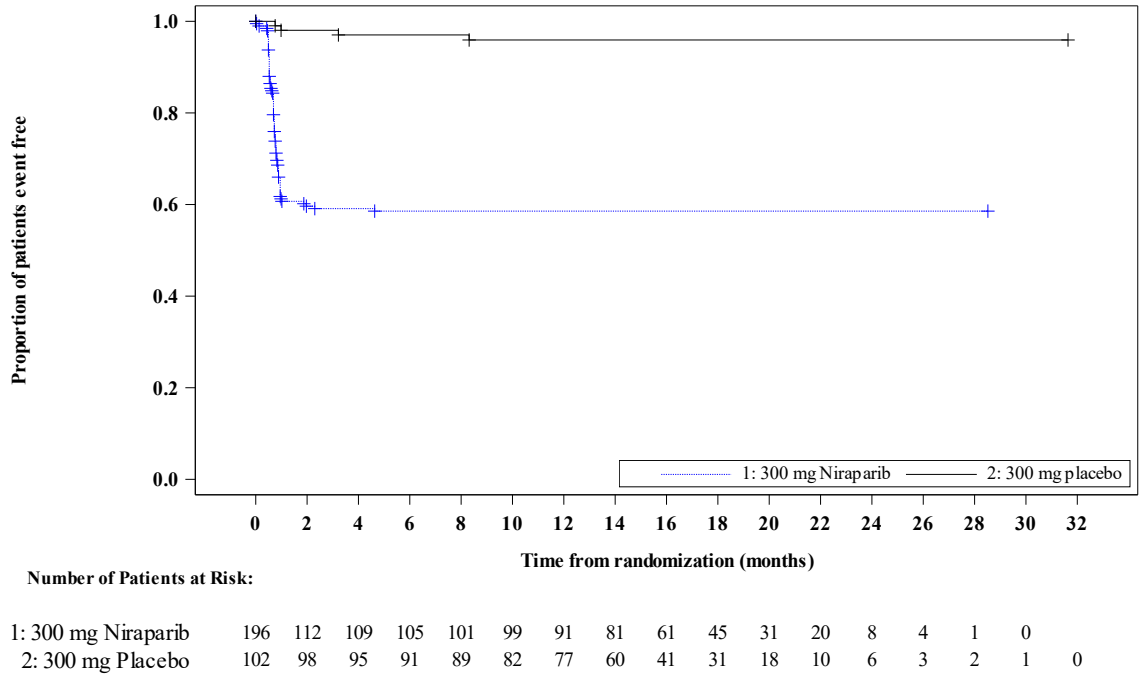


Abbildung 4-343: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytopenie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

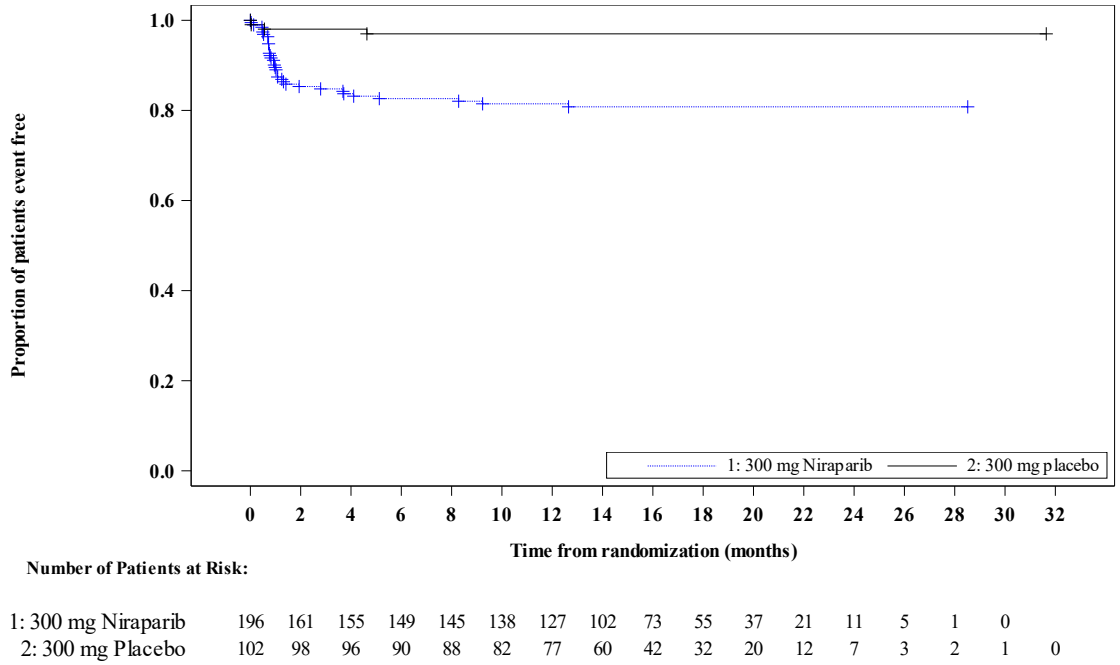
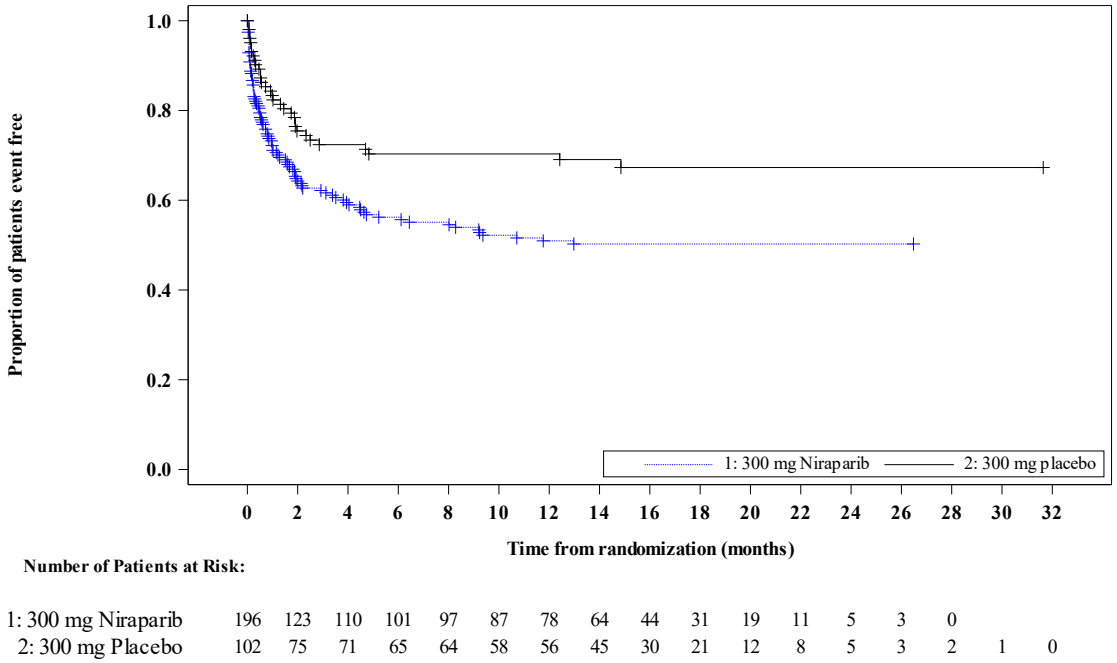


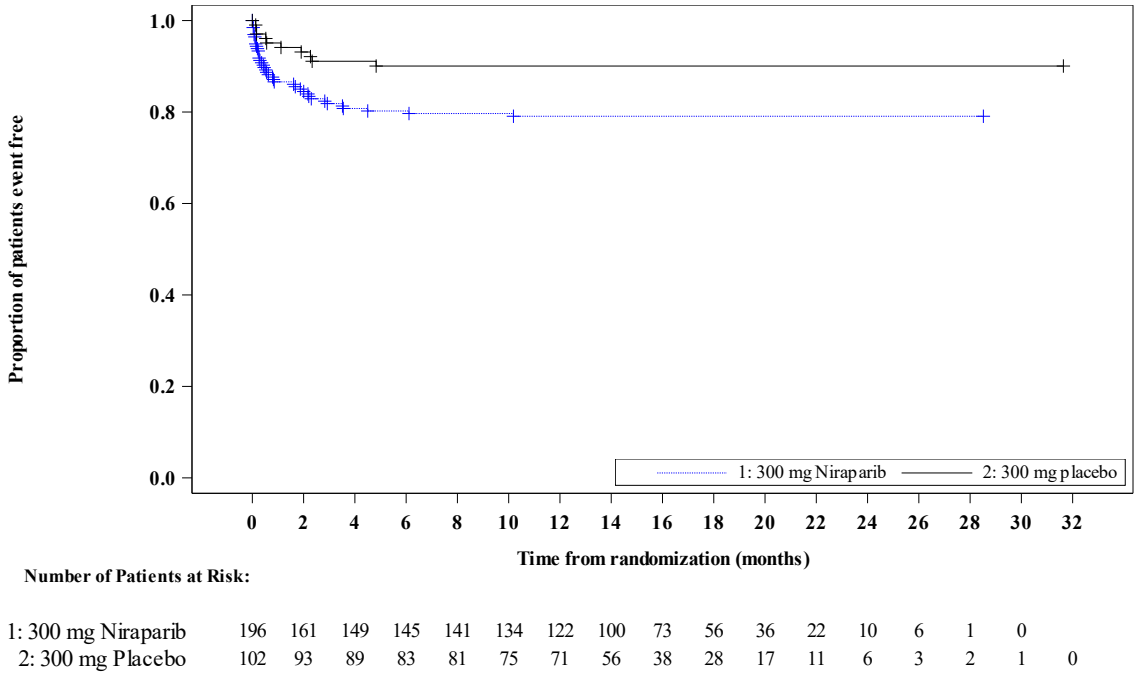
Abbildung 4-344: Kaplan-Meier-Kurve „Neutropenie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	123	110	101	97	87	78	64	44	31	19	11	5	3	0	
2: 300 mg Placebo	102	75	71	65	64	58	56	45	30	21	12	8	5	3	2	1	0

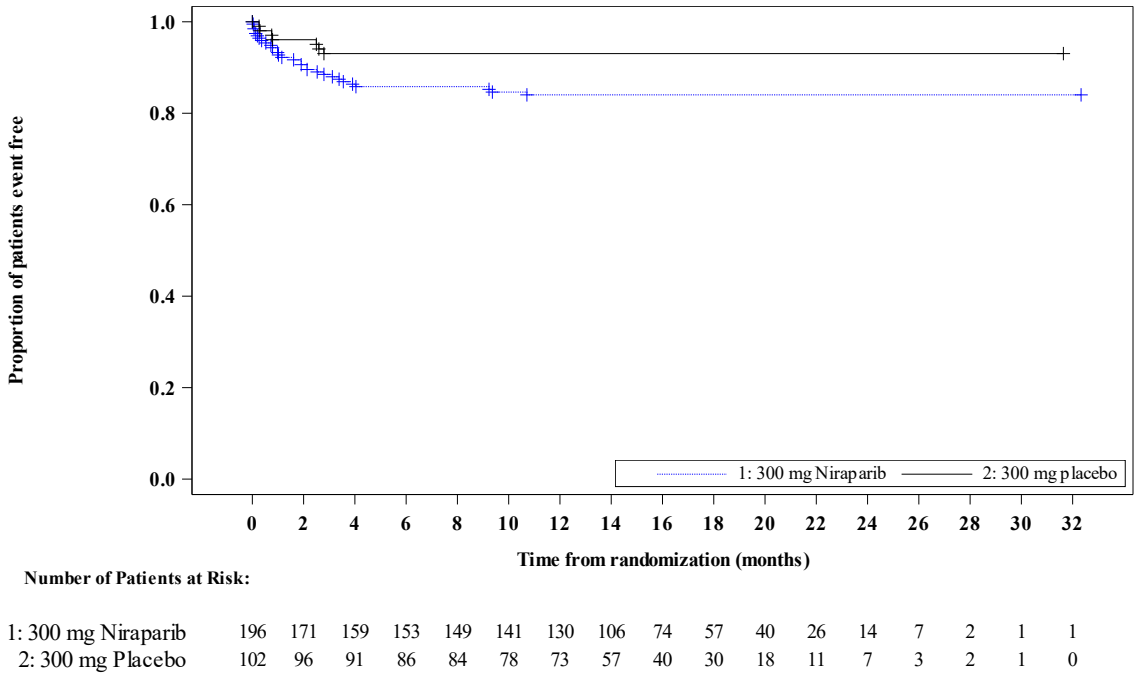
Abbildung 4-345: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Nervensystems (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	161	149	145	141	134	122	100	73	56	36	22	10	6	1	0
2: 300 mg Placebo	102	93	89	83	81	75	71	56	38	28	17	11	6	3	2	1	0

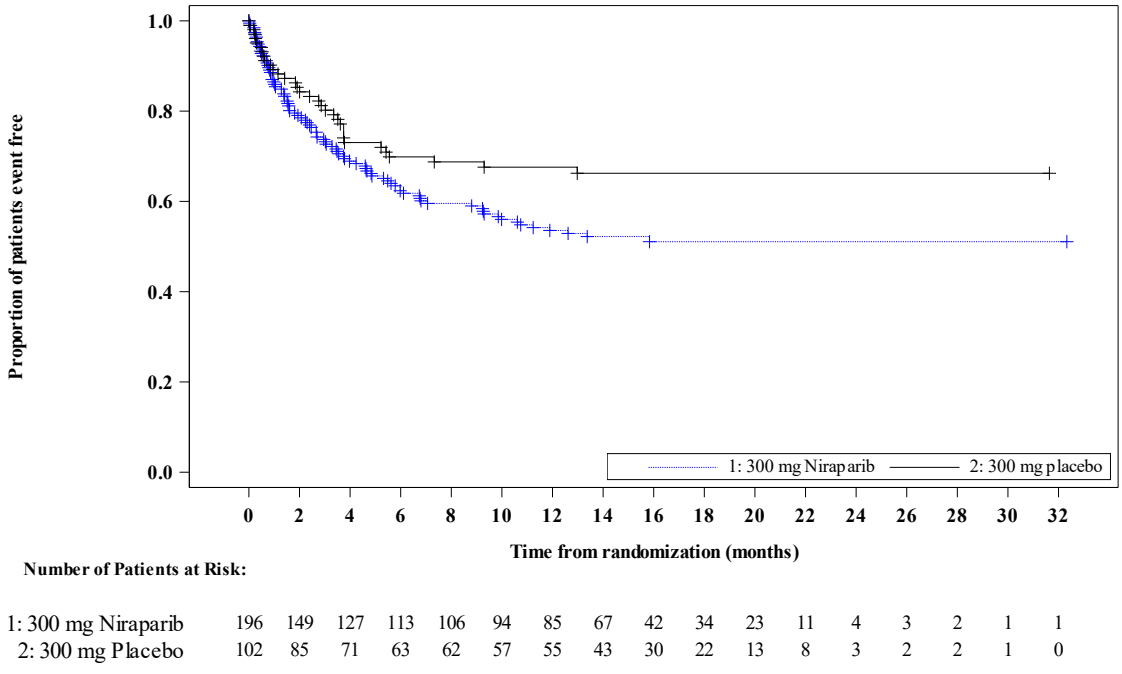
Abbildung 4-346: Kaplan-Meier-Kurve „Kopfschmerzen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	171	159	153	149	141	130	106	74	57	40	26	14	7	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	96	91	86	84	78	73	57	40	30	18	11	7	3	2	1	0

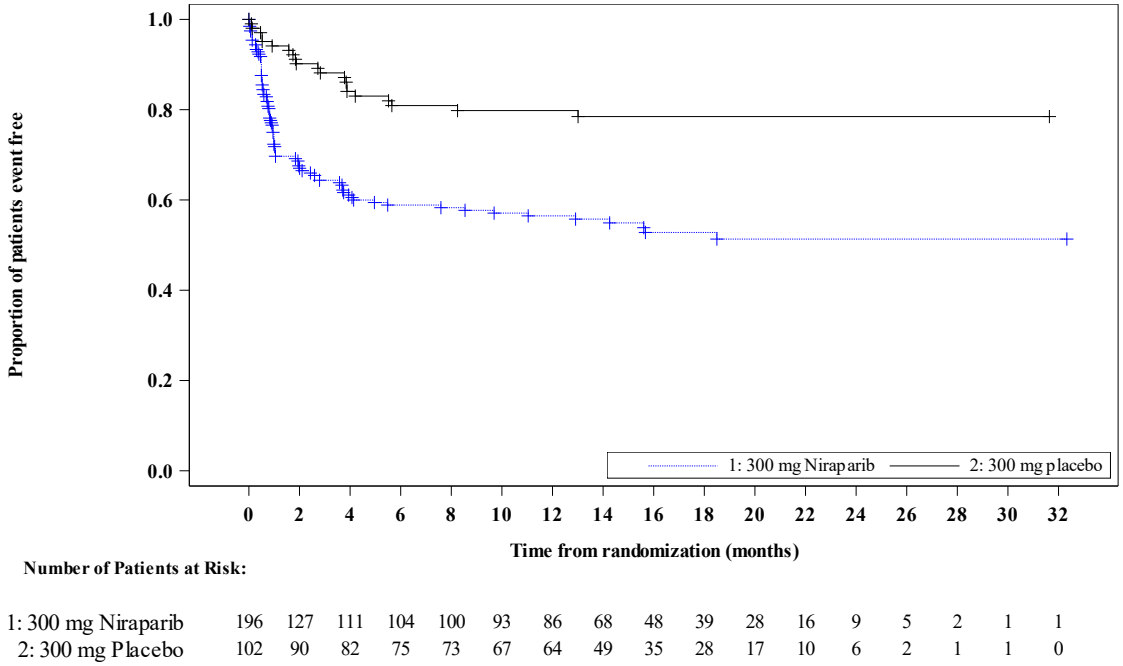
Abbildung 4-347: Kaplan-Meier-Kurve „Schwindel (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	149	127	113	106	94	85	67	42	34	23	11	4	3	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	85	71	63	62	57	55	43	30	22	13	8	3	2	2	1	0

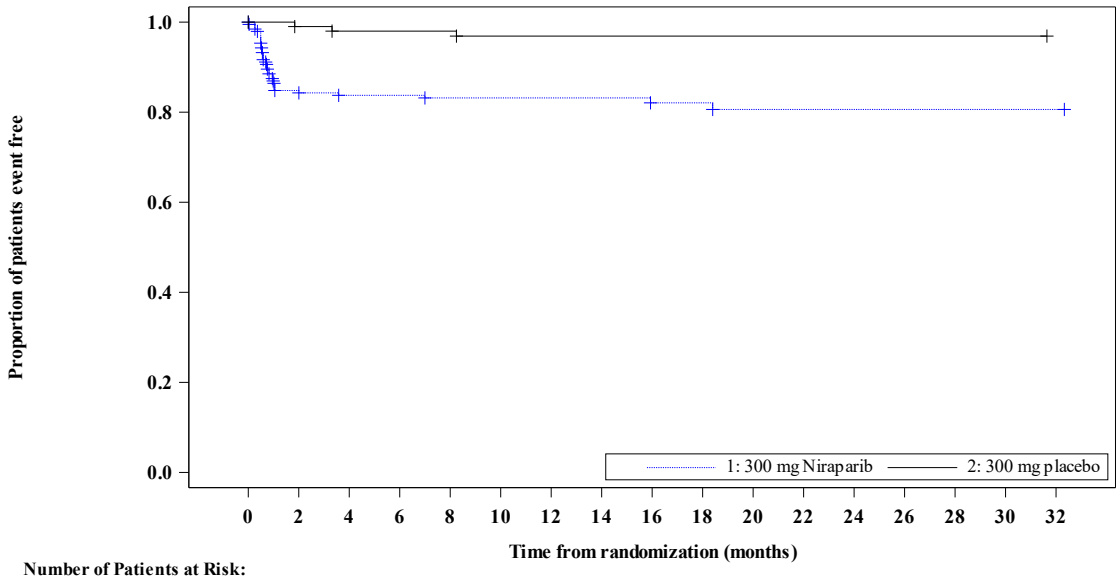
Abbildung 4-348: Kaplan-Meier-Kurve „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	127	111	104	100	93	86	68	48	39	28	16	9	5	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	90	82	75	73	67	64	49	35	28	17	10	6	2	1	1	0

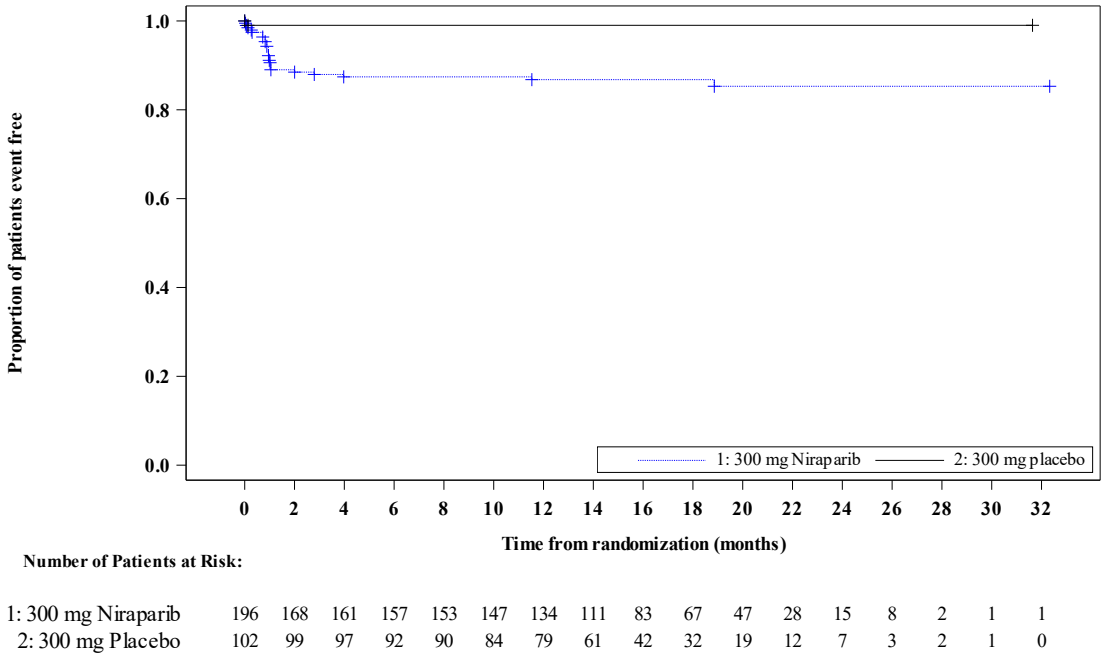
Abbildung 4-349: Kaplan-Meier-Kurve „Untersuchungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	160	154	149	144	138	127	102	74	59	42	26	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	99	96	91	89	82	77	59	40	31	19	11	7	3	2	1	0

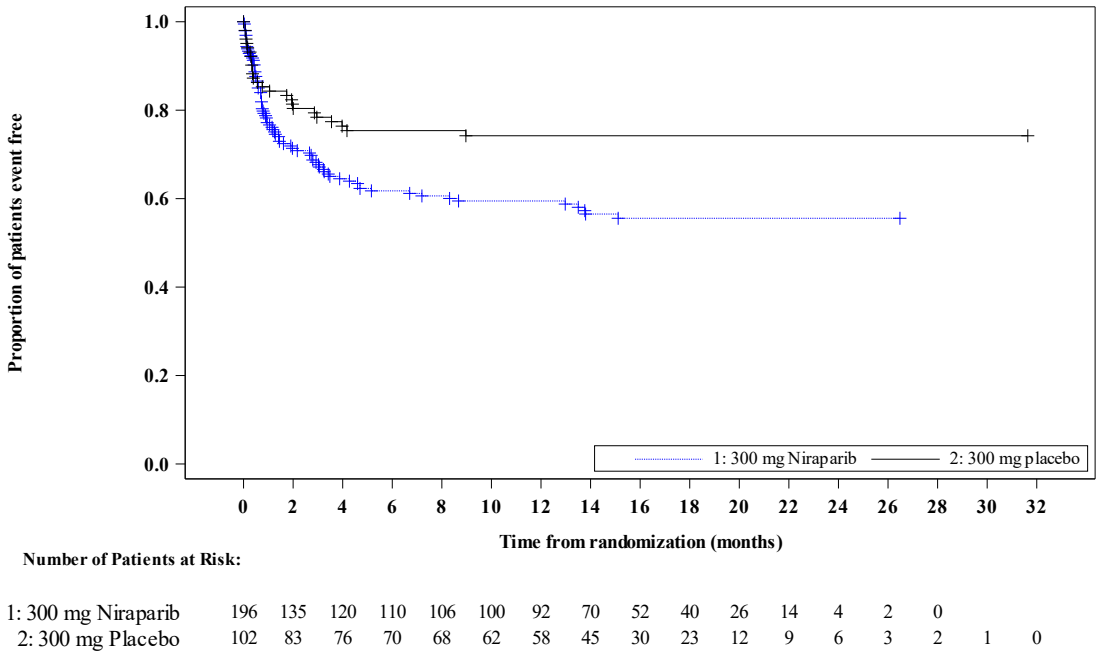
Abbildung 4-350: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytenzahl erniedrigt (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	168	161	157	153	147	134	111	83	67	47	28	15	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	99	97	92	90	84	79	61	42	32	19	12	7	3	2	1	0

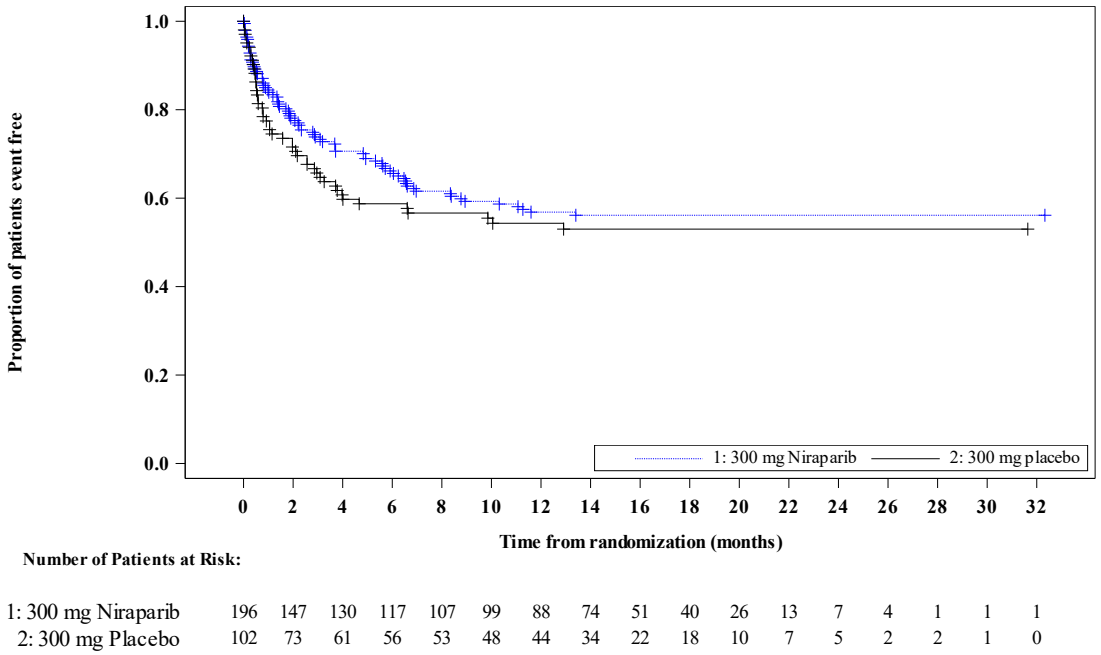
Abbildung 4-351: Kaplan-Meier-Kurve „Neutrophilenzahl erniedrigt (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	135	120	110	106	100	92	70	52	40	26	14	4	2	0	
2: 300 mg Placebo	102	83	76	70	68	62	58	45	30	23	12	9	6	3	2	1	0

Abbildung 4-352: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	147	130	117	107	99	88	74	51	40	26	13	7	4	1	1	1
2: 300 mg Placebo	102	73	61	56	53	48	44	34	22	18	10	7	5	2	2	1	0

Abbildung 4-353: Kaplan-Meier-Kurve „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

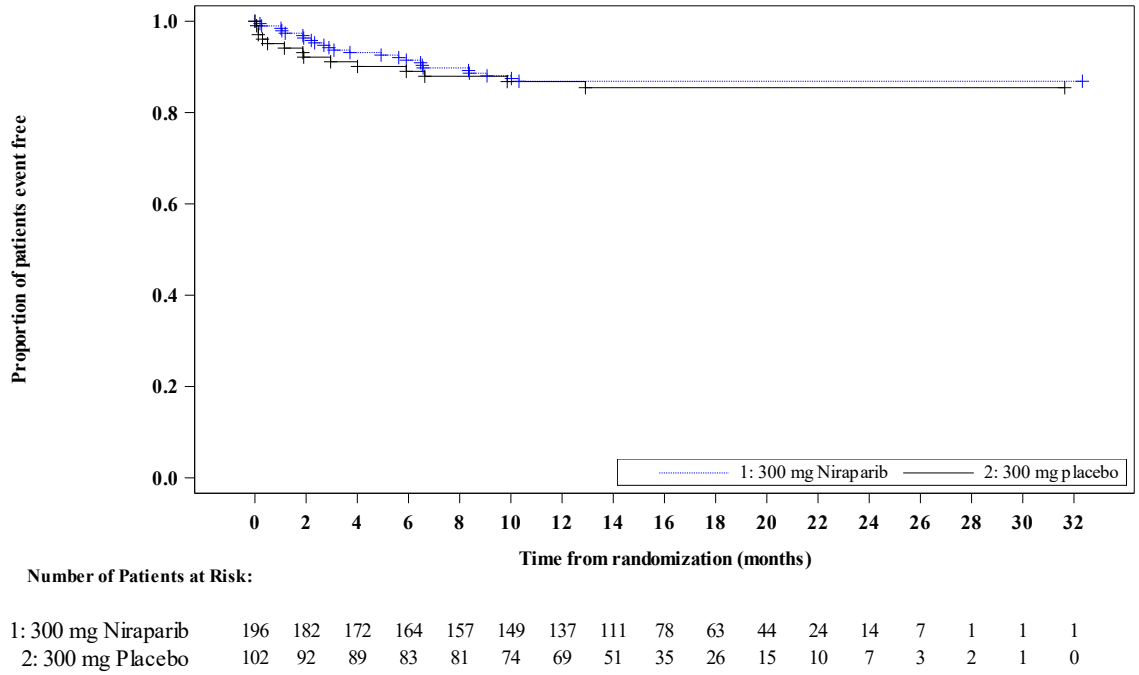


Abbildung 4-354: Kaplan-Meier-Kurve „Rückenschmerzen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

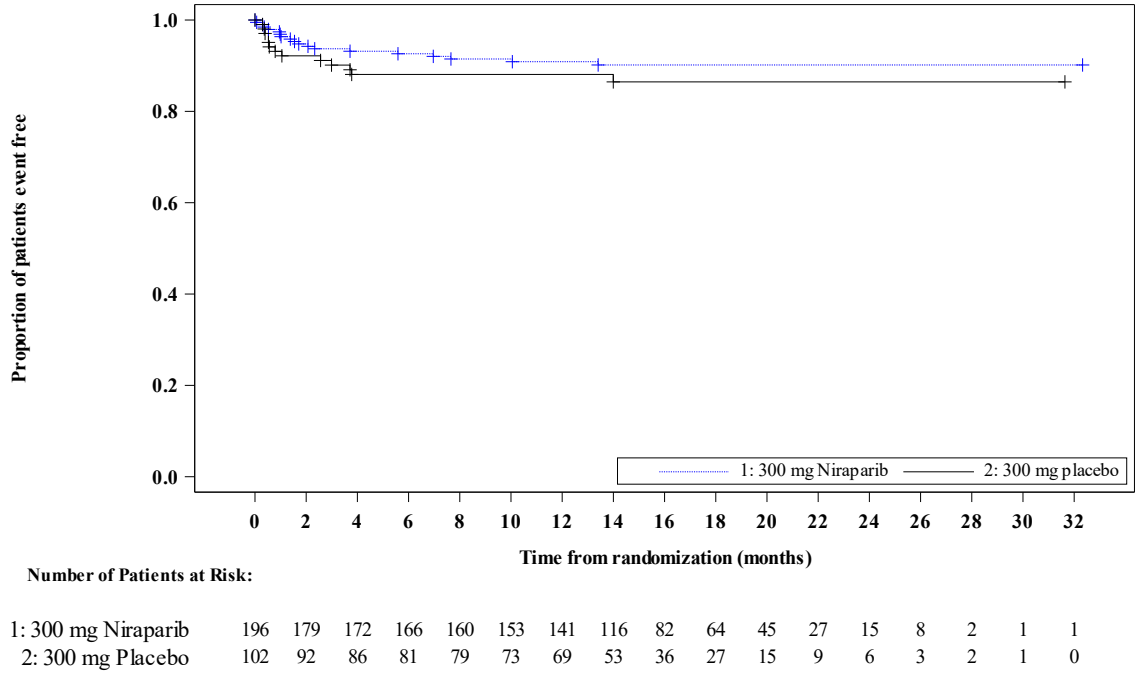


Abbildung 4-355: Kaplan-Meier-Kurve „Arthralgie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

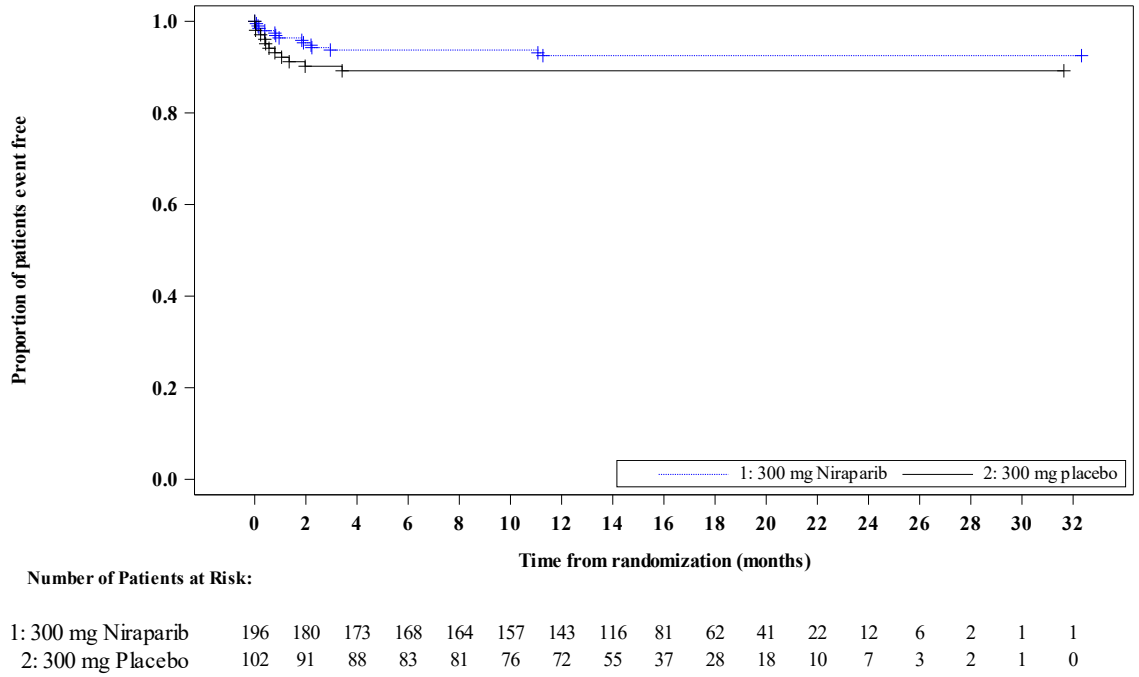


Abbildung 4-356: Kaplan-Meier-Kurve „Myalgie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

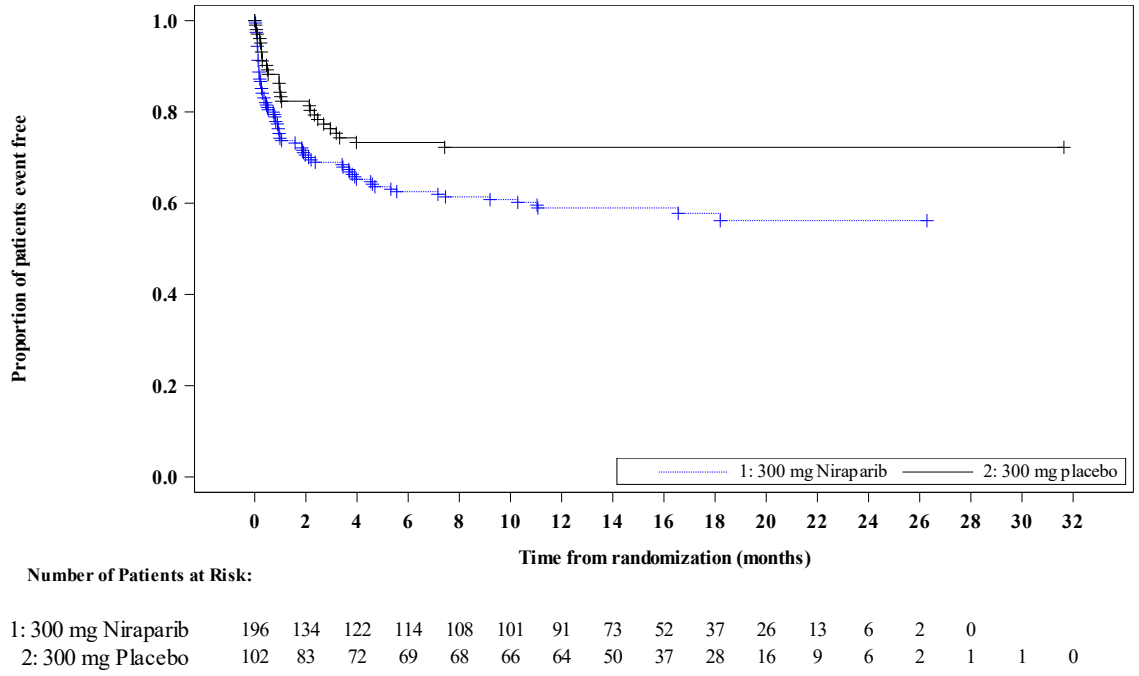
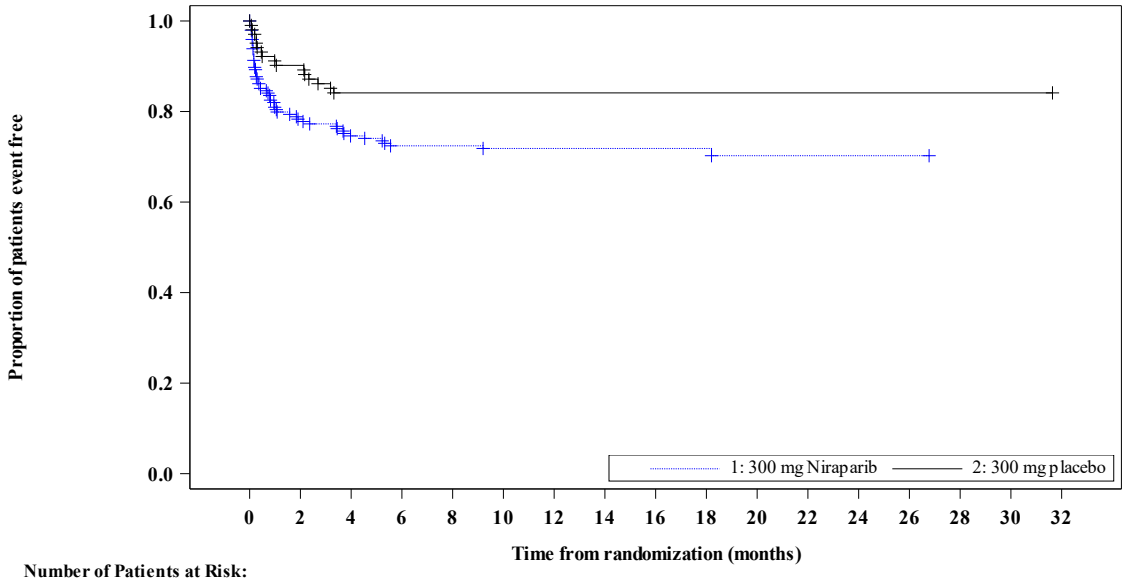


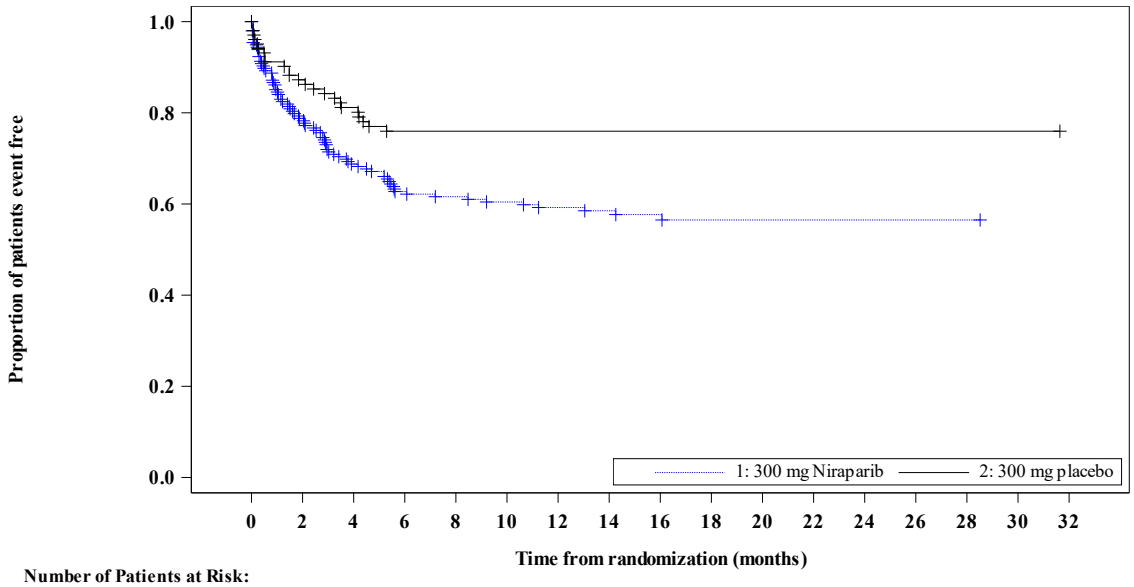
Abbildung 4-357: Kaplan-Meier-Kurve „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	149	139	132	128	120	109	89	63	47	33	17	10	3	0	
2: 300 mg Placebo	102	90	82	78	77	74	71	55	40	30	17	10	6	2	1	1	0

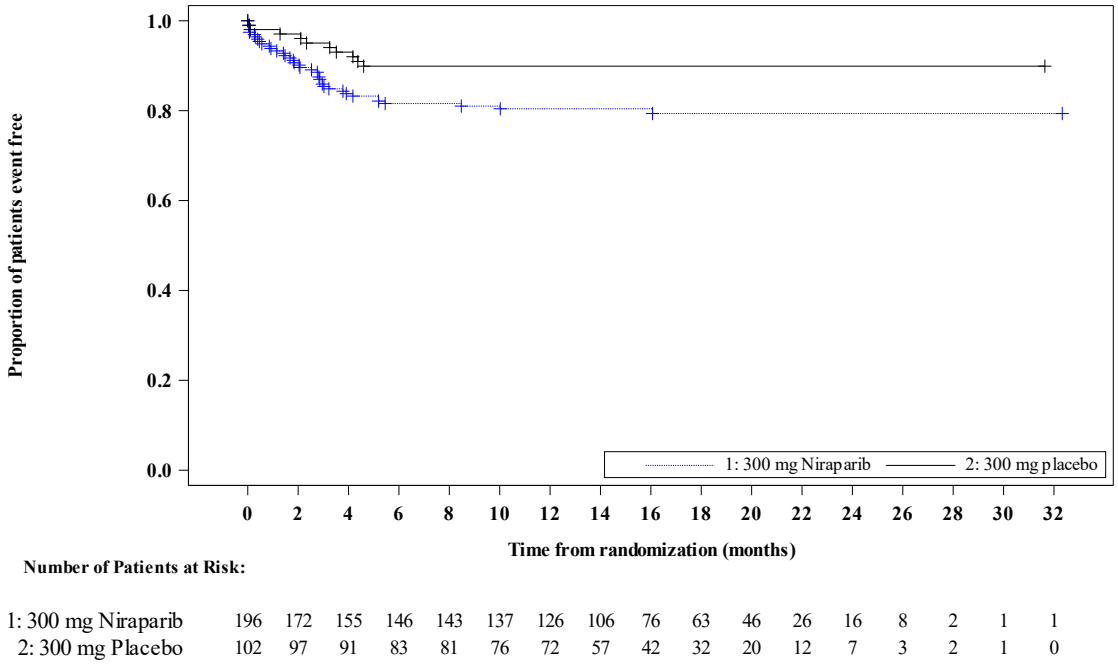
Abbildung 4-358: Kaplan-Meier-Kurve „Verminderter Appetit (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	150	128	113	108	102	90	72	49	42	30	15	8	4	1	0
2: 300 mg Placebo	102	87	79	72	71	66	63	49	34	27	17	11	6	3	2	1	0

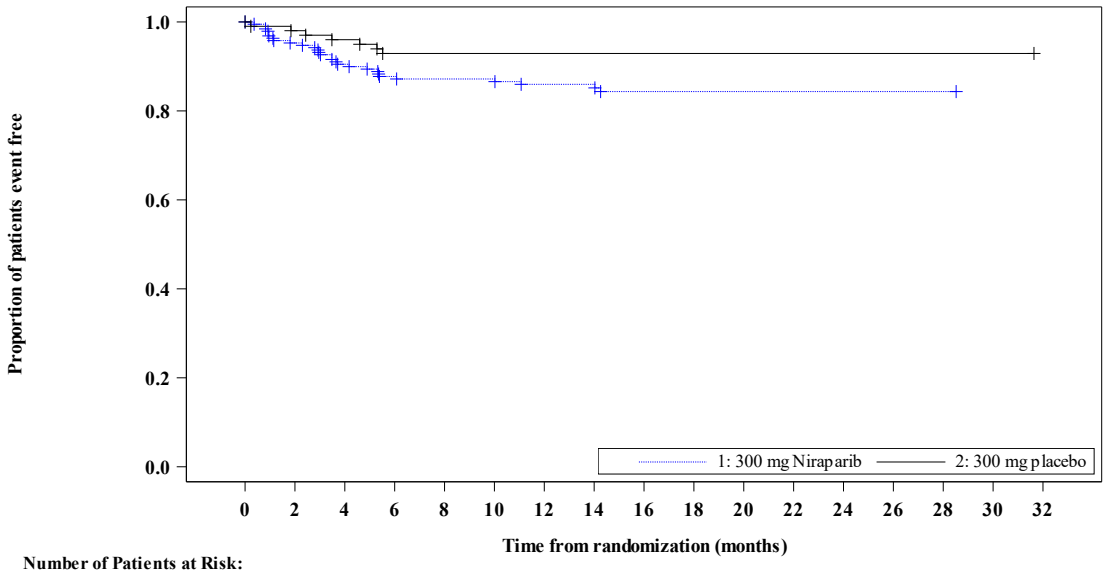
Abbildung 4-359: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	172	155	146	143	137	126	106	76	63	46	26	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	97	91	83	81	76	72	57	42	32	20	12	7	3	2	1	0

Abbildung 4-360: Kaplan-Meier-Kurve „Dyspnoe (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	180	167	157	153	147	133	107	71	59	43	22	11	4	1	0
2: 300 mg Placebo	102	98	94	87	85	79	74	56	37	29	18	12	7	3	2	1	0

Abbildung 4-361: Kaplan-Meier-Kurve „Husten (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

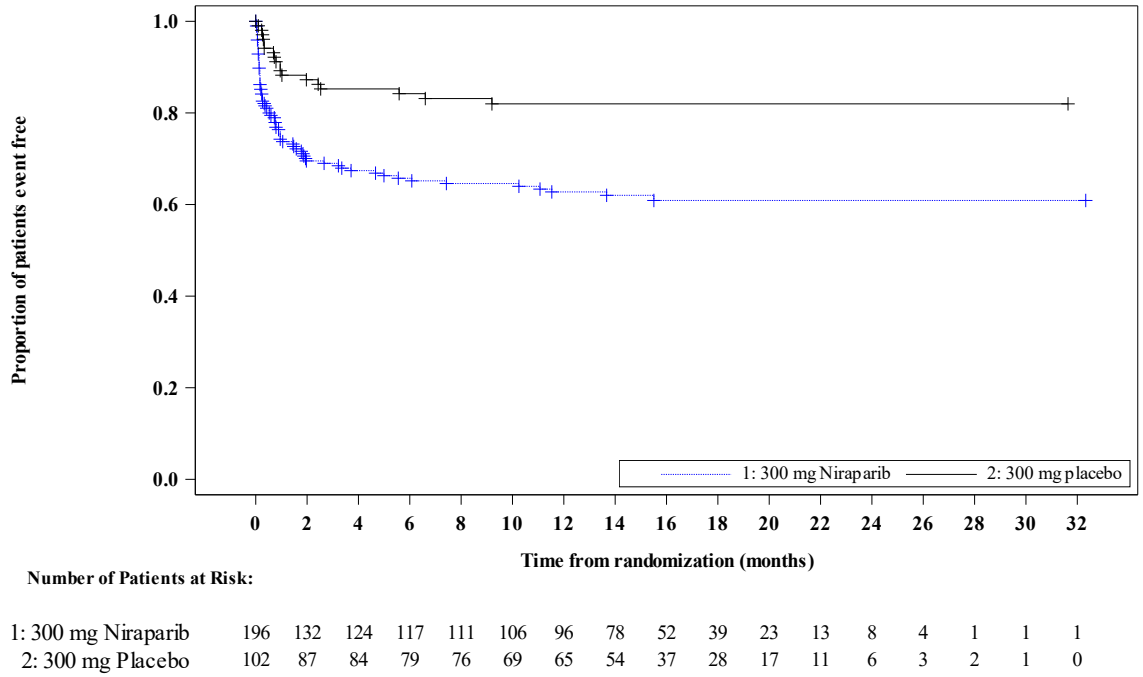


Abbildung 4-362: Kaplan-Meier-Kurve „Psychiatrische Erkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

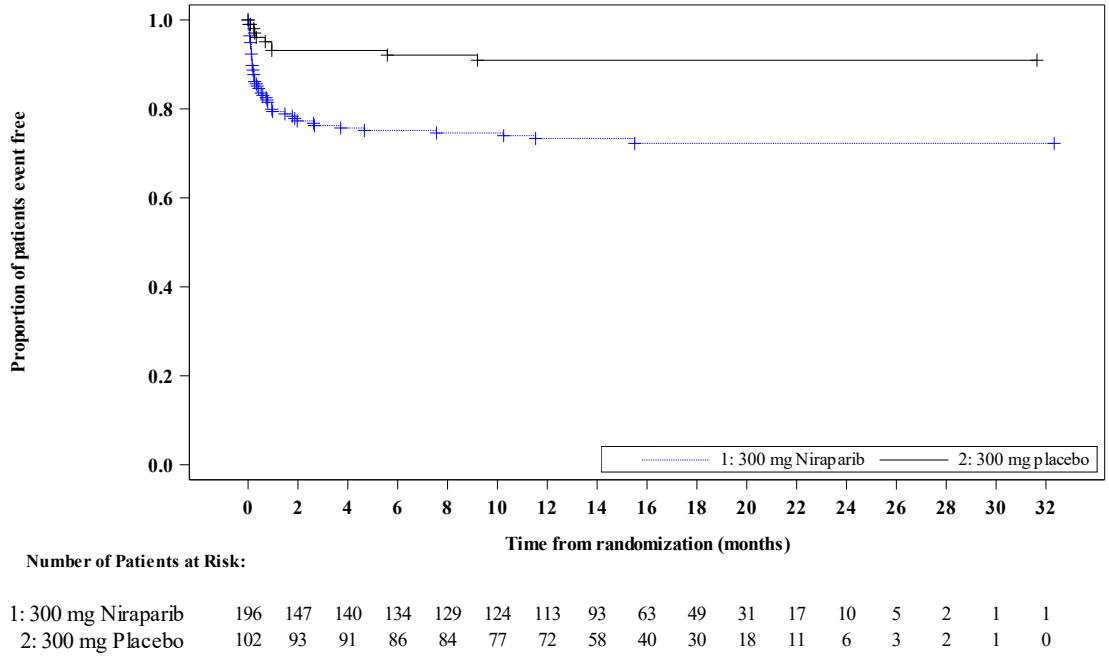
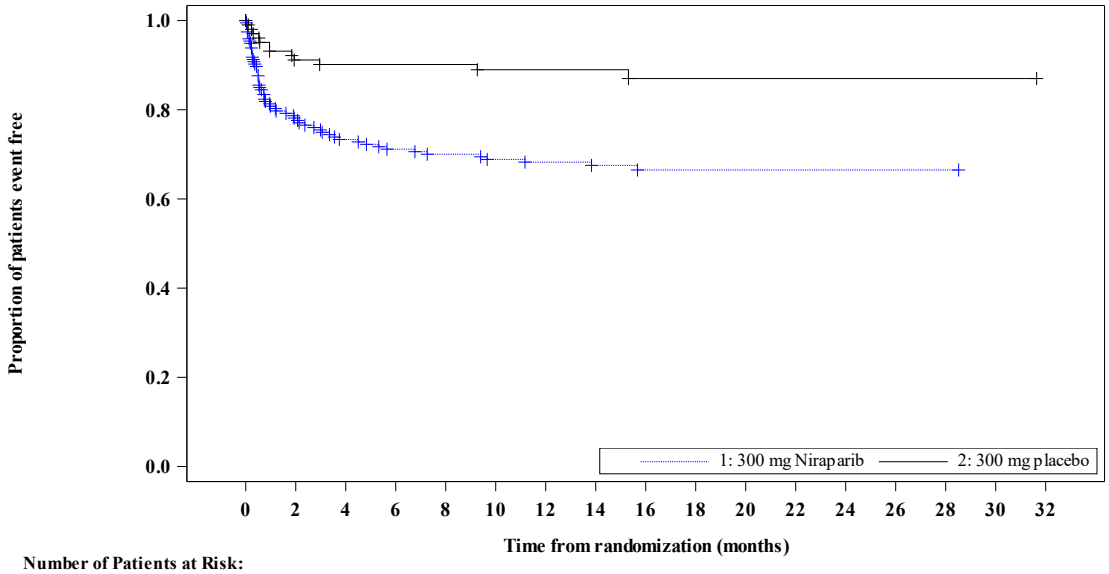


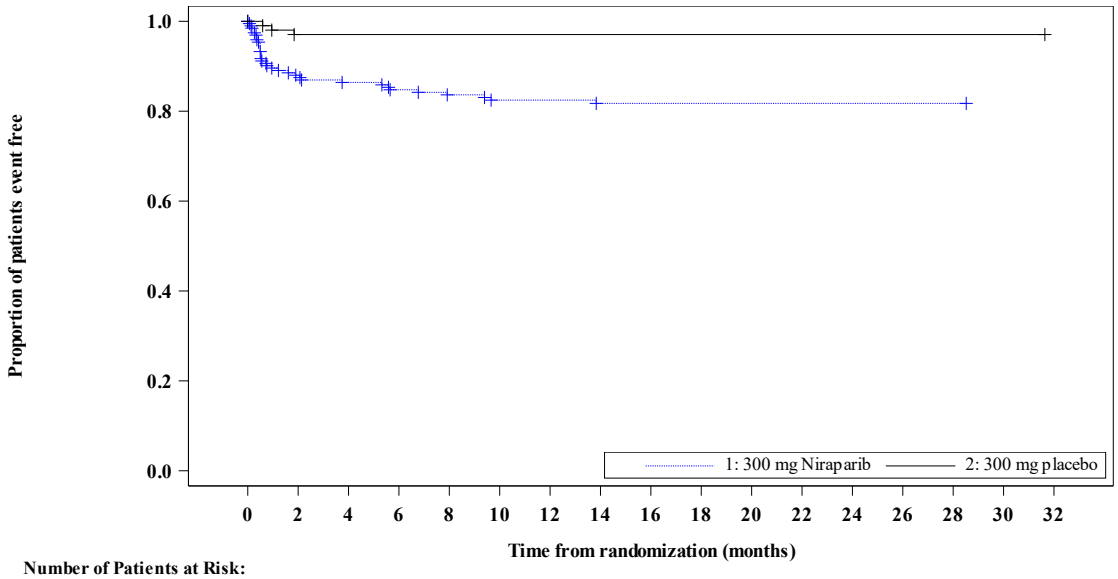
Abbildung 4-363: Kaplan-Meier-Kurve „Schlaflosigkeit (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	147	135	130	124	117	108	89	62	50	37	22	12	6	1	0
2: 300 mg Placebo	102	91	88	83	81	74	70	56	38	29	19	12	7	3	2	1	0

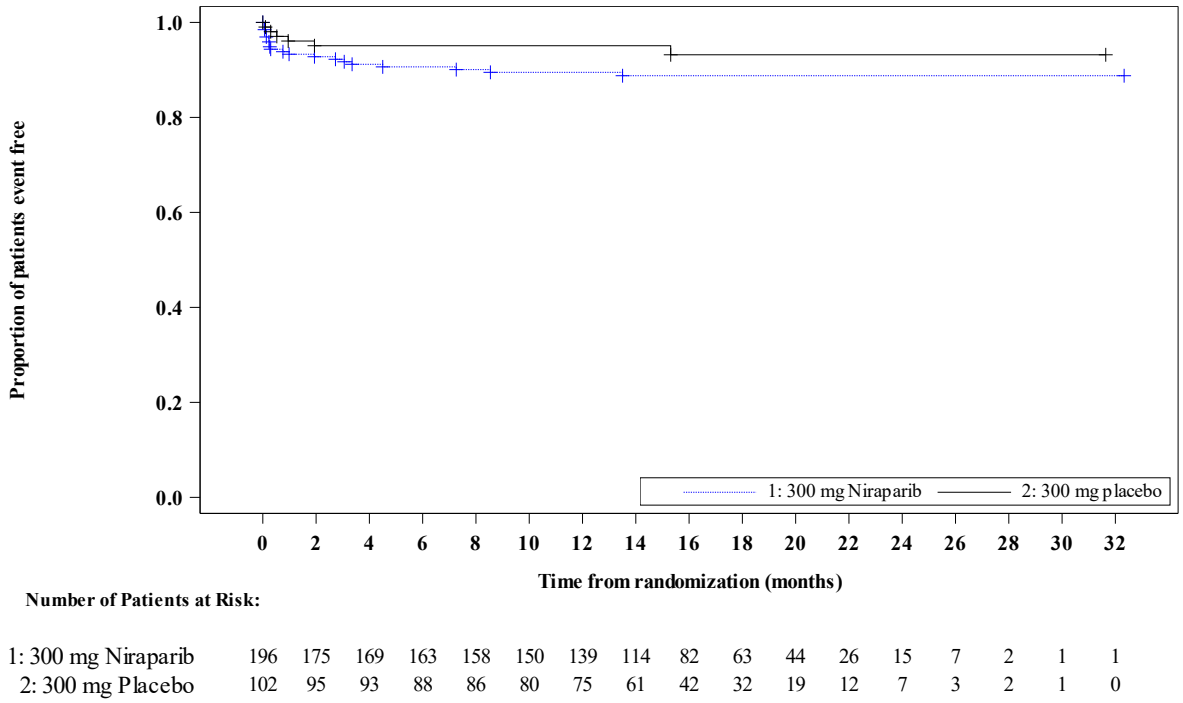
Abbildung 4-364: Kaplan-Meier-Kurve „Gefäßerkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	166	159	154	148	140	131	107	75	62	42	24	13	7	1	0
2: 300 mg Placebo	102	97	95	90	88	82	77	59	40	30	20	12	7	3	2	1	0

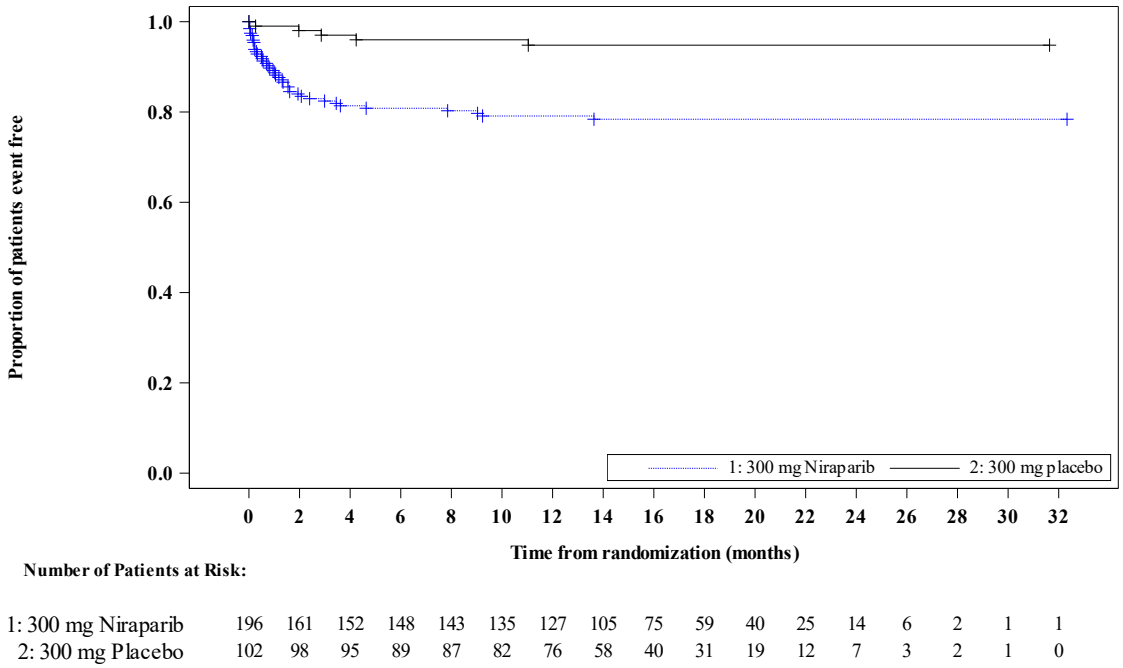
Abbildung 4-365: Kaplan-Meier-Kurve „Hypertonie (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	175	169	163	158	150	139	114	82	63	44	26	15	7	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	95	93	88	86	80	75	61	42	32	19	12	7	3	2	1	0

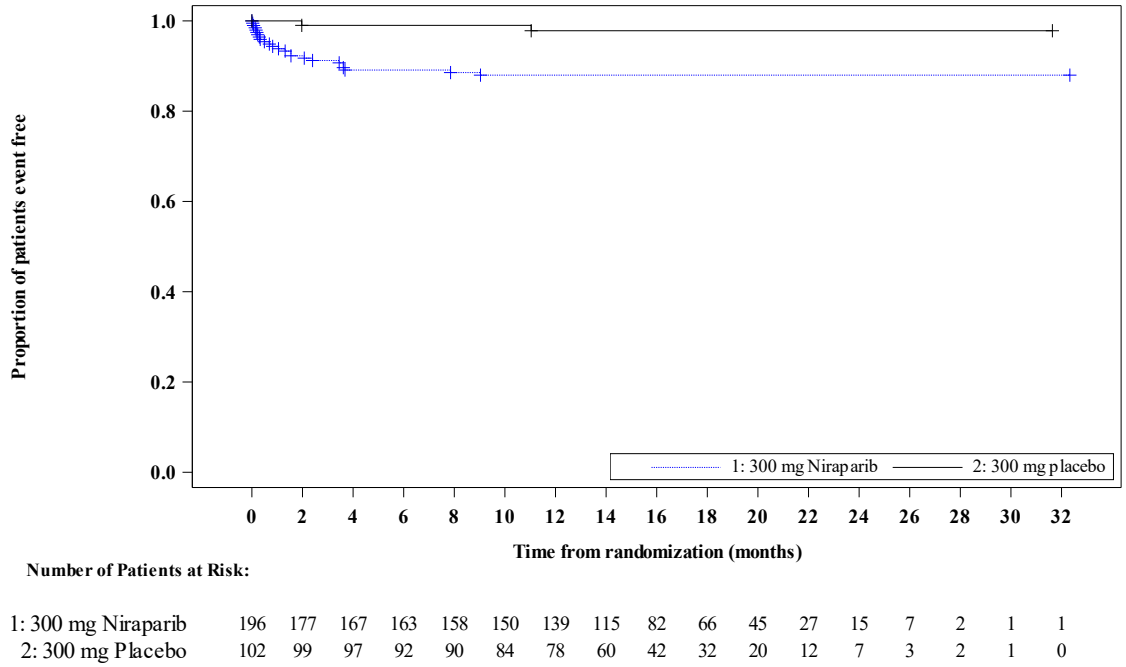
Abbildung 4-366: Kaplan-Meier-Kurve „Flush (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	161	152	148	143	135	127	105	75	59	40	25	14	6	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	98	95	89	87	82	76	58	40	31	19	12	7	3	2	1	0

Abbildung 4-367: Kaplan-Meier-Kurve „Herzerkrankungen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	177	167	163	158	150	139	115	82	66	45	27	15	7	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	99	97	92	90	84	78	60	42	32	20	12	7	3	2	1	0

Abbildung 4-368: Kaplan-Meier-Kurve „Palpitationen (UEs ≥ 10 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

Tabelle 4-167: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 nach Systemorganklassen und Preferred Terms, die mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in einem der Behandlungsarme auftreten“[1] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	**Niraparib**	**Placebo**	**HR [95 %-KI][2] p-Wert[3]**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
	n (%)	**n (%)**				
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 171**	**N = 77**				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	92 (53,8)	1 (1,3)	**57,3 [8,0; 411,4] < 0,0001**	**14,8 [7,6; 28,8] < 0,0001**	**41,4 [5,9; 291,8] 0,0002**	**58,8 [47,9; 69,6] < 0,0001**
Anämie	53 (31,0)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**31,0 [24,1; 37,9] < 0,0001**
Thrombozytopenie	51 (29,8)	1 (1,3)	**26,1 [3,6; 189,0] < 0,0001**	**32,3 [4,4; 238,6] 0,0007**	**23,0 [3,2; 163,2] 0,0017**	**28,5 [21,2; 35,8] < 0,0001**
Neutropenie	20 (11,7)	1 (1,3)	**9,8 [1,3; 72,9] 0,0065**	**10,1 [1,3; 76,4] 0,0256**	**9,0 [1,2; 65,9] 0,0304**	**10,4 [5,0; 15,8] 0,0002**
Untersuchungen	42 (24,6)	2 (2,6)	**10,9 [2,6; 45,0] < 0,0001**	**12,2 [2,9; 51,9] 0,0007**	**9,5 [2,3; 38,1] 0,0016**	**22,0 [14,6; 29,3] < 0,0001**
Neutrophilenzahl erniedrigt	15 (8,8)	1 (1,3)	**7,5 [1,0; 56,8] 0,0220**	7,3 [0,9; 56,4] 0,0563	6,8 [0,9; 50,2] 0,0620	**7,5 [2,5; 12,4] 0,0030**
Thrombozytenzahl erniedrigt	15 (8,8)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**8,8 [4,5; 13,0] 0,0001**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (10,5)	5 (6,5)	1,5 [0,6; 4,2] 0,3909	1,7 [0,6; 4,7] 0,3156	1,6 [0,6; 4,2] 0,3208	4,0 [-3,1; 11,2] 0,2705

NOVA	Niraparib n (%)	Placebo n (%)	HR [95 %-KI][2] p-Wert[3]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
Gefäßerkrankungen	17 (9,9)	3 (3,9)	2,9 [0,8; 10,0] 0,0750	2,7 [0,8; 9,6] 0,1187	2,6 [0,8; 8,5] 0,1252	6,0 [-0,2; 12,3] 0,0571
Hypertonie	13 (7,6)	3 (3,9)	2,2 [0,6; 7,7] 0,2157	2,0 [0,6; 7,3] 0,2805	2,0 [0,6; 6,7] 0,2853	3,7 [-2,2; 9,6] 0,2159
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (8,8)	2 (2,6)	3,2 [0,7; 13,9] 0,1064	3,6 [0,8; 16,2] 0,0940	3,4 [0,8; 14,4] 0,1001	**6,2 [0,6; 11,7]** **0,0287**
Fatigue	10 (5,8)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**5,8 [2,3; 9,4]** **0,0011**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (5,8)	1 (1,3)	4,0 [0,5; 31,4] 0,1545	4,7 [0,6; 37,5] 0,1424	4,5 [0,6; 34,6] 0,1479	**4,5 [0,2; 8,9]** **0,0396**
BRCAwt	**N = 196**	**N = 102**				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	93 (47,4)	1 (1,0)	**67,1 [9,4; 482,0]** **< 0,0001**	**91,2 [12,5; 666,8]** **< 0,0001**	**48,4 [6,8; 342,2]** **0,0001**	**46,5 [39,2; 53,7]** **< 0,0001**
Thrombozytopenie	53 (27,0)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**27,0 [20,8; 33,3]** **< 0,0001**
Anämie	38 (19,4)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**19,4 [13,9; 24,9]** **< 0,0001**
Neutropenie	21 (10,7)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**10,7 [6,4; 15,0]** **< 0,0001**

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][2] p-Wert[3]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Untersuchungen	40 (20,4)	7 (6,9)	**3,4 [1,5; 7,5] 0,0017**	**3,5 [1,5; 8,1] 0,0037**	**3,0 [1,4; 6,4] 0,0053**	**13,5 [6,1; 21,0] 0,0004**
Neutrophilenzahl erniedrigt	17 (8,7)	1 (1,0)	**9,6 [1,3; 72,3] 0,0071**	**9,6 [1,3; 73,1] 0,0292**	**8,8 [1,2; 65,5] 0,0329**	**7,7 [3,3; 12,1] 0,0006**
Thrombozytenzahl erniedrigt	12 (6,1)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**6,1 [2,8; 9,5] 0,0003**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (6,6)	11 (10,8)	0,6 [0,3; 1,3] 0,1882	0,6 [0,3; 1,4] 0,2156	0,6 [0,3; 1,3] 0,2139	-4,2 [-11,1; 2,8] 0,2420
Gefäßerkrankungen	22 (11,2)	1 (1,0)	**12,3 [1,6; 91,1] 0,0017**	**12,8 [1,7; 96,2] 0,0134**	**11,4 [1,6; 83,7] 0,0163**	**10,2 [5,4; 15,1] < 0,0001**
Hypertonie	17 (8,7)	1 (1,0)	**9,4 [1,2; 70,5] 0,0081**	**9,6 [1,3; 73,1] 0,0292**	**8,8 [1,2; 65,5] 0,0329**	**7,7 [3,3; 12,1] 0,0006**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	19 (9,7)	1 (1,0)	**10,1 [1,3; 75,4] 0,0054**	**10,8 [1,4; 82,2] 0,0211**	**9,9 [1,3; 72,8] 0,0245**	**8,7 [4,2; 13,3] 0,0002**
Fatigue	11 (5,6)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**5,6 [2,4; 8,8] 0,0006**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (2,6)	6 (5,9)	0,4 [0,1; 1,3] 0,1046	0,4 [0,1; 1,4] 0,1593	0,4 [0,1; 1,4] 0,1589	-3,3 [-8,4; 1,7] 0,1980

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][2] p-Wert[3]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				

[1] Es traten keine UEs vom CTCAE-Grad 5 in der Studie auf.

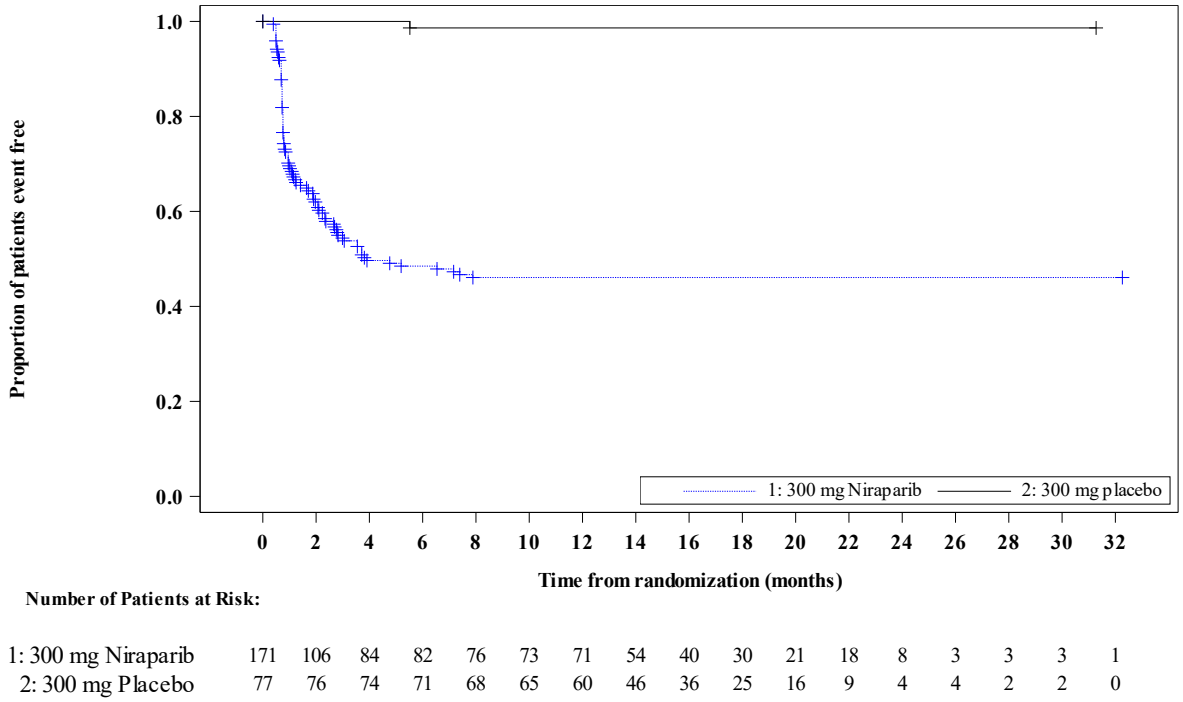
[2] Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[3] Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

ARR = Absolute Risk Reduction (absolute Risikoreduktion); BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; gBRCA = germline Breast Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patientinnen im Safety-Analysis-Set; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); OR = Odds Ratio; RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RR = Relative Risk (relatives Risiko); sBRCA = somatic Breast Cancer; UE = unerwünschtes Ereignis

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

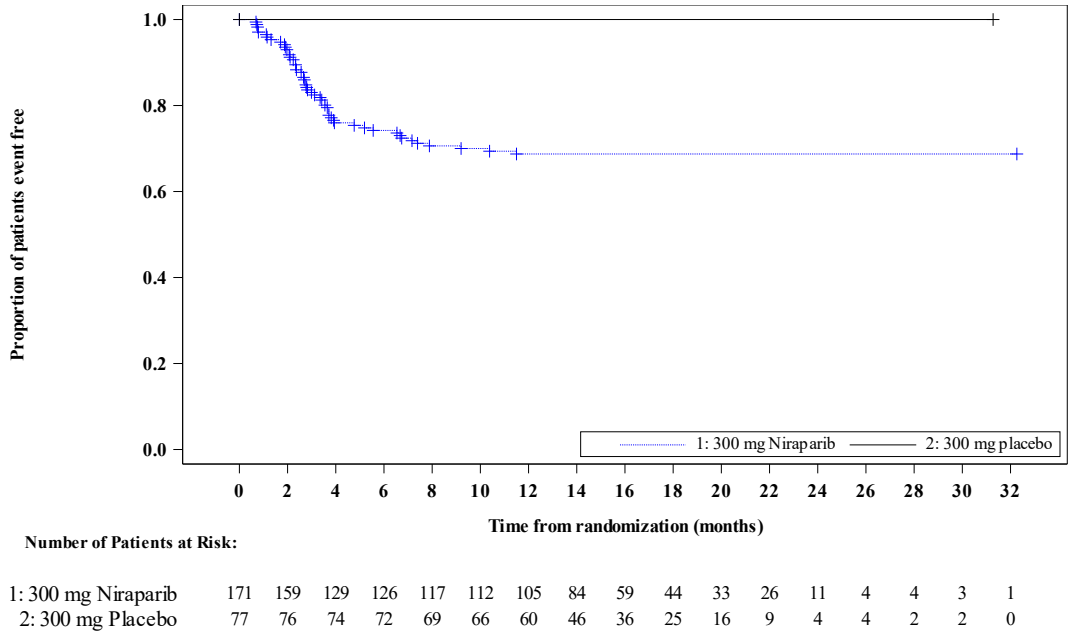
BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	106	84	82	76	73	71	54	40	30	21	18	8	3	3	3	1
2: 300 mg Placebo	77	76	74	71	68	65	60	46	36	25	16	9	4	4	2	2	0

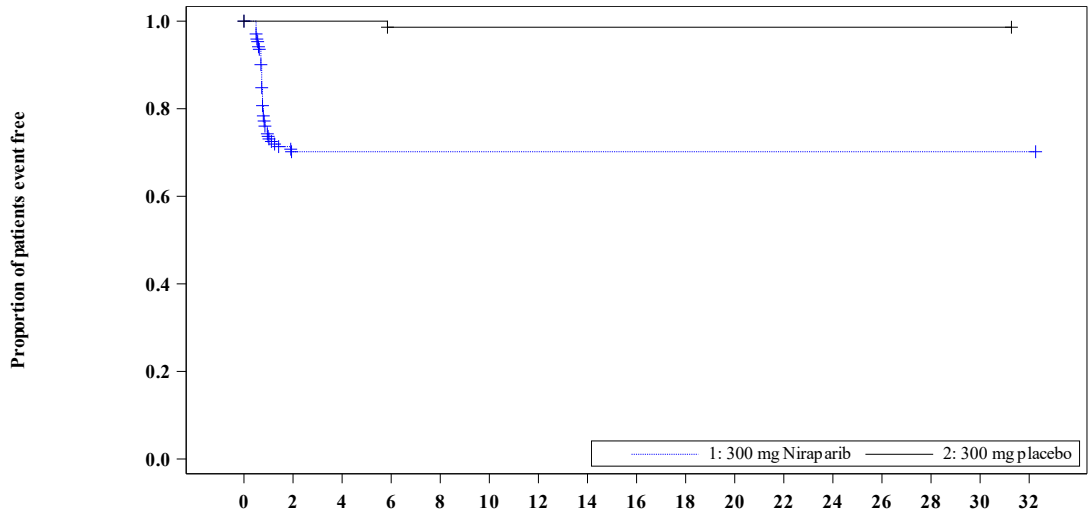
Abbildung 4-369: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	159	129	126	117	112	105	84	59	44	33	26	11	4	4	3	1
2: 300 mg Placebo	77	76	74	72	69	66	60	46	36	25	16	9	4	4	2	2	0

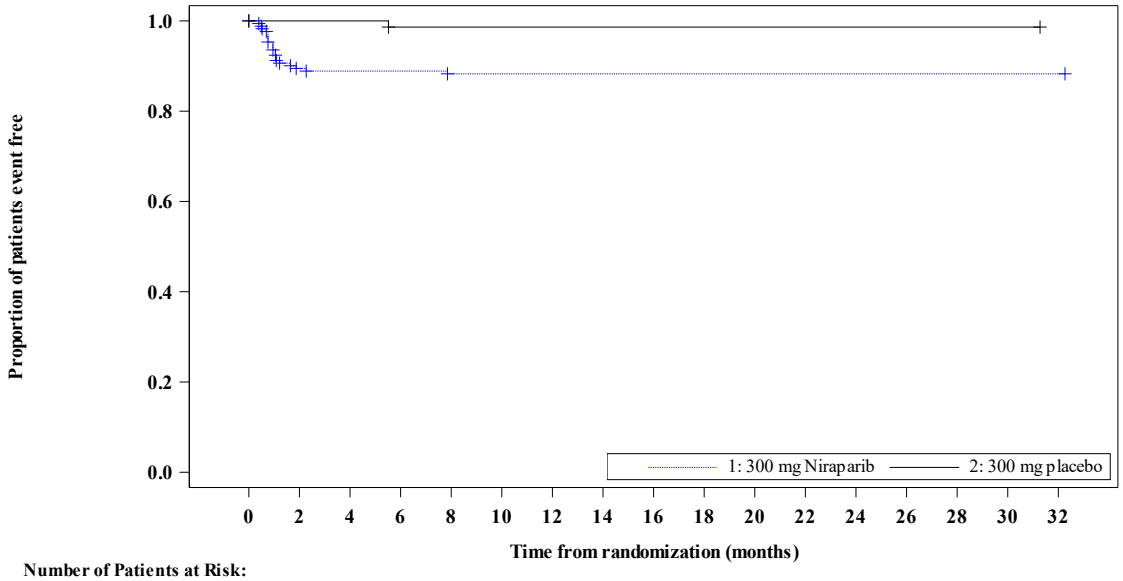
Abbildung 4-370: Kaplan-Meier-Kurve „Anämie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	119	118	118	116	111	104	82	65	45	33	27	14	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	77	76	74	71	68	65	60	46	36	25	16	9	4	4	2	2	0

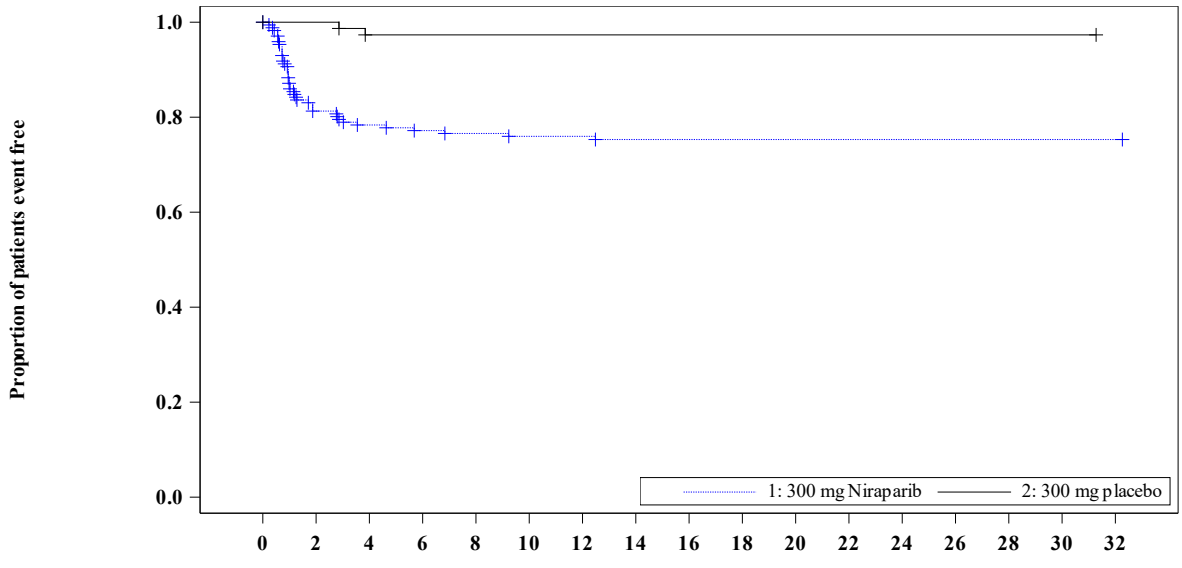
Abbildung 4-371: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytopenie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	152	150	150	145	142	133	105	79	59	44	34	17	7	5	3	1
2: 300 mg Placebo	77	76	74	71	68	65	60	46	36	25	16	9	4	4	2	2	0

Abbildung 4-372: Kaplan-Meier-Kurve „Neutropenie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	139	133	130	127	123	117	93	68	50	37	28	15	6	5	3	1
2: 300 mg Placebo	77	76	72	70	67	64	58	45	35	24	15	9	4	4	2	2	0

Abbildung 4-373: Kaplan-Meier-Kurve „Untersuchungen (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

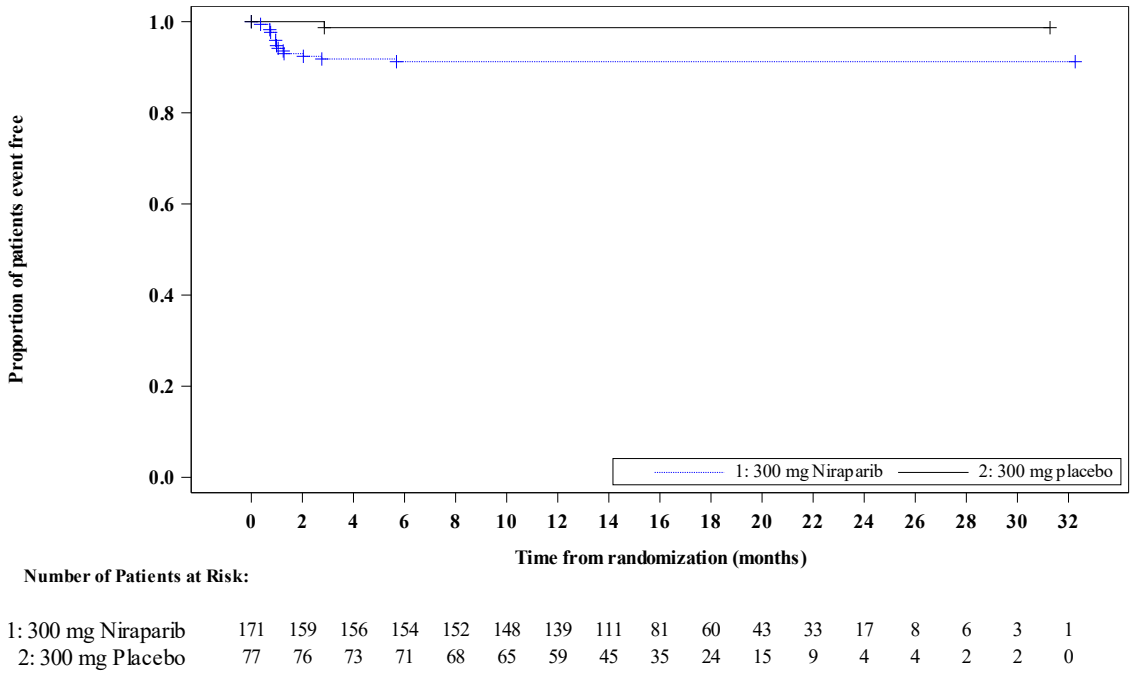


Abbildung 4-374: Kaplan-Meier-Kurve „Neutrophilenzahl erniedrigt (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

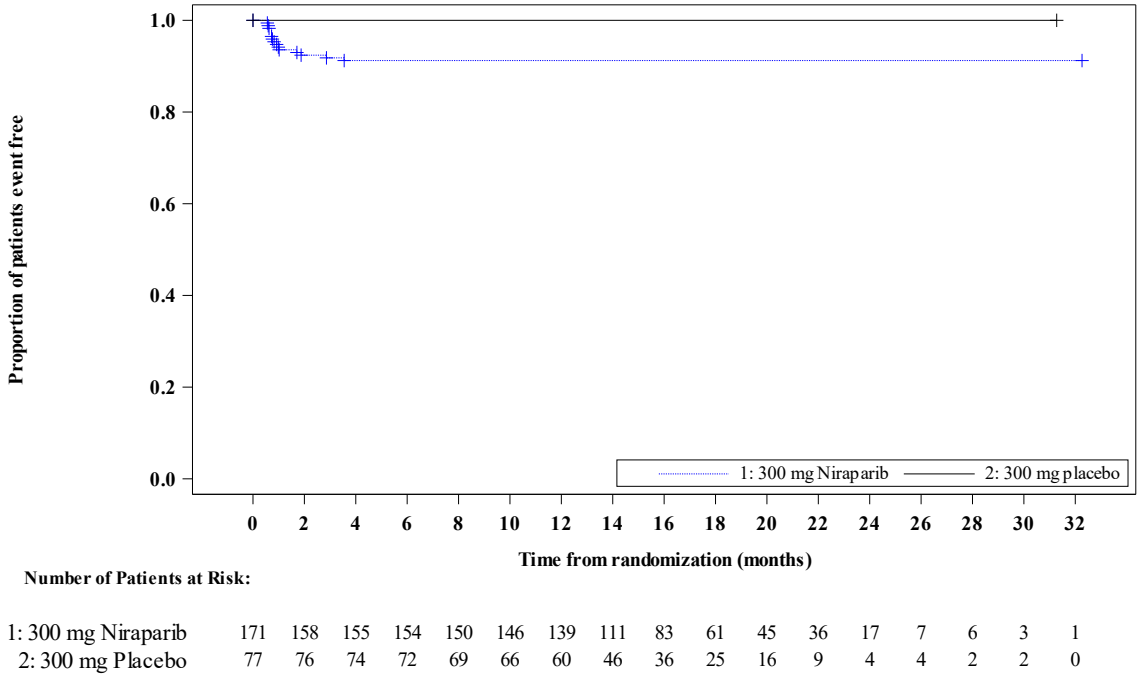
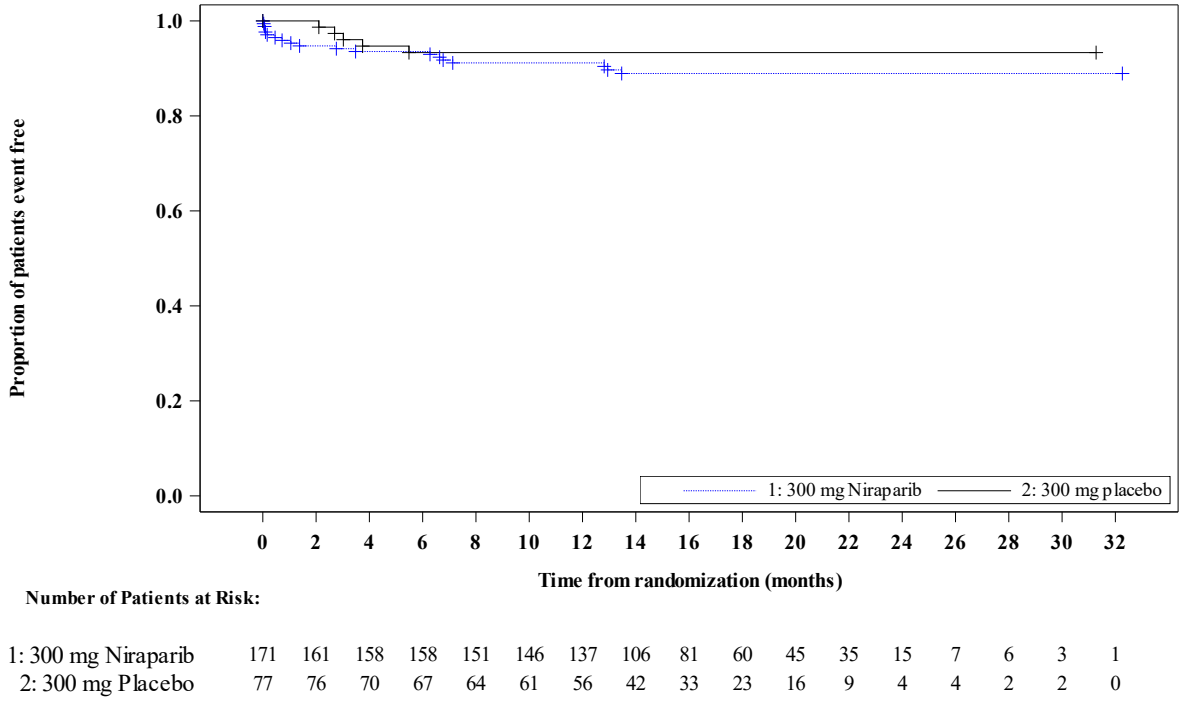


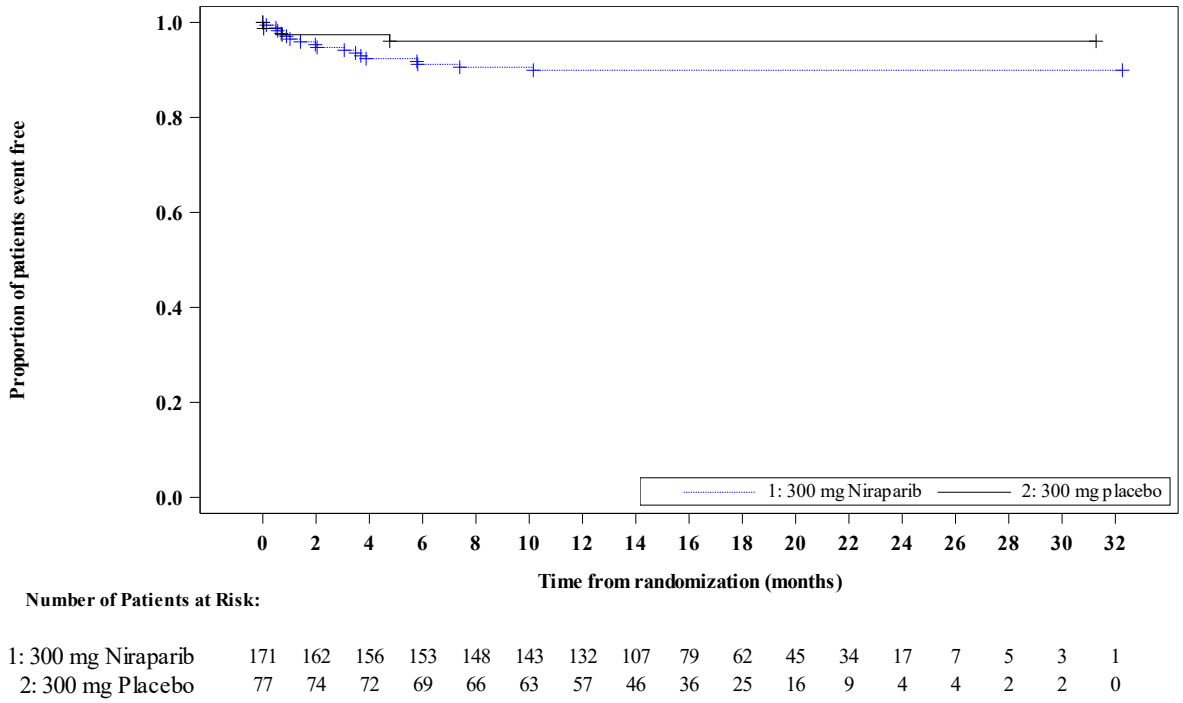
Abbildung 4-375: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytenzahl erniedrigt (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	161	158	158	151	146	137	106	81	60	45	35	15	7	6	3	1
2: 300 mg Placebo	77	76	70	67	64	61	56	42	33	23	16	9	4	4	2	2	0

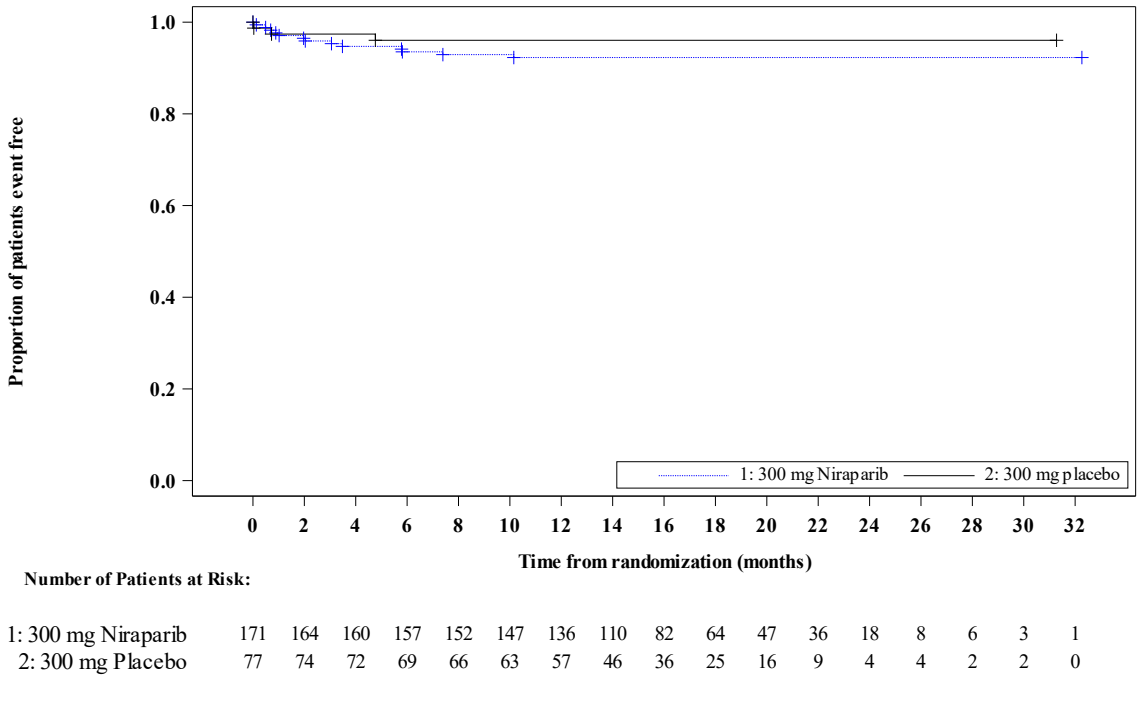
Abbildung 4-376: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	162	156	153	148	143	132	107	79	62	45	34	17	7	5	3	1
2: 300 mg Placebo	77	74	72	69	66	63	57	46	36	25	16	9	4	4	2	2	0

Abbildung 4-377: Kaplan-Meier-Kurve „Gefäßerkrankungen (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	164	160	157	152	147	136	110	82	64	47	36	18	8	6	3	1
2: 300 mg Placebo	77	74	72	69	66	63	57	46	36	25	16	9	4	4	2	2	0

Abbildung 4-378: Kaplan-Meier-Kurve „Hypertonie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

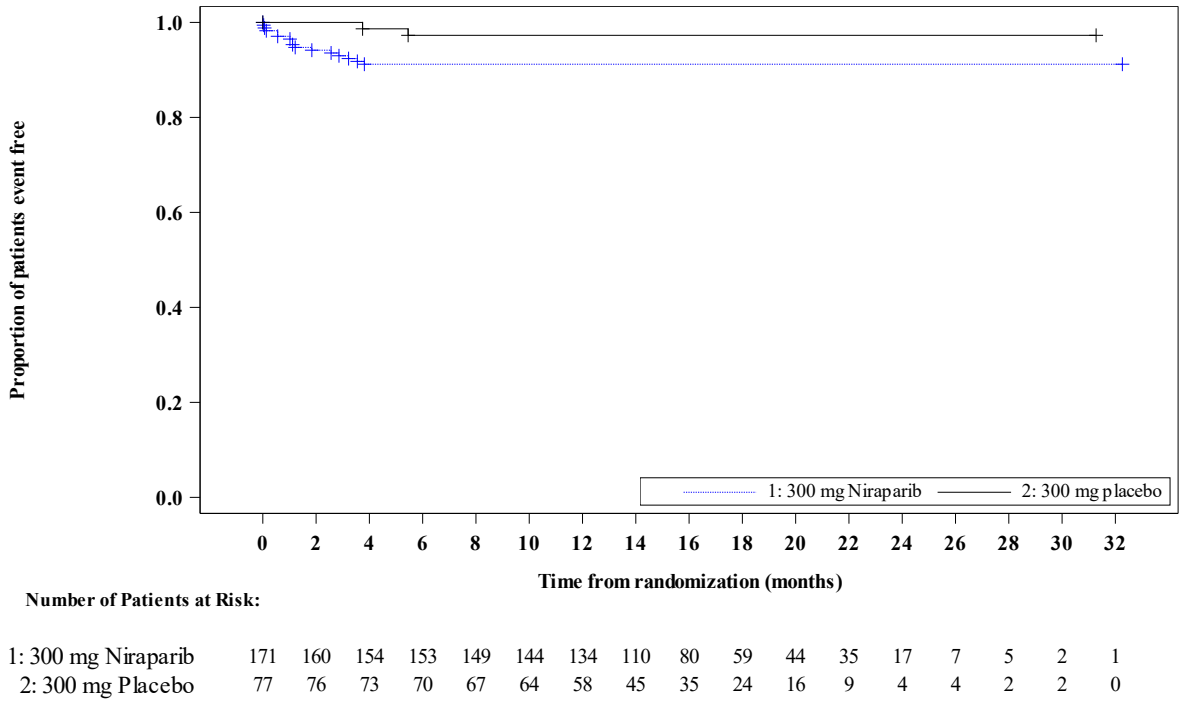


Abbildung 4-379: Kaplan-Meier-Kurve „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

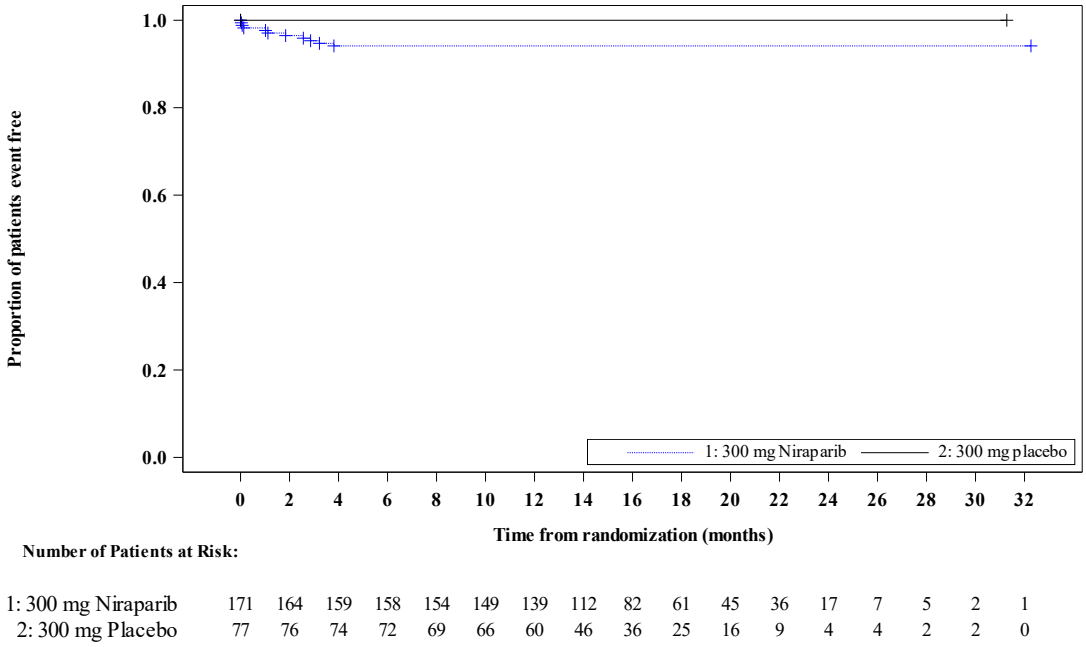
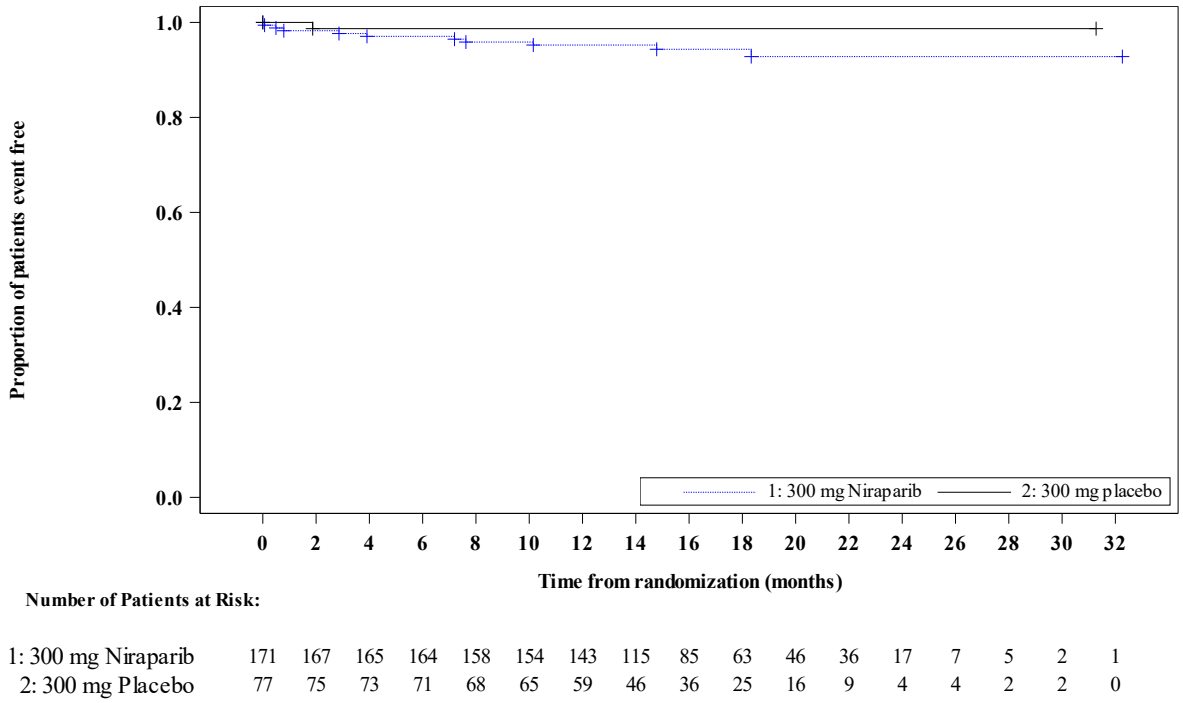


Abbildung 4-380: Kaplan-Meier-Kurve „Fatigue (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

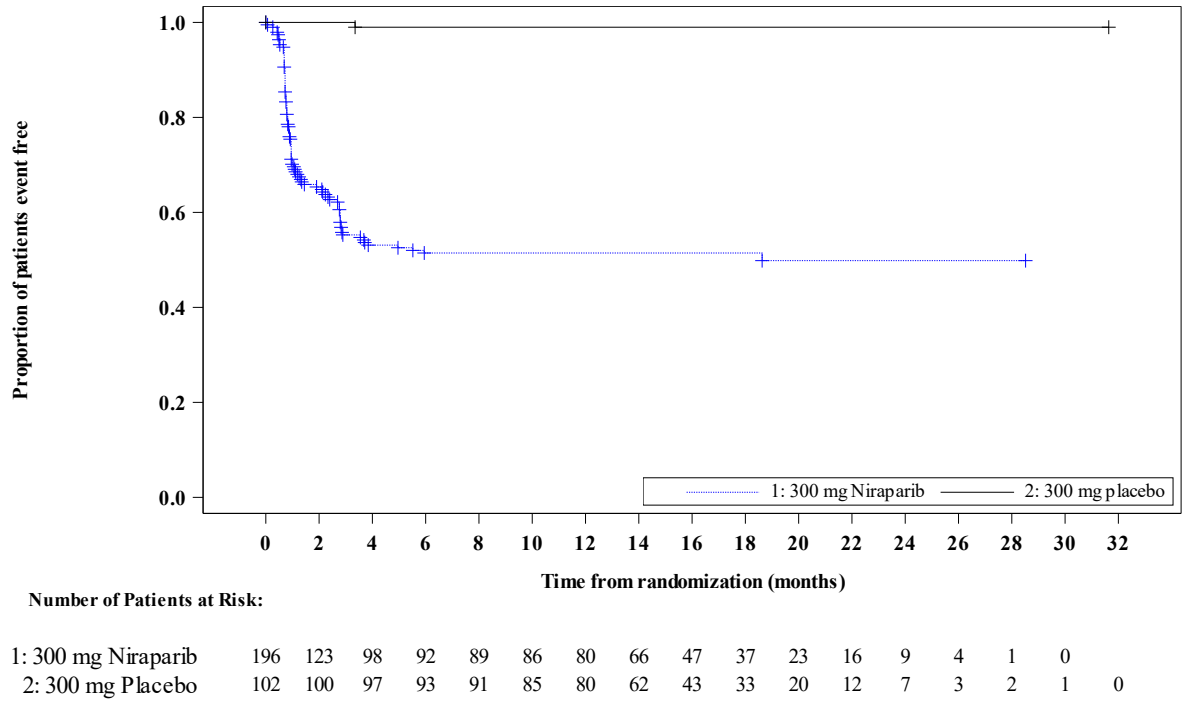


Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	167	165	164	158	154	143	115	85	63	46	36	17	7	5	2	1
2: 300 mg Placebo	77	75	73	71	68	65	59	46	36	25	16	9	4	4	2	2	0

Abbildung 4-381: Kaplan-Meier-Kurve „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

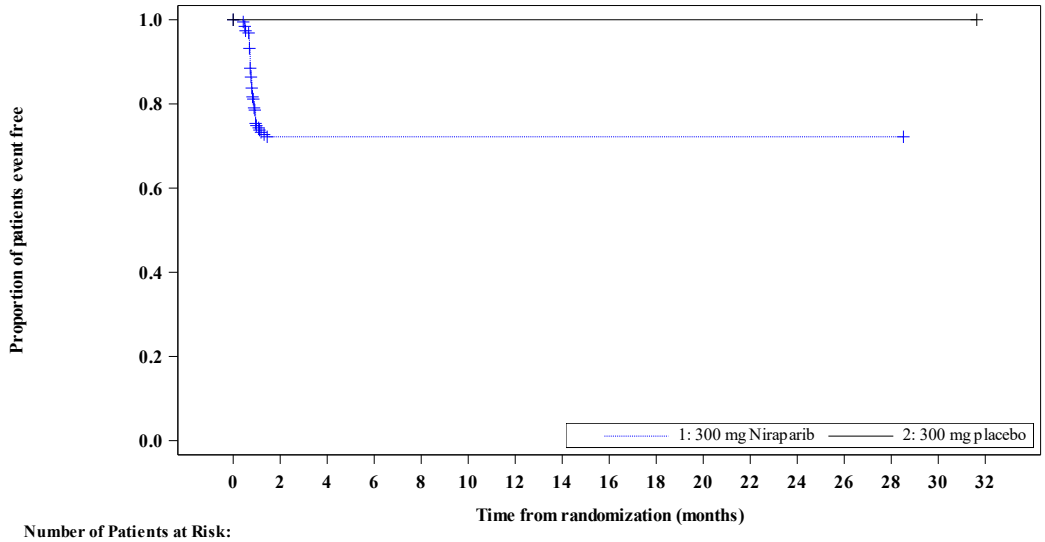
BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	123	98	92	89	86	80	66	47	37	23	16	9	4	1	0
2: 300 mg Placebo	102	100	97	93	91	85	80	62	43	33	20	12	7	3	2	1	0

Abbildung 4-382: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	136	133	128	124	120	112	96	72	56	39	22	10	5	1	0
2: 300 mg Placebo	102	100	98	93	91	85	80	62	43	33	20	12	7	3	2	1	0

Abbildung 4-383: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytopenie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

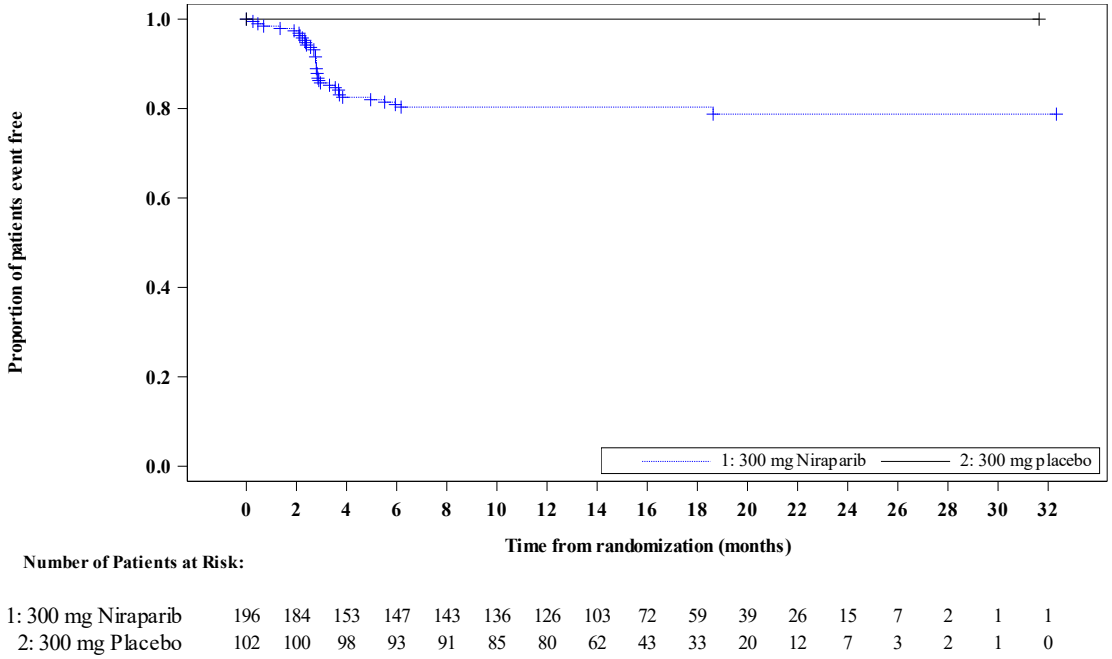


Abbildung 4-384: Kaplan-Meier-Kurve „Anämie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

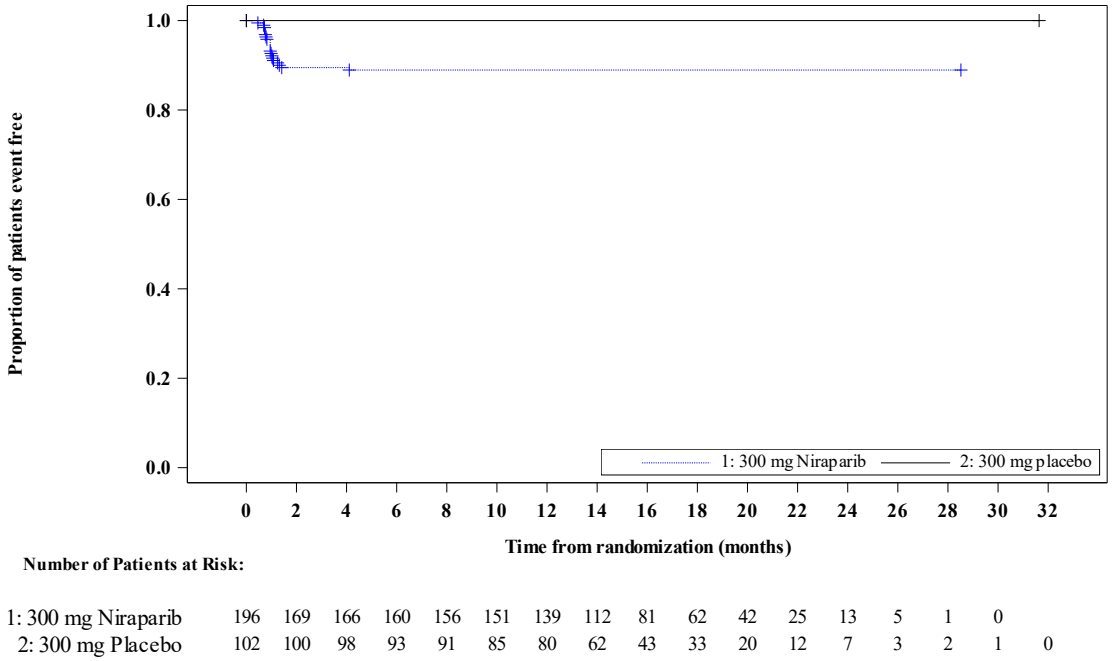
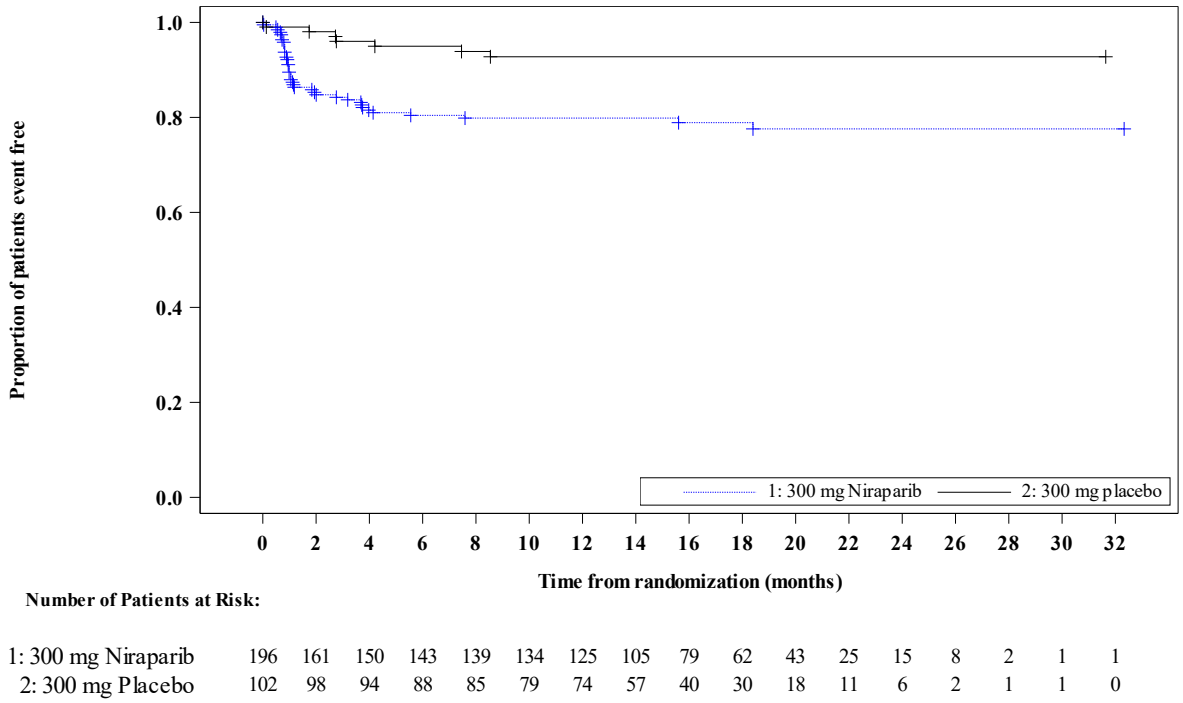


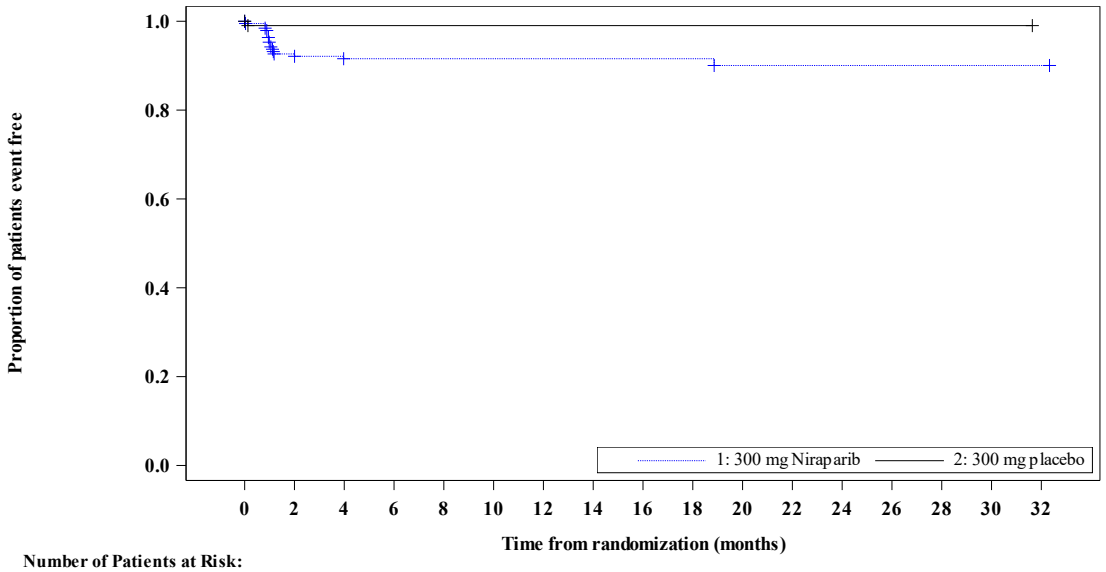
Abbildung 4-385: Kaplan-Meier-Kurve „Neutropenie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	161	150	143	139	134	125	105	79	62	43	25	15	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	98	94	88	85	79	74	57	40	30	18	11	6	2	1	1	0

Abbildung 4-386: Kaplan-Meier-Kurve „Untersuchungen (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	175	169	164	160	154	142	118	86	69	49	29	15	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	99	97	92	90	84	79	61	42	32	19	12	7	3	2	1	0

Abbildung 4-387: Kaplan-Meier-Kurve „Neutrophilenzahl erniedrigt (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

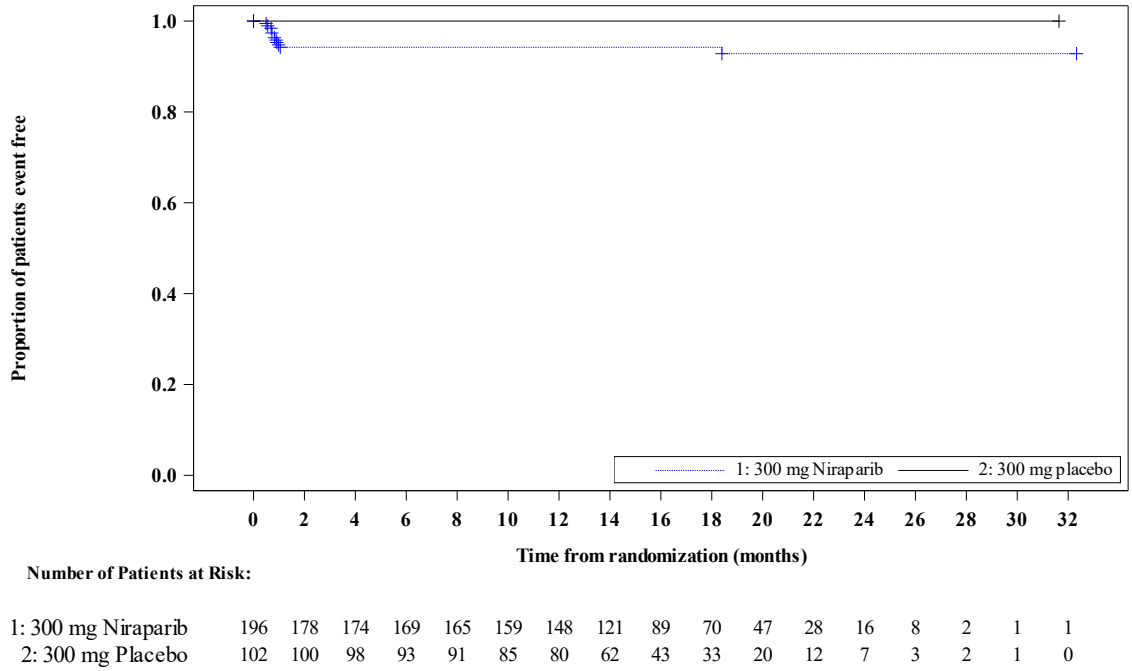


Abbildung 4-388: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytenzahl erniedrigt (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

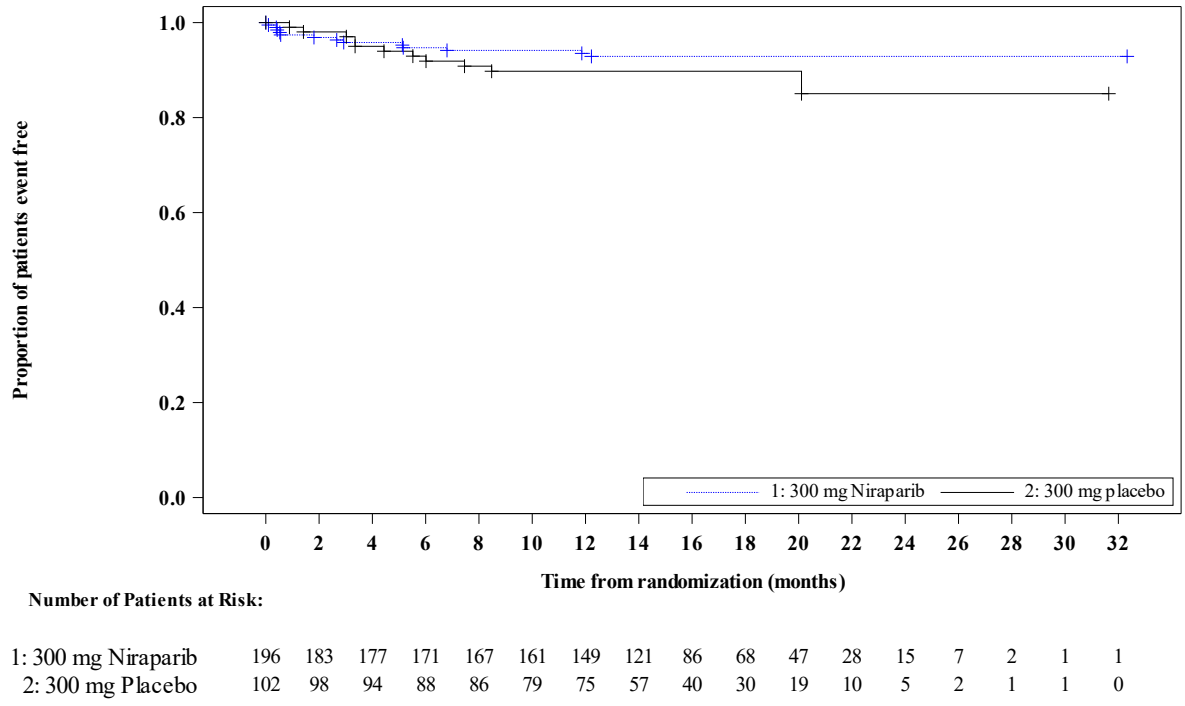
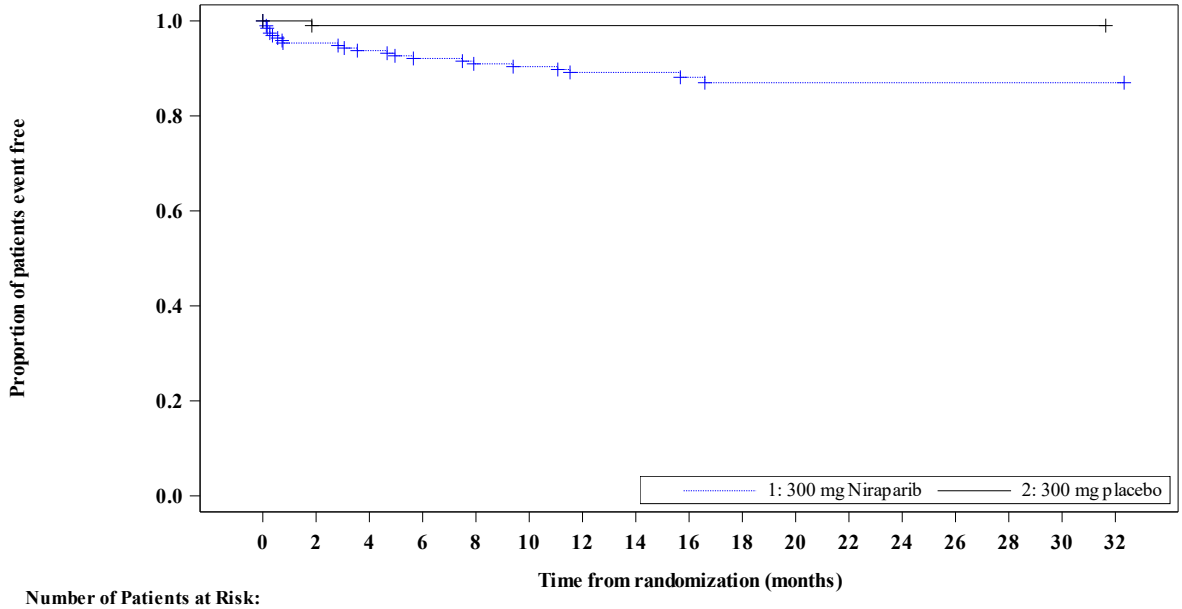


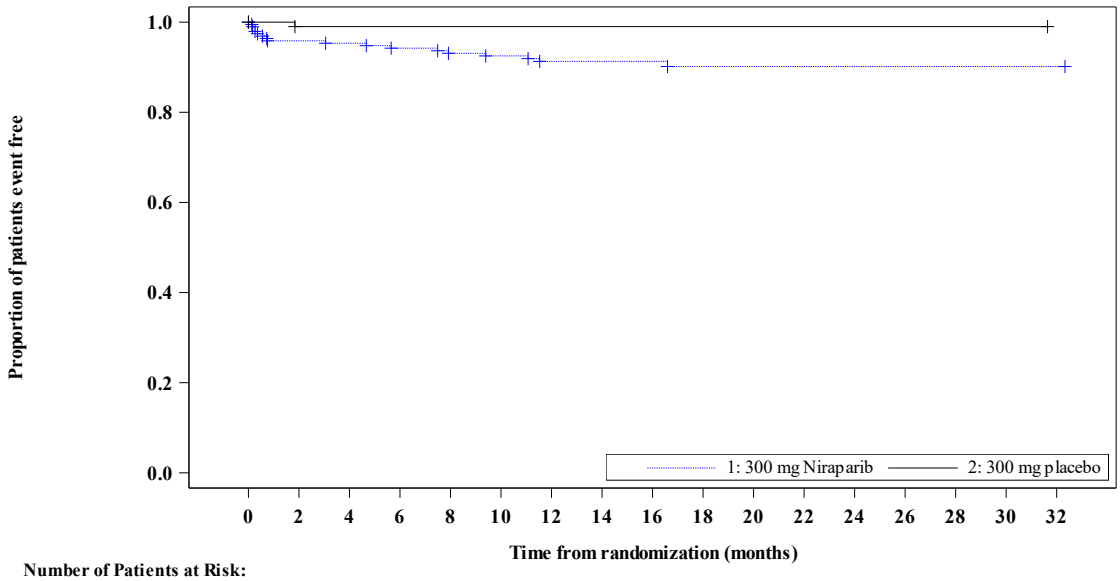
Abbildung 4-389: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	180	173	166	160	153	140	117	82	66	46	27	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	99	97	92	90	84	79	61	42	32	20	12	7	3	2	1	0

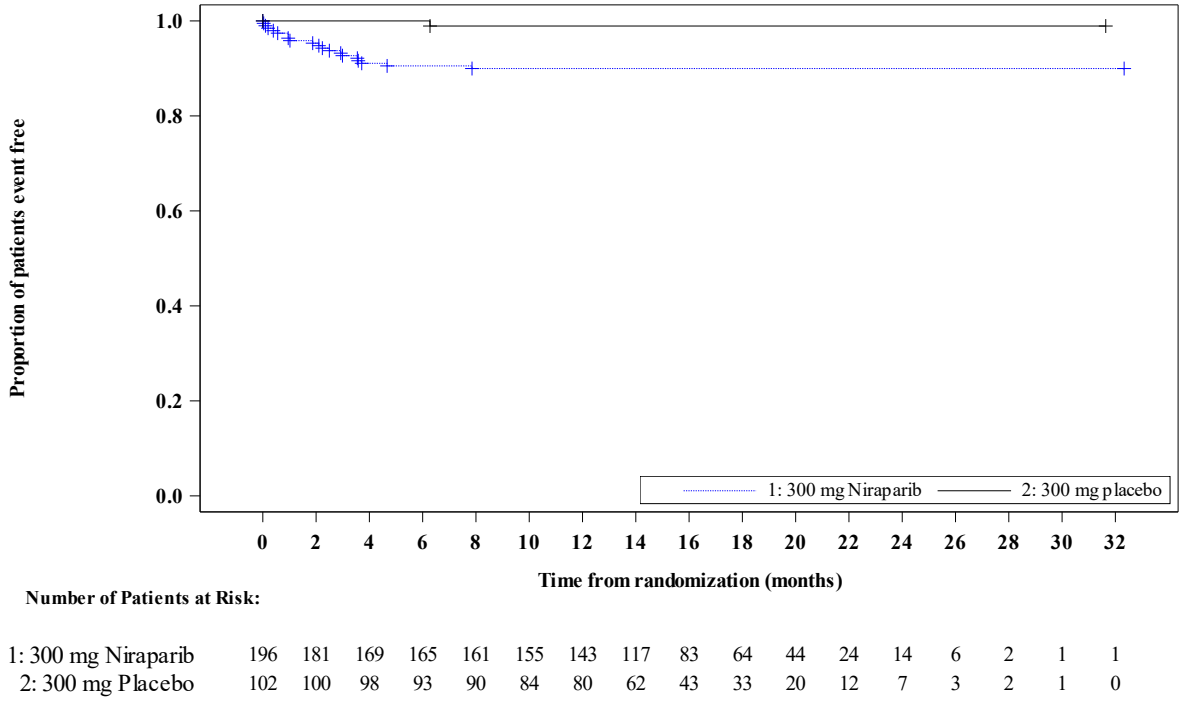
Abbildung 4-390: Kaplan-Meier-Kurve „Gefäßerkrankungen (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	181	176	170	164	157	144	120	85	68	46	27	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	99	97	92	90	84	79	61	42	32	20	12	7	3	2	1	0

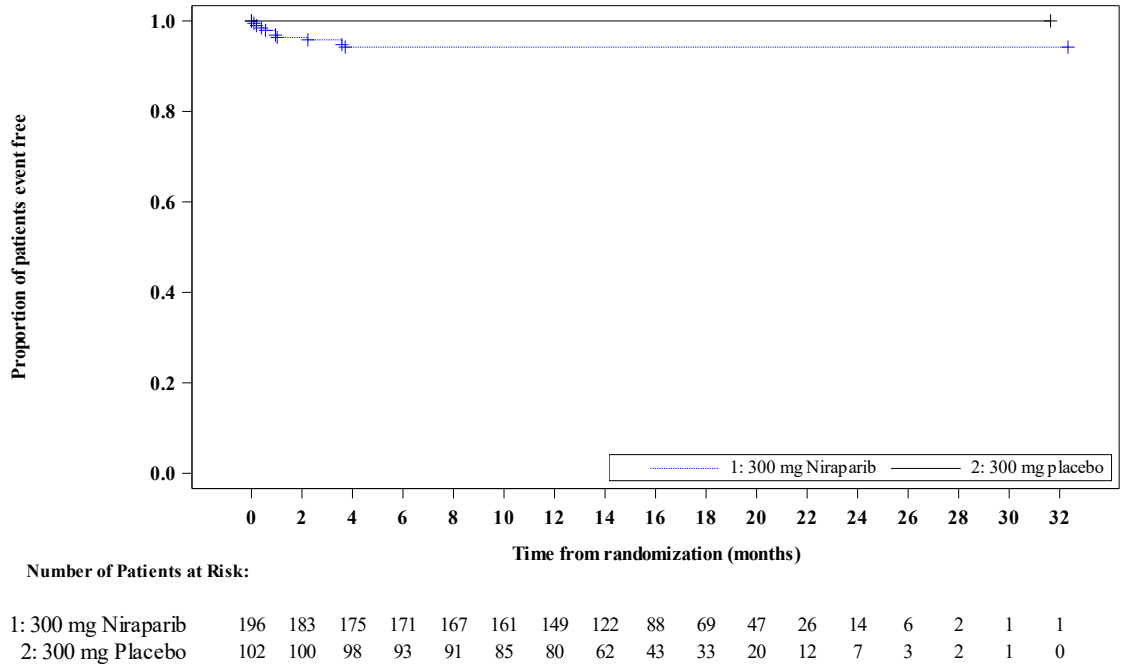
Abbildung 4-391: Kaplan-Meier-Kurve „Hypertonie (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	181	169	165	161	155	143	117	83	64	44	24	14	6	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	98	93	90	84	80	62	43	33	20	12	7	3	2	1	0

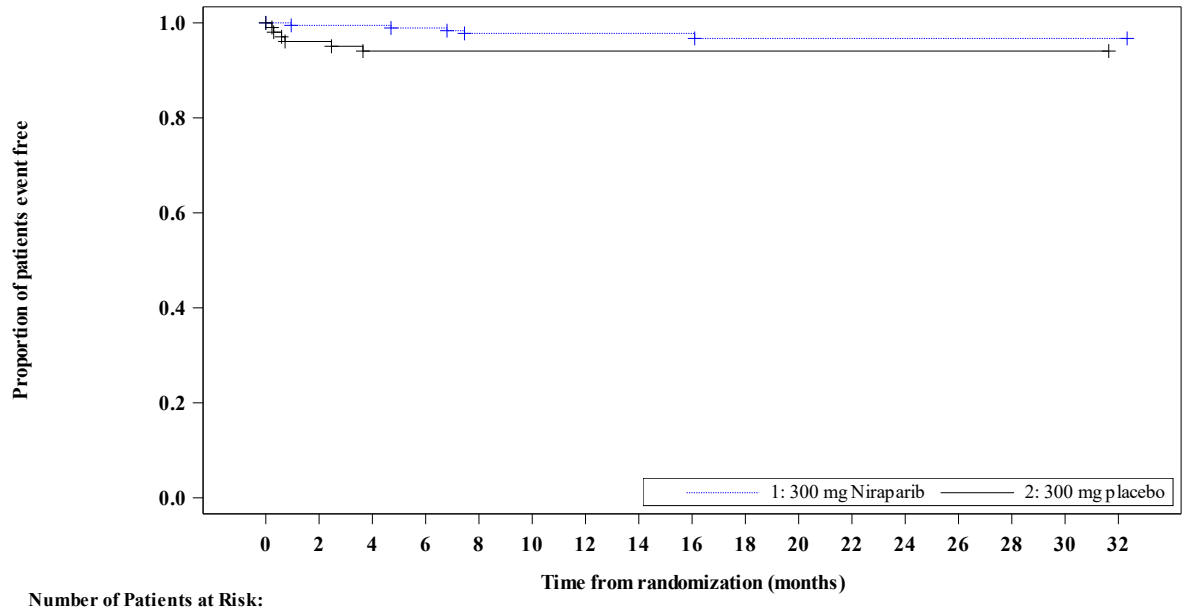
Abbildung 4-392: Kaplan-Meier-Kurve „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	183	175	171	167	161	149	122	88	69	47	26	14	6	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	98	93	91	85	80	62	43	33	20	12	7	3	2	1	0

Abbildung 4-393: Kaplan-Meier-Kurve „Fatigue (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	188	184	178	172	166	154	128	92	72	50	29	15	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	97	93	89	88	83	79	61	43	33	20	12	7	3	2	1	0

Abbildung 4-394: Kaplan-Meier-Kurve „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 ≥ 5 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-168: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 171**	**N = 77**				
SUEs	51 (29,8)	9 (11,7)	**2,7 [1,3; 5,5] 0,0045**	**3,2 [1,5; 6,9] 0,0029**	**2,6 [1,3; 4,9] 0,0051**	**18,1 [8,2; 28,1] 0,0003**
BRCAwt	**N = 196**	**N = 102**				
SUEs	59 (30,1)	18 (17,6)	**1,9 [1,1; 3,2] 0,0167**	**2,0 [1,1; 3,6] 0,0212**	**1,7 [1,1; 2,7] 0,0261**	**12,5 [2,7; 22,3] 0,0127**

[1] Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[2] Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

ARR = Absolute Risk Reduction (absolute Risikoreduktion); BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; gBRCA = germline Breast Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patientinnen im Safety-Analysis-Set; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR = Odds Ratio; RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RR = Relative Risk (relatives Risiko); sBRCA = somatic Breast Cancer; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

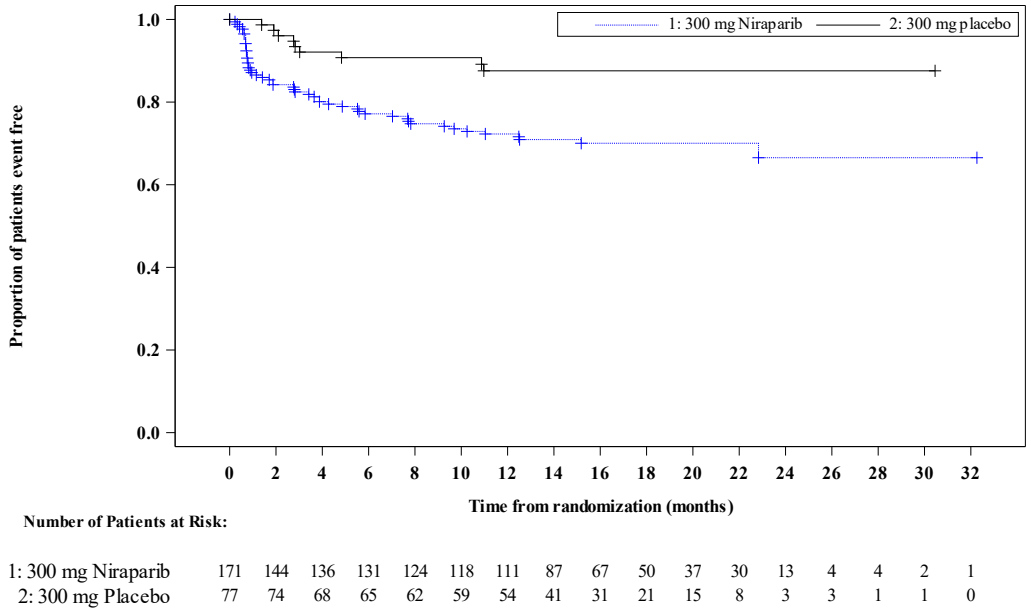


Abbildung 4-395: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate SUEs“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

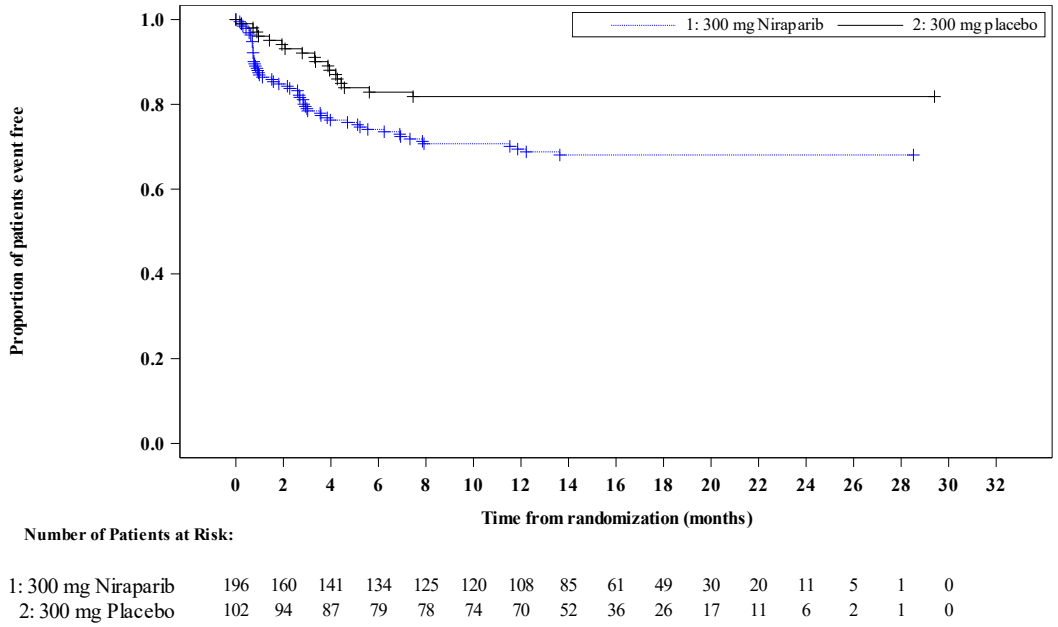


Abbildung 4-396: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate SUEs“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

Tabelle 4-169: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, die mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % in einem der Behandlungsarme auftreten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	**Niraparib**	**Placebo**	**HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
	n (%)	**n (%)**				
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 171**	**N = 77**				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	27 (15,8)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**15,8 [10,3; 21,3]** **< 0,0001**
Thrombozytopenie	22 (12,9)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**12,9 [7,8; 17,9]** **< 0,0001**
Anämie	5 (2,9)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**2,9 [0,4; 5,4]** **0,0232**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (7,0)	3 (3,9)	1,7 [0,5; 5,9] 0,4330	1,9 [0,5; 6,8] 0,3469	1,8 [0,5; 6,2] 0,3509	3,1 [-2,7; 8,9] 0,2893
Abdominelle Schmerzen	2 (1,2)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,2 [-0,4; 2,8] 0,1549
Aszites	2 (1,2)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,2 [-0,4; 2,8] 0,1549
Dünndarmobstruktion	2 (1,2)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,2 [-0,4; 2,8] 0,1549
Übelkeit	1 (0,6)	3 (3,9)	**0,1 [0,0; 1,1]** **0,0272**	0,1 [0,0; 1,4] 0,0970	0,2 [0,0; 1,4] 0,0981	-3,3 [-7,8; 1,2] 0,1466

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Diarrhöe	0 (0,0)	1 (1,3)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	-1,3 [-3,8; 1,2] 0,3141
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (2,9)	1 (1,3)	2,2 [0,3; 19,2] 0,4534	2,3 [0,3; 19,9] 0,4532	2,3 [0,3; 18,9] 0,4552	1,6 [-1,9; 5,2] 0,3727
Harnwegsinfektion	1 (0,6)	1 (1,3)	0,4 [0,0; 7,0] 0,5409	0,4 [0,0; 7,2] 0,5710	0,5 [0,0; 7,1] 0,5708	-0,7 [-3,5; 2,1] 0,6141
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (2,9)	1 (1,3)	2,6 [0,3; 22,4] 0,3806	2,3 [0,3; 19,9] 0,4532	2,3 [0,3; 18,9] 0,4552	1,6 [-1,9; 5,2] 0,3727
Pleuraerguss	1 (0,6)	1 (1,3)	0,7 [0,0; 11,8] 0,8084	0,4 [0,0; 7,2] 0,5710	0,5 [0,0; 7,1] 0,5708	-0,7 [-3,5; 2,1] 0,6141
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (2,3)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**2,3 [0,1; 4,6]** **0,0430**
Fieber	2 (1,2)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,2 [-0,4; 2,8] 0,1549
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (1,8)	2 (2,6)	0,6 [0,1; 3,8] 0,6092	0,7 [0,1; 4,1] 0,6641	0,7 [0,1; 4,0] 0,6637	-0,8 [-4,9; 3,2] 0,6841
Myelodysplastisches Syndrom	2 (1,2)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,2 [-0,4; 2,8] 0,1549
Brustkrebs	0	1 (1,3)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	-1,3 [-3,8; 1,2] 0,3141

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Metastasen im zentralen Nervensystem	0 (0,0)	1 (1,3)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	-1,3 [-3,8; 1,2] 0,3141
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (1,2)	1 (1,3)	0,9 [0,1; 9,9] 0,9211	0,9 [0,1; 10,1] 0,9315	0,9 [0,1; 9,8] 0,9314	-0,1 [-3,1; 2,9] 0,9327
Hydronephrose	0 (0,0)	1 (1,3)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	-1,3 [-3,8; 1,2] 0,3141
Herzerkrankungen	2 (1,2)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,2 [-0,4; 2,8] 0,1549
Untersuchungen	2 (1,2)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,2 [-0,4; 2,8] 0,1549
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (1,2)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,2 [-0,4; 2,8] 0,1549
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,6)	1 (1,3)	0,2 [0,0; 3,7] 0,2427	0,4 [0,0; 7,2] 0,5710	0,5 [0,0; 7,1] 0,5708	-0,7 [-3,5; 2,1] 0,6141
Suizidversuch	0 (0,0)	1 (1,3)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	-1,3 [-3,8; 1,2] 0,3141
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0 (0,0)	1 (1,3)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	-1,3 [-3,8; 1,2] 0,3141
Mastektomie	0 (0,0)	1 (1,3)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	-1,3 [-3,8; 1,2] 0,3141

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
BRCAwt	**N = 196**	**N = 102**				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	26 (13,3)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	13,3 [8,5; 18,0] < 0,0001
Thrombozytopenie	18 (9,2)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	9,2 [5,1; 13,2] < 0,0001
Anämie	9 (4,6)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	4,6 [1,7; 7,5] 0,0021
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (5,1)	11 (10,8)	0,4 [0,2; 1,0] 0,0550	0,4 [0,2; 1,1] 0,0751	0,5 [0,2; 1,1] 0,0744	-5,7 [-12,4; 1,1] 0,0996
Dünndarmobstruktion	3 (1,5)	4 (3,9)	0,3 [0,1; 1,6] 0,1469	0,4 [0,1; 1,7] 0,2122	0,4 [0,1; 1,7] 0,2121	-2,4 [-6,5; 1,7] 0,2577
Verstopfung	3 (1,5)	1 (1,0)	1,5 [0,2; 14,8] 0,7064	1,6 [0,2; 15,3] 0,6977	1,6 [0,2; 14,8] 0,6980	0,6 [-2,0; 3,1] 0,6749
Subileus	2 (1,0)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,0 [-0,4; 2,4] 0,1552
Aszites	0 (0,0)	2 (2,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	-2,0 [-4,7; 0,7] 0,1532
Abdominale Distension	0 (0,0)	1 (1,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	-1,0 [-2,9; 0,9] 0,3149
Abdominelle Schmerzen	0 (0,0)	1 (1,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	-1,0 [-2,9; 0,9] 0,3149

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Pankreatitis	0 (0,0)	1 (1,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	-1,0 [-2,9; 0,9] 0,3149
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (3,6)	4 (3,9)	0,9 [0,3; 3,2] 0,8977	0,9 [0,3; 3,2] 0,8791	0,9 [0,3; 3,0] 0,8791	-0,4 [-4,9; 4,2] 0,8808
Harnwegsinfektion	2 (1,0)	1 (1,0)	1,3 [0,1; 13,9] 0,8551	1,0 [0,1; 11,6] 0,9738	1,0 [0,1; 11,3] 0,9738	0,0 [-2,3; 2,4] 0,9736
Gerätebezogene Infektion	0 (0,0)	1 (1,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	-1,0 [-2,9; 0,9] 0,3149
Empyem	0 (0,0)	1 (1,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	-1,0 [-2,9; 0,9] 0,3149
Influenza	0 (0,0)	1 (1,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	-1,0 [-2,9; 0,9] 0,3149
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (3,1)	1 (1,0)	3,4 [0,4; 28,4] 0,2269	3,2 [0,4; 26,9] 0,2860	3,1 [0,4; 25,6] 0,2887	2,1 [-1,0; 5,2] 0,1851
Pleuraerguss	2 (1,0)	1 (1,0)	1,1 [0,1; 12,2] 0,9343	1,0 [0,1; 11,6] 0,9738	1,0 [0,1; 11,3] 0,9738	0,0 [-2,3; 2,4] 0,9736
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (2,0)	1 (1,0)	1,7 [0,2; 15,6] 0,6219	2,1 [0,2; 19,1] 0,5084	2,1 [0,2; 18,4] 0,5094	1,1 [-1,7; 3,8] 0,4501
Krankheitsprogression	2 (1,0)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,0 [-0,4; 2,4] 0,1552

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Herzerkrankungen	3 (1,5)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,5 [-0,2; 3,2] 0,0809
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (1,5)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,5 [-0,2; 3,2] 0,0809
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,0)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,0 [-0,4; 2,4] 0,1552
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,5)	2 (2,0)	0,3 [0,0; 3,1] 0,2681	0,3 [0,0; 2,9] 0,2689	0,3 [0,0; 2,8] 0,2693	-1,5 [-4,3; 1,4] 0,3218
Metastasen im zentralen Nervensystem	0 (0,0)	1 (1,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	-1,0 [-2,9; 0,9] 0,3149
Rezidivierendes Ovarialkarzinom	0 (0,0)	1 (1,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	-1,0 [-2,9; 0,9] 0,3149
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,5)	1 (1,0)	0,5 [0,0; 8,0] 0,6110	0,5 [0,0; 8,4] 0,6430	0,5 [0,0; 8,2] 0,6430	-0,5 [-2,6; 1,7] 0,6691
Depression	0 (0,0)	1 (1,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	-1,0 [-2,9; 0,9] 0,3149
Chirurgische und medizinische Eingriffe	1 (0,5)	1 (1,0)	0,4 [0,0; 6,7] 0,5262	0,5 [0,0; 8,4] 0,6430	0,5 [0,0; 8,2] 0,6430	-0,5 [-2,6; 1,7] 0,6691
Kniearthroplastik	0 (0,0)	1 (1,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	-1,0 [-2,9; 0,9] 0,3149

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	1 (1,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	-1,0 [-2,9; 0,9] 0,3149
Verminderter Appetit	0 (0,0)	1 (1,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	-1,0 [-2,9; 0,9] 0,3149
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0)	1 (1,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	-1,0 [-2,9; 0,9] 0,3149
Akute Nierenverletzung	0 (0,0)	1 (1,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	-1,0 [-2,9; 0,9] 0,3149

[1] Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[2] Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

ARR = Absolute Risk Reduction (absolute Risikoreduktion); BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; gBRCA = germline Breast Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patientinnen im Safety-Analysis-Set; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); OR = Odds Ratio; RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RR = Relative Risk (relatives Risiko); sBRCA = somatic Breast Cancer

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

BRCAm-Population

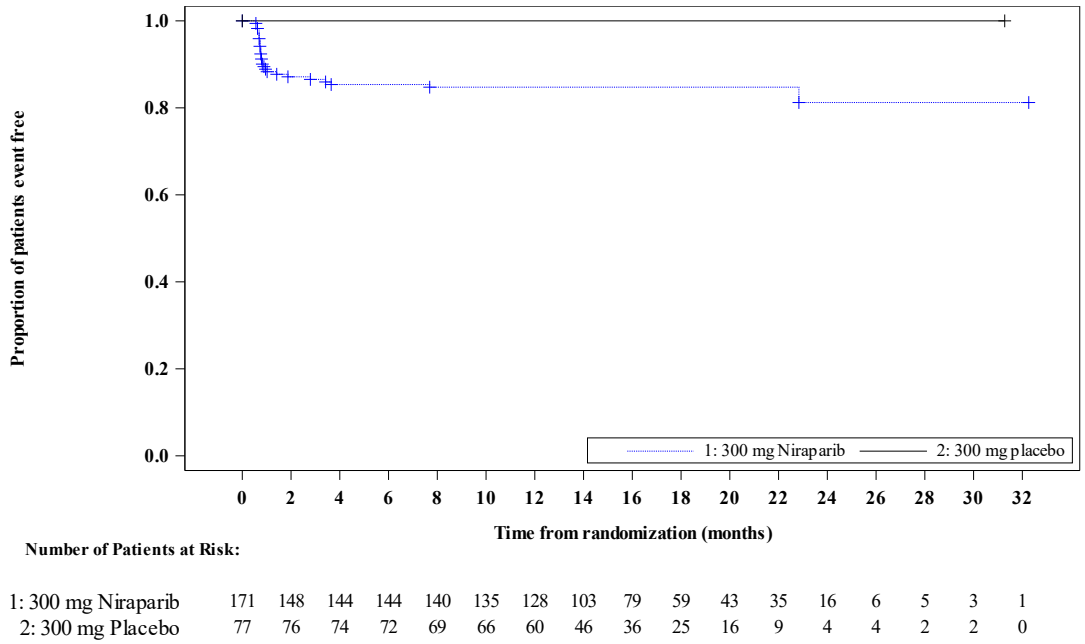


Abbildung 4-397: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

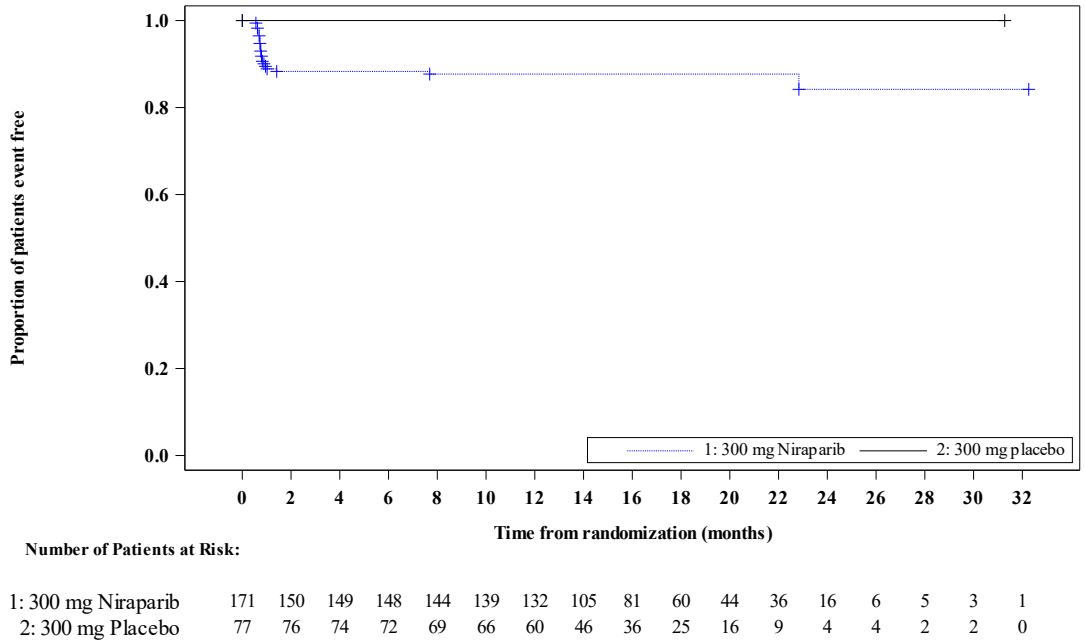
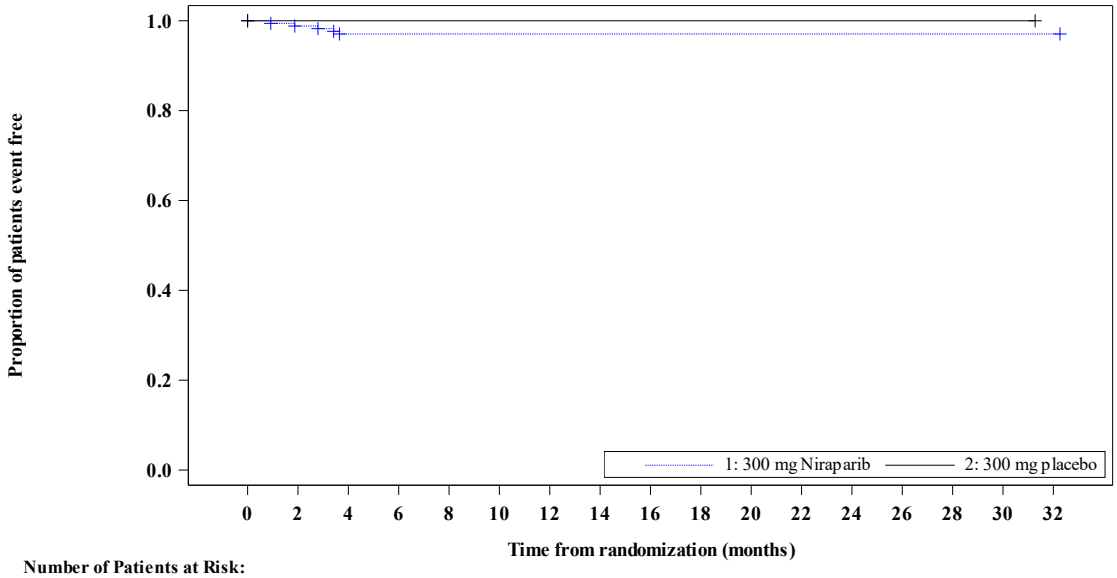


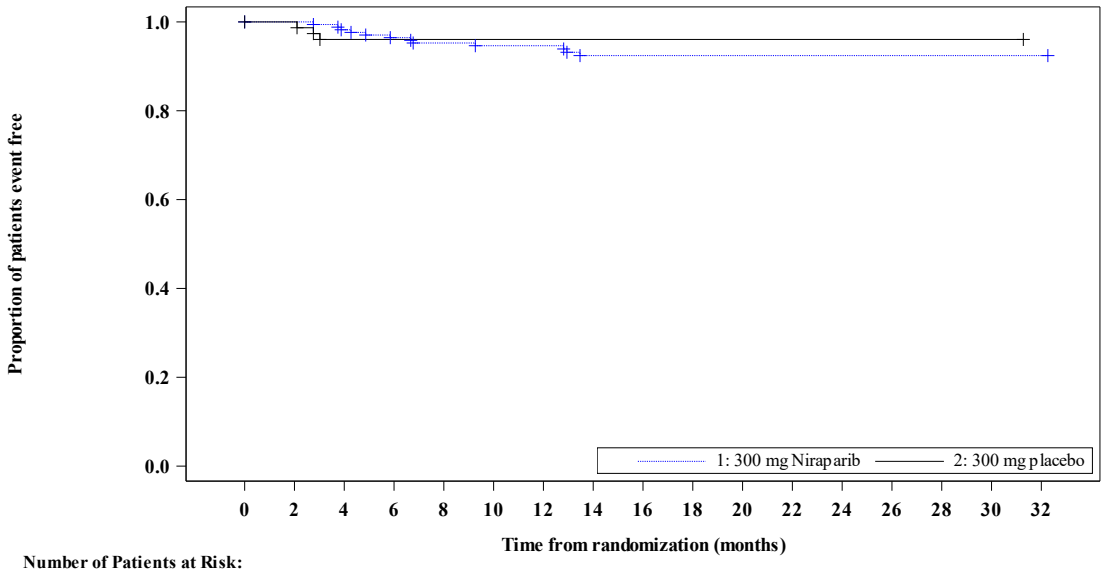
Abbildung 4-398: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytopenie (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	168	164	164	161	156	146	119	89	67	50	39	19	8	6	3	1
2: 300 mg Placebo	77	76	74	72	69	66	60	46	36	25	16	9	4	4	2	2	0

Abbildung 4-399: Kaplan-Meier-Kurve „Anämie (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	170	166	163	157	151	142	111	83	63	46	36	16	6	5	2	1
2: 300 mg Placebo	77	76	71	69	66	63	58	44	34	24	16	9	4	4	2	2	0

Abbildung 4-400: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

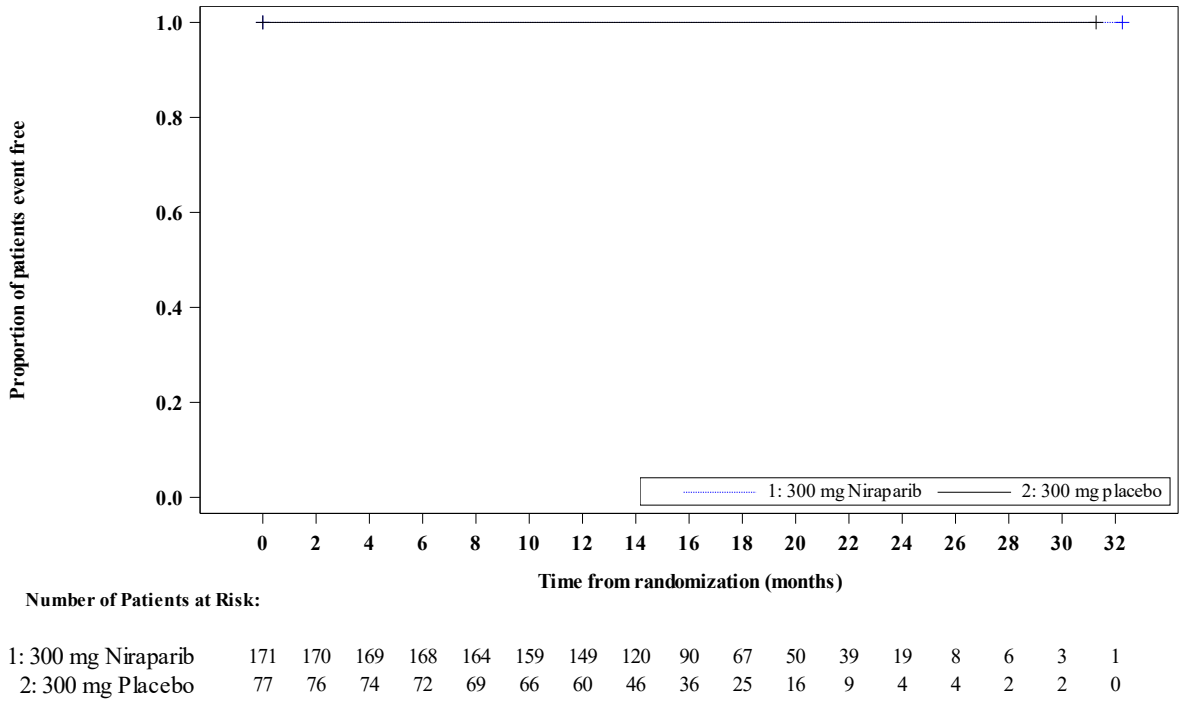


Abbildung 4-401: Kaplan-Meier-Kurve „Abdominelle Schmerzen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

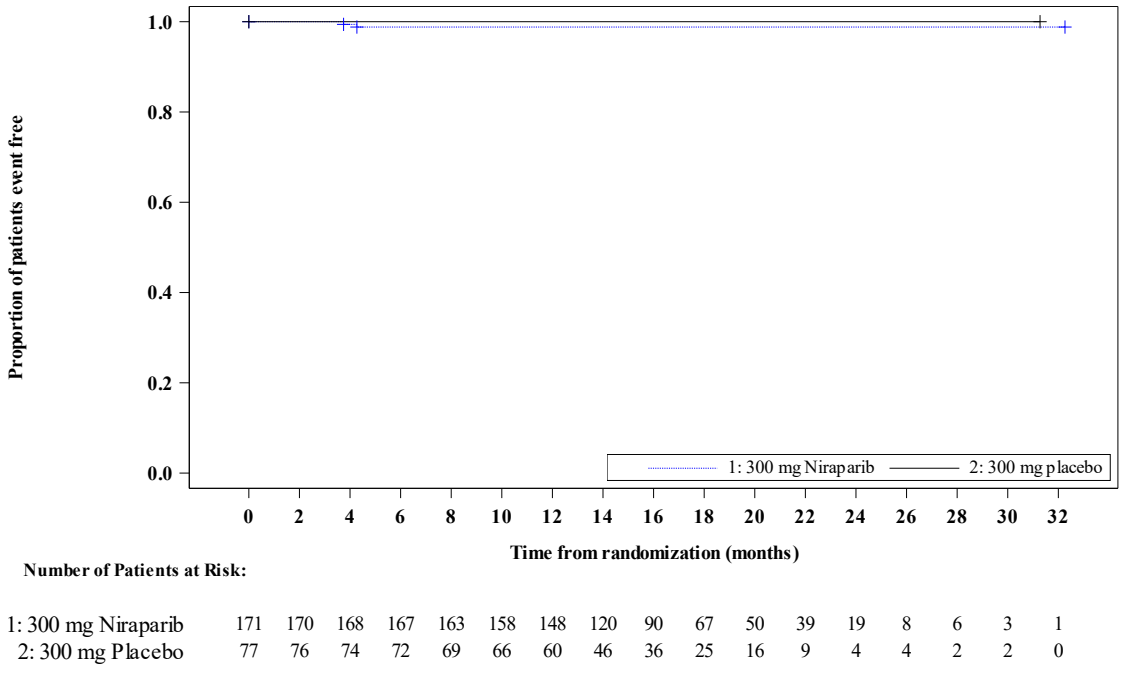


Abbildung 4-402: Kaplan-Meier-Kurve „Aszites (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

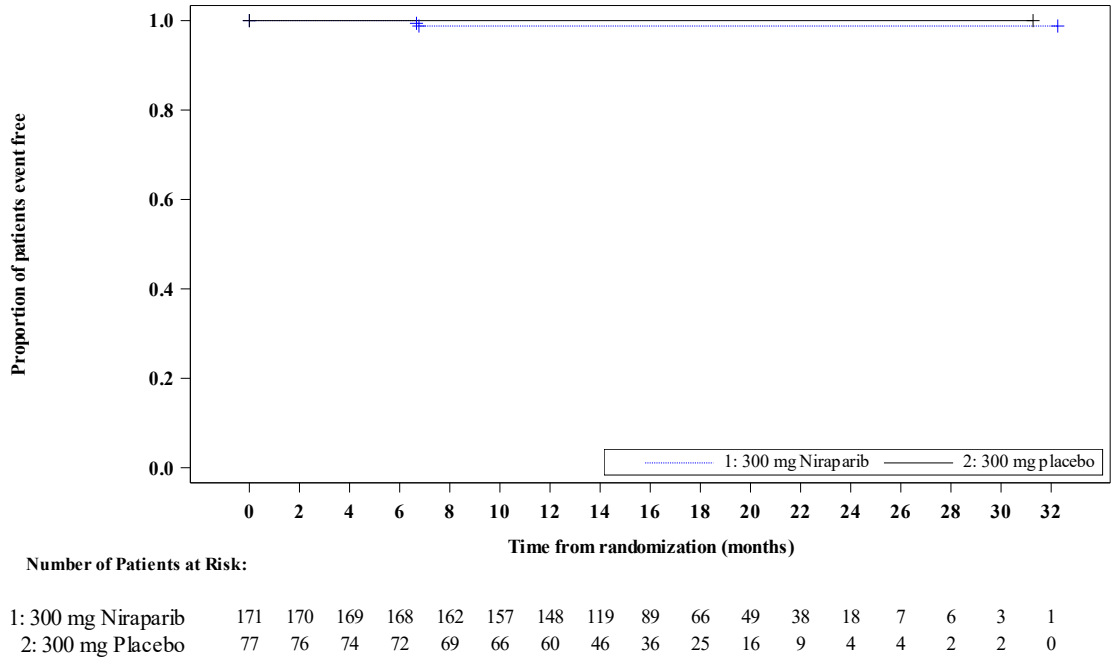


Abbildung 4-403: Kaplan-Meier-Kurve „Dünndarmobstruktion (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

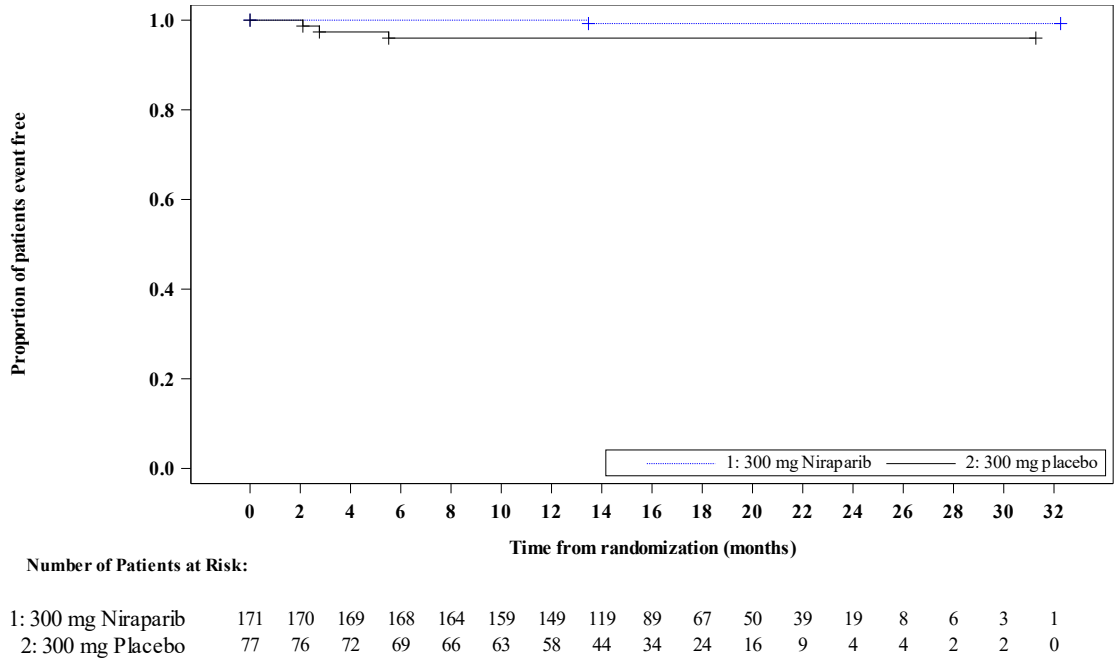
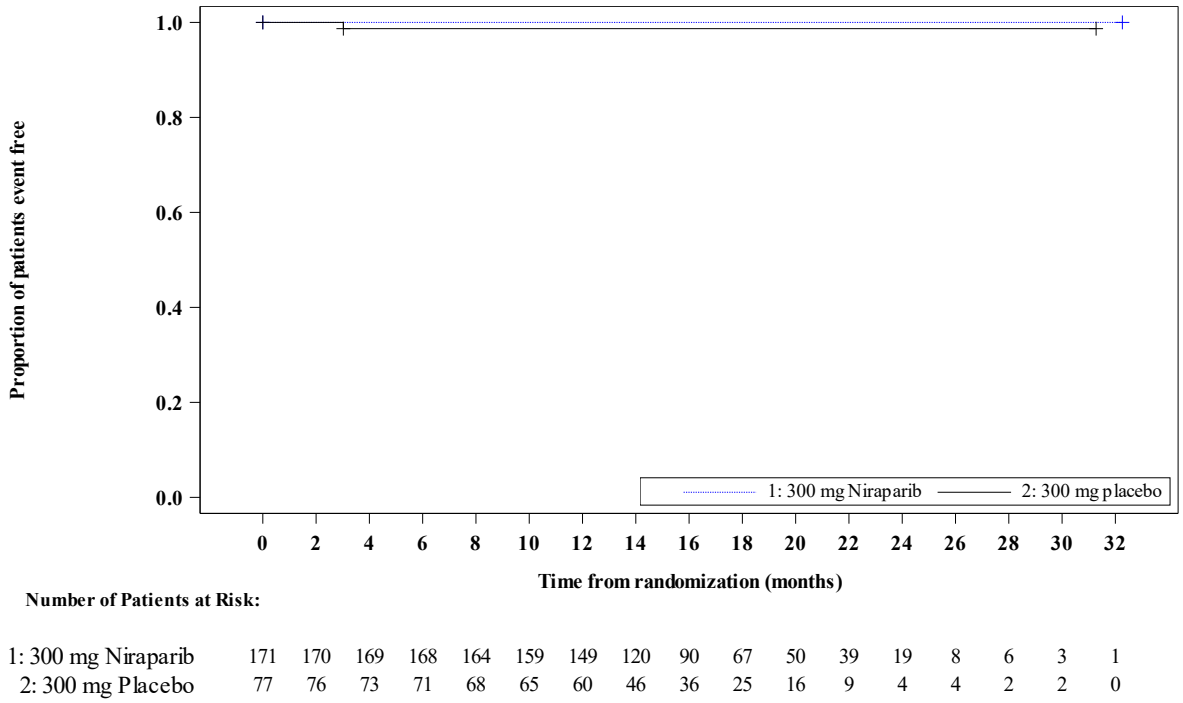


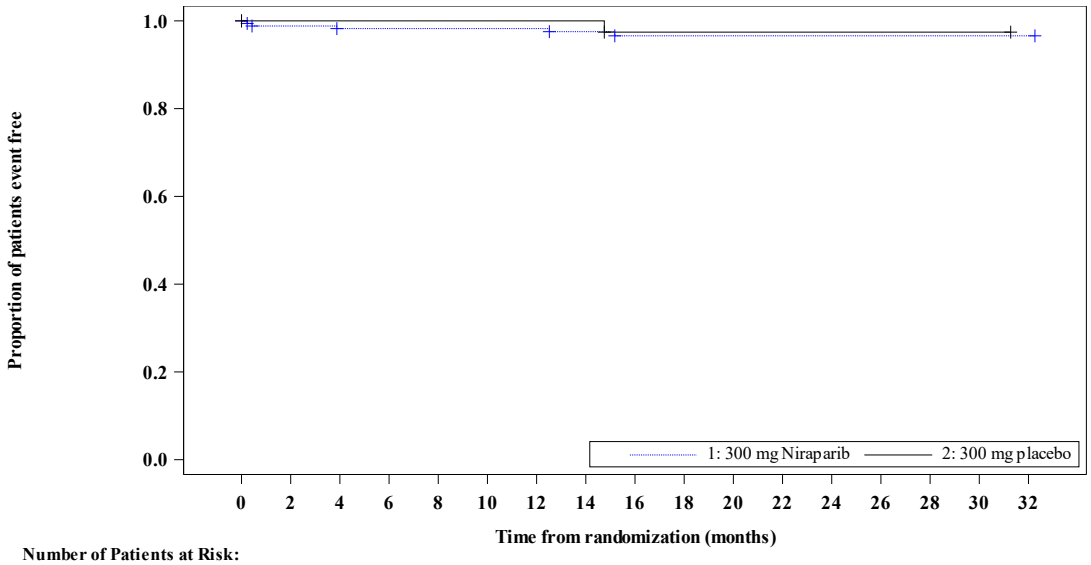
Abbildung 4-404: Kaplan-Meier-Kurve „Übelkeit (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	170	169	168	164	159	149	120	90	67	50	39	19	8	6	3	1
2: 300 mg Placebo	77	76	73	71	68	65	60	46	36	25	16	9	4	4	2	2	0

Abbildung 4-405: Kaplan-Meier-Kurve „Diarrhöe (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	168	166	165	161	156	147	118	87	64	48	37	18	8	6	3	1
2: 300 mg Placebo	77	76	74	72	69	66	60	46	35	24	16	9	4	4	2	2	0

Abbildung 4-406: Kaplan-Meier-Kurve „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

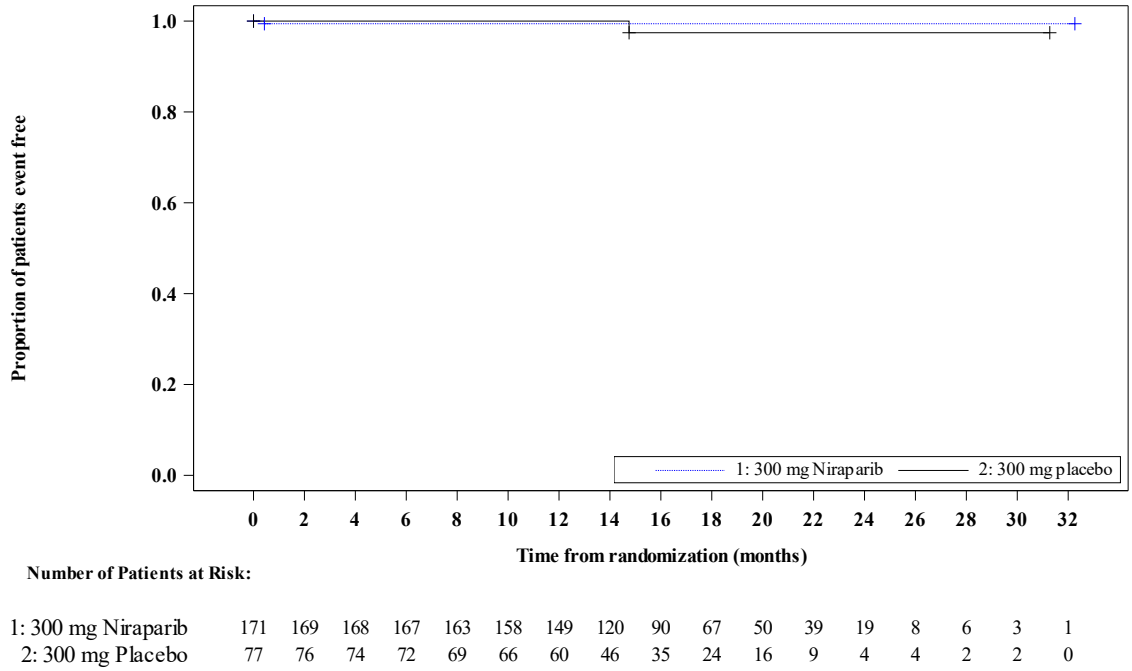


Abbildung 4-407: Kaplan-Meier-Kurve „Harnwegsinfektion (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

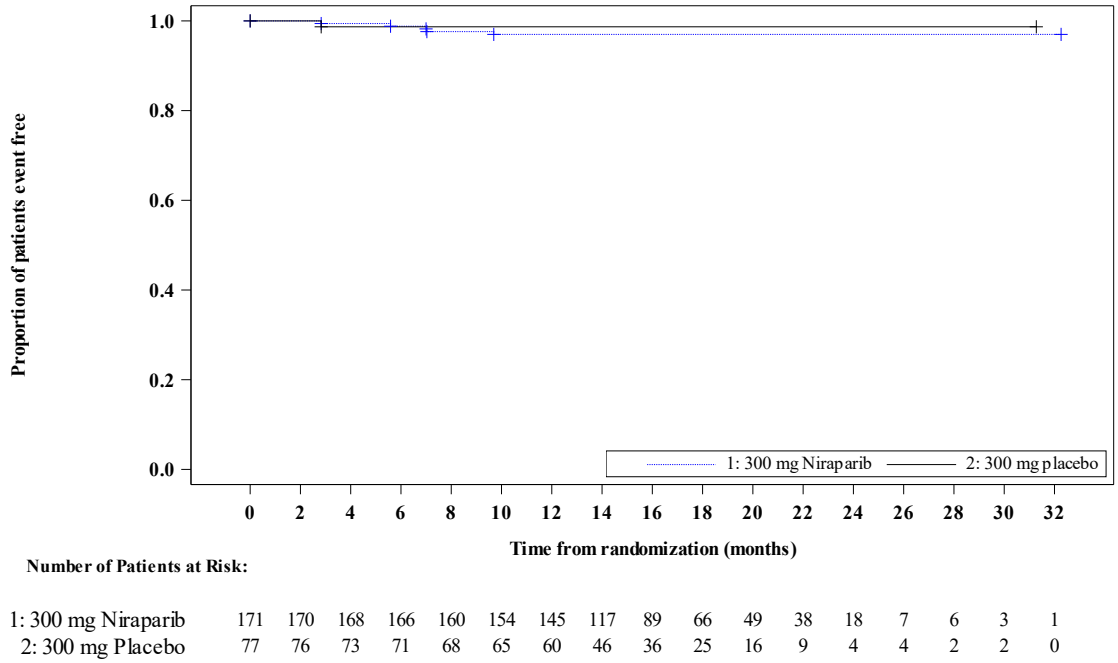


Abbildung 4-408: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

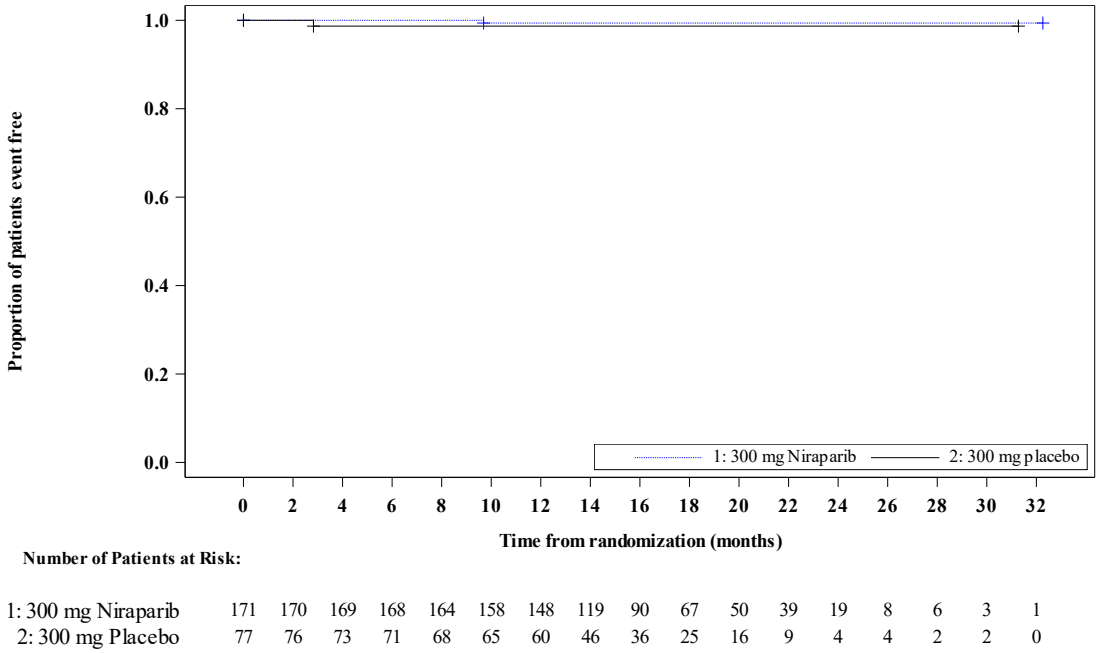


Abbildung 4-409: Kaplan-Meier-Kurve „Pleuraerguss (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

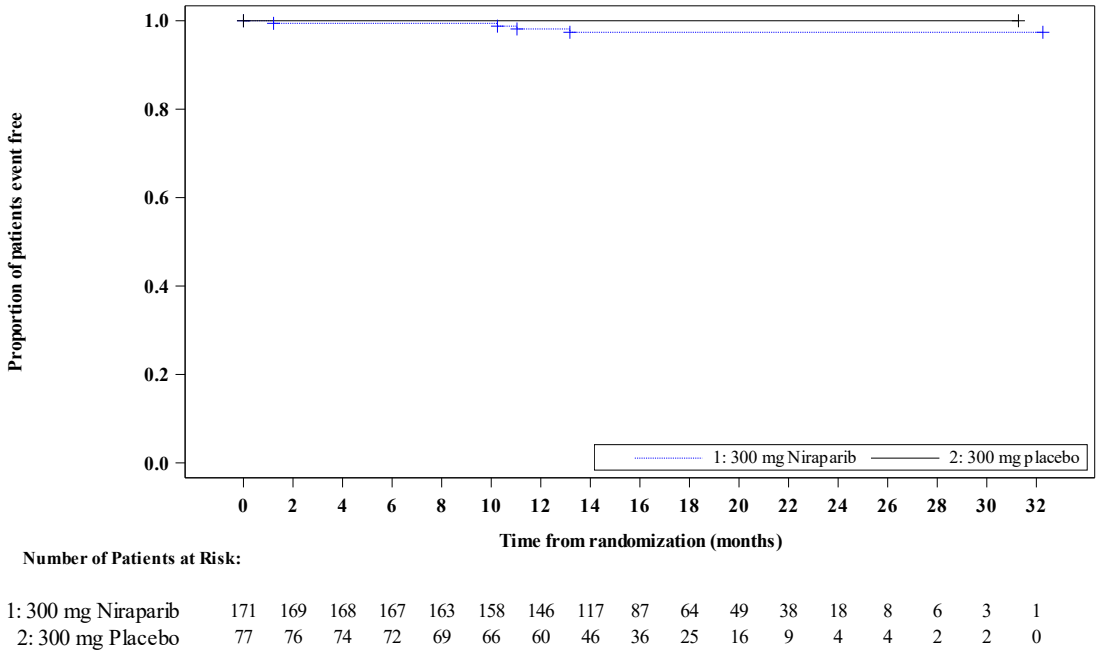


Abbildung 4-410: Kaplan-Meier-Kurve „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

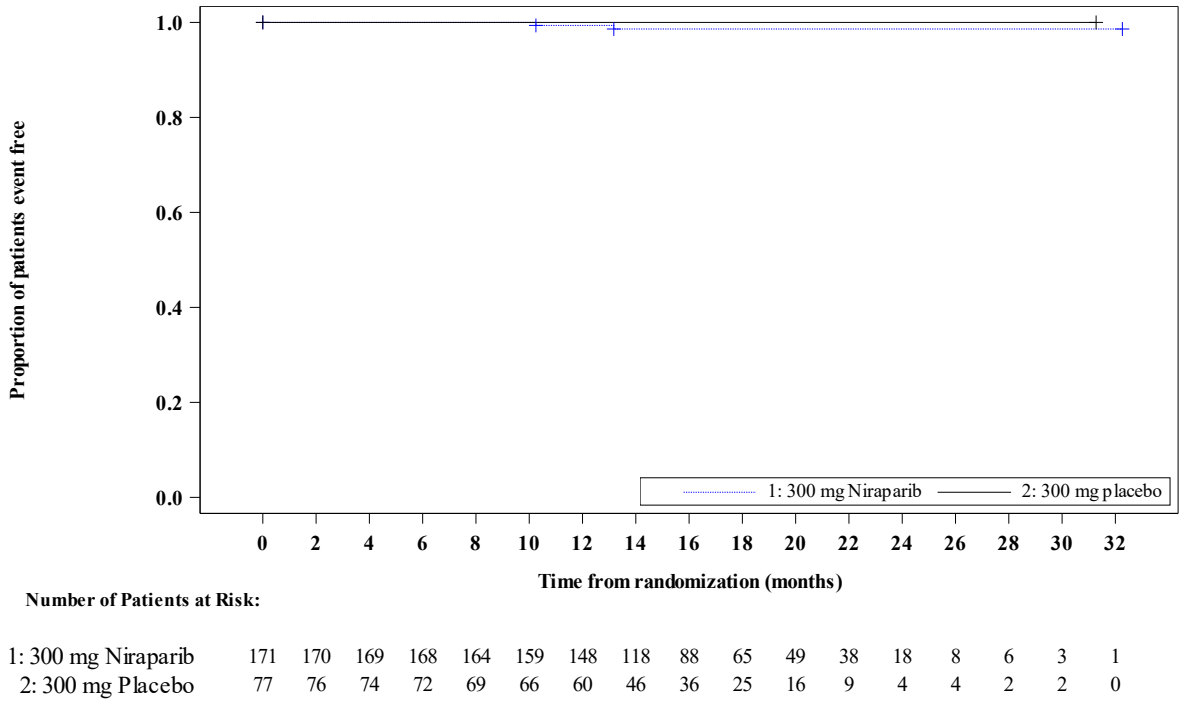


Abbildung 4-411: Kaplan-Meier-Kurve „Fieber (einschl. Zysten und Polypen) (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

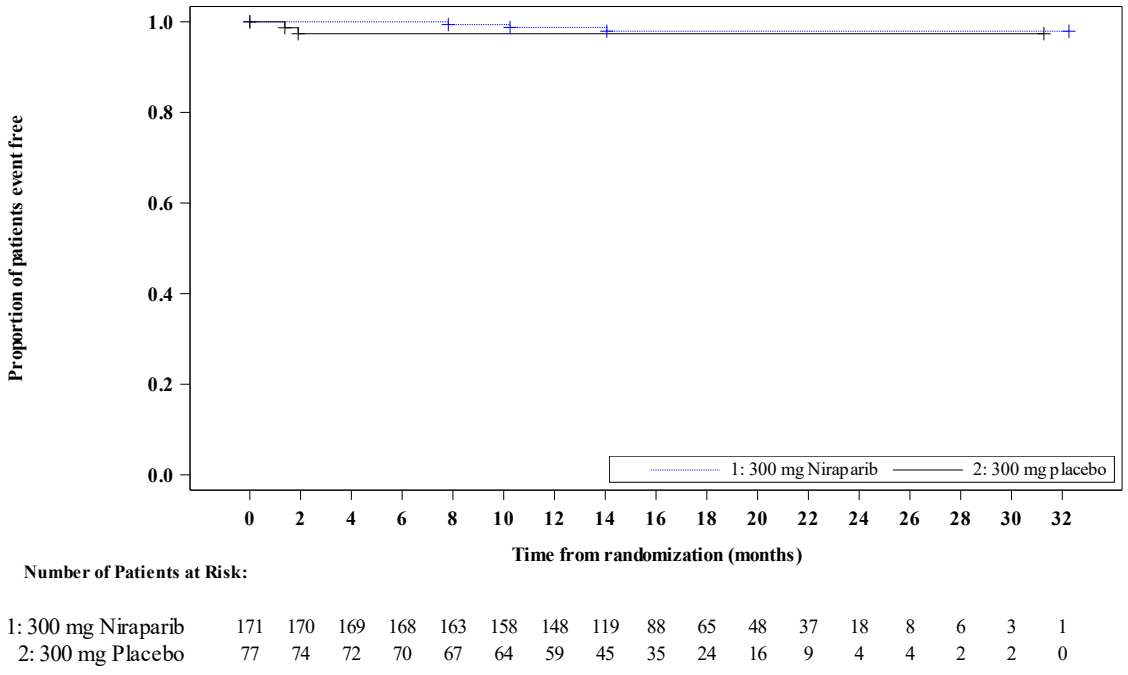
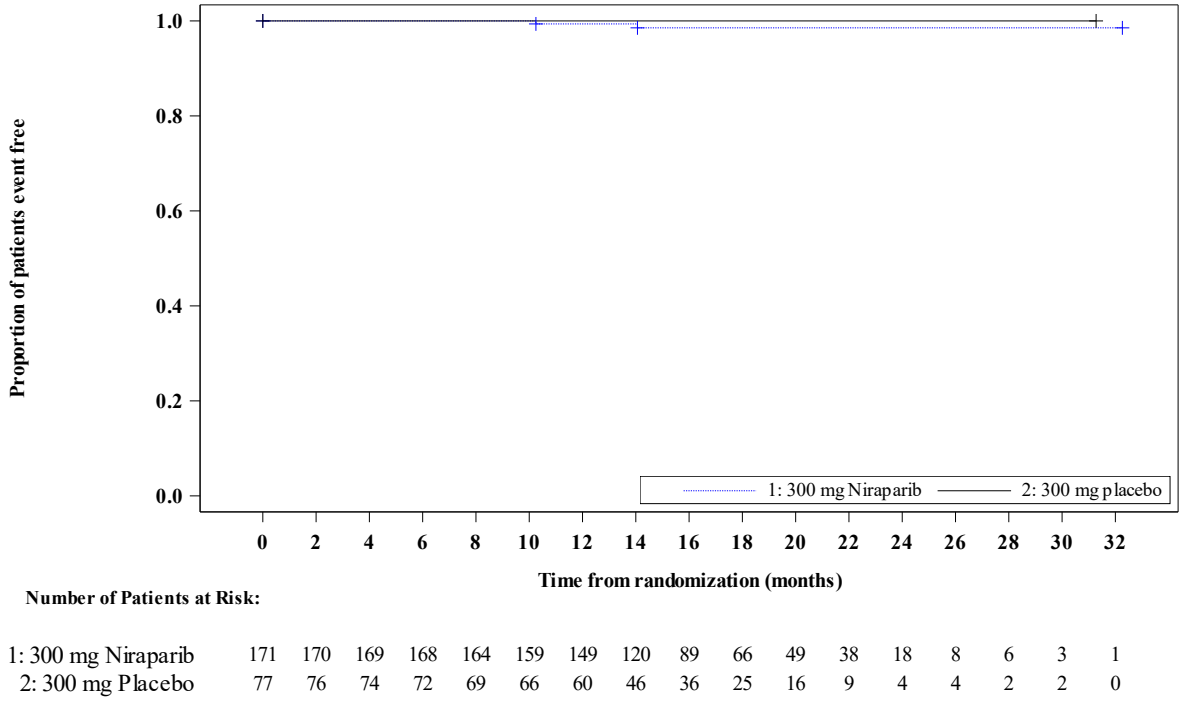


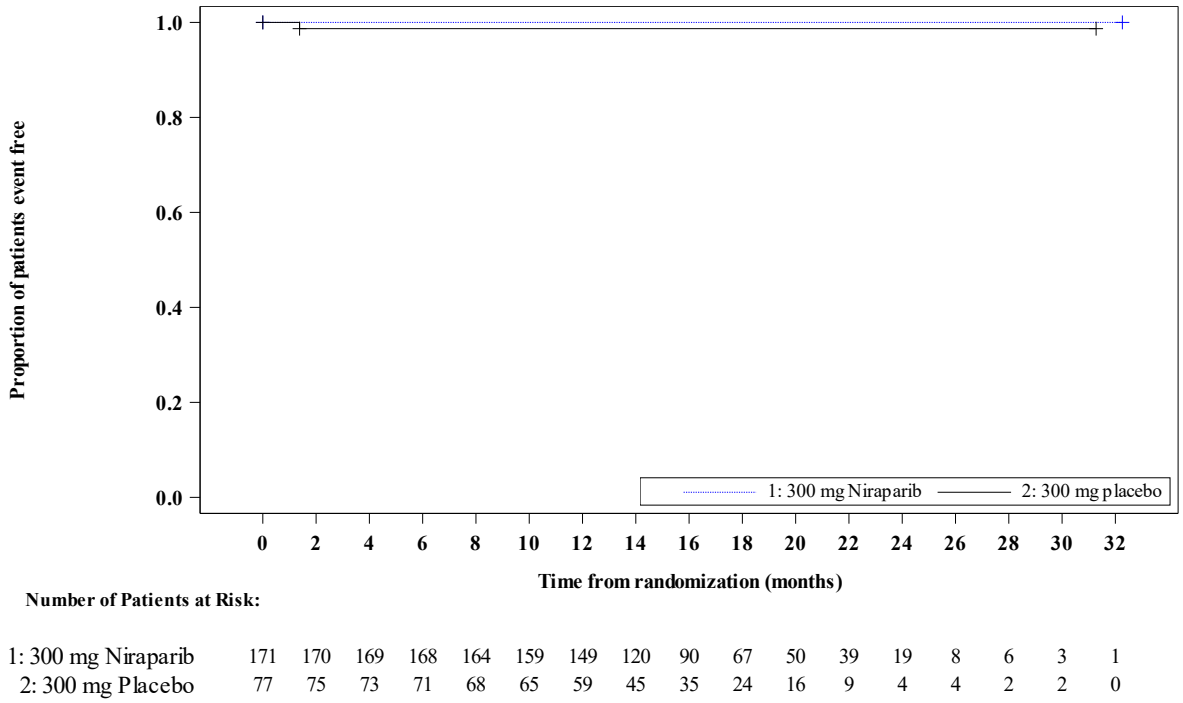
Abbildung 4-412: Kaplan-Meier-Kurve „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	170	169	168	164	159	149	120	89	66	49	38	18	8	6	3	1
2: 300 mg Placebo	77	76	74	72	69	66	60	46	36	25	16	9	4	4	2	2	0

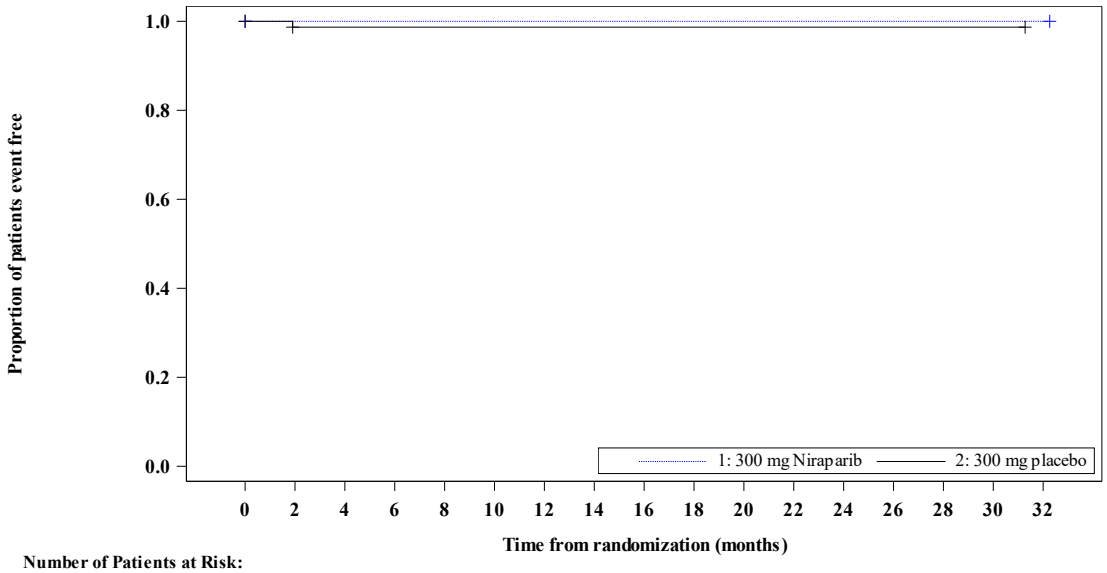
Abbildung 4-413: Kaplan-Meier-Kurve „Myelodysplastisches Syndrom (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	170	169	168	164	159	149	120	90	67	50	39	19	8	6	3	1
2: 300 mg Placebo	77	75	73	71	68	65	59	45	35	24	16	9	4	4	2	2	0

Abbildung 4-414: Kaplan-Meier-Kurve „Brustkrebs (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	170	169	168	164	159	149	120	90	67	50	39	19	8	6	3	1
2: 300 mg Placebo	77	75	73	71	68	65	60	46	36	25	16	9	4	4	2	2	0

Abbildung 4-415: Kaplan-Meier-Kurve „Metastasen im zentralen Nervensystem (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

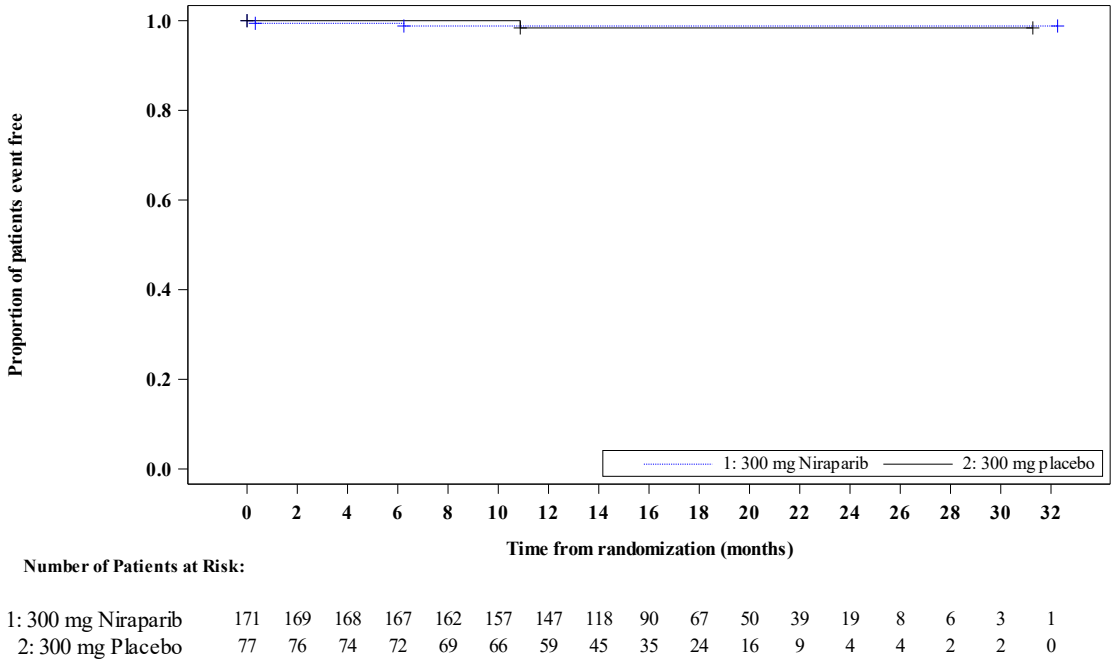


Abbildung 4-416: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

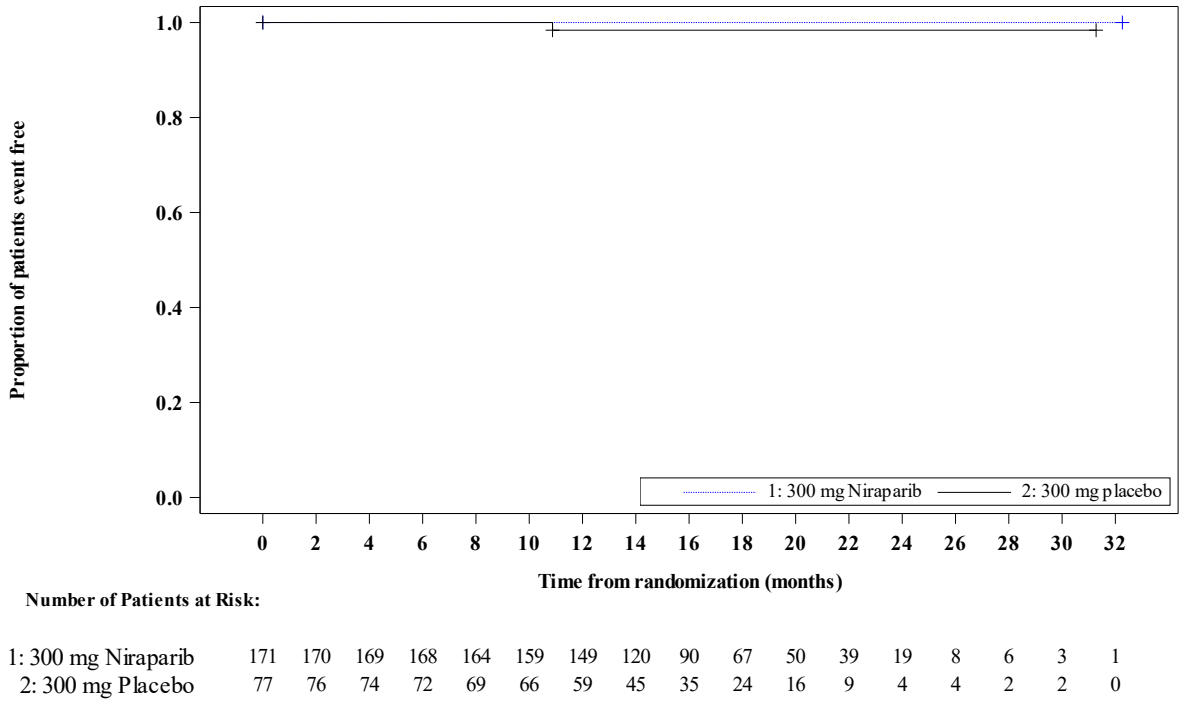
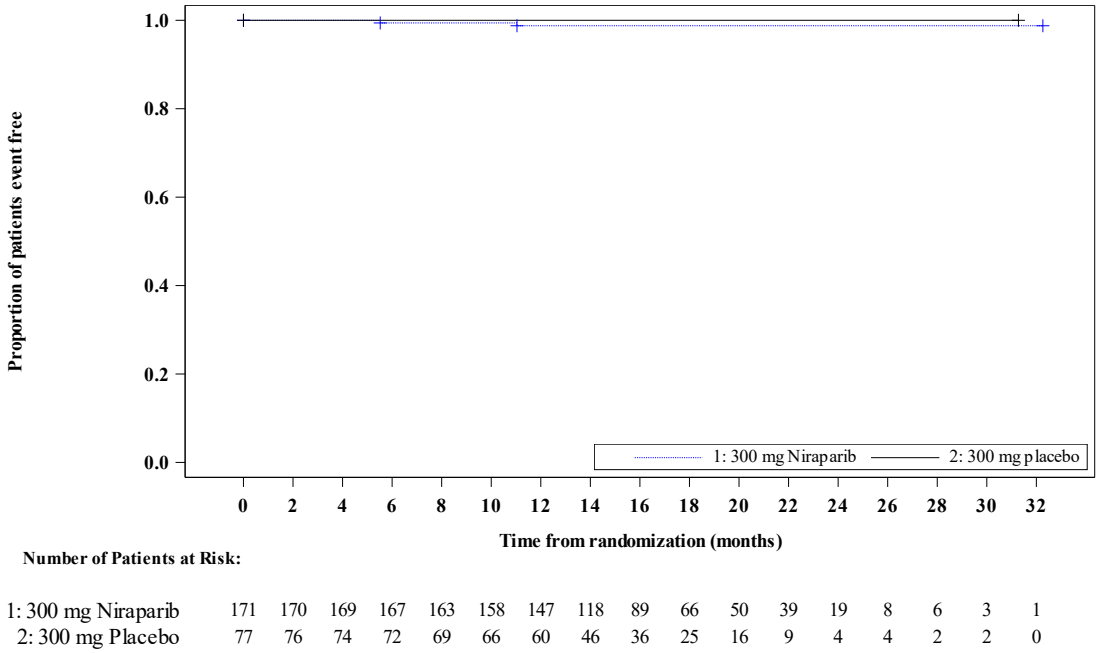


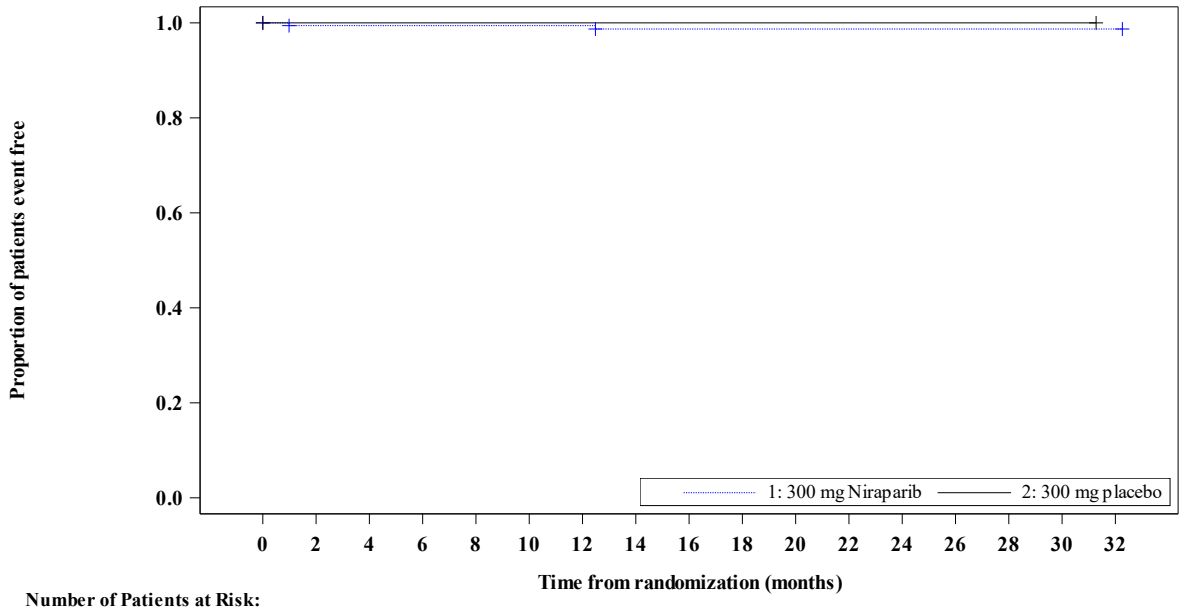
Abbildung 4-417: Kaplan-Meier-Kurve „Hydronephrose (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	170	169	167	163	158	147	118	89	66	50	39	19	8	6	3	1
2: 300 mg Placebo	77	76	74	72	69	66	60	46	36	25	16	9	4	4	2	2	0

Abbildung 4-418: Kaplan-Meier-Kurve „Herzerkrankungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	169	168	167	163	158	148	118	89	66	49	39	19	8	6	3	1
2: 300 mg Placebo	77	76	74	72	69	66	60	46	36	25	16	9	4	4	2	2	0

Abbildung 4-419: Kaplan-Meier-Kurve „Untersuchungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

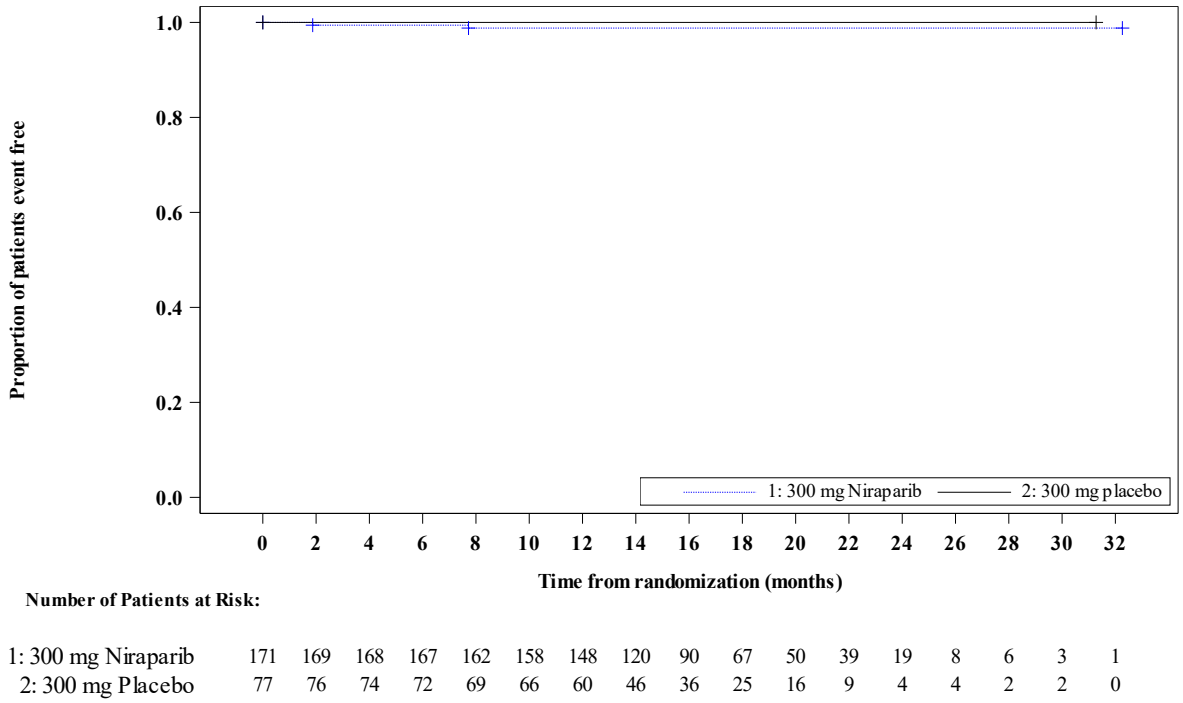


Abbildung 4-420: Kaplan-Meier-Kurve „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

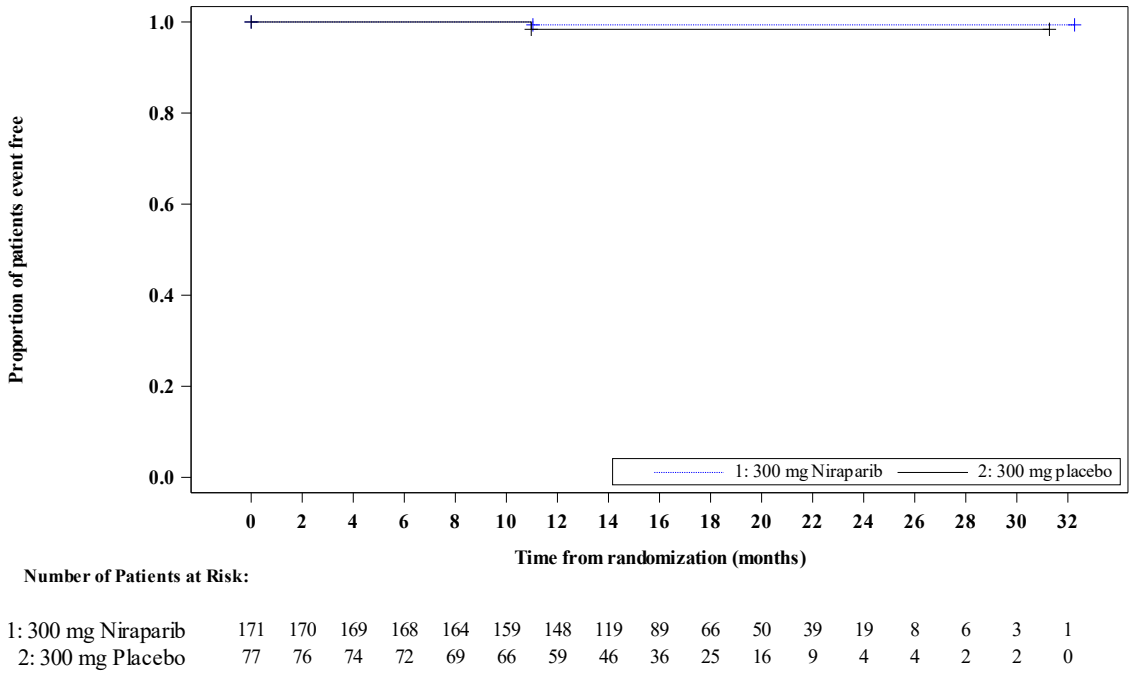


Abbildung 4-421: Kaplan-Meier-Kurve „Psychiatrische Erkrankungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

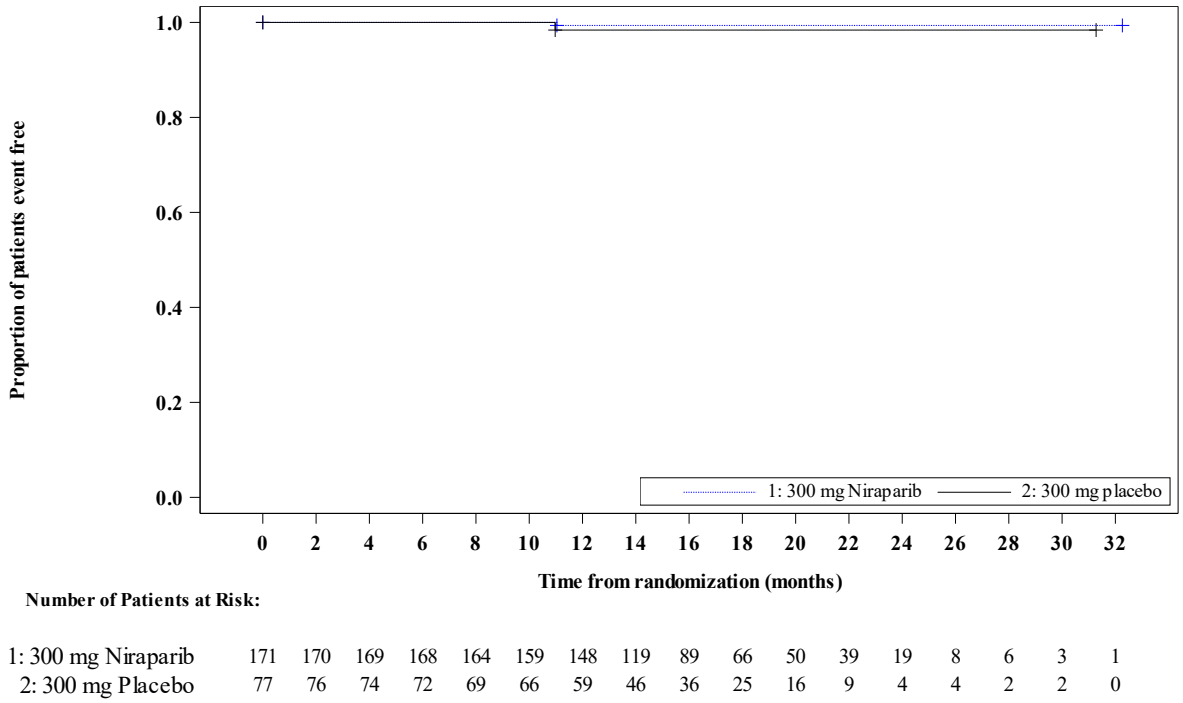


Abbildung 4-422: Kaplan-Meier-Kurve „Suizidversuch (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

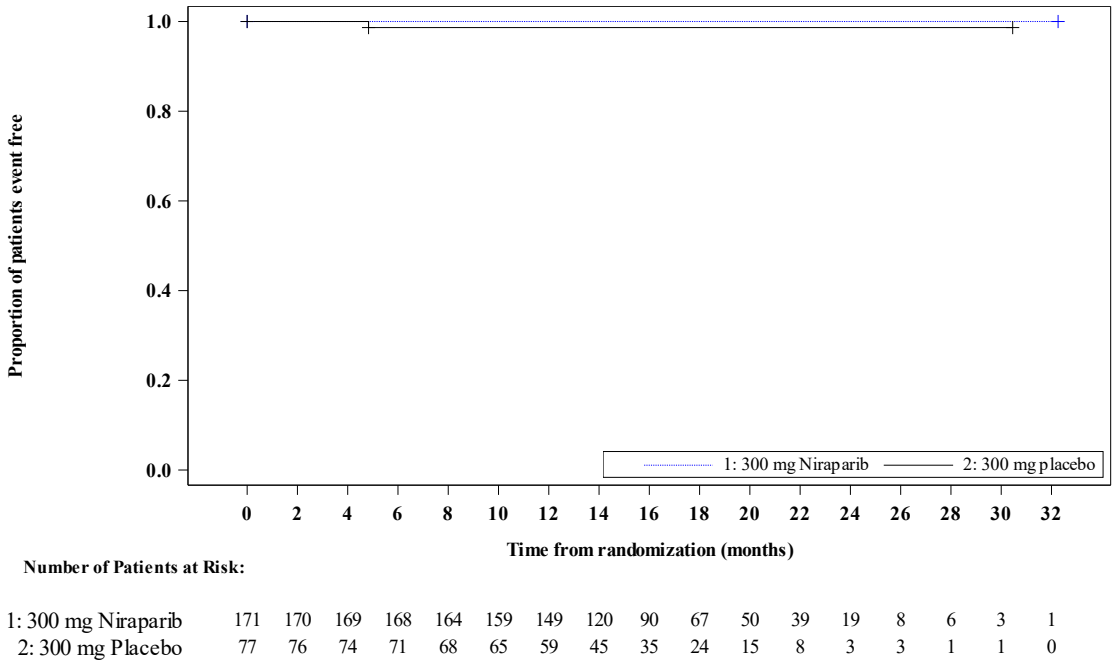


Abbildung 4-423: Kaplan-Meier-Kurve „Chirurgische und medizinische Eingriffe (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

BRCAwt-Population

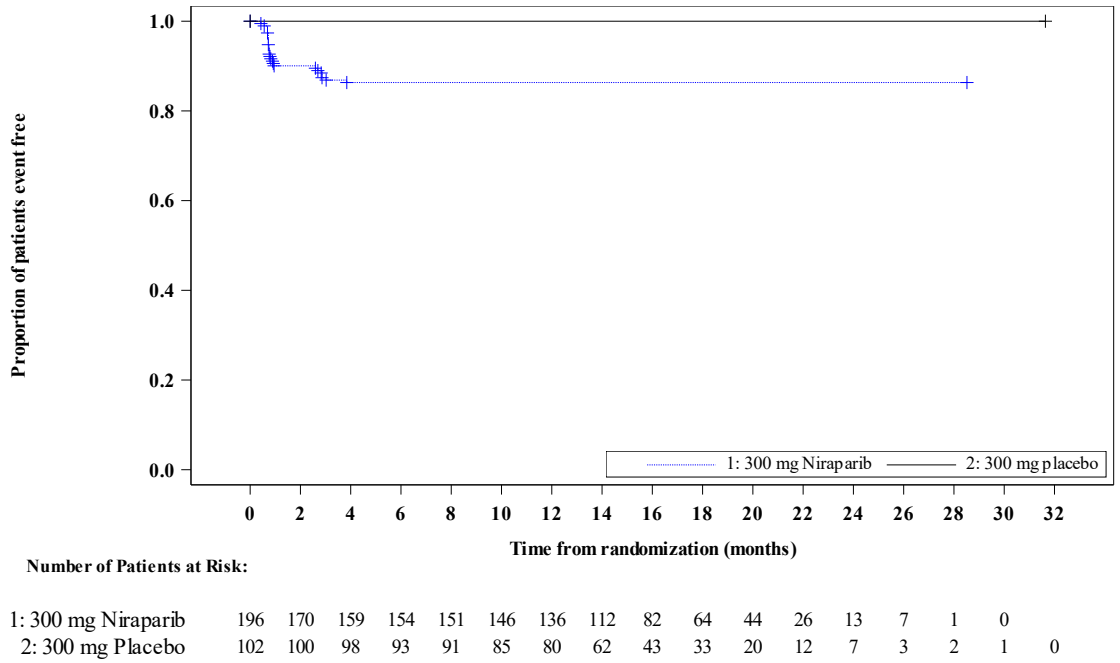


Abbildung 4-424: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

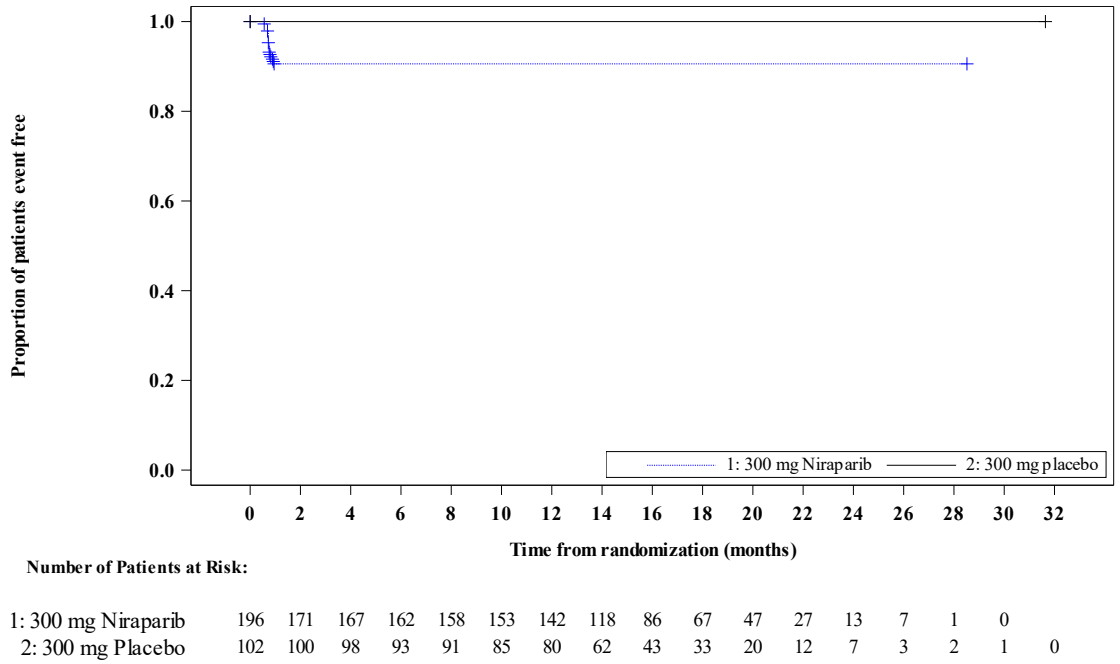


Abbildung 4-425: Kaplan-Meier-Kurve „Thrombozytopenie (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

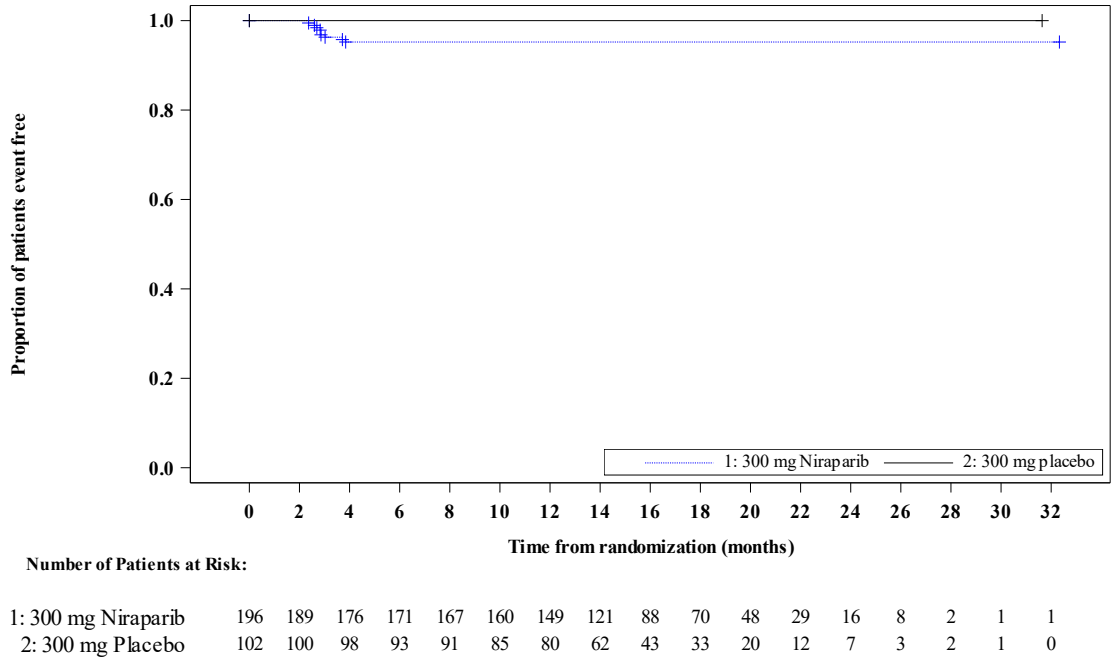


Abbildung 4-426: Kaplan-Meier-Kurve „Anämie (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

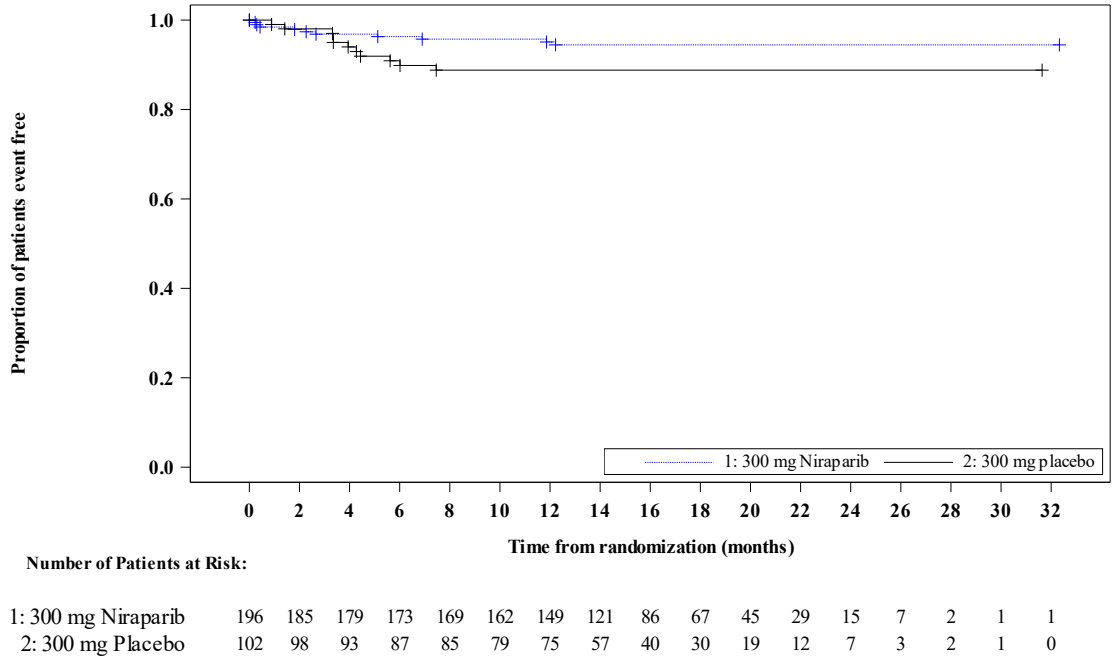
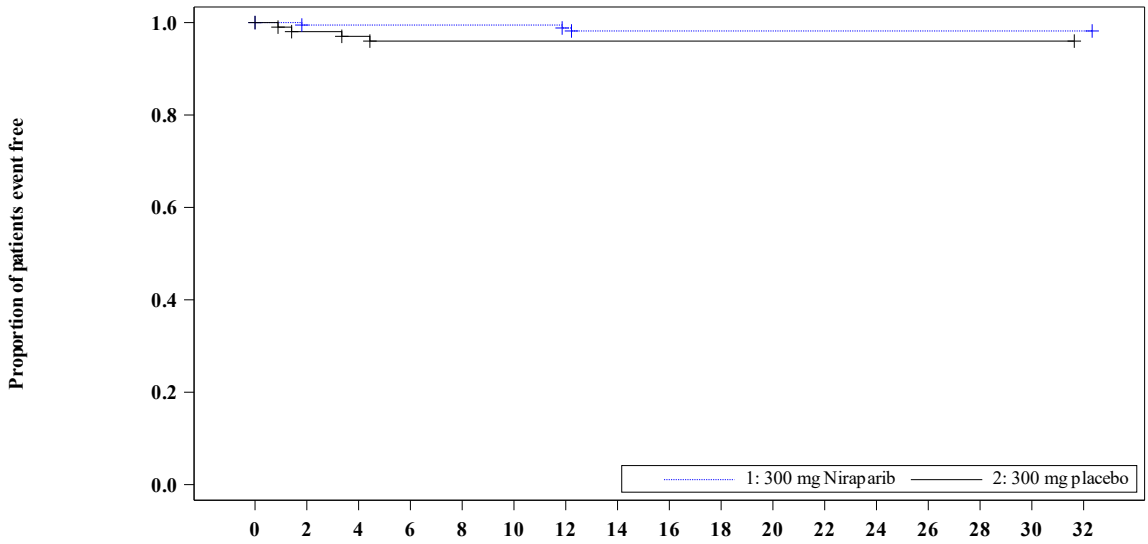


Abbildung 4-427: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	188	184	179	175	168	155	125	89	70	48	29	15	7	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	98	96	91	89	83	78	60	41	31	20	12	7	3	2	1	0

Abbildung 4-428: Kaplan-Meier-Kurve „Dünndarmobstruktion (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

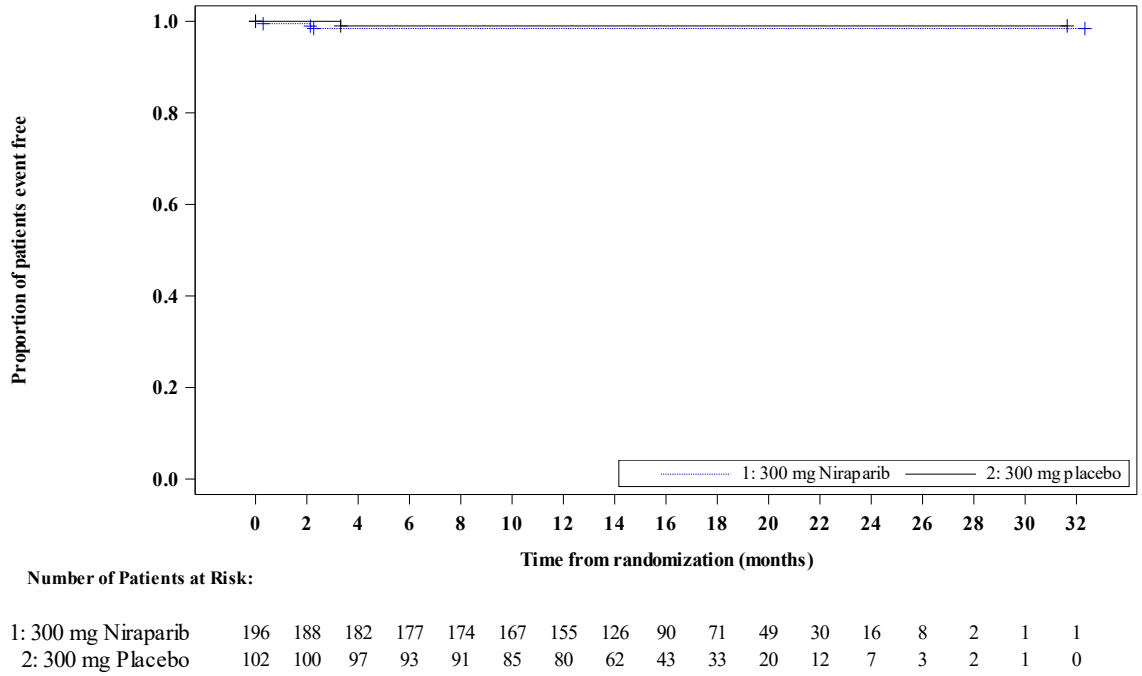


Abbildung 4-429: Kaplan-Meier-Kurve „Verstopfung (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

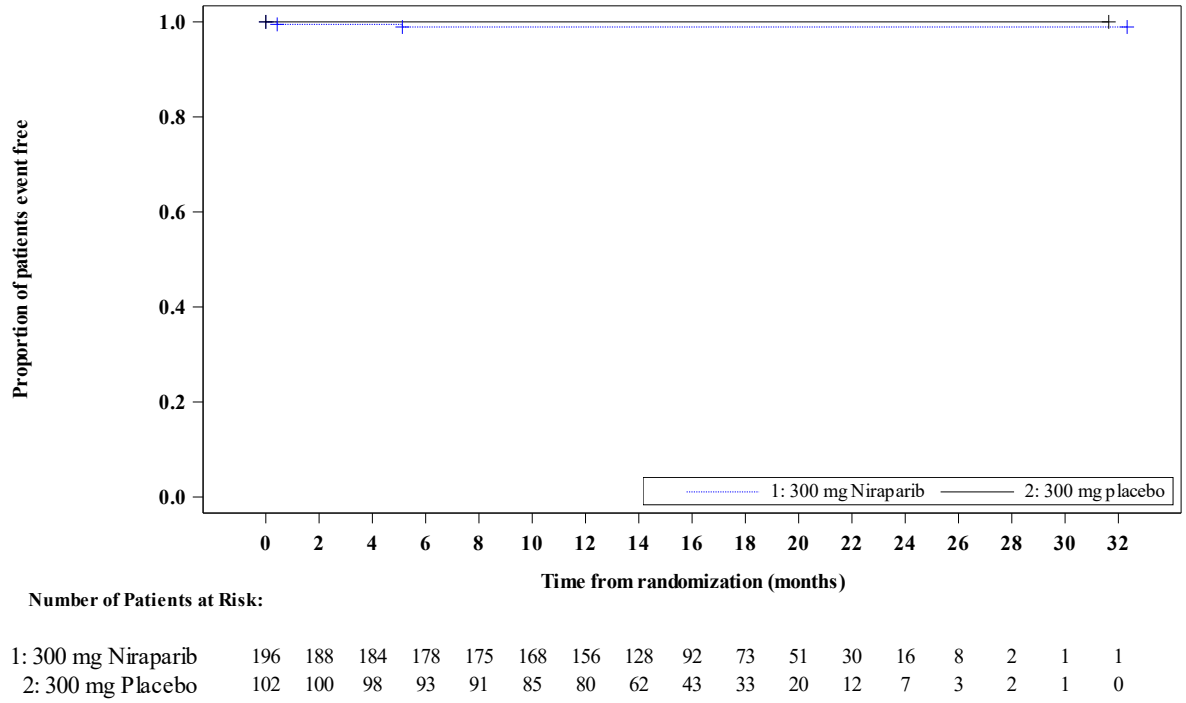
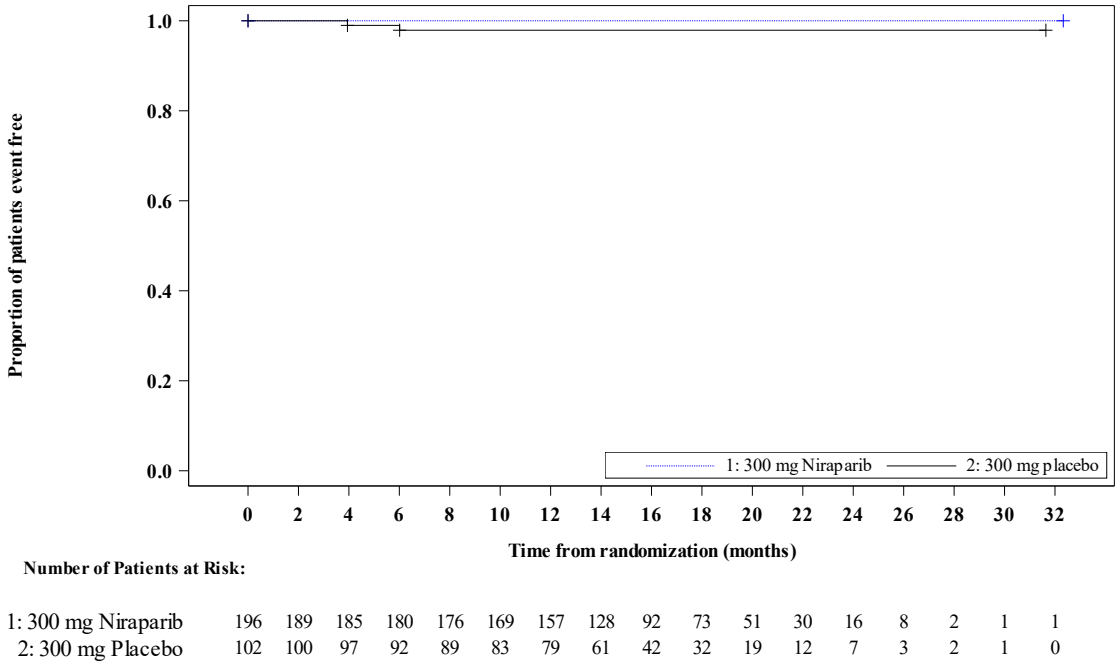


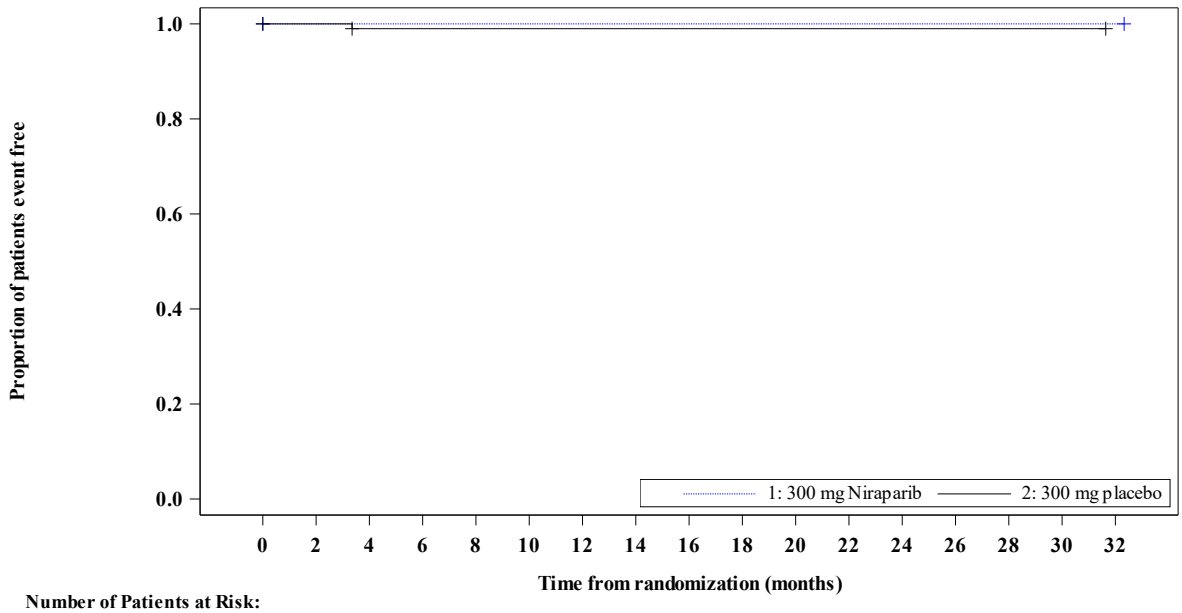
Abbildung 4-430: Kaplan-Meier-Kurve „Subileus (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	189	185	180	176	169	157	128	92	73	51	30	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	97	92	89	83	79	61	42	32	19	12	7	3	2	1	0

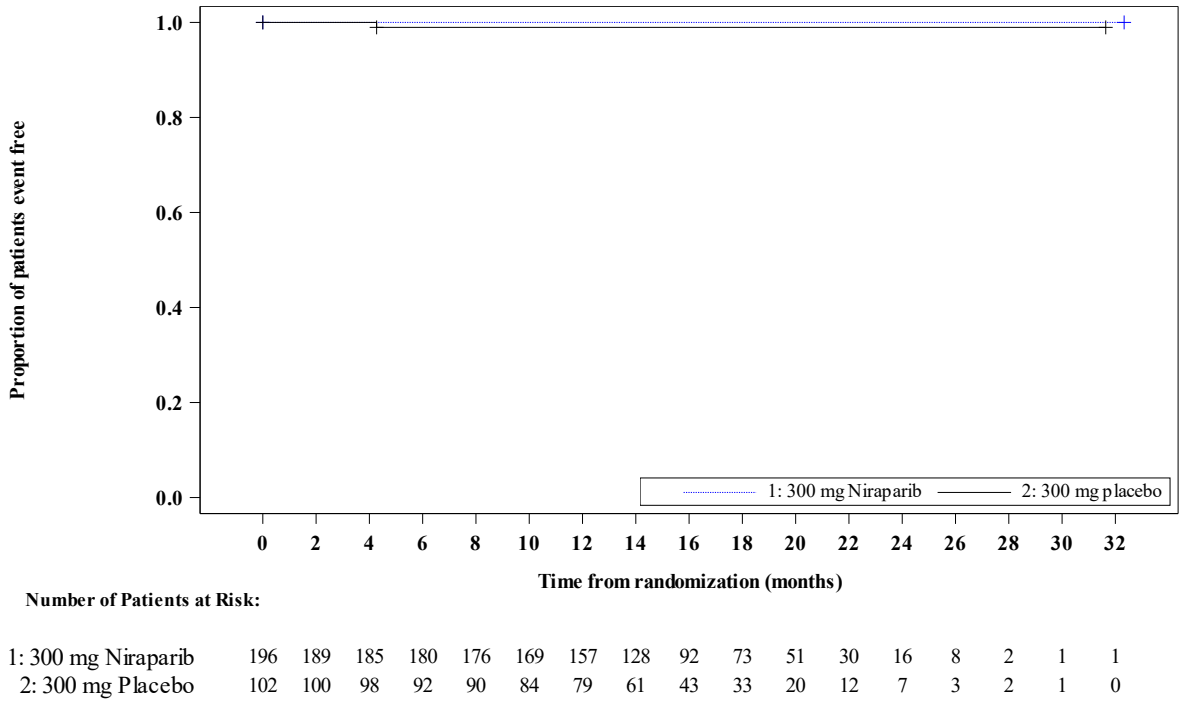
Abbildung 4-431: Kaplan-Meier-Kurve „Aszites (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	189	185	180	176	169	157	128	92	73	51	30	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	97	92	91	85	80	62	43	33	20	12	7	3	2	1	0

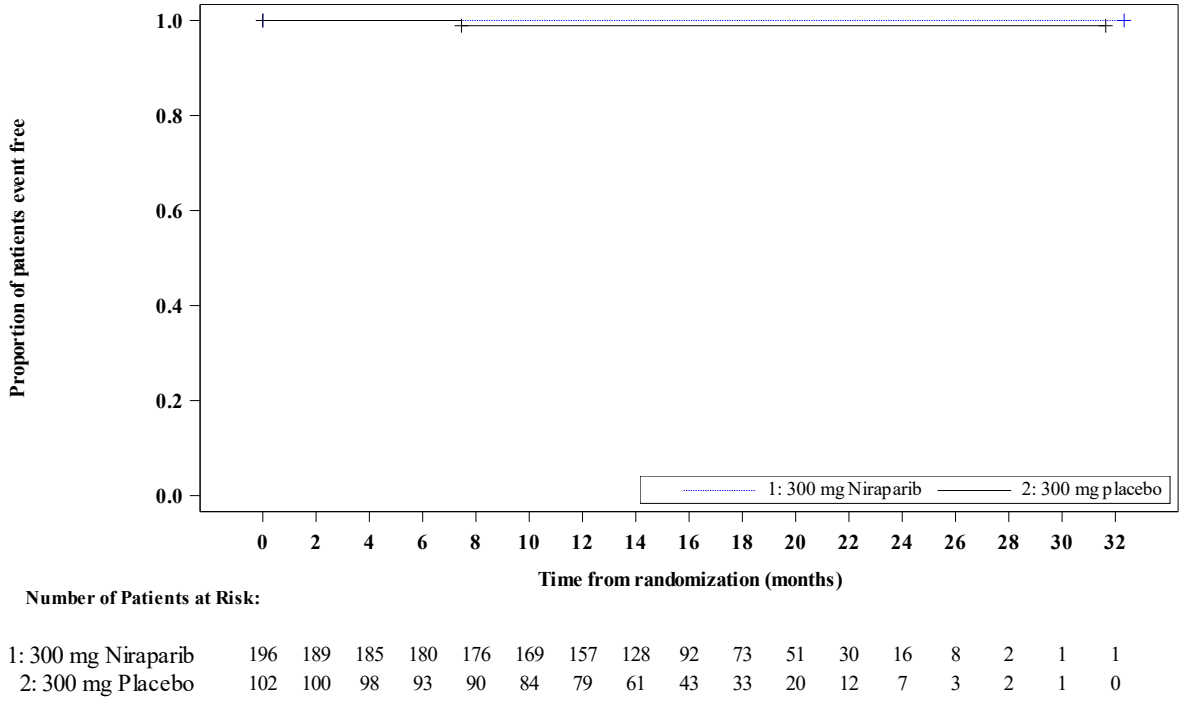
Abbildung 4-432: Kaplan-Meier-Kurve „Abdominale Distension (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	189	185	180	176	169	157	128	92	73	51	30	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	98	92	90	84	79	61	43	33	20	12	7	3	2	1	0

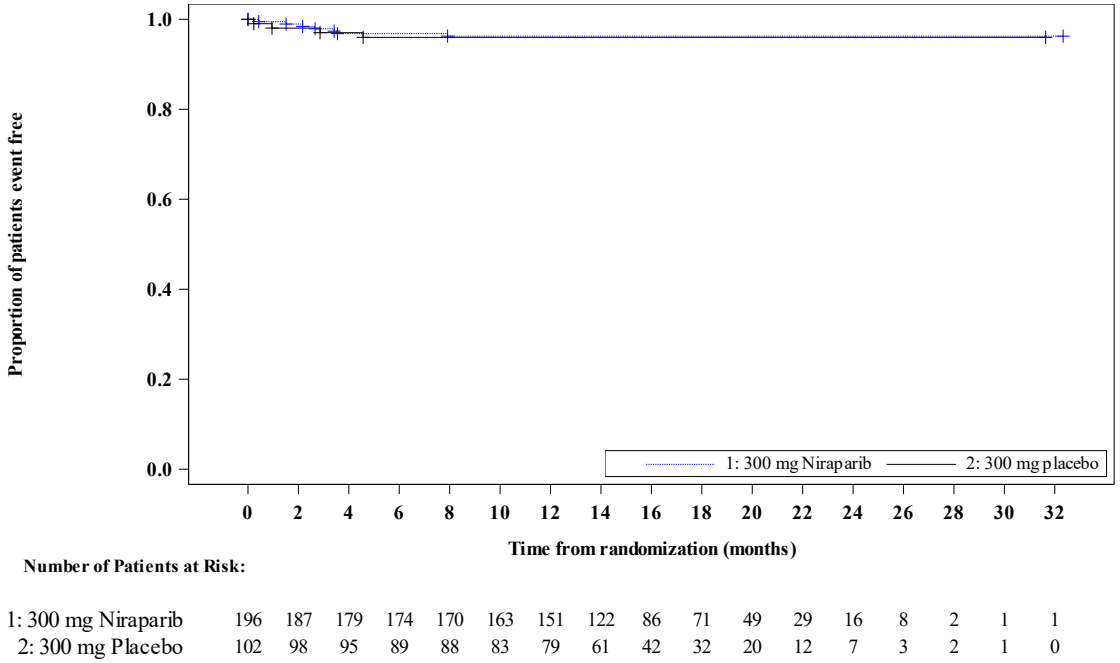
Abbildung 4-433: Kaplan-Meier-Kurve „Abdominelle Schmerzen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	189	185	180	176	169	157	128	92	73	51	30	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	98	93	90	84	79	61	43	33	20	12	7	3	2	1	0

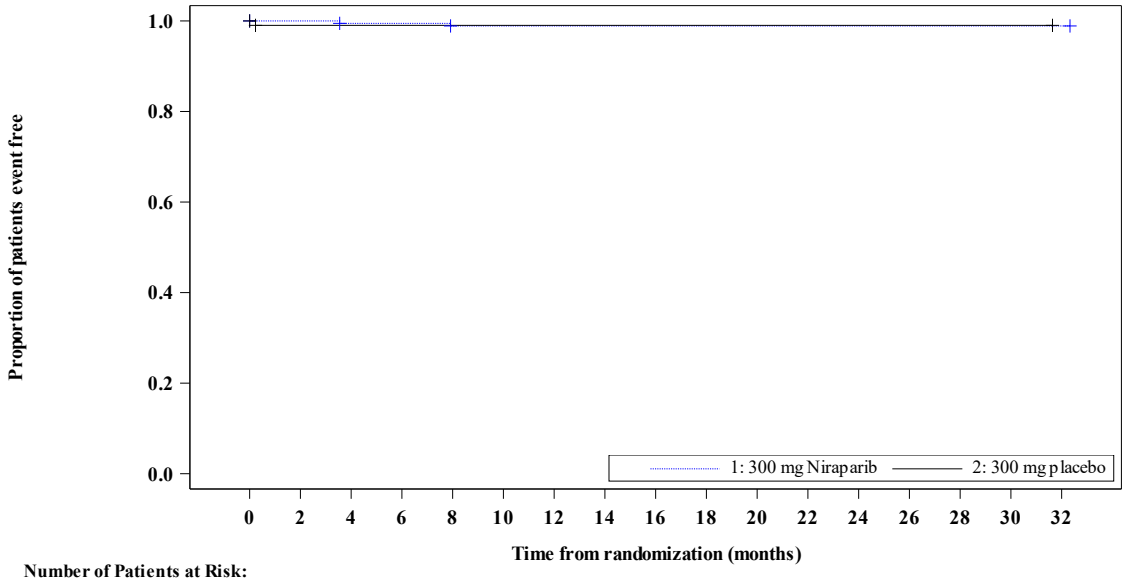
Abbildung 4-434: Kaplan-Meier-Kurve „Pankreatitis (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	187	179	174	170	163	151	122	86	71	49	29	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	98	95	89	88	83	79	61	42	32	20	12	7	3	2	1	0

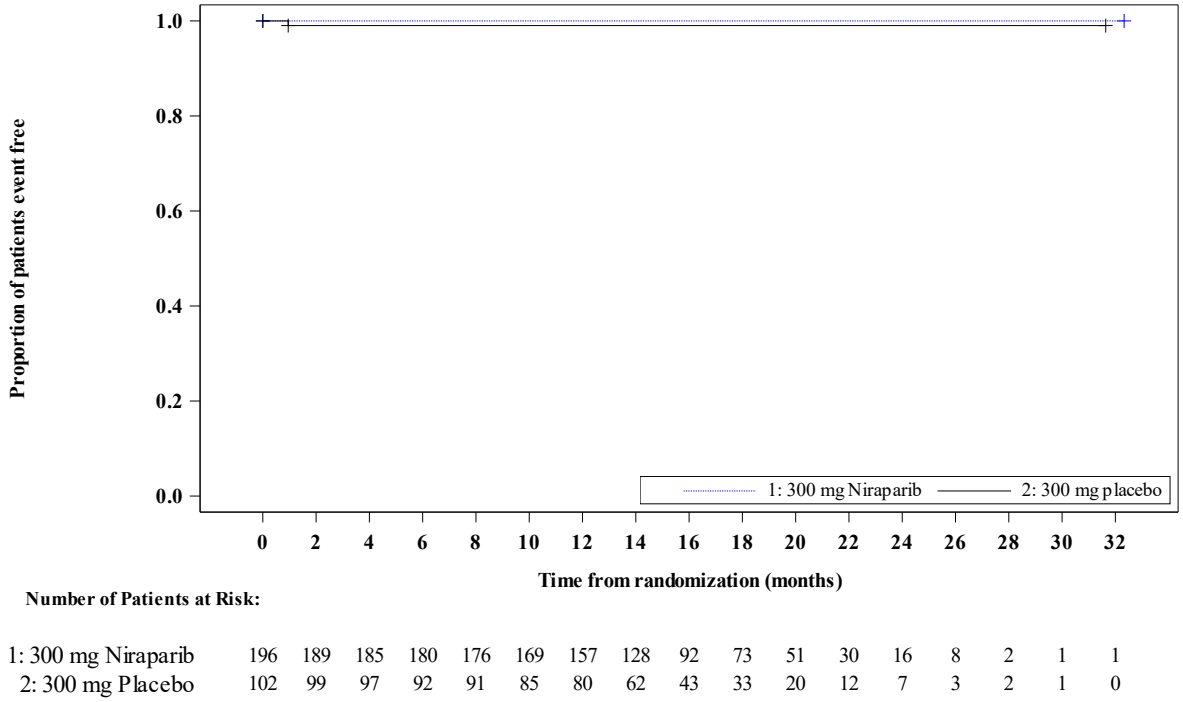
Abbildung 4-435: Kaplan-Meier-Kurve „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	189	184	179	174	167	155	126	90	72	50	29	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	99	97	92	90	84	80	62	43	33	20	12	7	3	2	1	0

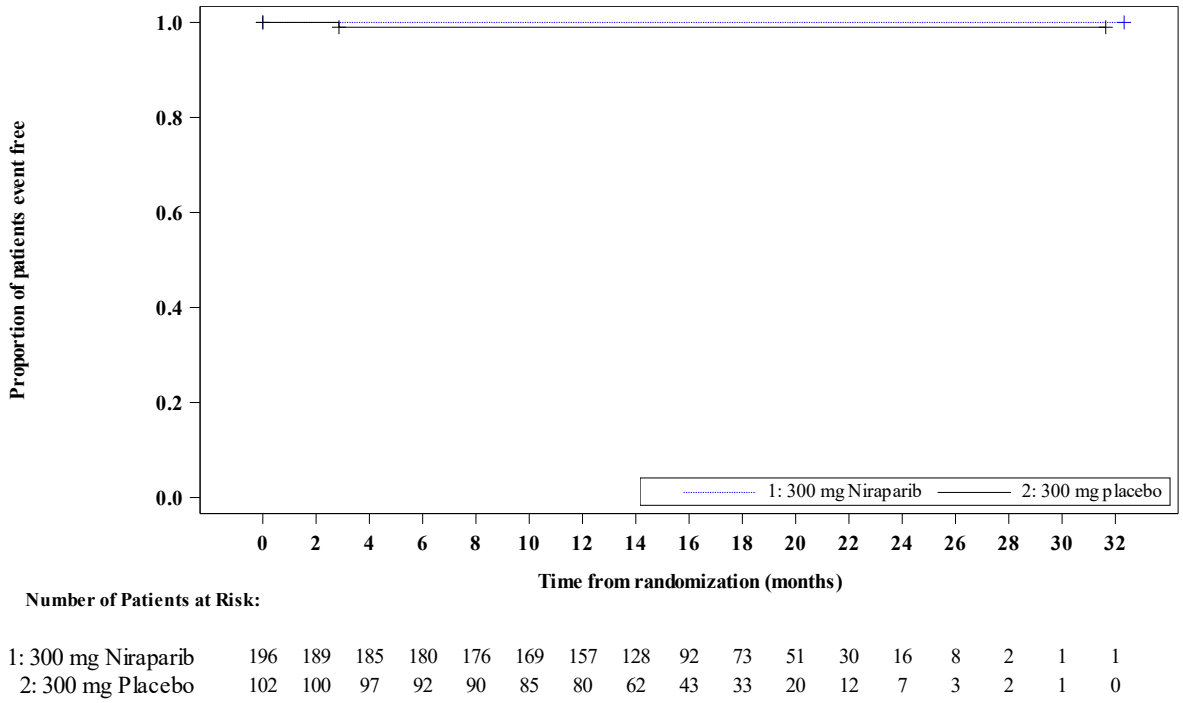
Abbildung 4-436: Kaplan-Meier-Kurve „Harnwegsinfektion (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	189	185	180	176	169	157	128	92	73	51	30	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	99	97	92	91	85	80	62	43	33	20	12	7	3	2	1	0

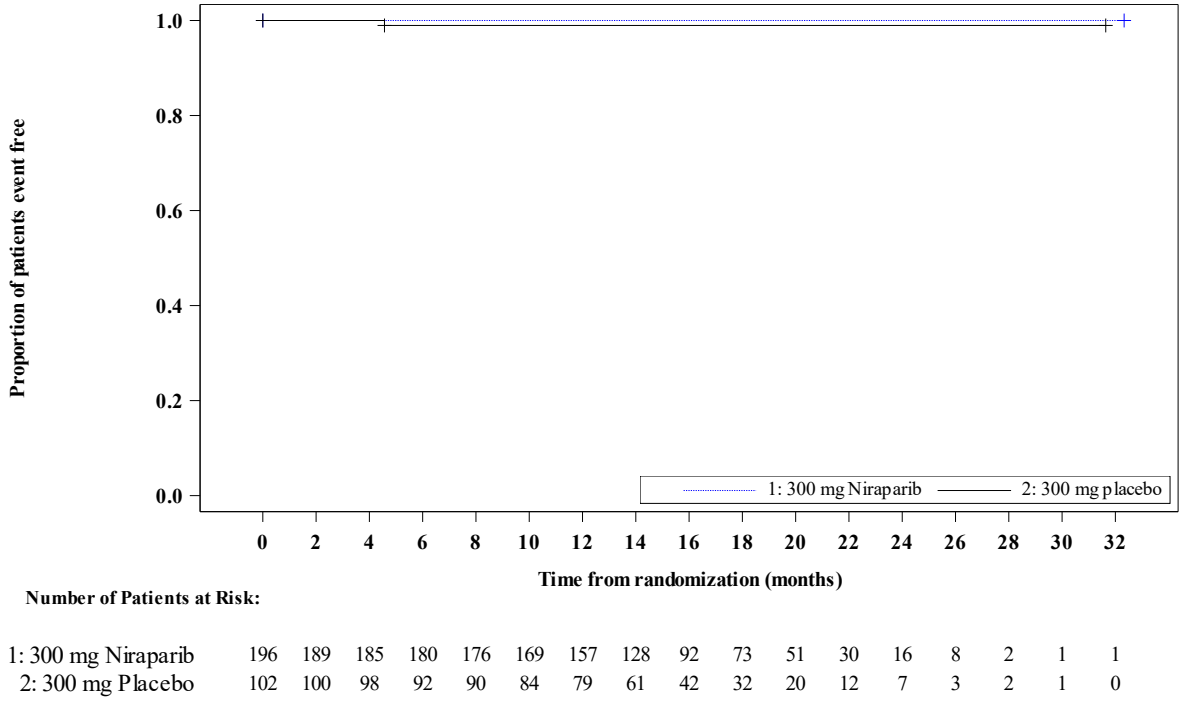
Abbildung 4-437: Kaplan-Meier-Kurve „Gerätebezogene Infektion (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	189	185	180	176	169	157	128	92	73	51	30	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	97	92	90	85	80	62	43	33	20	12	7	3	2	1	0

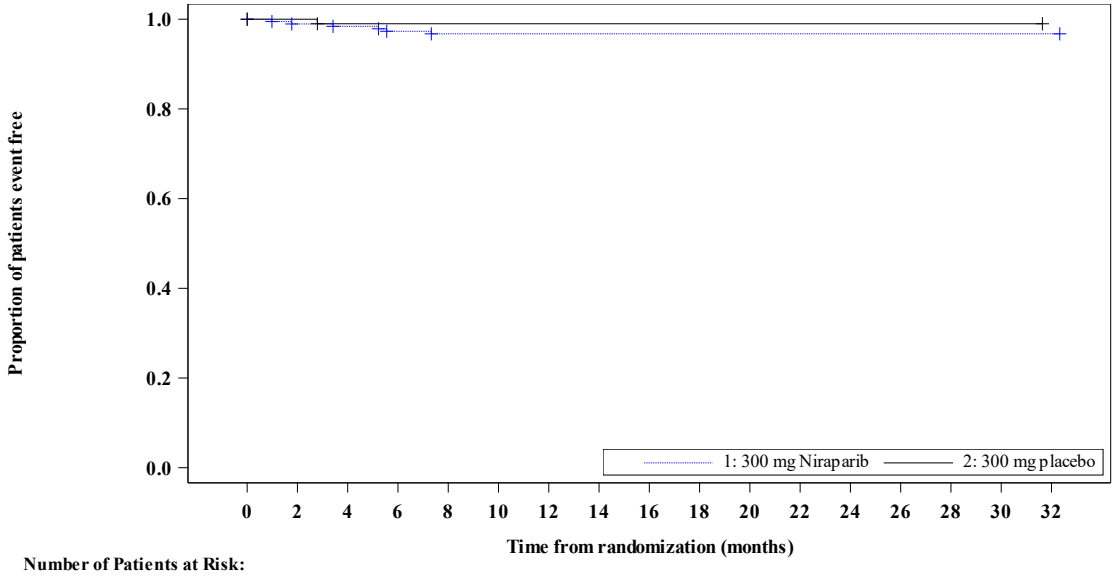
Abbildung 4-438: Kaplan-Meier-Kurve „Empyem (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	189	185	180	176	169	157	128	92	73	51	30	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	98	92	90	84	79	61	42	32	20	12	7	3	2	1	0

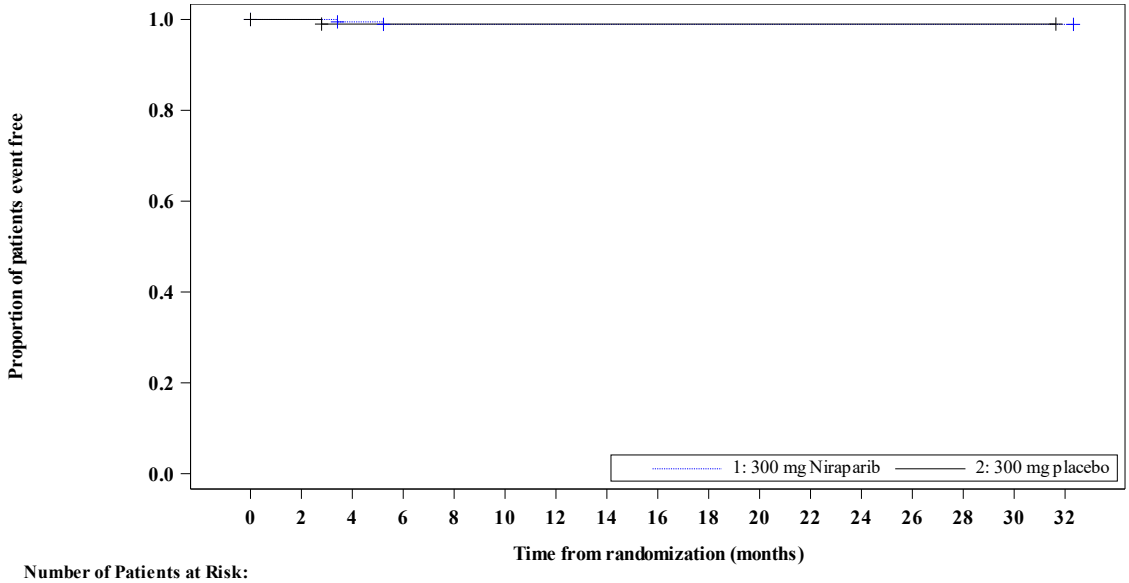
Abbildung 4-439: Kaplan-Meier-Kurve „Influenza (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	187	182	175	170	163	151	124	91	73	51	30	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	97	92	90	85	80	62	43	33	20	12	7	3	2	1	0

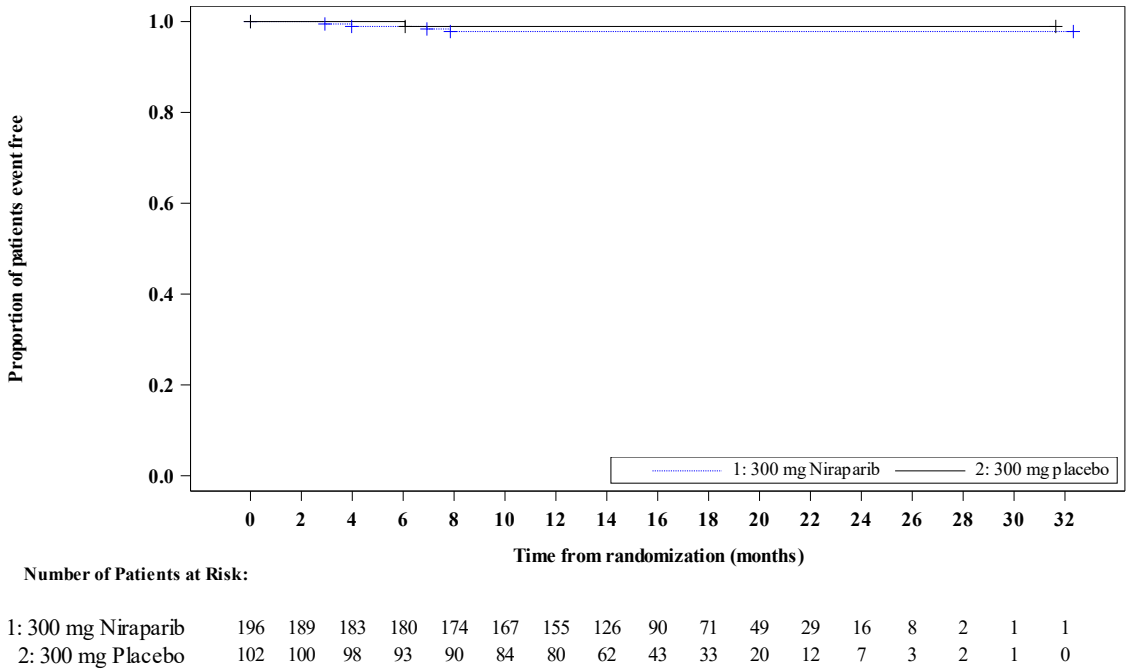
Abbildung 4-440: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	189	184	178	174	167	155	126	92	73	51	30	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	97	92	90	85	80	62	43	33	20	12	7	3	2	1	0

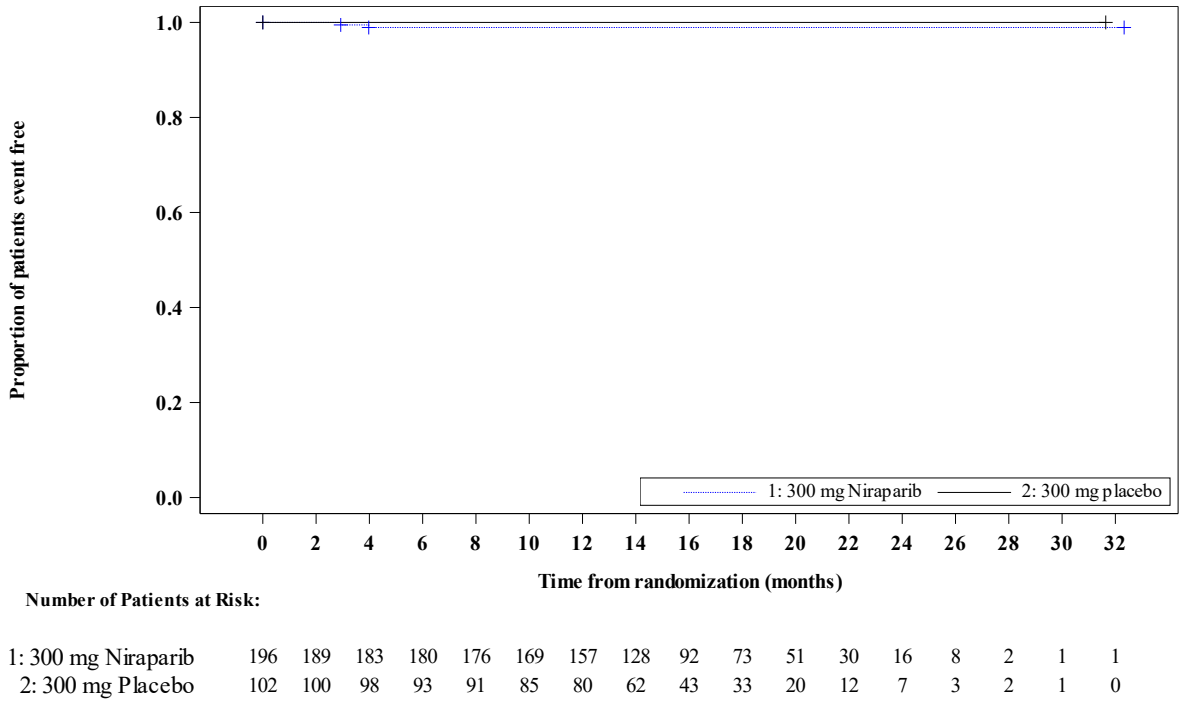
Abbildung 4-441: Kaplan-Meier-Kurve „Pleuraerguss (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	189	183	180	174	167	155	126	90	71	49	29	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	98	93	90	84	80	62	43	33	20	12	7	3	2	1	0

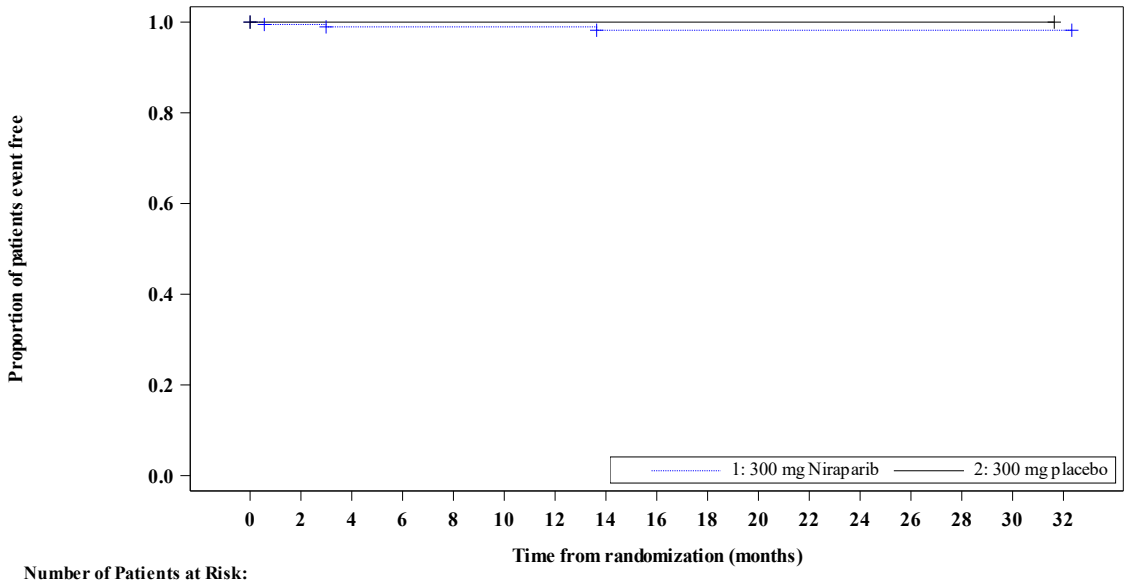
Abbildung 4-442: Kaplan-Meier-Kurve „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	189	183	180	176	169	157	128	92	73	51	30	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	98	93	91	85	80	62	43	33	20	12	7	3	2	1	0

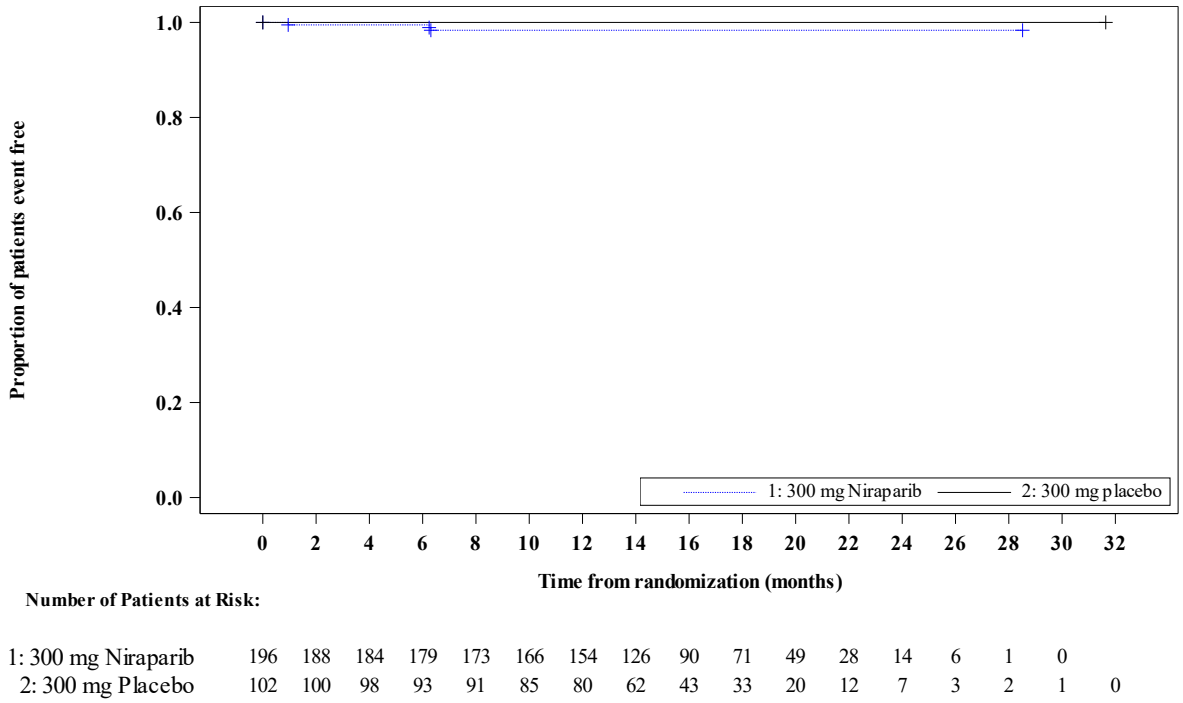
Abbildung 4-443: Kaplan-Meier-Kurve „Krankheitsprogression (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	188	183	178	174	167	155	125	89	71	50	29	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	98	93	91	85	80	62	43	33	20	12	7	3	2	1	0

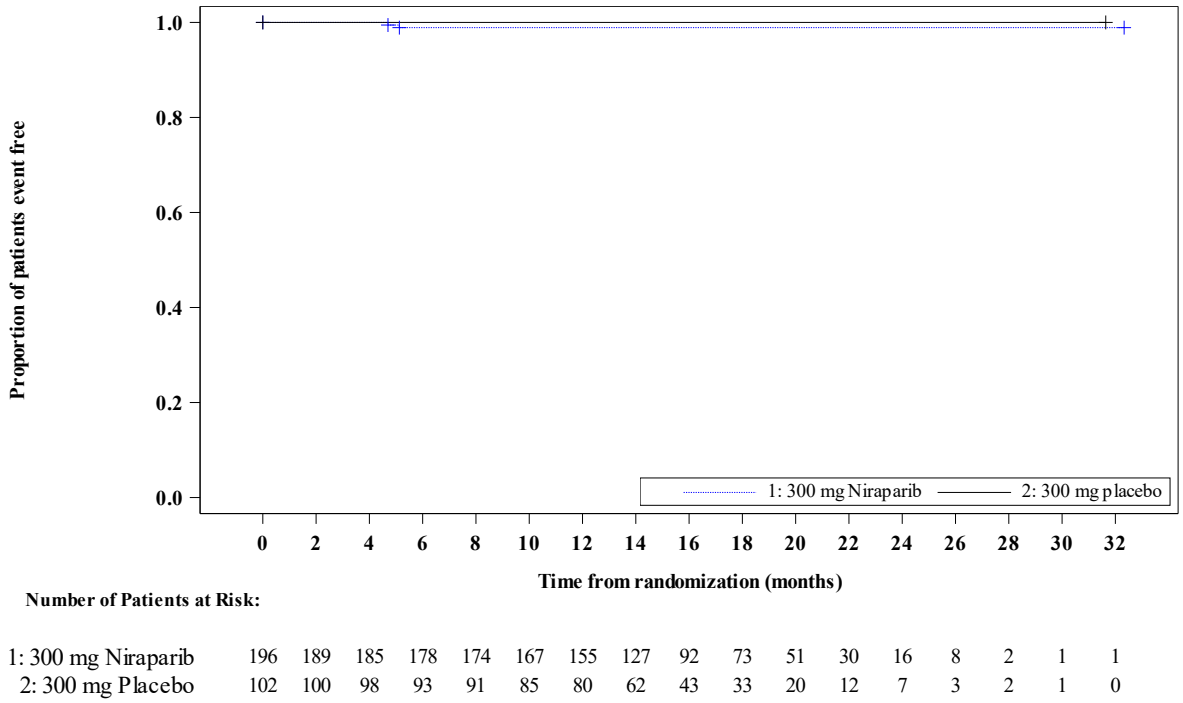
Abbildung 4-444: Kaplan-Meier-Kurve „Herzerkrankungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	188	184	179	173	166	154	126	90	71	49	28	14	6	1	0
2: 300 mg Placebo	102	100	98	93	91	85	80	62	43	33	20	12	7	3	2	1	0

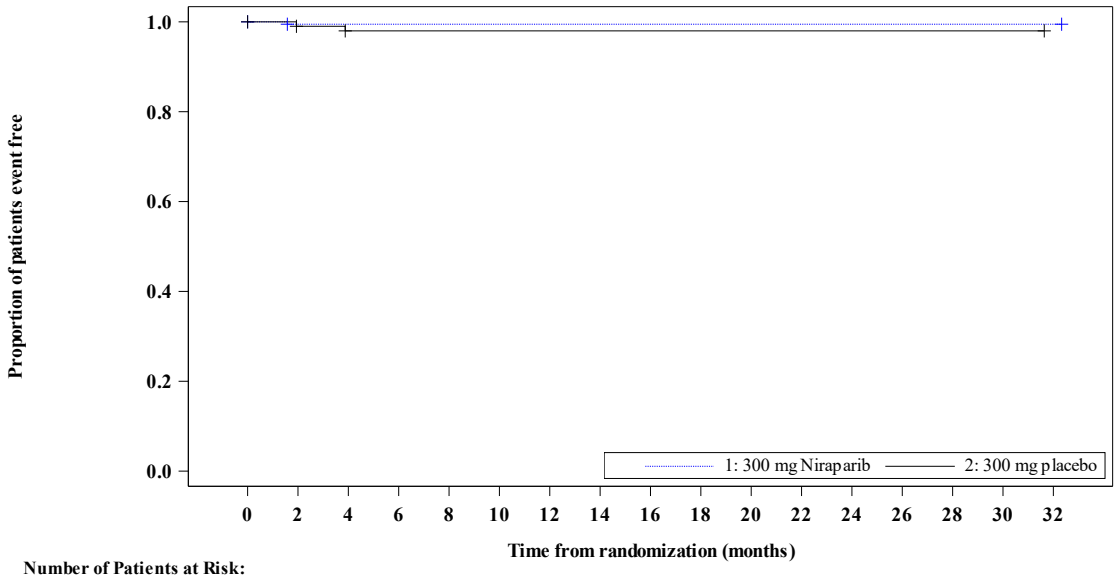
Abbildung 4-445: Kaplan-Meier-Kurve „Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	189	185	178	174	167	155	127	92	73	51	30	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	98	93	91	85	80	62	43	33	20	12	7	3	2	1	0

Abbildung 4-446: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen des Nervensystems (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	188	185	180	176	169	157	128	92	73	51	30	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	99	96	91	89	84	79	61	42	32	19	12	7	3	2	1	0

Abbildung 4-447: Kaplan-Meier-Kurve „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

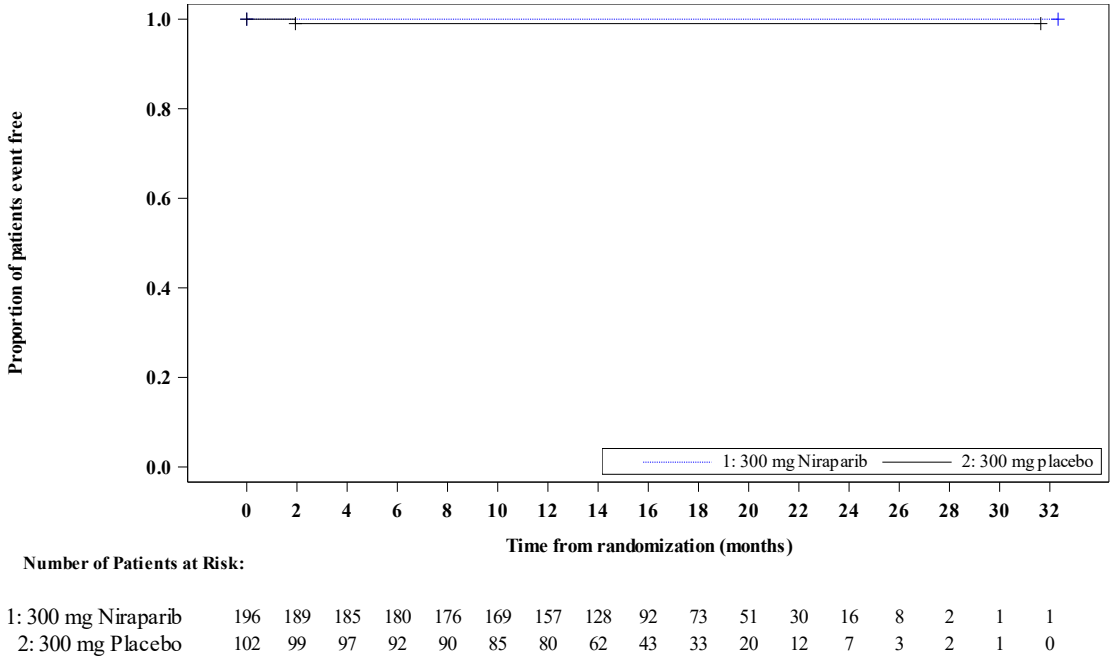


Abbildung 4-448: Kaplan-Meier-Kurve „Metastasen im zentralen Nervensystem (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

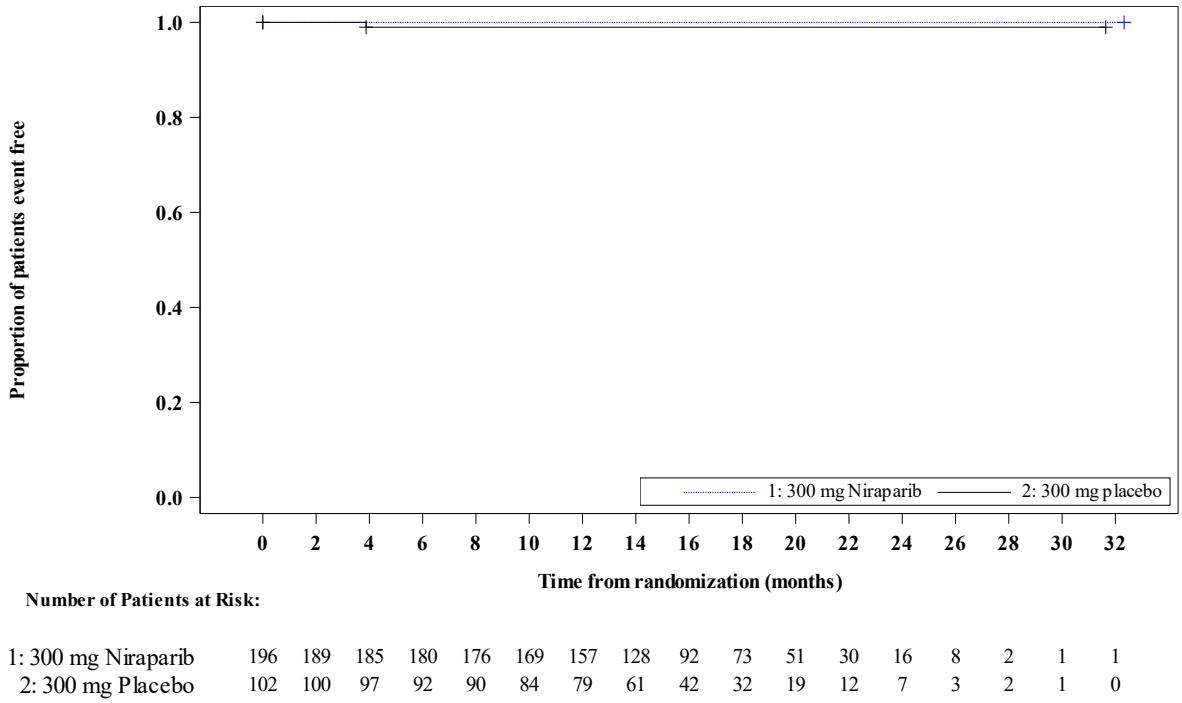


Abbildung 4-449: Kaplan-Meier-Kurve „Rezidivierendes Ovarialkarzinom (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

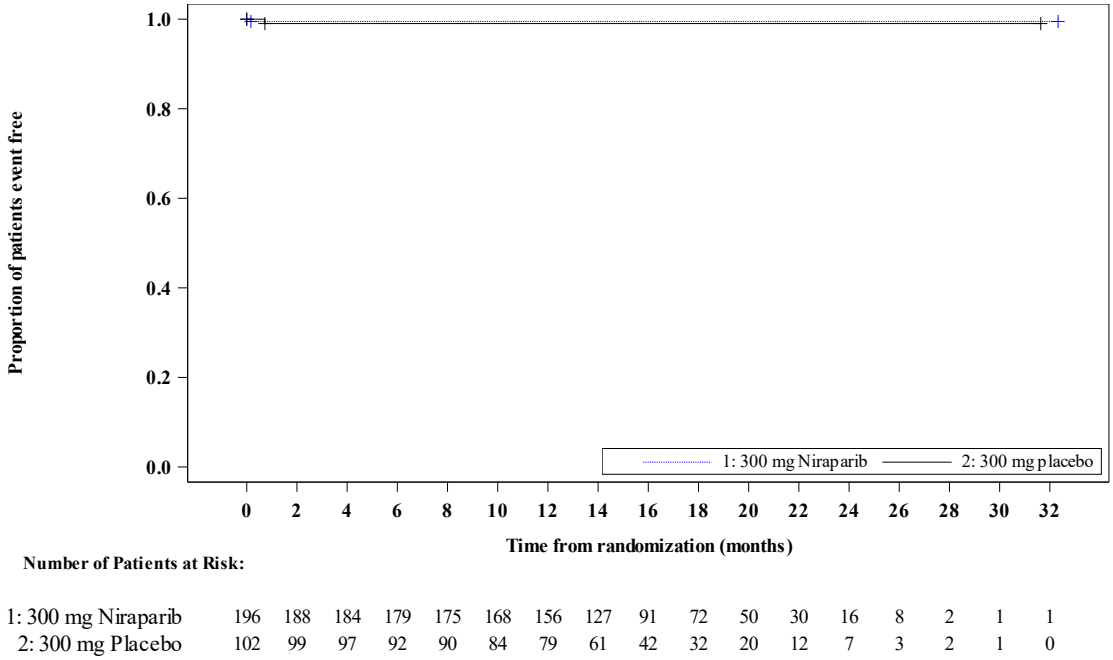


Abbildung 4-450: Kaplan-Meier-Kurve „Psychiatrische Erkrankungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

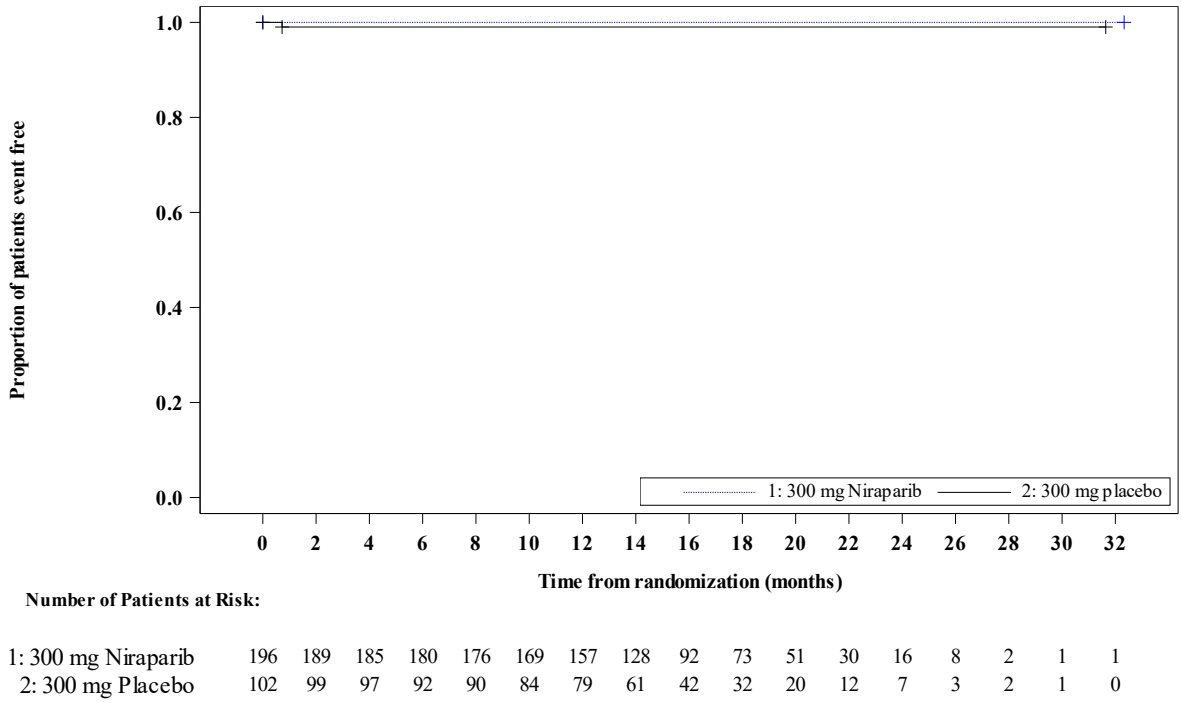
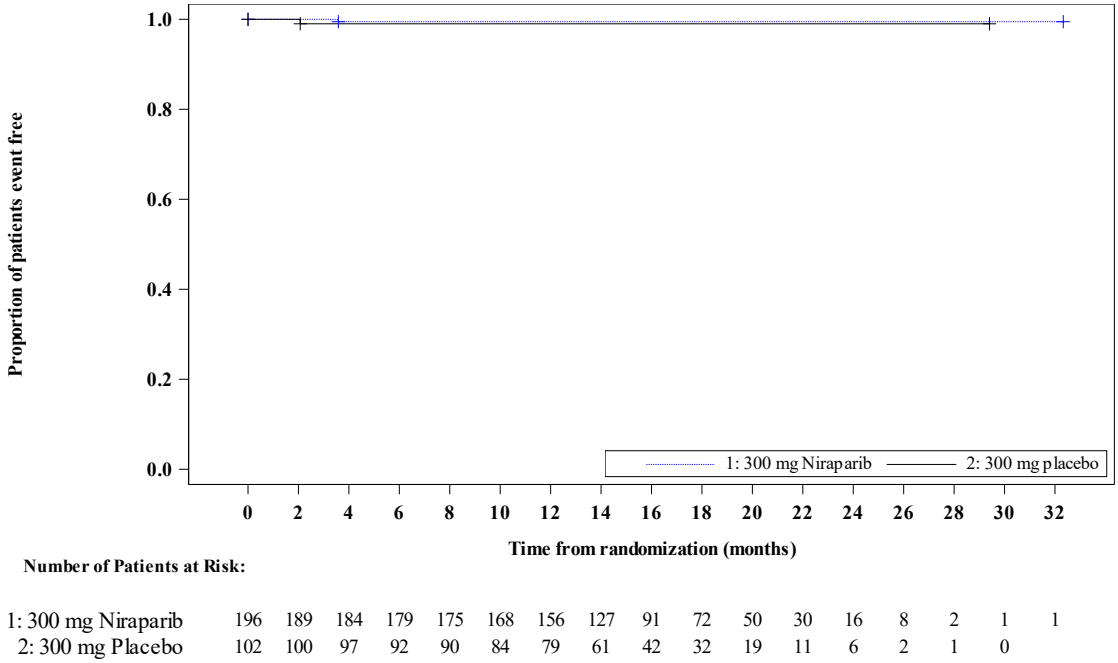


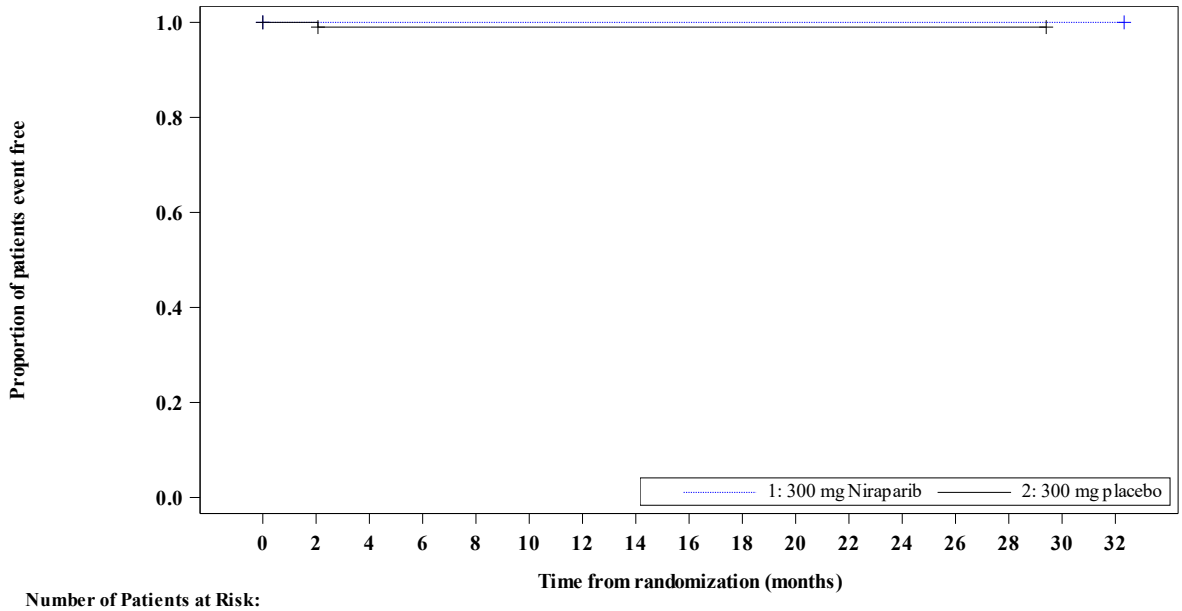
Abbildung 4-451: Kaplan-Meier-Kurve „Depression (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	189	184	179	175	168	156	127	91	72	50	30	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	97	92	90	84	79	61	42	32	19	11	6	2	1	0	

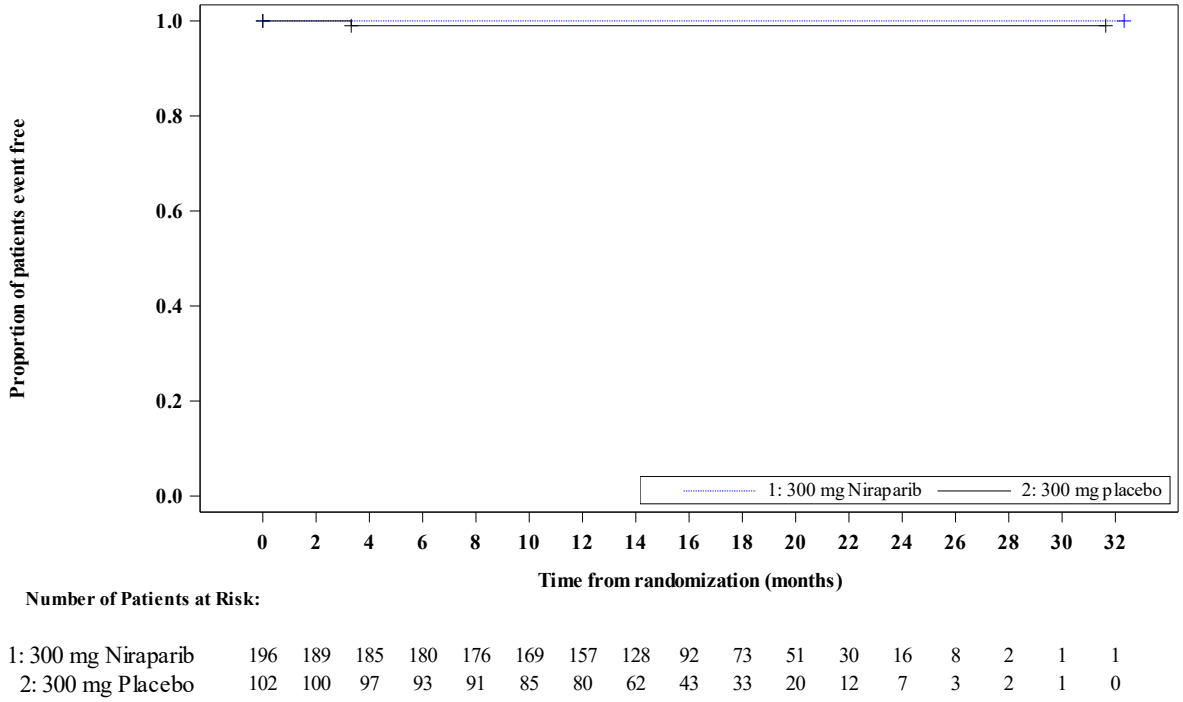
Abbildung 4-452: Kaplan-Meier-Kurve „Chirurgische und medizinische Eingriffe (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	189	185	180	176	169	157	128	92	73	51	30	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	97	92	90	84	79	61	42	32	19	11	6	2	1	0	

Abbildung 4-453: Kaplan-Meier-Kurve „Kniearthroplastik (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	189	185	180	176	169	157	128	92	73	51	30	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	97	93	91	85	80	62	43	33	20	12	7	3	2	1	0

Abbildung 4-454: Kaplan-Meier-Kurve „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

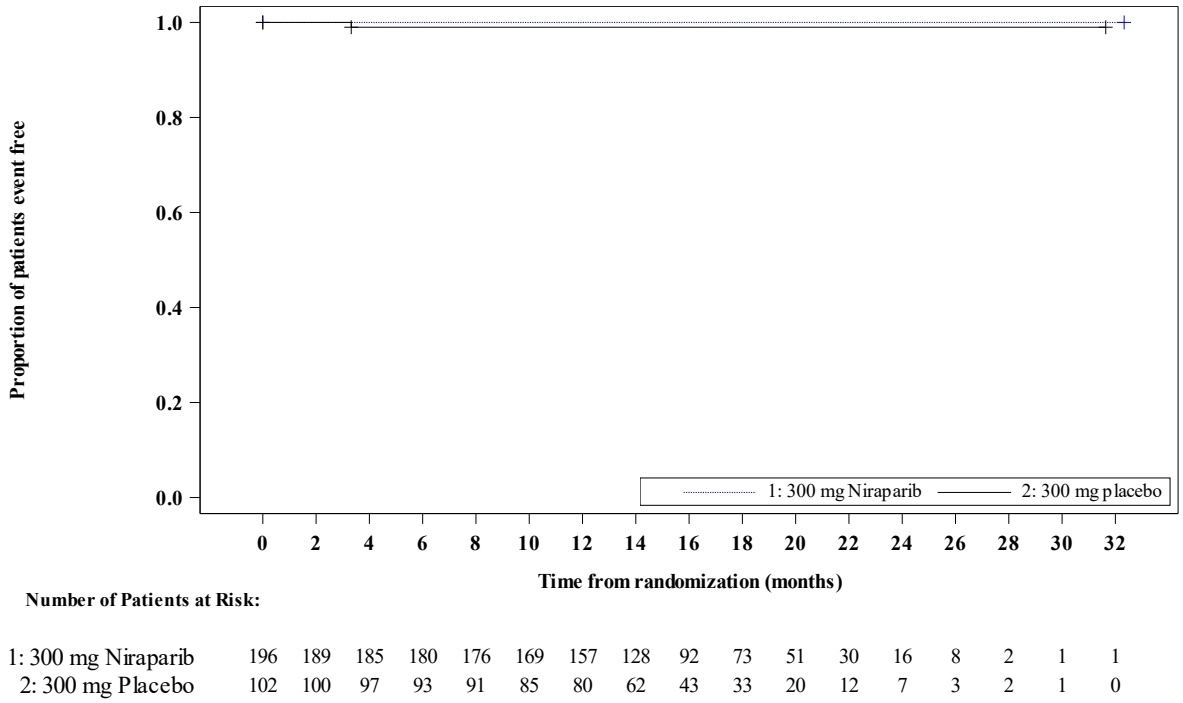


Abbildung 4-455: Kaplan-Meier-Kurve „Verminderter Appetit (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

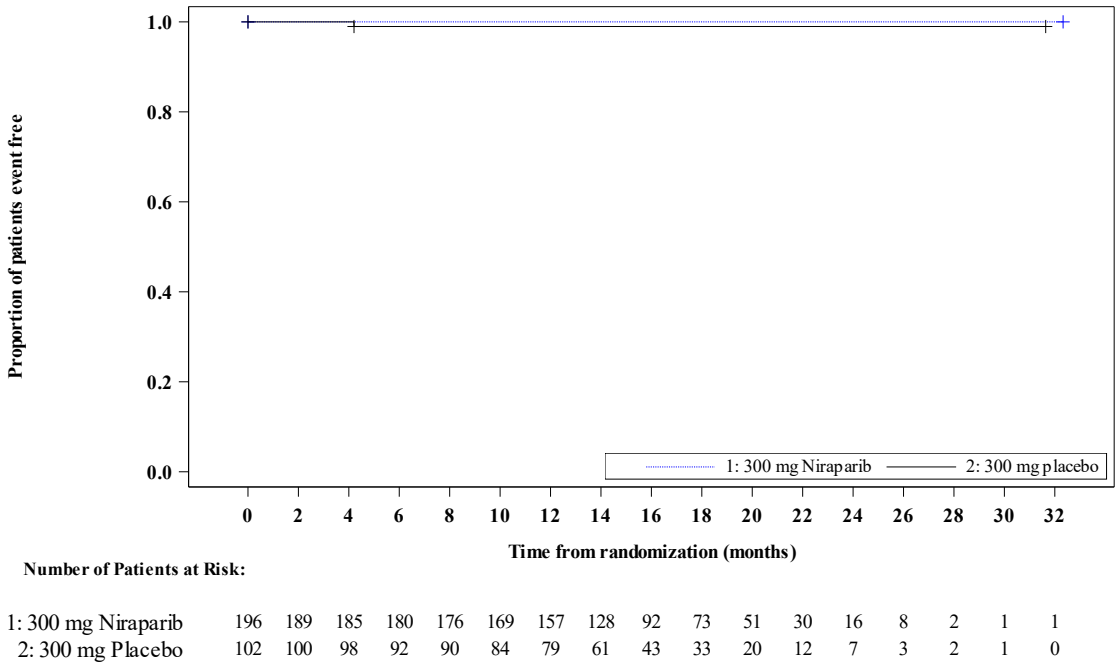
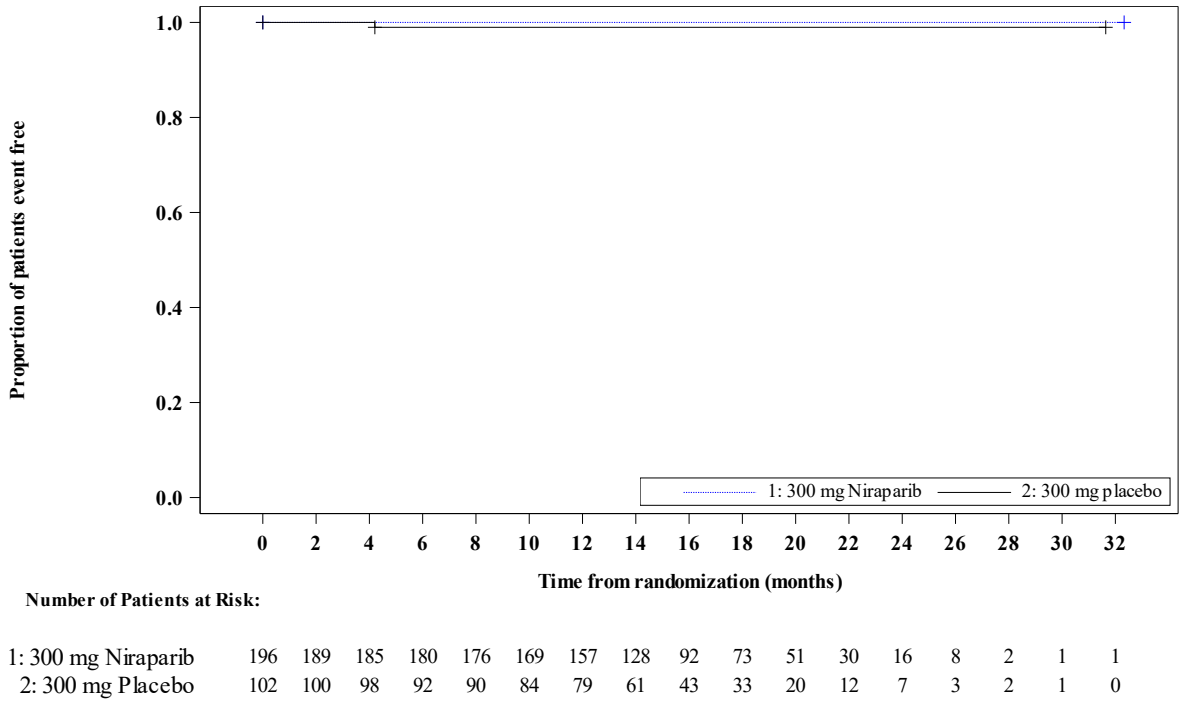


Abbildung 4-456: Kaplan-Meier-Kurve „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	189	185	180	176	169	157	128	92	73	51	30	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	98	92	90	84	79	61	43	33	20	12	7	3	2	1	0

Abbildung 4-457: Kaplan-Meier-Kurve „Akute Nierenverletzung (SUEs ≥ 1 %)“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-170: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 171**	**N = 77**				
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	159 (93,0)	39 (50,6)	**3,3 [2,3; 4,7] < 0,0001**	**12,9 [6,2; 27,0] < 0,0001**	**1,8 [1,5; 2,3] < 0,0001**	**42,3 [30,5; 54,1] < 0,0001**
BRCAwt	**N = 196**	**N = 102**				
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	166 (84,7)	55 (53,0)	**2,6 [1,9; 3,6] < 0,0001**	**4,7 [2,7; 8,2] < 0,0001**	**1,6 [1,3; 1,9] < 0,0001**	**30,8 [19,9; 41,7] < 0,0001**

[1] Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[2] Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

ARR = Absolute Risk Reduction (absolute Risikoreduktion); BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; gBRCA = germline Breast Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patientinnen im Safety-Analysis-Set; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); OR = Odds Ratio; RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RR = Relative Risk (relatives Risiko); sBRCA = somatic Breast Cancer

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

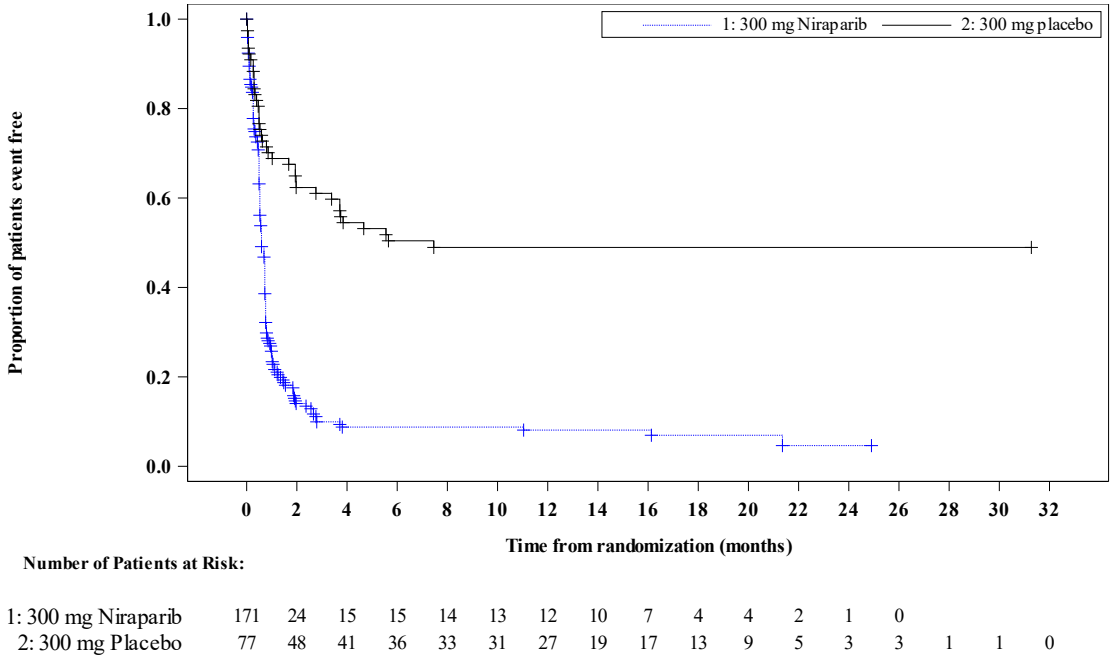


Abbildung 4-458: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate UEs von besonderem Interesse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

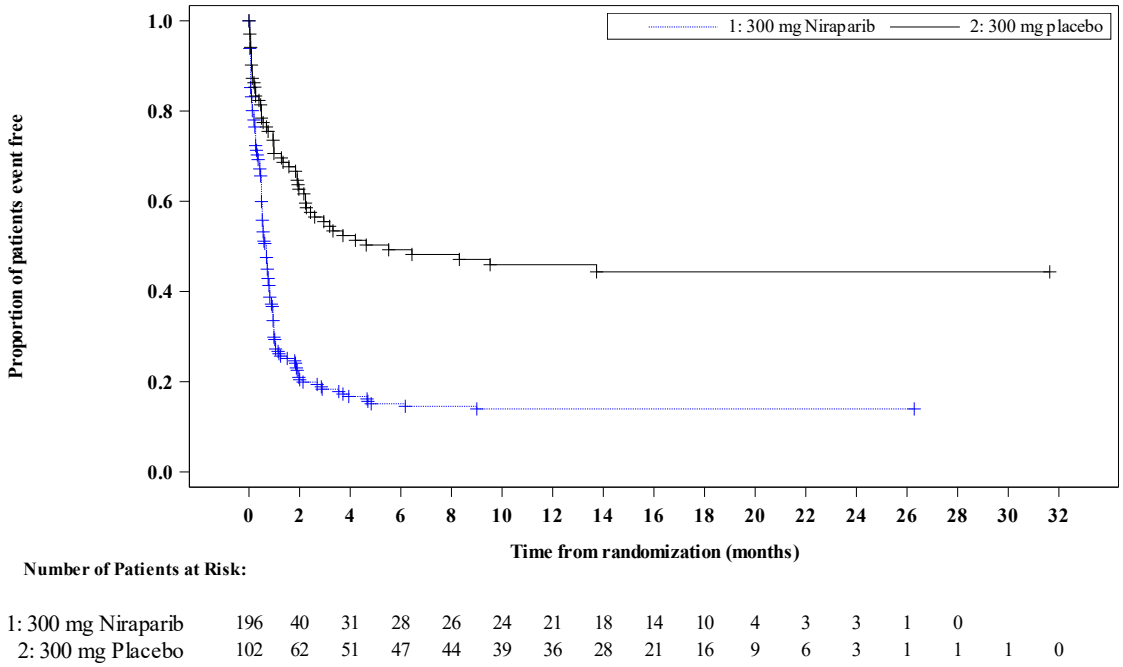


Abbildung 4-459: Kaplan-Meier-Kurve „Gesamtrate UEs von besonderem Interesse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

Tabelle 4-171: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 171**	**N = 77**				
Fatigue-Ereignisse	107 (62,6)	28 (36,4)	**2,1 [1,4; 3,2] 0,0004**	**2,9 [1,7; 5,1] 0,0002**	**1,7 [1,3; 2,4] 0,0008**	**26,2 [13,2; 39,2] 0,0001**
Fatigue	86 (50,3)	22 (28,6)	**2,0 [1,3; 3,2] 0,0030**	**2,5 [1,4; 4,5] 0,0017**	**1,8 [1,2; 2,6] 0,0038**	**21,7 [9,2; 34,3] 0,0007**
Asthenie	28 (16,4)	5 (6,5)	2,5 [1,0; 6,5] 0,0532	**2,8 [1,0; 7,6] 0,0407**	**2,5 [1,0; 6,3] 0,0470**	**9,9 [2,1; 17,7] 0,0132**
Lethargie	1 (0,6)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,6 [-0,6; 1,7] 0,3159
Malaise	1 (0,6)	1 (1,3)	0,4 [0,0; 5,9] 0,4581	0,4 [0,0; 7,2] 0,5710	0,5 [0,0; 7,1] 0,5708	-0,7 [-3,5; 2,1] 0,6141
Thrombozytopenie-Ereignisse	120 (70,2)	3 (3,9)	**29,2 [9,3; 92,2] < 0,0001**	**58,0 [17,5; 192,7] < 0,0001**	**18,0 [5,9; 54,9] < 0,0001**	**66,3 [58,2; 74,4] < 0,0001**
Thrombozytopenie	90 (52,6)	2 (2,6)	**27,9 [6,9; 113,5] < 0,0001**	**41,7 [9,9; 175,2] < 0,0001**	**20,3 [5,1; 80,2] < 0,0001**	**50,0 [41,7; 58,3] < 0,0001**
Thrombozytenzahl erniedrigt	40 (23,4)	1 (1,3)	**19,1 [2,6; 139,4] < 0,0001**	**23,2 [3,1; 172,2] 0,0021**	**18,0 [2,5; 128,6] 0,0039**	**22,1 [15,3; 28,9] < 0,0001**

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Leukopenie-Ereignisse	61 (35,7)	13 (16,9)	**2,3 [1,3; 4,2] 0,0051**	**2,7 [1,4; 5,4] 0,0035**	**2,1 [1,2; 3,6] 0,0061**	**18,8 [7,8; 29,8] 0,0008**
Neutropenie	30 (17,5)	3 (3,9)	**5,0 [1,5; 16,5] 0,0033**	**5,2 [1,6; 17,8] 0,0077**	**4,5 [1,4; 14,3] 0,0107**	**13,6 [6,5; 20,8] 0,0002**
Neutrophilenzahl erniedrigt	23 (13,5)	4 (5,2)	2,6 [0,9; 7,6] 0,0651	2,8 [0,9; 8,5] 0,0628	2,6 [0,9; 7,2] 0,0695	**8,3 [1,1; 15,4] 0,0231**
Zahl an weißen Blutkörperchen erniedrigt	19 (11,1)	5 (6,5)	1,6 [0,6; 4,4] 0,3349	1,8 [0,6; 5,0] 0,2607	1,7 [0,7; 4,4] 0,2666	4,6 [-2,6; 11,9] 0,2116
Leukopenie	13 (7,6)	5 (6,5)	1,1 [0,4; 3,1] 0,8534	1,2 [0,4; 3,4] 0,7557	1,2 [0,4; 3,2] 0,7563	1,1 [-5,7; 7,9] 0,7488
Lymphozytenzahl erniedrigt	4 (2,3)	1 (1,3)	2,1 [0,2; 18,5] 0,5079	1,8 [0,2; 16,6] 0,5949	1,8 [0,2; 15,9] 0,5969	1,0 [-2,4; 4,4] 0,5481
Lymphopenie	2 (1,2)	1 (1,3)	0,8 [0,1; 8,7] 0,8413	0,9 [0,1; 10,1] 0,9315	0,9 [0,1; 9,8] 0,9314	-0,1 [-3,1; 2,9] 0,9327
Anämie-Ereignisse	92 (53,8)	5 (6,5)	**10,5 [5,2; 25,8] < 0,0001**	**16,8 [6,5; 43,6] < 0,0001**	**8,3 [3,5; 19,6] < 0,0001**	**47,3 [38,0; 56,6] < 0,0001**
Anämie	91 (53,2)	5 (6,5)	**10,3 [4,2; 25,3] < 0,0001**	**16,4 [6,3; 42,6] < 0,0001**	**8,2 [3,5; 19,4] < 0,0001**	**46,7 [37,4; 56,0] < 0,0001**
Hämoglobin erniedrigt	1 (0,6)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,6 [-0,6; 1,7] 0,3159

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Neutropenie-Ereignisse	50 (29,2)	7 (9,1)	**3,6 [1,6; 8,0] 0,0007**	**4,1 [1,8; 9,6] 0,0010**	**3,2 [1,5; 6,8] 0,0021**	**20,1 [10,8; 29,5] < 0,0001**
Neutropenie	30 (17,5)	3 (3,9)	**5,0 [1,5; 16,5] 0,0033**	**5,2 [1,6; 17,8] 0,0077**	**4,5 [1,4; 14,3] 0,0107**	**13,6 [6,5; 20,8] 0,0002**
Neutrophilenzahl erniedrigt	23 (13,5)	4 (5,2)	2,6 [0,9; 7,6] 0,0651	2,8 [0,9; 8,5] 0,0628	2,6 [0,9; 7,2] 0,0695	**8,3 [1,1; 15,4] 0,0231**
Panzytopenie-Ereignisse	3 (1,8)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,8 [-0,2; 3,7] 0,0806
Myelodysplastisches Syndrom	2 (1,2)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,2 [-0,4; 2,8] 0,1549
Panzytopenie	1 (0,6)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,6 [-0,6; 1,7] 0,3159
MDS-/AML-Ereignisse	2 (1,2)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,2 [-0,4; 2,8] 0,1549
Myelodysplastisches Syndrom	2 (1,2)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,2 [-0,4; 2,8] 0,1549
Überdosierungs-Ereignisse	1 (0,6)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,6 [-0,6; 1,7] 0,3159
Überdosierung	1 (0,6)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,6 [-0,6; 1,7] 0,3159

NOVA	Niraparib n (%)	Placebo n (%)	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
BRCAwt	**N = 196**	**N = 102**				
Fatigue-Ereignisse	111 (56,6)	46 (45,1)	**1,4 [1,0; 2,0]** **0,0485**	1,6 [1,0; 2,6] 0,0592	1,3 [1,0; 1,6] 0,0704	11,5 [-0,4; 23,4] 0,0573
Fatigue	81 (41,3)	36 (35,3)	1,2 [0,8; 1,8] 0,2852	1,3 [0,8; 2,2] 0,2737	1,2 [0,9; 1,6] 0,2828	6,5 [-5,0; 18,1] 0,2674
Asthenie	30 (15,3)	11 (10,8)	1,6 [0,8; 3,1] 0,2025	1,5 [0,7; 3,1] 0,2846	1,4 [0,7; 2,7] 0,2896	4,5 [-3,3; 12,4] 0,2590
Malaise	5 (2,6)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**2,6 [0,3; 4,8]** **0,0235**
Thrombozytopenie-Ereignisse	105 (53,6)	7 (6,9)	11,7 [5,4; 25,1] < 0,0001	**15,7 [6,9; 35,5]** **< 0,0001**	**7,8 [3,8; 16,1]** **< 0,0001**	**46,7 [38,2; 55,2]** **< 0,0001**
Thrombozytopenie	79 (40,3)	4 (3,9)	**13,4 [4,9; 36,7]** **< 0,0001**	**16,5 [5,8; 46,8]** **< 0,0001**	**10,3 [3,9; 27,3]** **< 0,0001**	**36,4 [28,6; 44,2]** **< 0,0001**
Thrombozytenzahl erniedrigt	34 (17,3)	3 (2,9)	**6,8 [2,1; 22,1]** **0,0003**	**6,9 [2,1; 23,1]** **0,0017**	**5,9 [1,9; 18,7]** **0,0026**	**14,4 [8,2; 20,6]** **< 0,0001**
Leukopenie-Ereignisse	68 (34,7)	9 (8,8)	**4,6 [2,3; 9,3]** **< 0,0001**	**5,5 [2,6; 11,6]** **< 0,0001**	**3,9 [2,0; 7,6]** **< 0,0001**	**25,9 [17,2; 34,5]** **< 0,0001**
Neutropenie	36 (18,4)	3 (2,9)	**6,8 [2,1; 22,2]** **0,0002**	**7,4 [2,2; 24,8]** **0,0011**	**6,2 [2,0; 19,8]** **0,0019**	**15,4 [9,1; 21,8]** **< 0,0001**
Neutrophilenzahl erniedrigt	26 (13,3)	1 (1,0)	**14,4 [1,9; 106,0]** **0,0006**	**15,4 [2,1; 115,6]** **0,0077**	**13,5 [1,9; 98,3]** **0,0100**	**12,3 [7,2; 17,4]** **< 0,0001**

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Zahl an weißen Blutkörperchen erniedrigt	17 (8,7)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**8,7 [4,7; 12,6] < 0,0001**
Leukopenie	14 (7,1)	4 (3,9)	1,8 [0,6; 5,3] 0,3164	1,9 [0,6; 5,9] 0,2751	1,8 [0,6; 5,4] 0,2788	3,2 [-2,0; 8,4] 0,2260
Lymphozytenzahl erniedrigt	4 (2,0)	1 (1,0)	2,0 [0,2; 18,3] 0,5157	2,1 [0,2; 19,1] 0,5084	2,1 [0,2; 18,4] 0,5094	1,1 [-1,7; 3,8] 0,4501
Lymphopenie	3 (1,5)	2 (2,0)	0,7 [0,1; 4,1] 0,6605	0,8 [0,1; 4,7] 0,7844	0,8 [0,1; 4,6] 0,7843	-0,4 [-3,6; 2,8] 0,7917
Febrile Neutropenie	1 (0,5)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,5 [-0,5; 1,5] 0,3161
Monozytenzahl erniedrigt	1 (0,5)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,5 [-0,5; 1,5] 0,3161
Anämie-Ereignisse	92 (46,9)	7 (6,9)	**9,2 [4,2; 19,8] < 0,0001**	**12,0 [5,3; 27,2] < 0,0001**	**6,8 [3,3; 14,2] < 0,0001**	**40,1 [31,5; 48,6] < 0,0001**
Anämie	87 (44,4)	7 (6,9)	**8,4 [3,9; 18,1] < 0,0001**	**10,8 [4,8; 24,5] < 0,0001**	**6,5 [3,1; 13,4] < 0,0001**	**37,5 [29,0; 46,0] < 0,0001**
Hämoglobin erniedrigt	5 (2,6)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	**2,6 [0,3; 4,8] 0,0235**

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
Neutropenie-Ereignisse	61 (31,1)	4 (3,9)	**9,6 [3,5; 26,4] < 0,0001**	**11,1 [3,9; 31,5] < 0,0001**	**7,9 [3,0; 21,2] < 0,0001**	**27,2 [19,7; 34,7] < 0,0001**
Neutropenie	36 (18,4)	3 (2,9)	**6,8 [2,1; 22,2] 0,0002**	**7,4 [2,2; 24,8] 0,0011**	**6,9 [2,0; 19,8] 0,0019**	**15,4 [9,1; 21,8] < 0,0001**
Neutrophilenzahl erniedrigt	26 (13,3)	1 (1,0)	**14,4 [1,9; 106,0] 0,0006**	**15,4 [2,1; 115,6] 0,0077**	**13,5 [1,9; 98,3] 0,0100**	**12,3 [7,2; 17,4] < 0,0001**
Febrile Neutropenie	1 (0,5)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,5 [-0,5; 1,5] 0,3161
Pneumonitis-Ereignisse	2 (1,0)	1 (1,0)	1,0 [0,1; 11,2] 0,9915	1,0 [0,1; 11,6] 0,9738	1,0 [0,1; 11,3] 0,9738	0,0 [-2,3; 2,4] 0,9736
Pneumonitis	2 (1,0)	1 (1,0)	1,0 [0,1; 11,2] 0,9915	1,0 [0,1; 11,6] 0,9738	1,0 [0,1; 11,3] 0,9738	0,0 [-2,3; 2,4] 0,9736
Panzytopenie-Ereignisse	2 (1,0)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	1,0 [-0,4; 2,4] 0,1552
Myelodysplastisches Syndrom	1 (0,5)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,5 [-0,5; 1,5] 0,3161
Panzytopenie	1 (0,5)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,5 [-0,5; 1,5] 0,3161

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
MDS-/AML-Ereignisse	1 (0,5)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,5 [-0,5; 1,5] 0,3161
Myelodysplastisches Syndrom	1 (0,5)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,5 [-0,5; 1,5] 0,3161
Überdosierungs-Ereignisse	1 (0,5)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,5 [-0,5; 1,5] 0,3161
Versehentliche Überdosierung	1 (0,5)	0 (0,0)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE] NE	0,5 [-0,5; 1,5] 0,3161

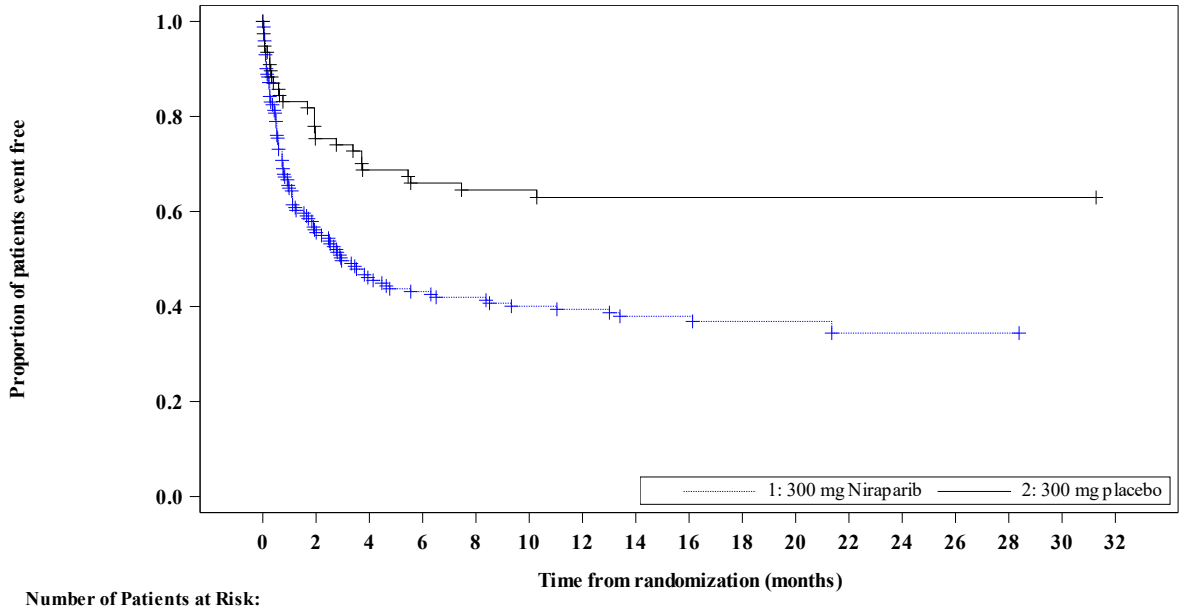
[1] Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[2] Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

AML = akute myeloische Leukämie; ARR = Absolute Risk Reduction (absolute Risikoreduktion); BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; gBRCA = germline Breast Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MDS = Myelodysplastisches Syndrom; N = Anzahl der Patientinnen im Safety-Analysis-Set; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); OR = Odds Ratio; RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RR = Relative Risk (relatives Risiko); sBRCA = somatic Breast Cancer

Nachfolgend werden die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	95	78	73	68	63	57	46	35	24	19	12	6	2	2	0
2: 300 mg Placebo	77	58	51	47	44	42	36	27	23	15	10	5	3	3	1	1	0

Abbildung 4-460: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Fatigue-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

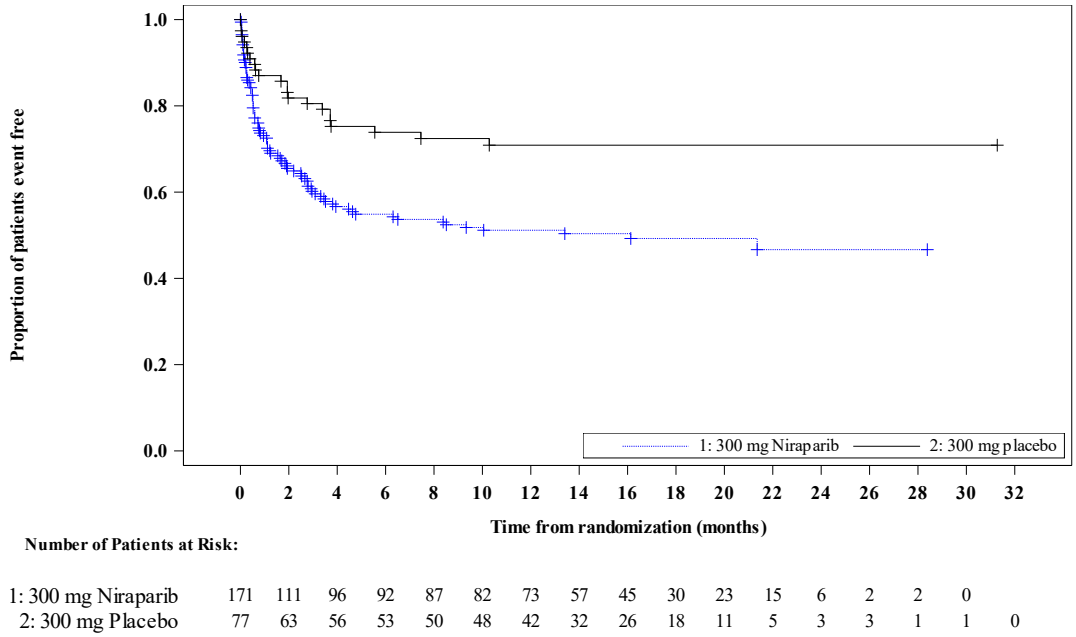


Abbildung 4-461: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Fatigue“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

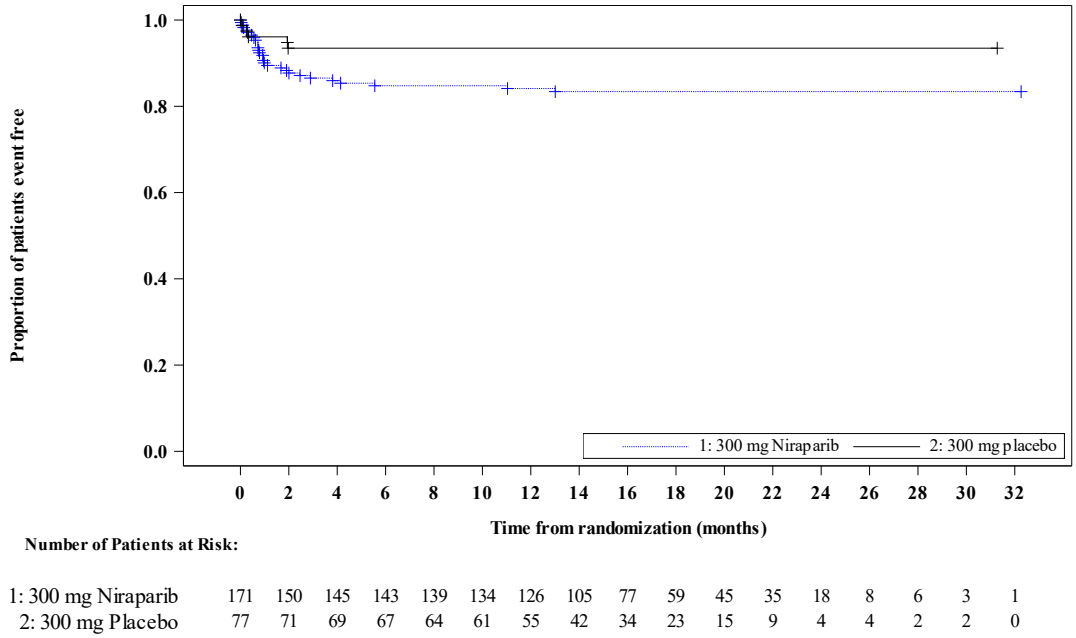


Abbildung 4-462: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Asthenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

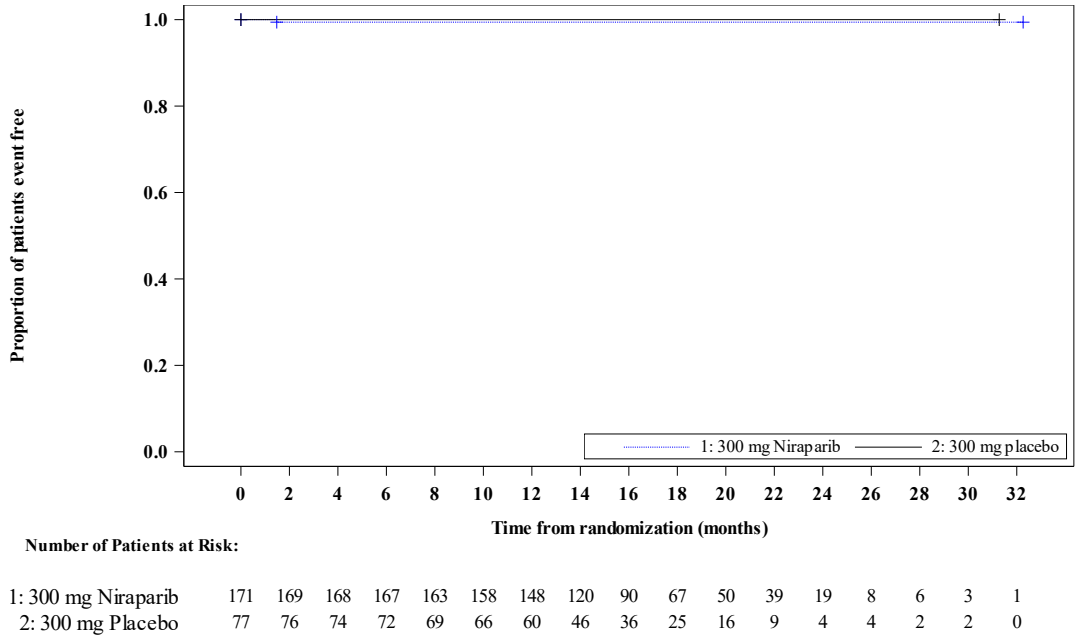


Abbildung 4-463: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Lethargie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

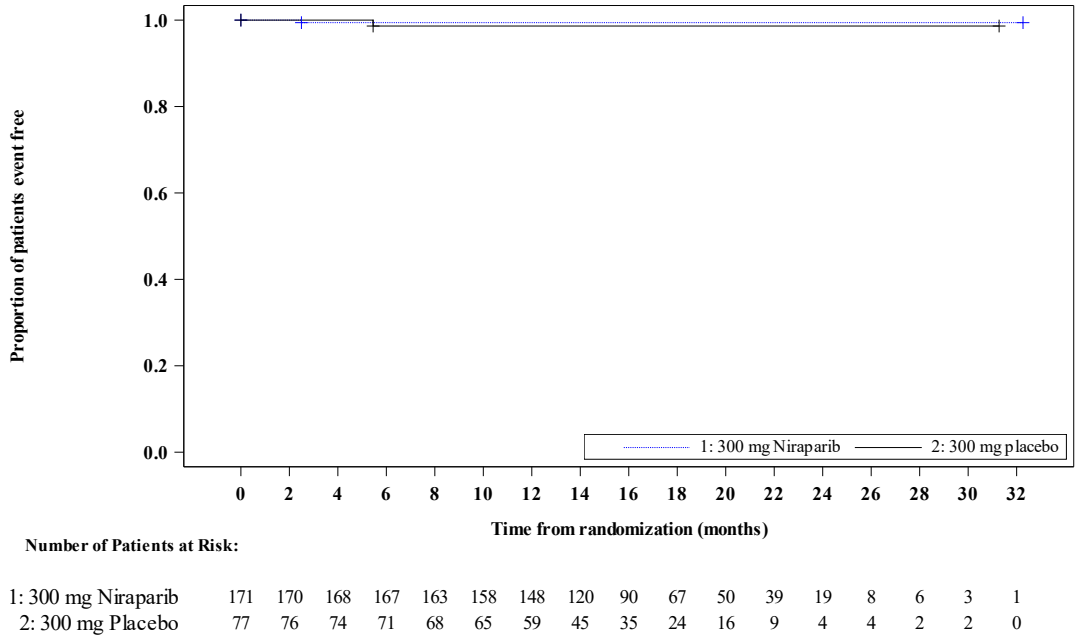


Abbildung 4-464: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Malaise“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

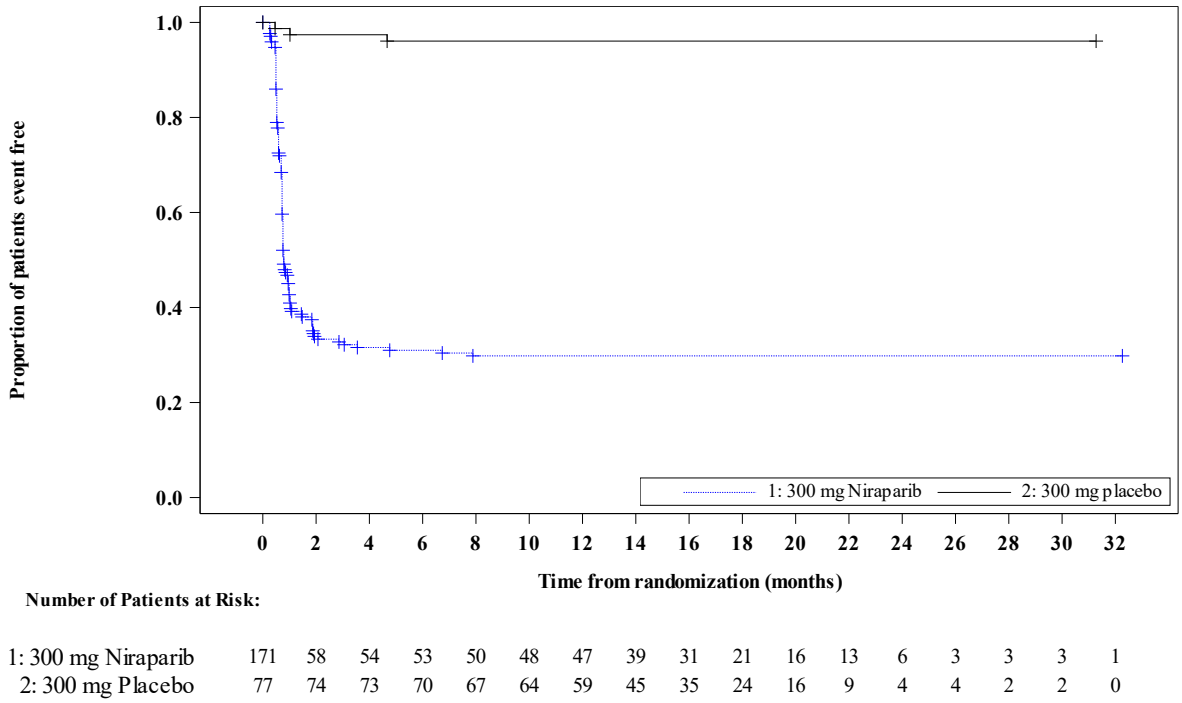


Abbildung 4-465: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Thrombozytopenie-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

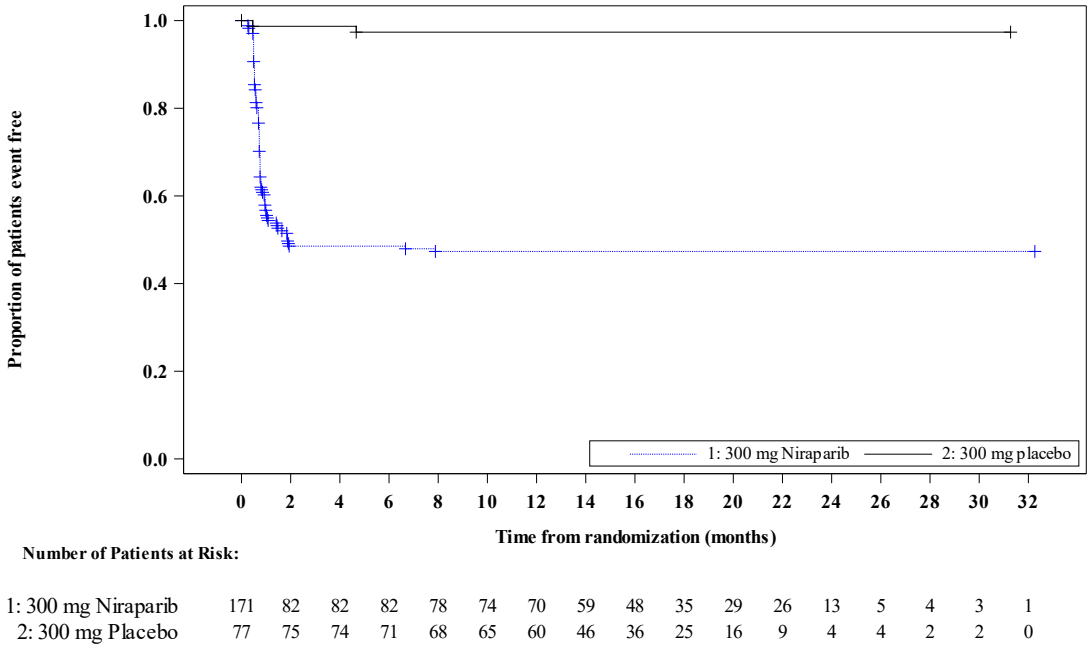
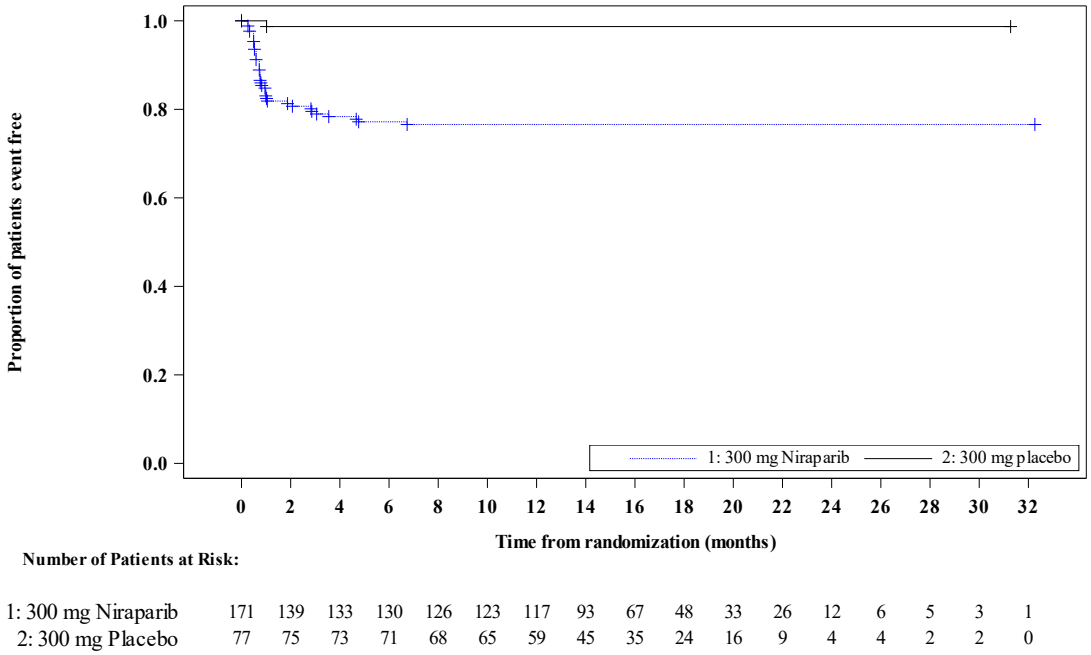


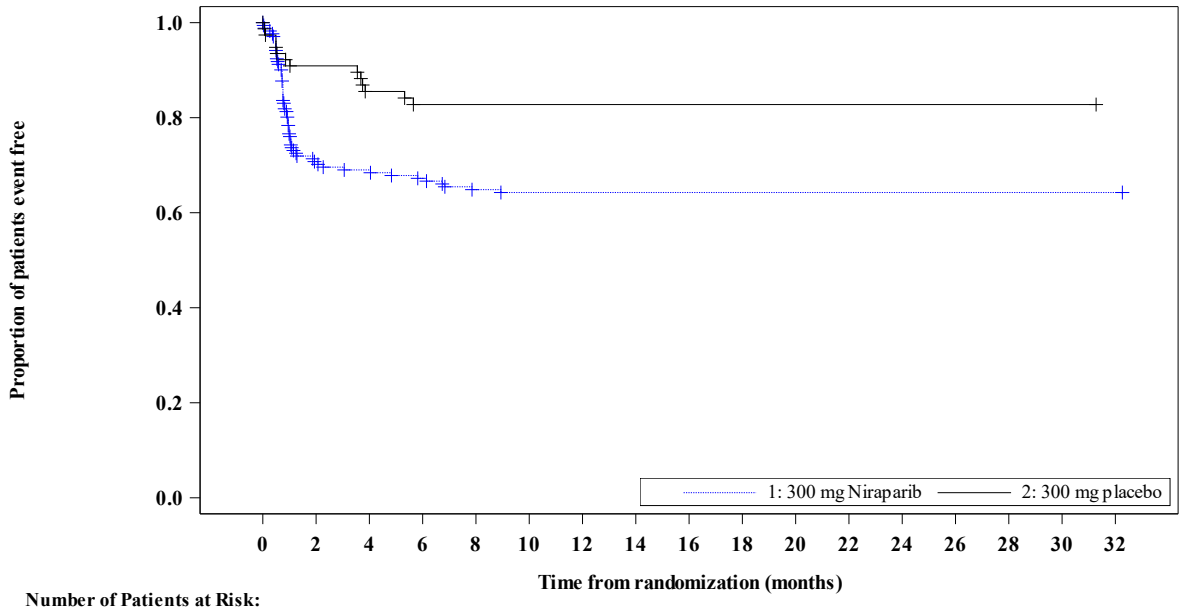
Abbildung 4-466: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Thrombozytopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	139	133	130	126	123	117	93	67	48	33	26	12	6	5	3	1
2: 300 mg Placebo	77	75	73	71	68	65	59	45	35	24	16	9	4	4	2	2	0

Abbildung 4-467: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Thrombozytenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	121	117	114	108	104	97	75	56	39	27	22	11	5	4	3	1
2: 300 mg Placebo	77	69	63	59	56	53	48	37	27	20	13	9	4	4	2	2	0

Abbildung 4-468: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Leukopenie-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

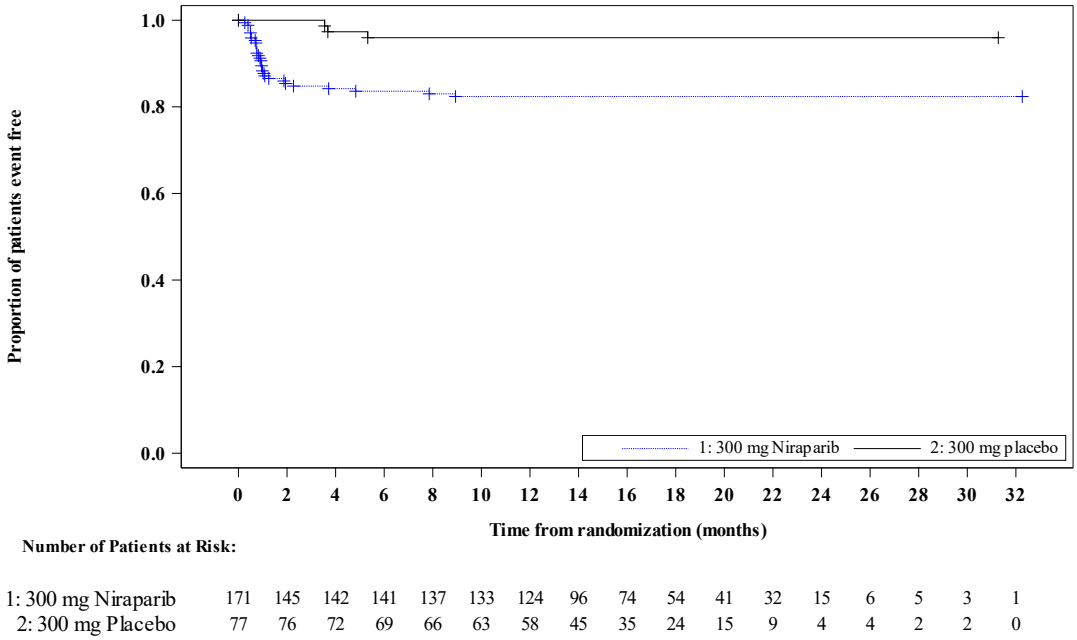


Abbildung 4-469: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutropenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

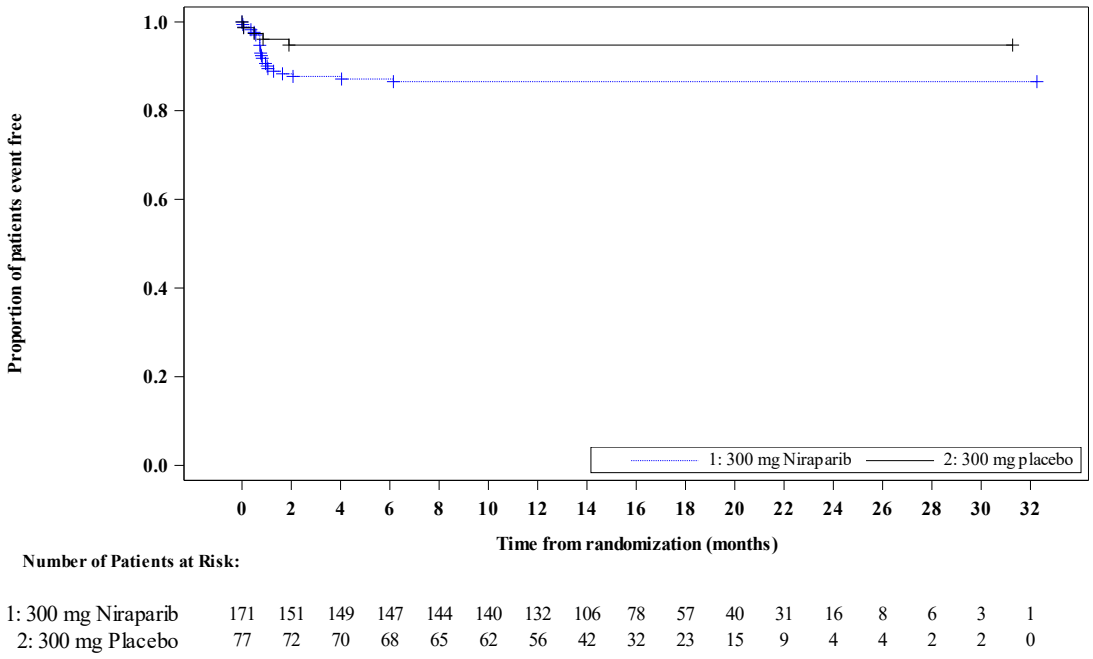
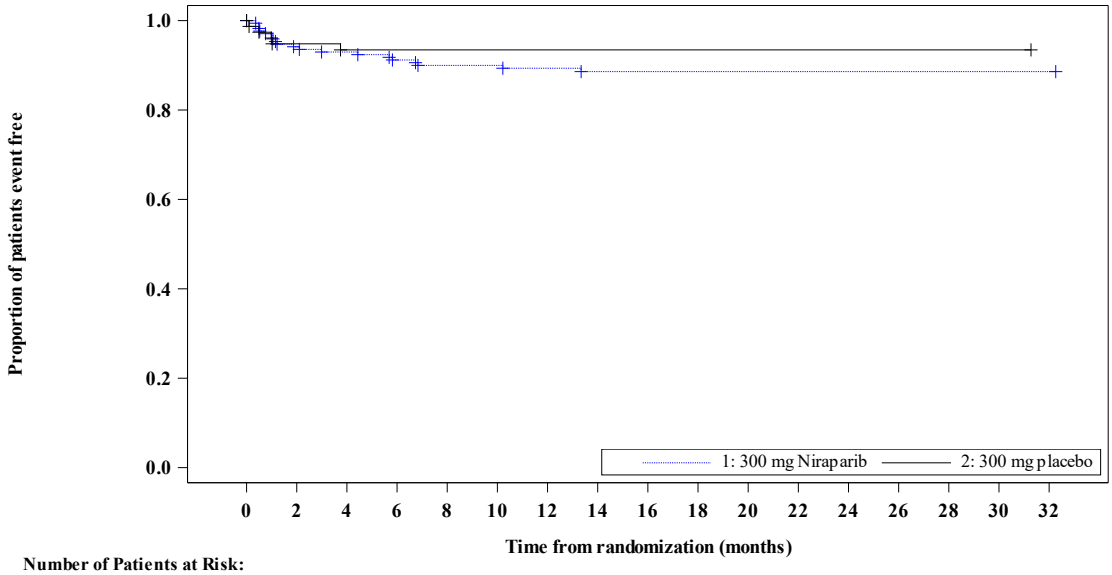


Abbildung 4-470: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutrophilenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

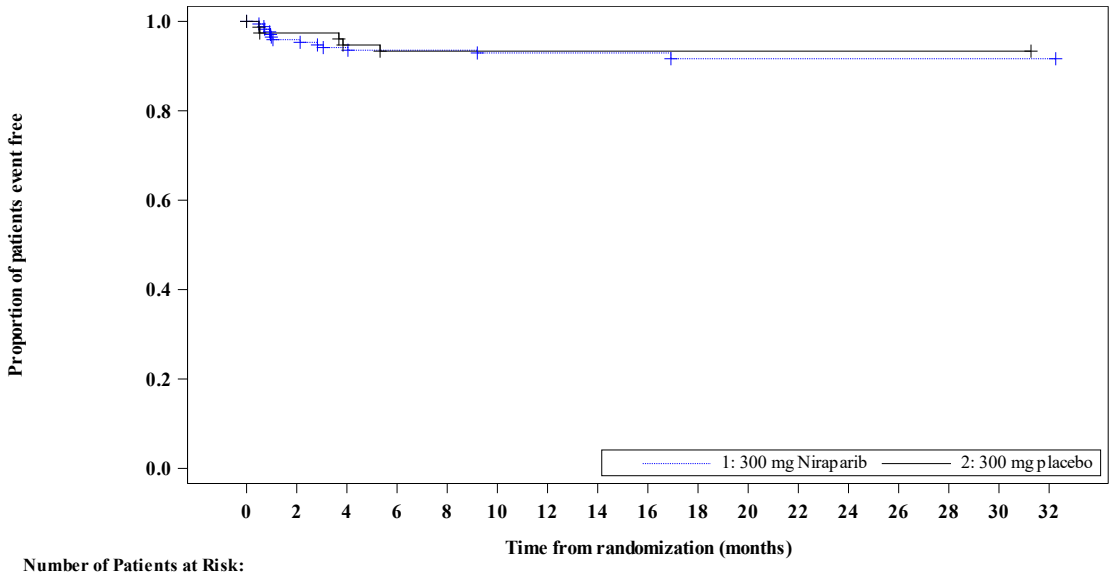


Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	160	157	153	147	143	132	105	78	57	42	34	18	7	5	3	1
2: 300 mg Placebo	77	72	69	67	64	61	55	41	31	22	14	9	4	4	2	2	0

Abbildung 4-471: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Zahl an weißen Blutkörperchen erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

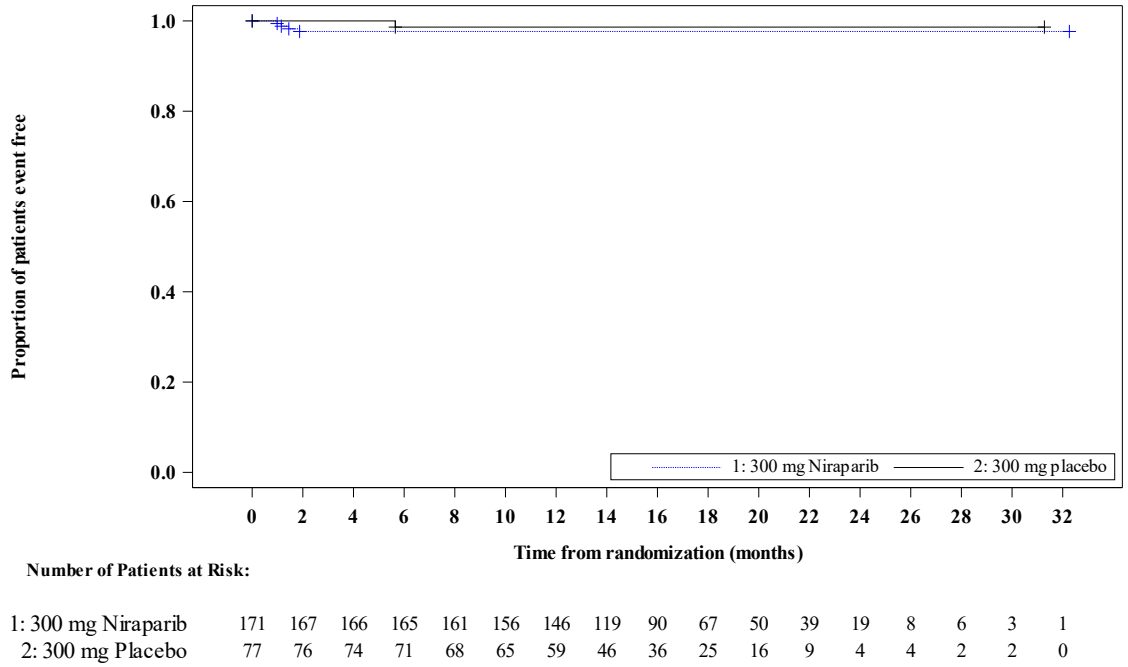
-ä



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	163	159	157	154	148	139	110	84	61	45	37	18	8	6	3	1
2: 300 mg Placebo	77	74	70	67	64	61	56	44	34	25	16	9	4	4	2	2	0

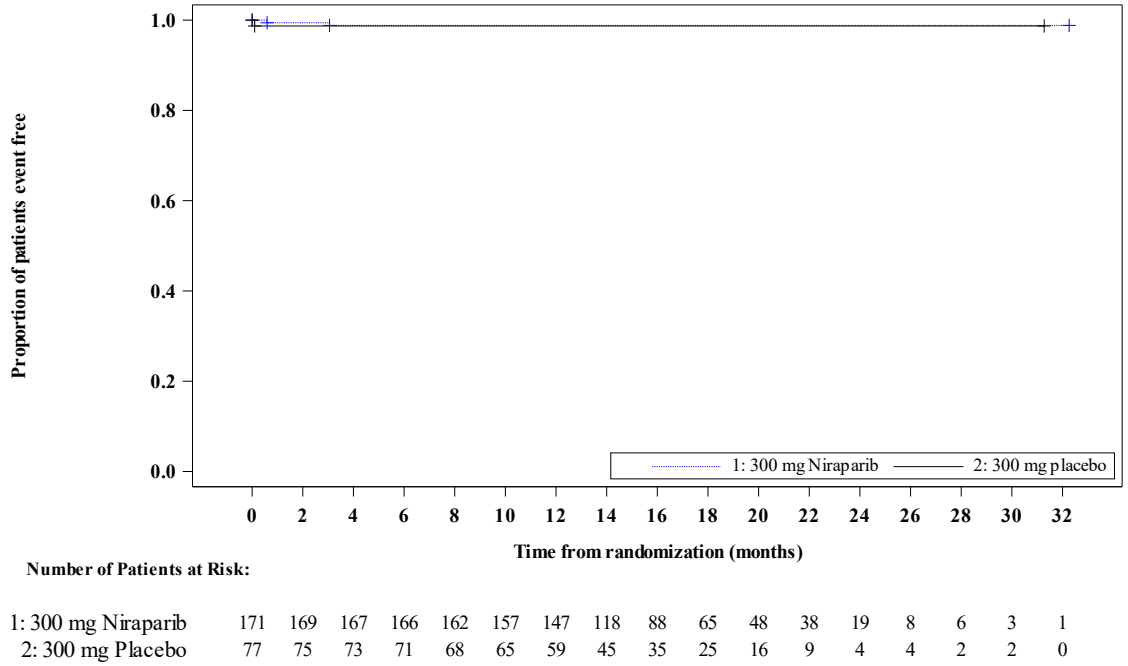
Abbildung 4-472: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Leukopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	167	166	165	161	156	146	119	90	67	50	39	19	8	6	3	1
2: 300 mg Placebo	77	76	74	71	68	65	59	46	36	25	16	9	4	4	2	2	0

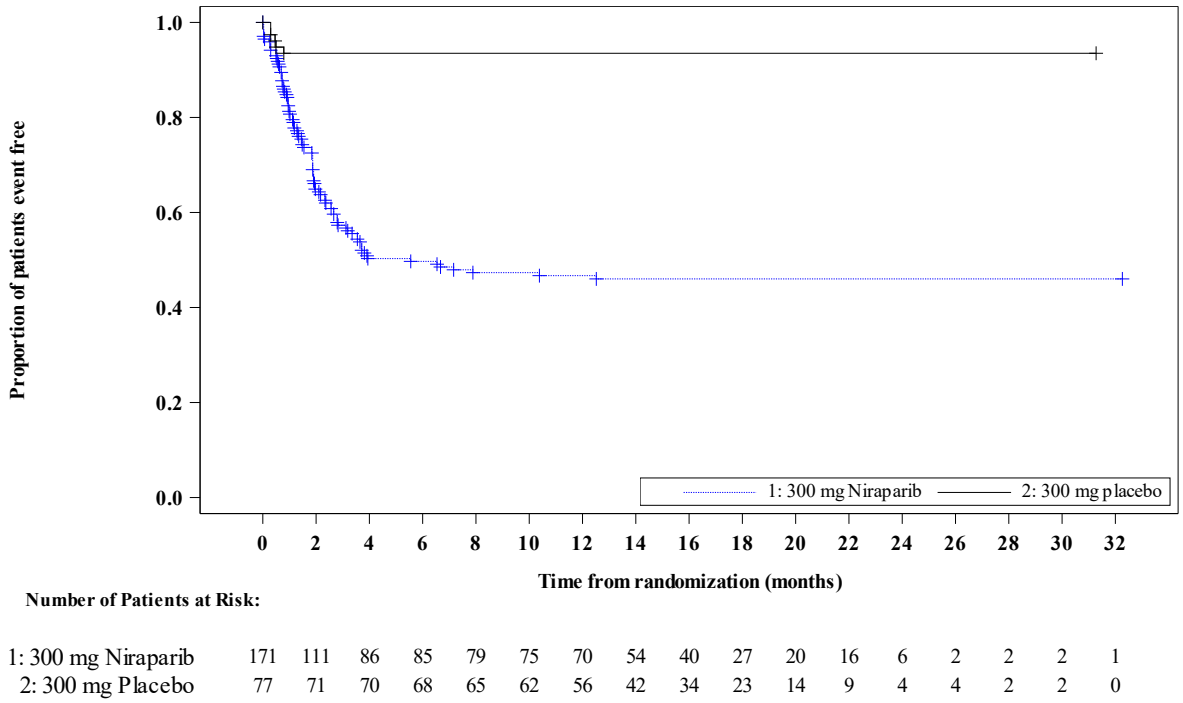
Abbildung 4-473: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Lymphozytenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	169	167	166	162	157	147	118	88	65	48	38	19	8	6	3	1
2: 300 mg Placebo	77	75	73	71	68	65	59	45	35	25	16	9	4	4	2	2	0

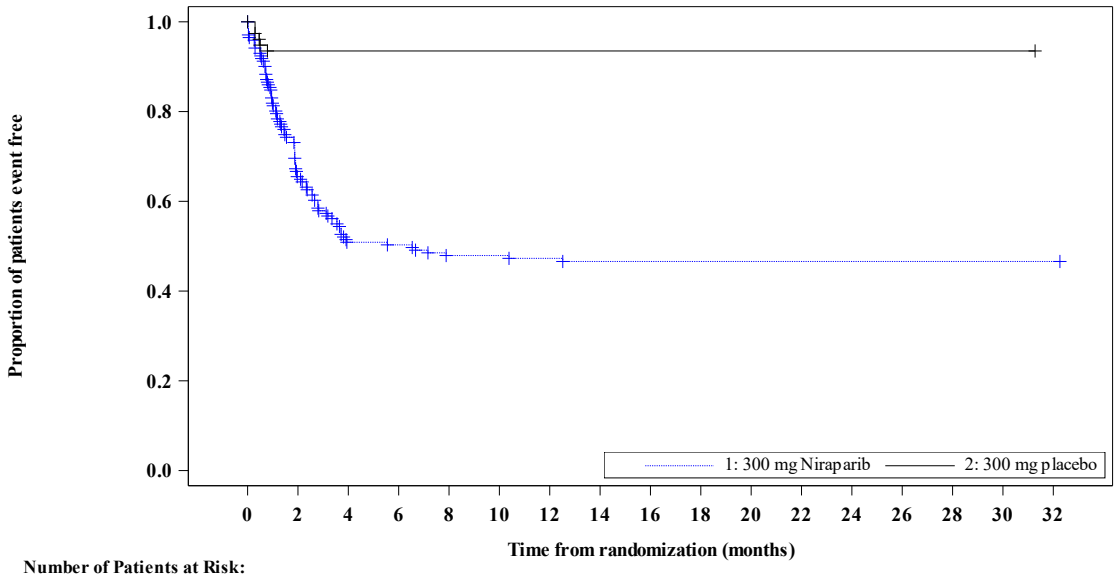
Abbildung 4-474: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Lymphopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	111	86	85	79	75	70	54	40	27	20	16	6	2	2	2	1
2: 300 mg Placebo	77	71	70	68	65	62	56	42	34	23	14	9	4	4	2	2	0

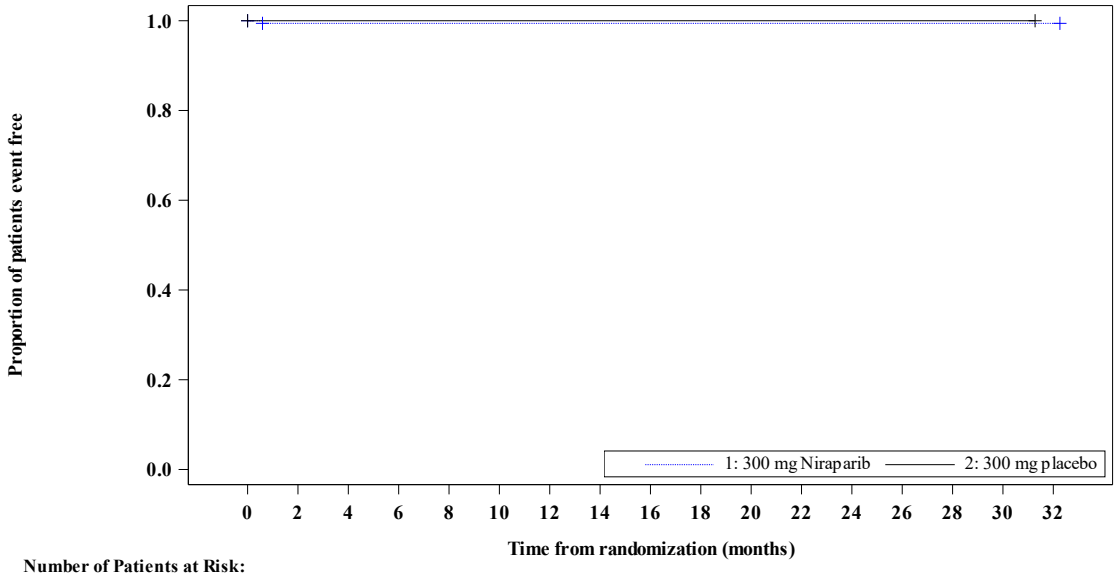
Abbildung 4-475: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Anämie-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	112	87	86	80	76	70	54	40	27	20	16	6	2	2	2	1
2: 300 mg Placebo	77	71	70	68	65	62	56	42	34	23	14	9	4	4	2	2	0

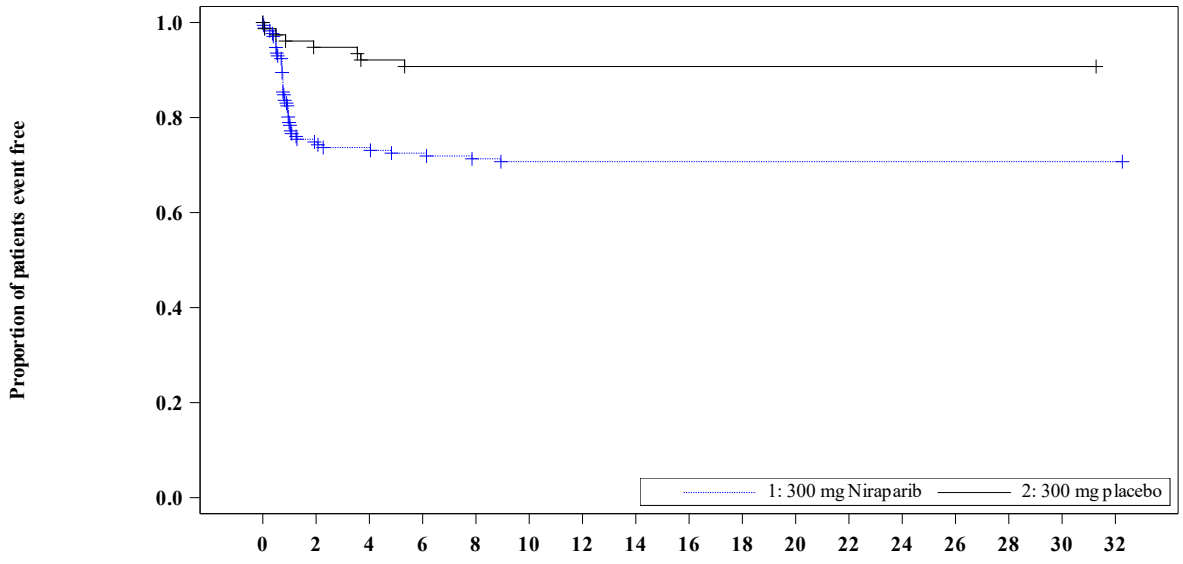
Abbildung 4-476: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Anämie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	169	168	167	163	158	149	120	90	67	50	39	19	8	6	3	1
2: 300 mg Placebo	77	76	74	72	69	66	60	46	36	25	16	9	4	4	2	2	0

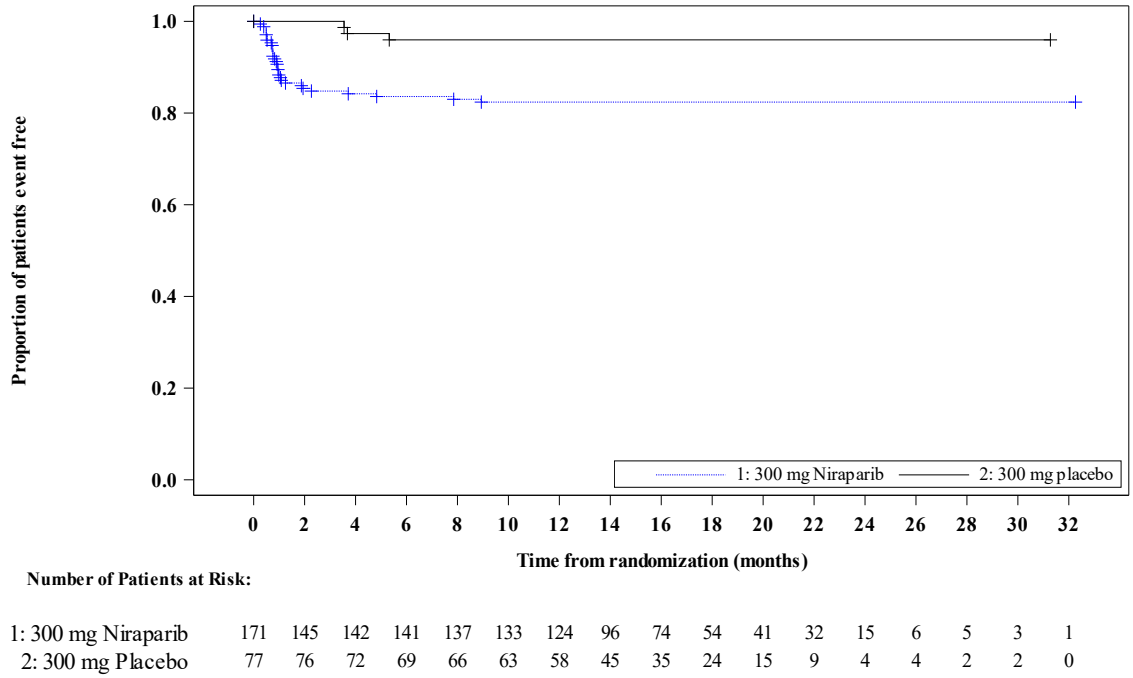
Abbildung 4-477: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Hämoglobin erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	128	125	123	119	115	108	83	62	44	31	24	12	6	5	3	1
2: 300 mg Placebo	77	72	68	65	62	59	54	41	31	22	14	9	4	4	2	2	0

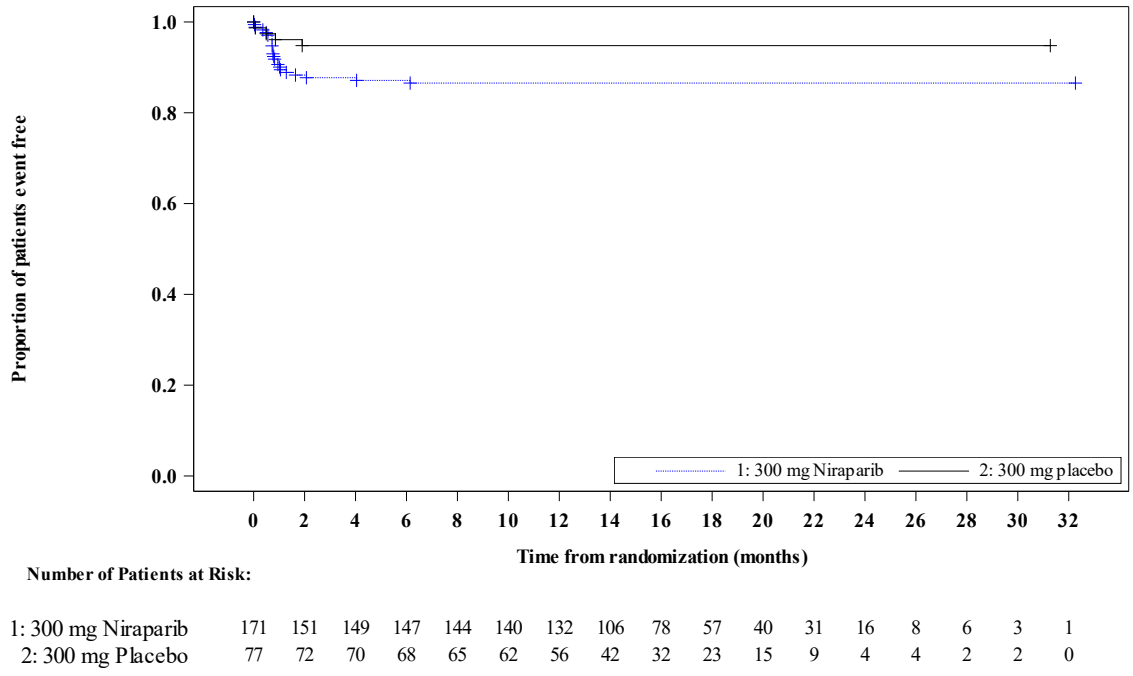
Abbildung 4-478: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutropenie-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	145	142	141	137	133	124	96	74	54	41	32	15	6	5	3	1
2: 300 mg Placebo	77	76	72	69	66	63	58	45	35	24	15	9	4	4	2	2	0

Abbildung 4-479: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutropenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	151	149	147	144	140	132	106	78	57	40	31	16	8	6	3	1
2: 300 mg Placebo	77	72	70	68	65	62	56	42	32	23	15	9	4	4	2	2	0

Abbildung 4-480: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutrophilenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

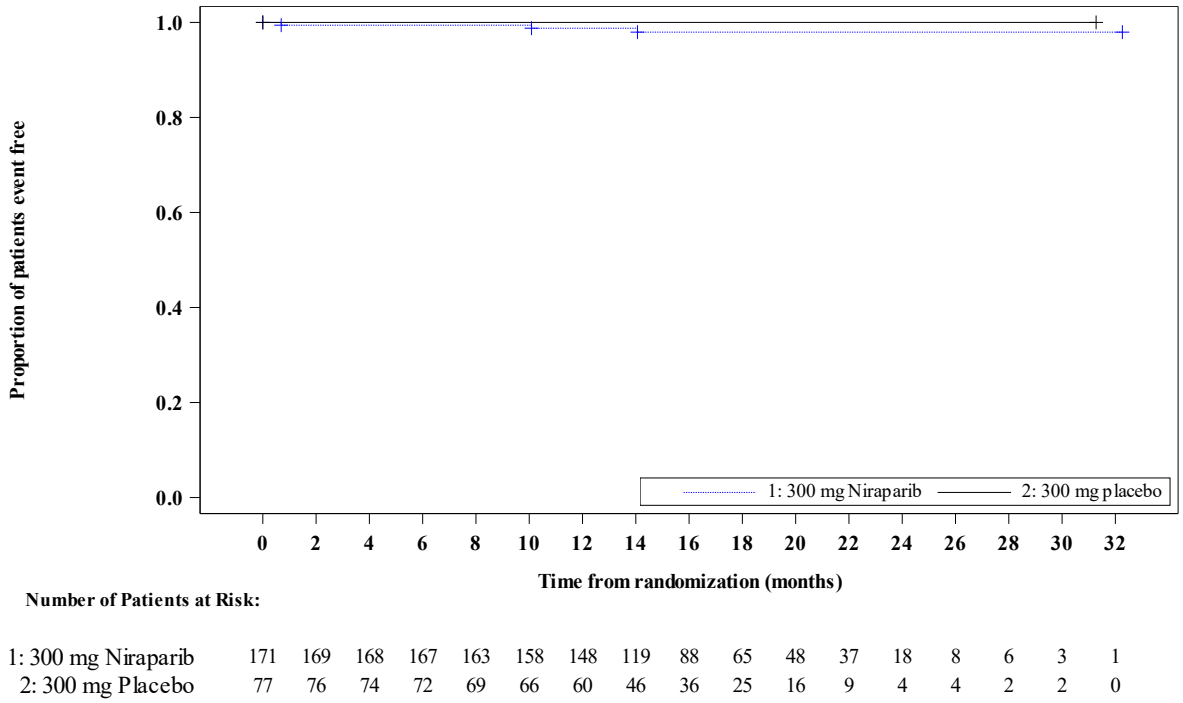


Abbildung 4-481: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Panzytopenie-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

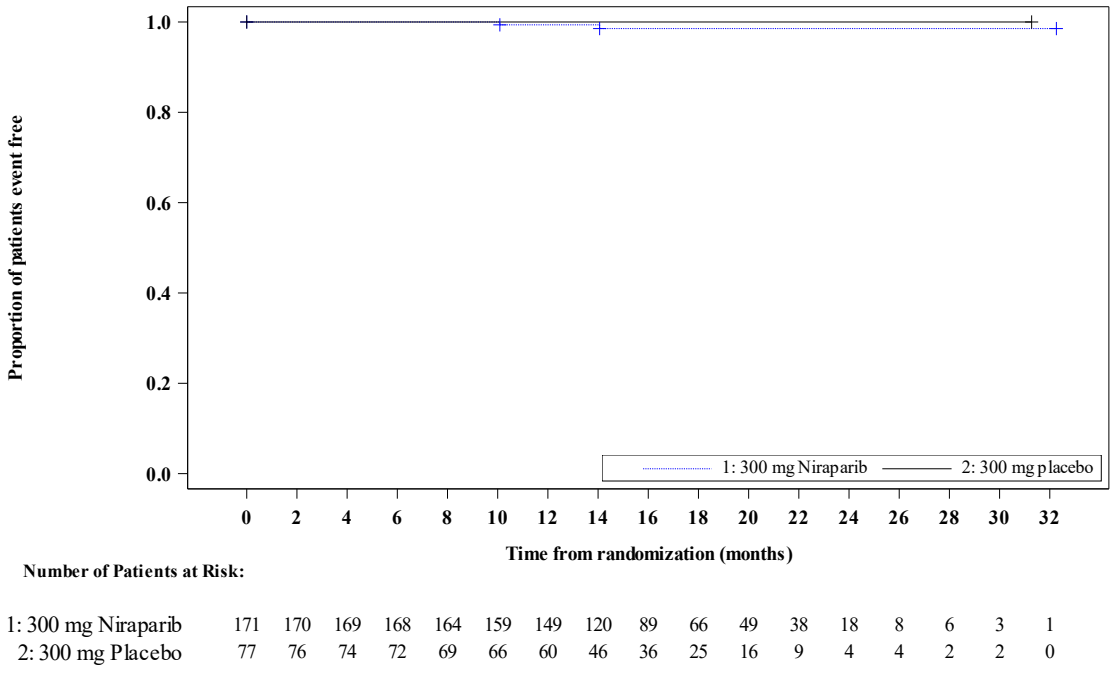


Abbildung 4-482: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Myelodysplastisches Syndrom“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

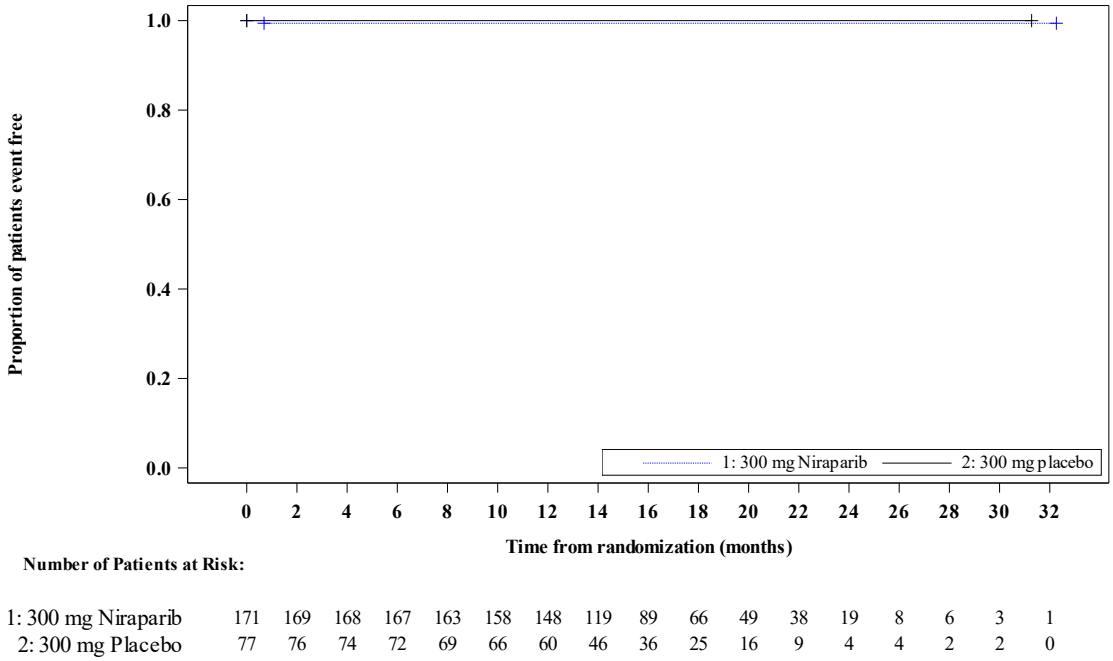


Abbildung 4-483: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Panzytopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

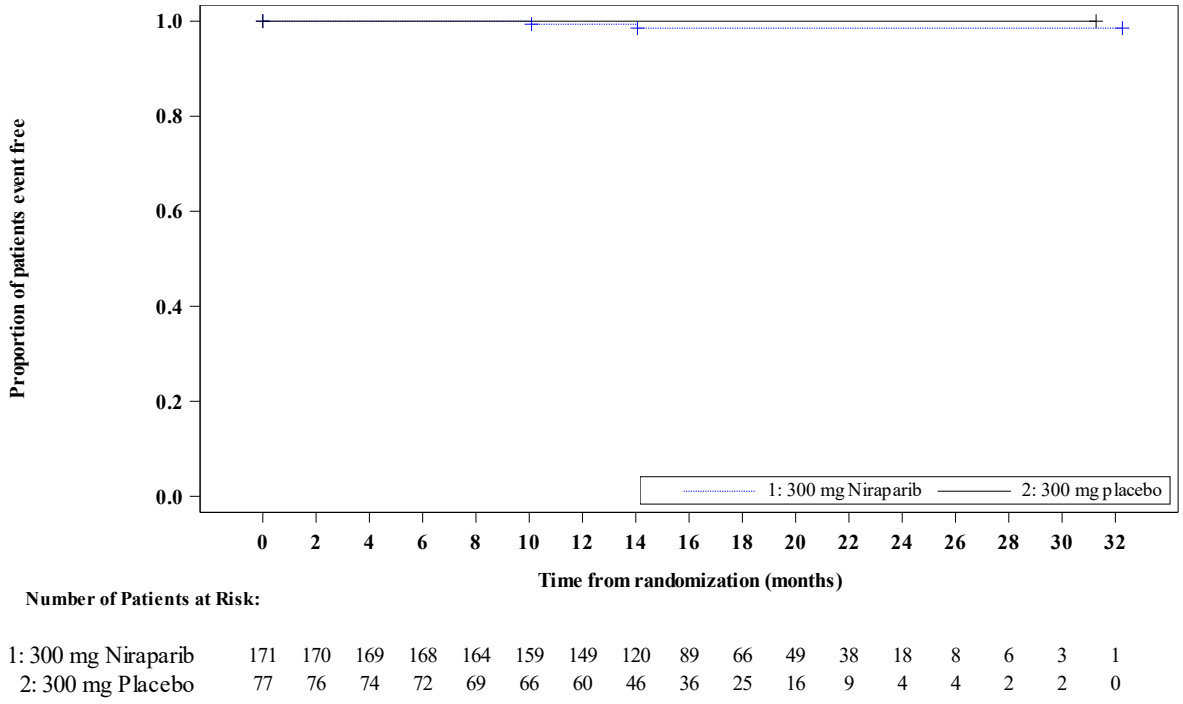
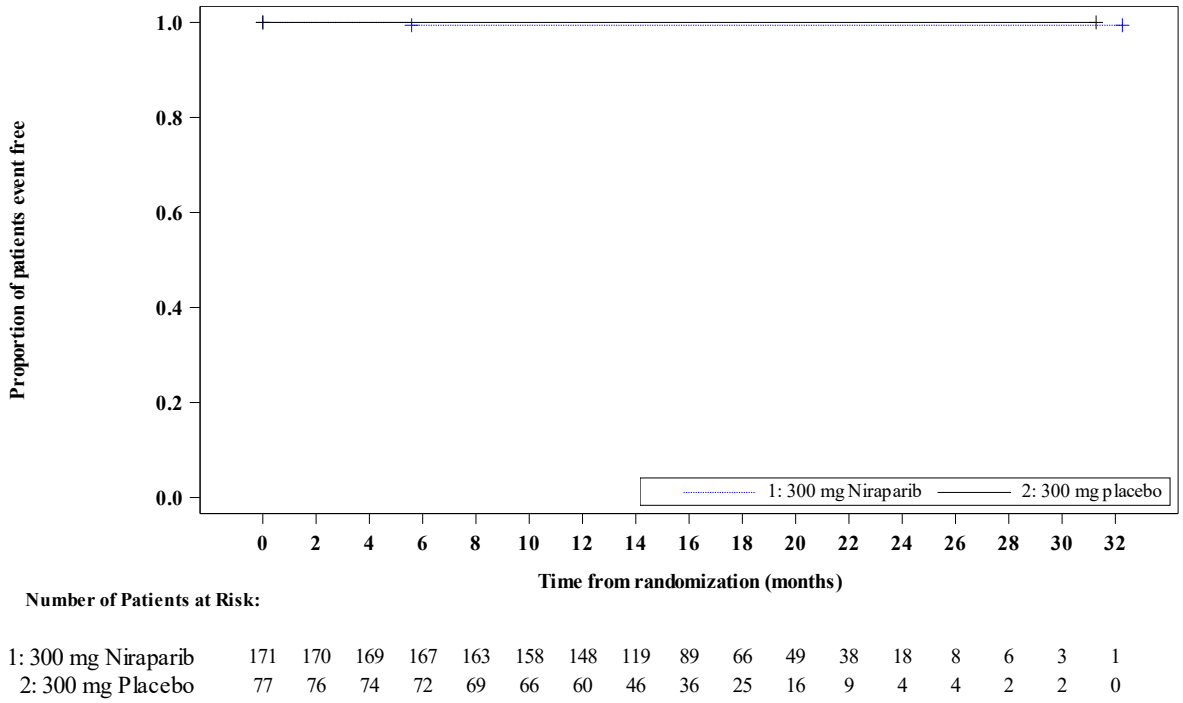


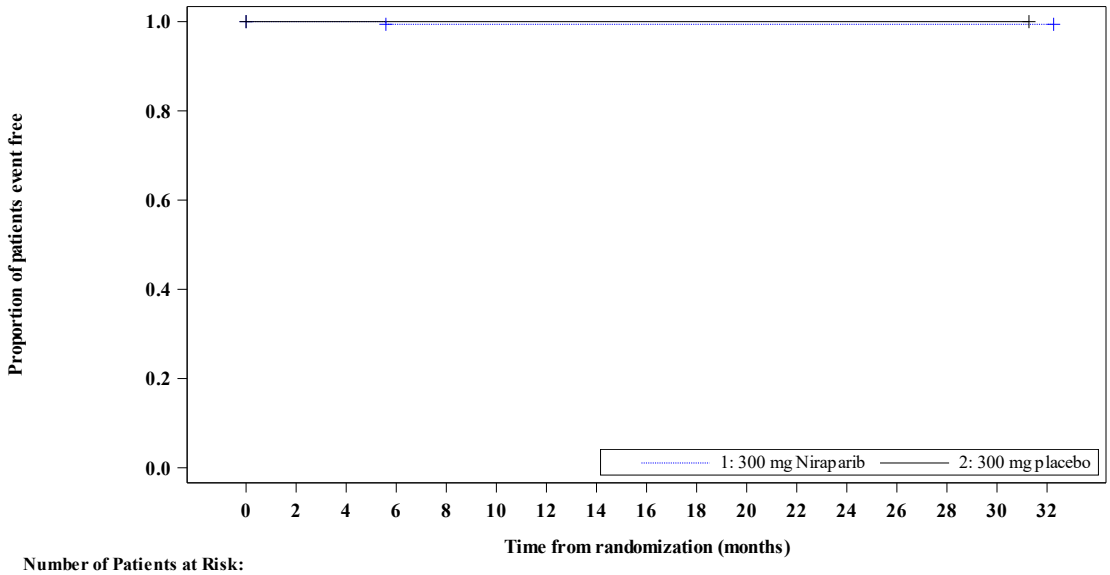
Abbildung 4-484: Kaplan-Meier-Kurve „AESI MDS-/AML-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	170	169	167	163	158	148	119	89	66	49	38	18	8	6	3	1
2: 300 mg Placebo	77	76	74	72	69	66	60	46	36	25	16	9	4	4	2	2	0

Abbildung 4-485: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Überdosierungs-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

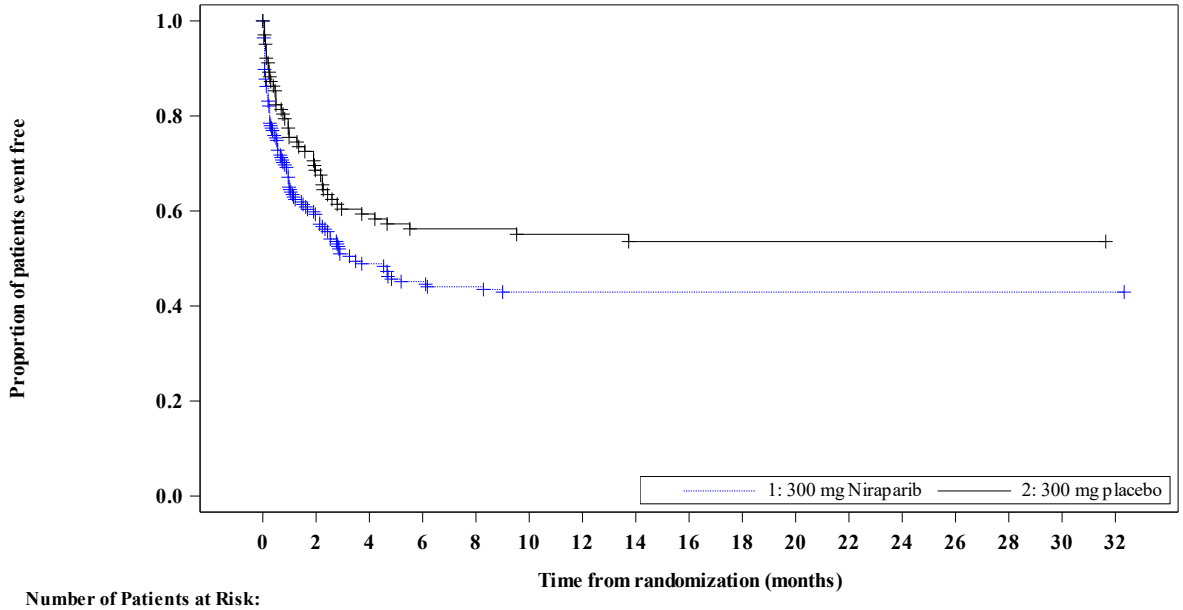


Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	171	170	169	167	163	158	148	119	89	66	49	38	18	8	6	3	1
2: 300 mg Placebo	77	76	74	72	69	66	60	46	36	25	16	9	4	4	2	2	0

Abbildung 4-486: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Überdosierung“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

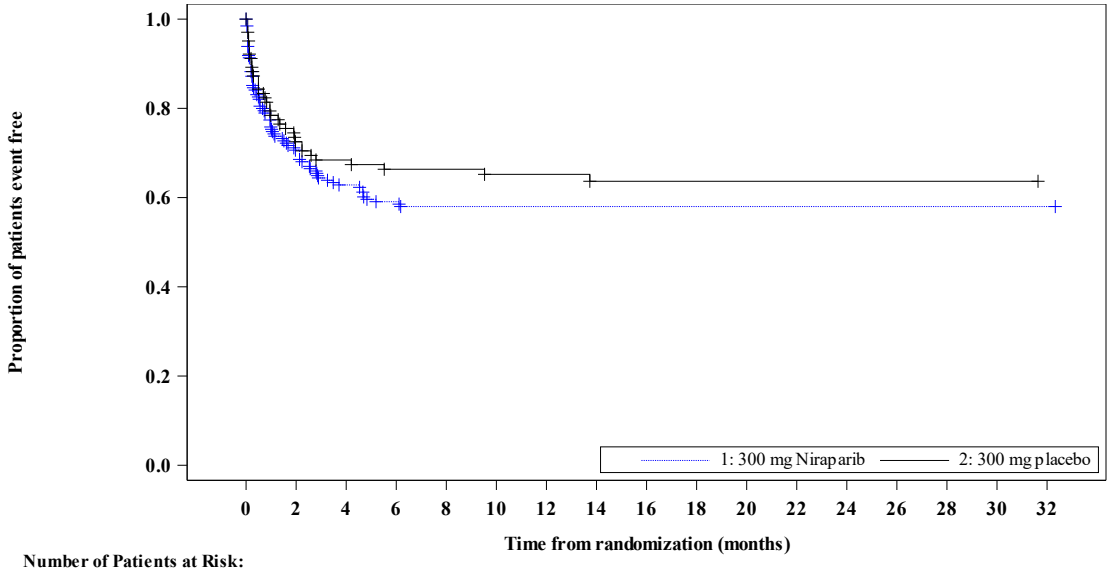
BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	114	92	84	80	73	68	58	37	28	18	8	6	3	1	1	1
2: 300 mg Placebo	102	68	58	54	52	48	44	35	27	21	11	8	4	1	1	1	0

Abbildung 4-487: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Fatigue-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	136	118	110	105	100	93	75	50	39	26	13	8	3	1	1	1
2: 300 mg Placebo	102	72	67	64	62	57	53	41	30	23	13	9	4	1	1	1	0

Abbildung 4-488: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Fatigue“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

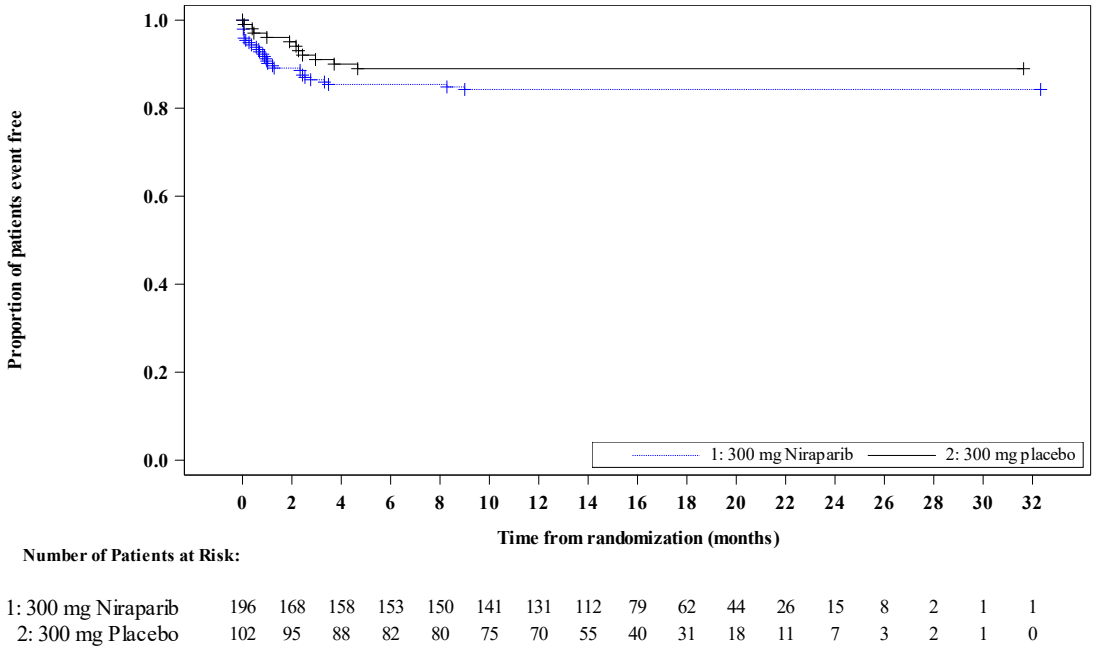


Abbildung 4-489: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Asthenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

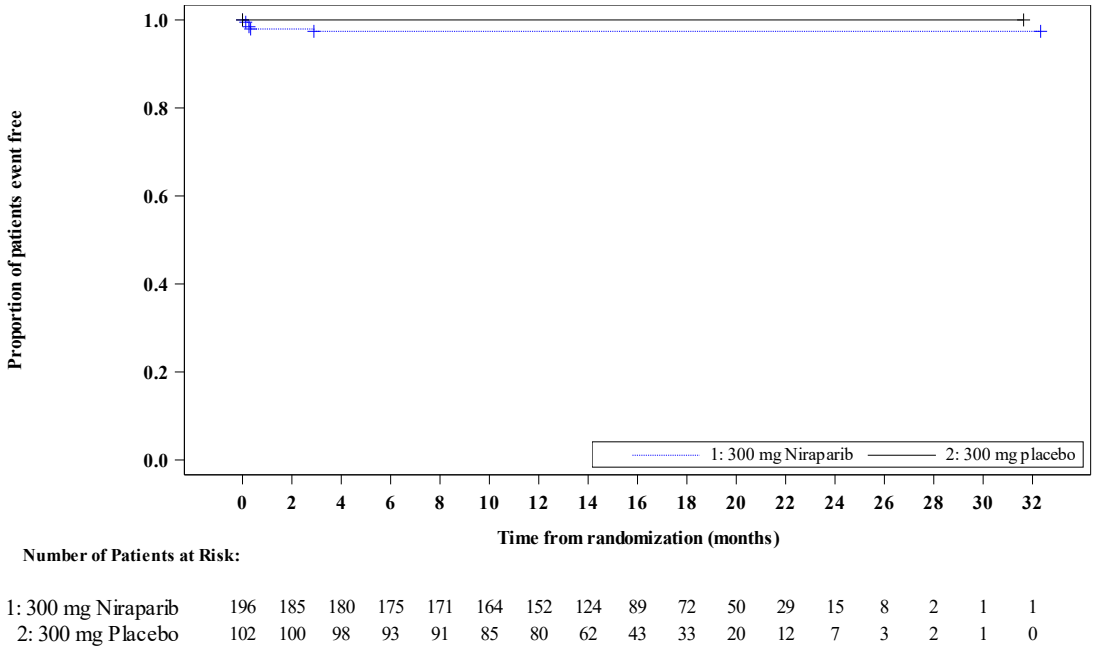
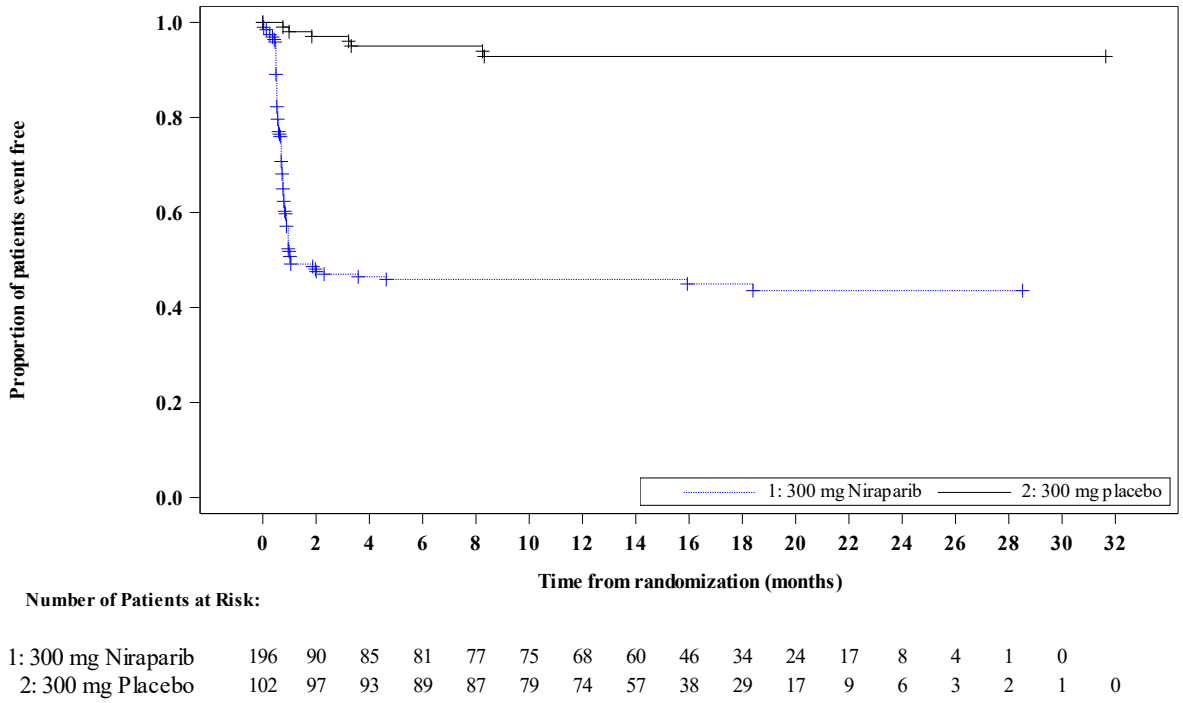


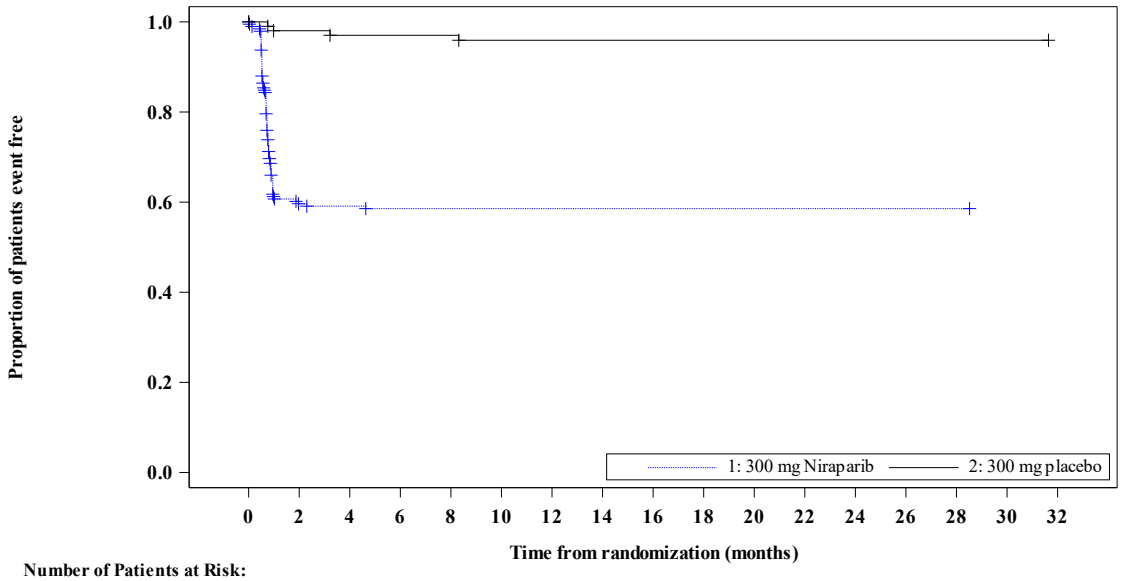
Abbildung 4-490: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Malaise“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	90	85	81	77	75	68	60	46	34	24	17	8	4	1	0
2: 300 mg Placebo	102	97	93	89	87	79	74	57	38	29	17	9	6	3	2	1	0

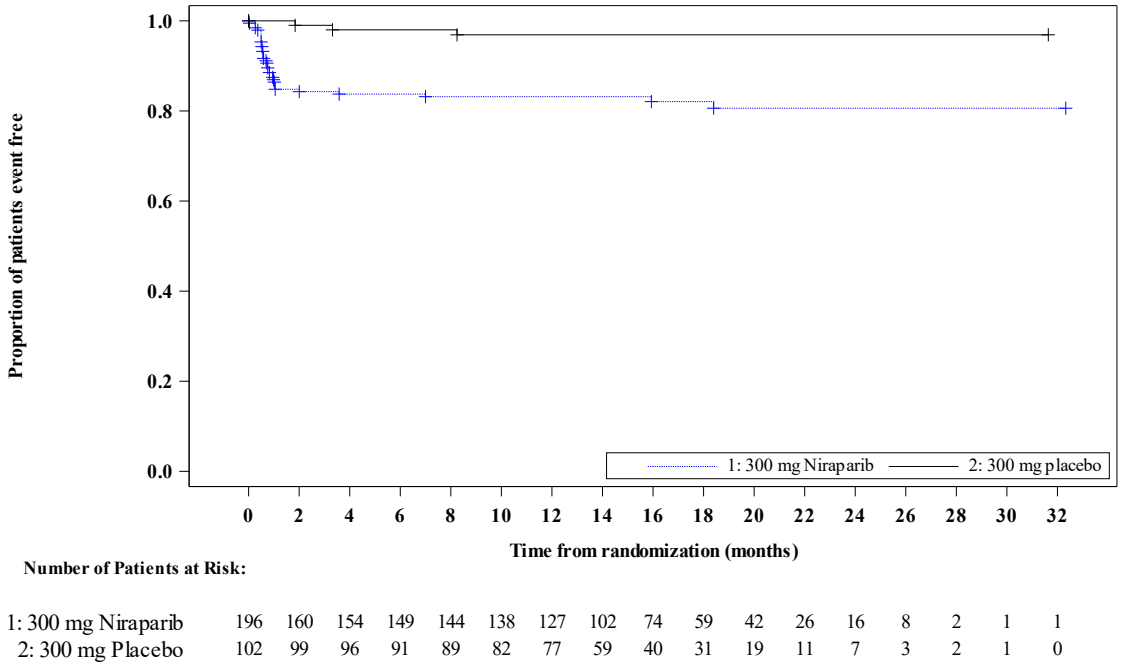
Abbildung 4-491: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Thrombozytopenie-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	112	109	105	101	99	91	81	61	45	31	20	8	4	1	0
2: 300 mg Placebo	102	98	95	91	89	82	77	60	41	31	18	10	6	3	2	1	0

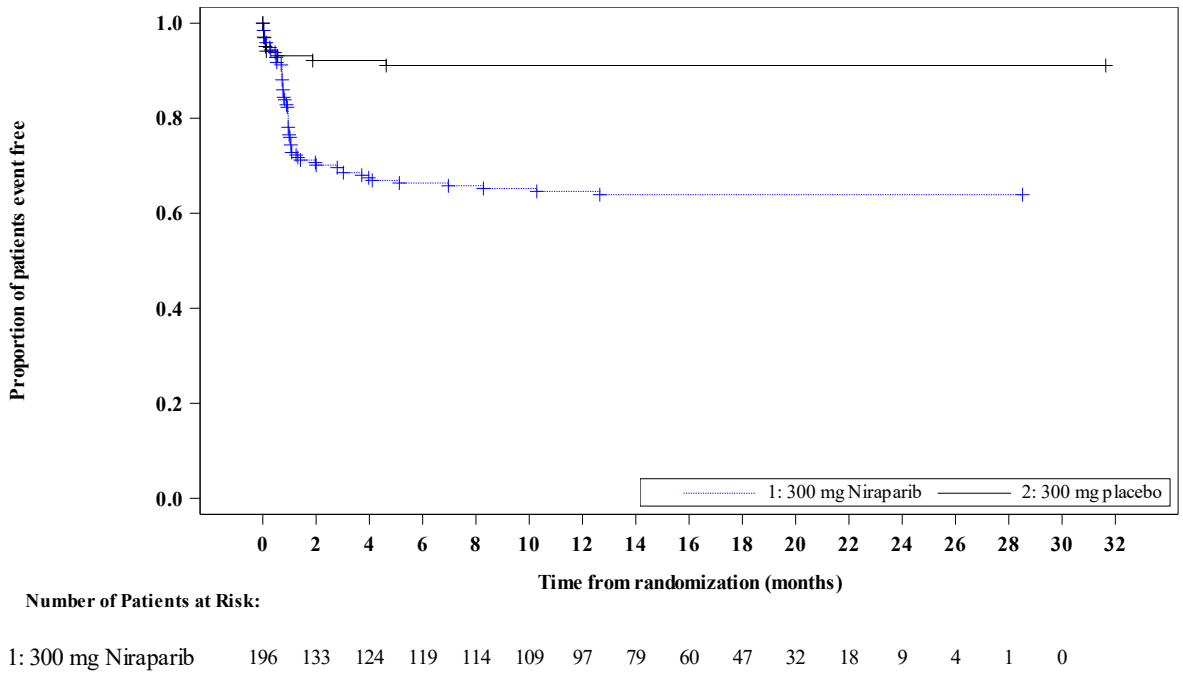
Abbildung 4-492: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Thrombozytopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	160	154	149	144	138	127	102	74	59	42	26	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	99	96	91	89	82	77	59	40	31	19	11	7	3	2	1	0

Abbildung 4-493: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Thrombozytenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	133	124	119	114	109	97	79	60	47	32	18	9	4	1	0	
2: 300 mg Placebo	102	92	90	85	83	77	72	56	39	29	18	11	7	3	2	1	0

Abbildung 4-494: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Leukopenie-‚Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

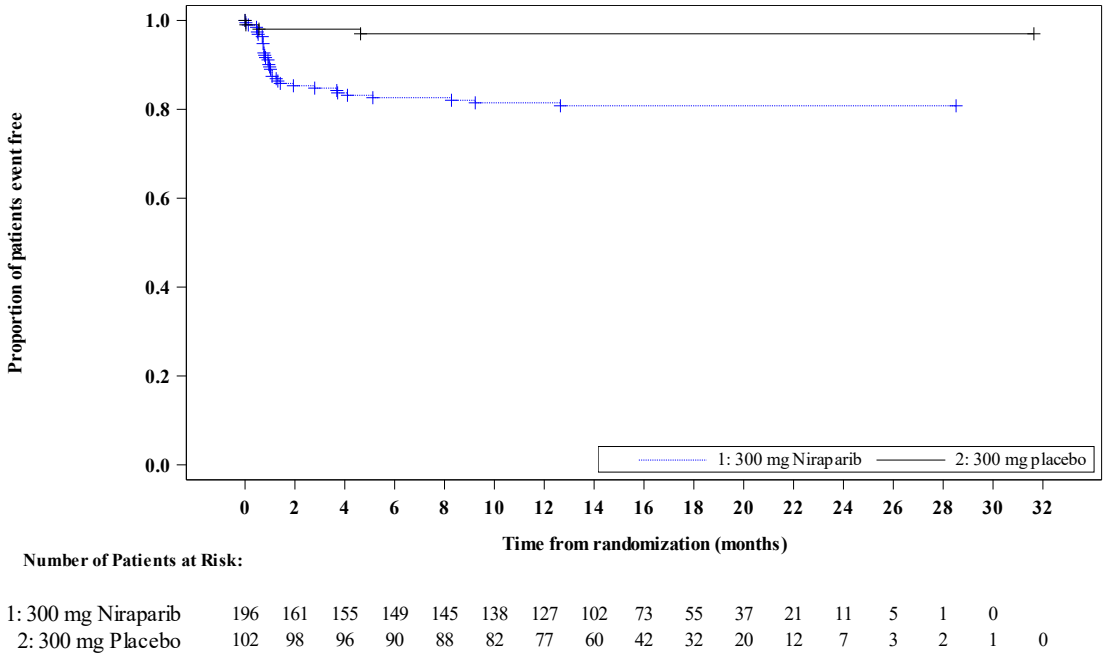


Abbildung 4-495: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutropenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

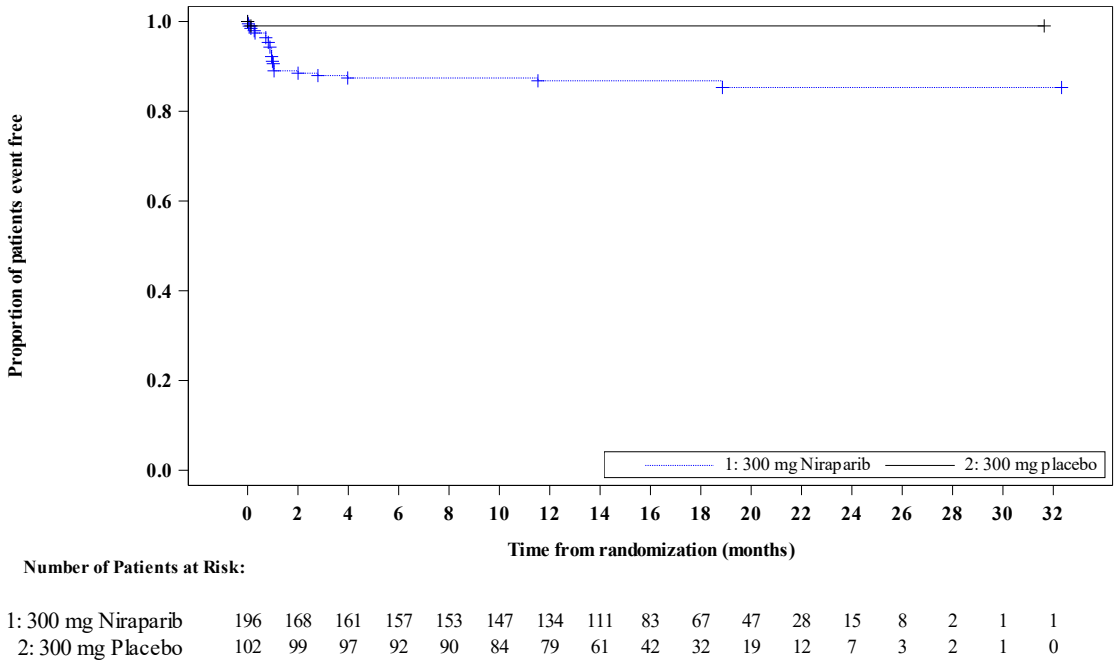


Abbildung 4-496: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutrophilenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

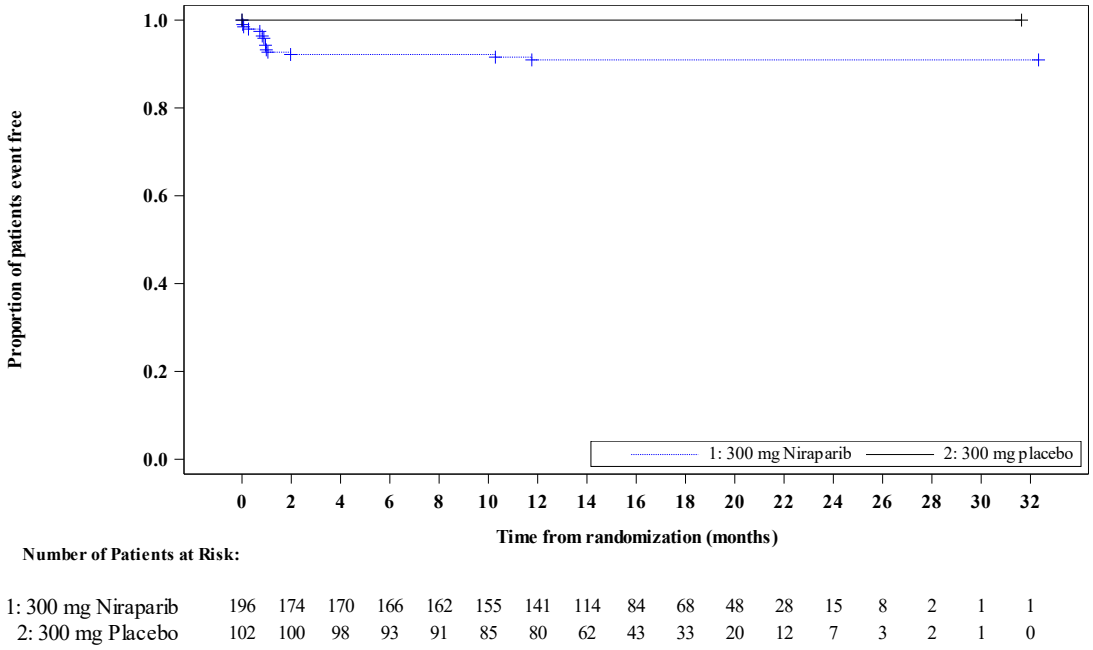


Abbildung 4-497: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Zahl an weißen Blutkörperchen erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

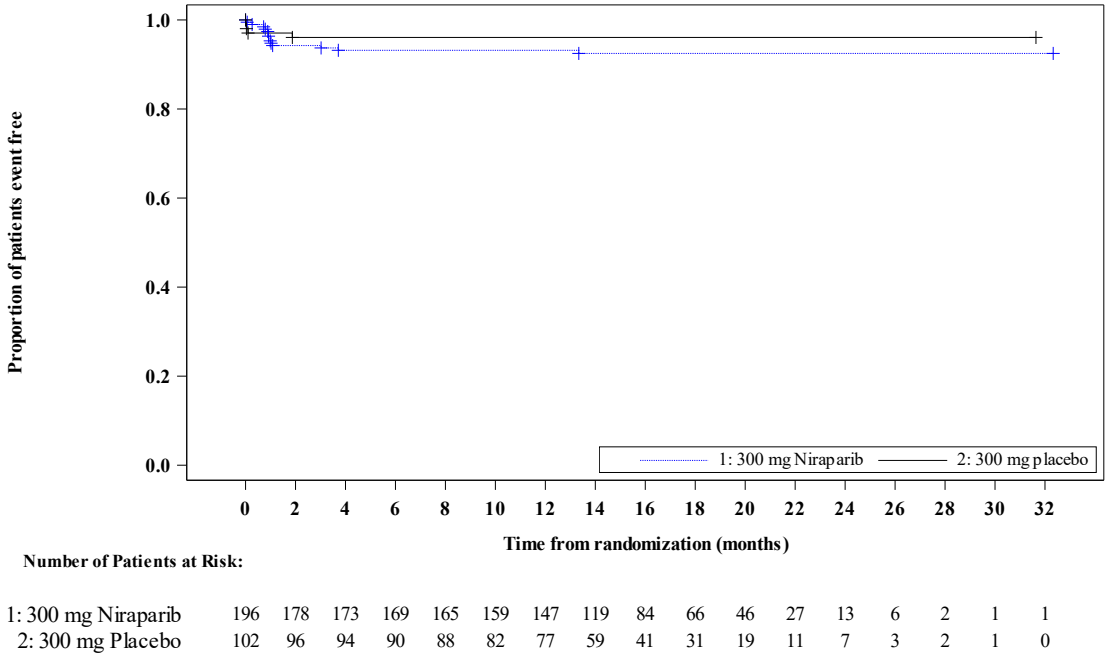


Abbildung 4-498: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Leukopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

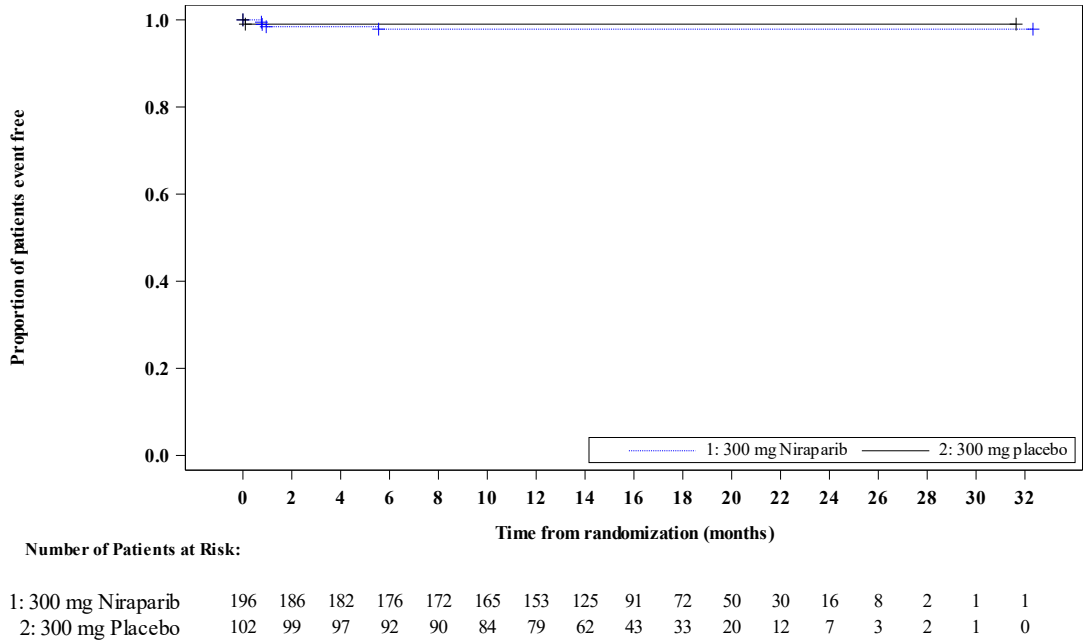


Abbildung 4-499: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Lymphozytenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

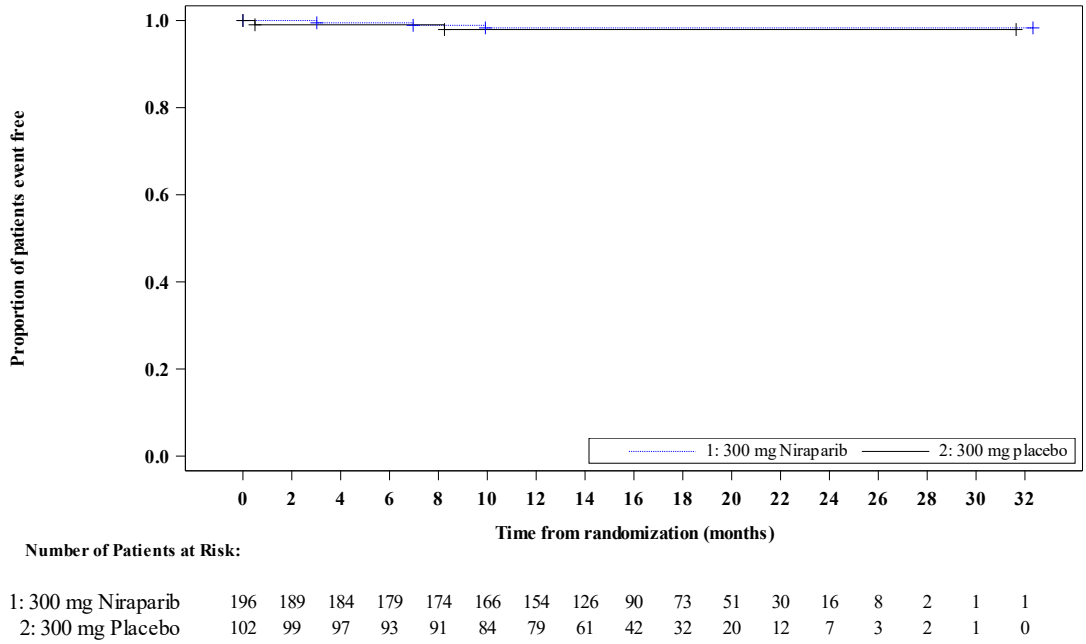


Abbildung 4-500: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Lymphopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

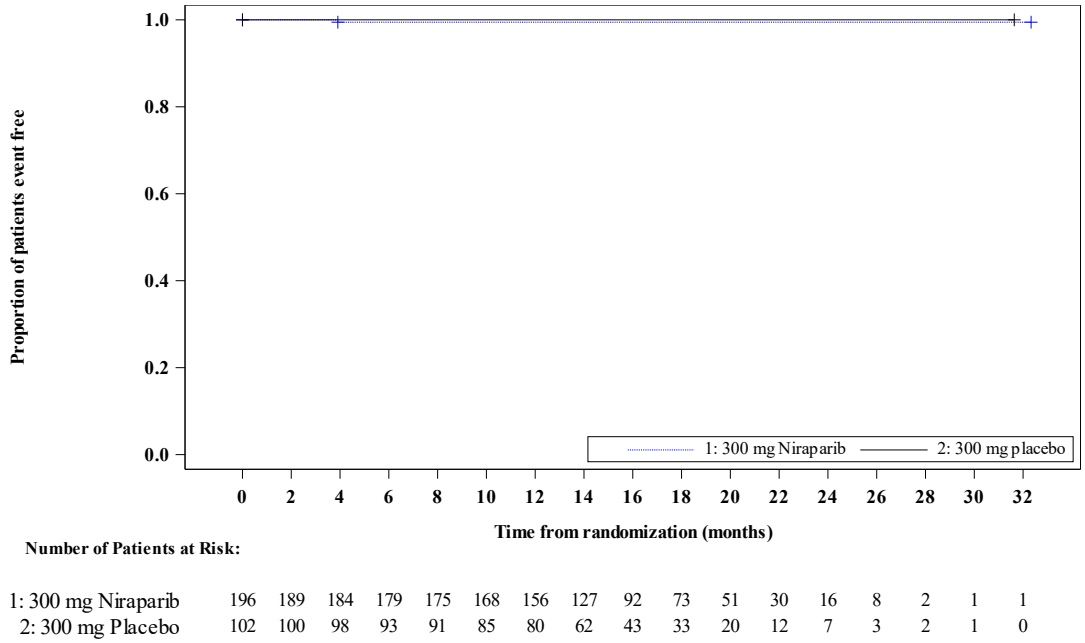


Abbildung 4-501: Kaplan-Meier-Kurve „AESI febrile Neutropenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

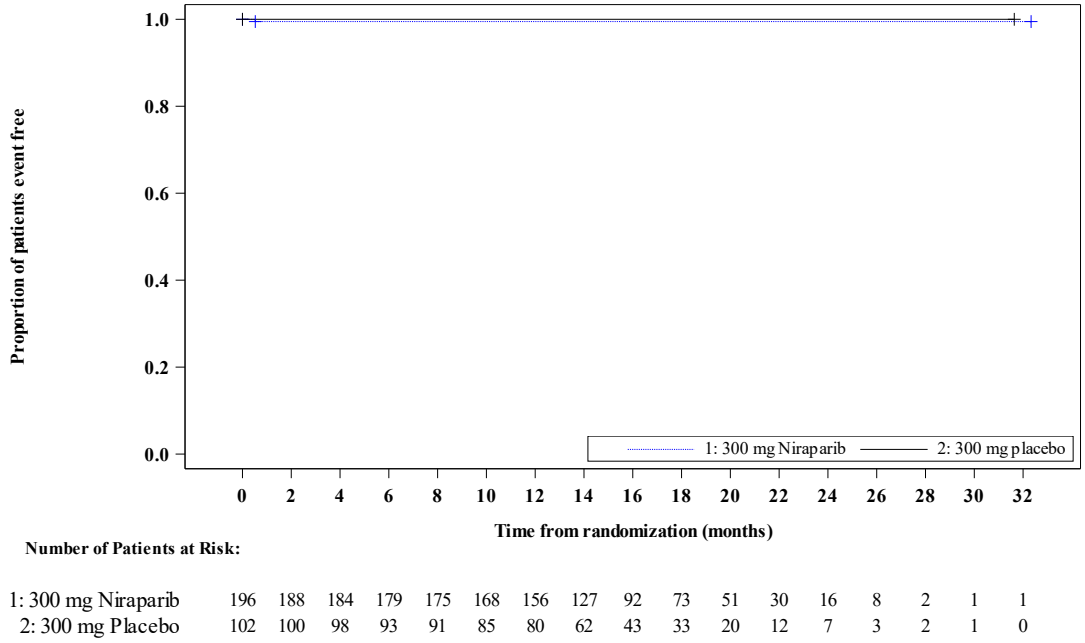
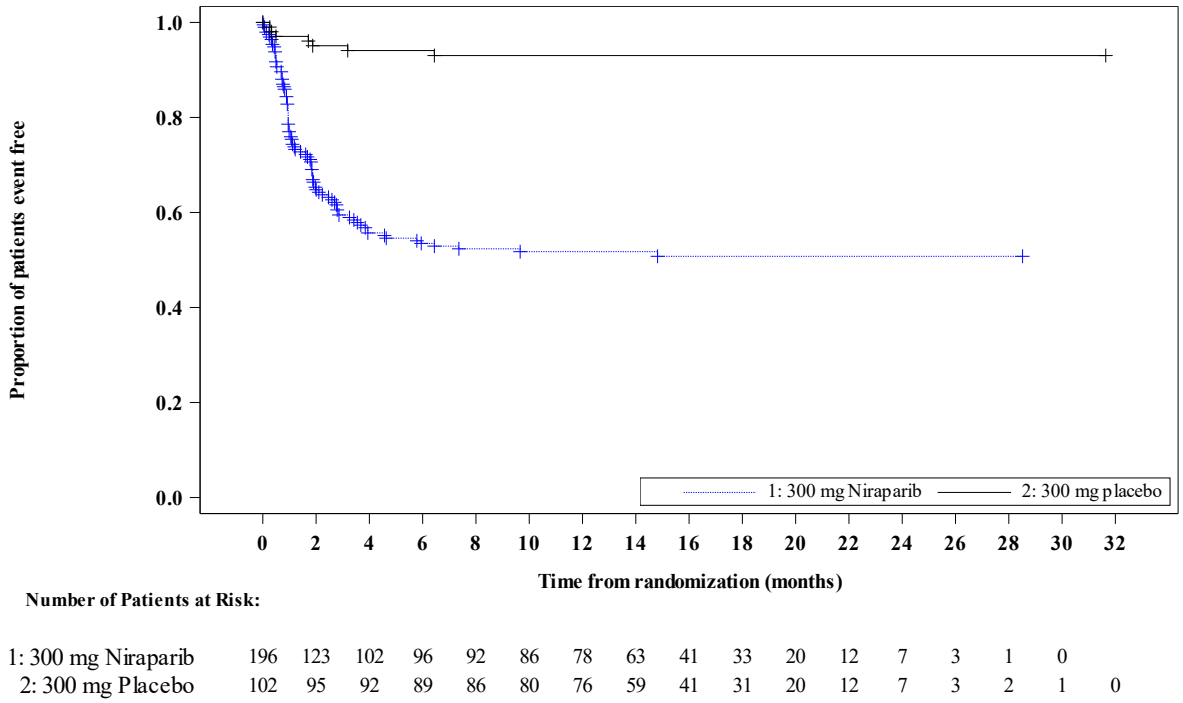


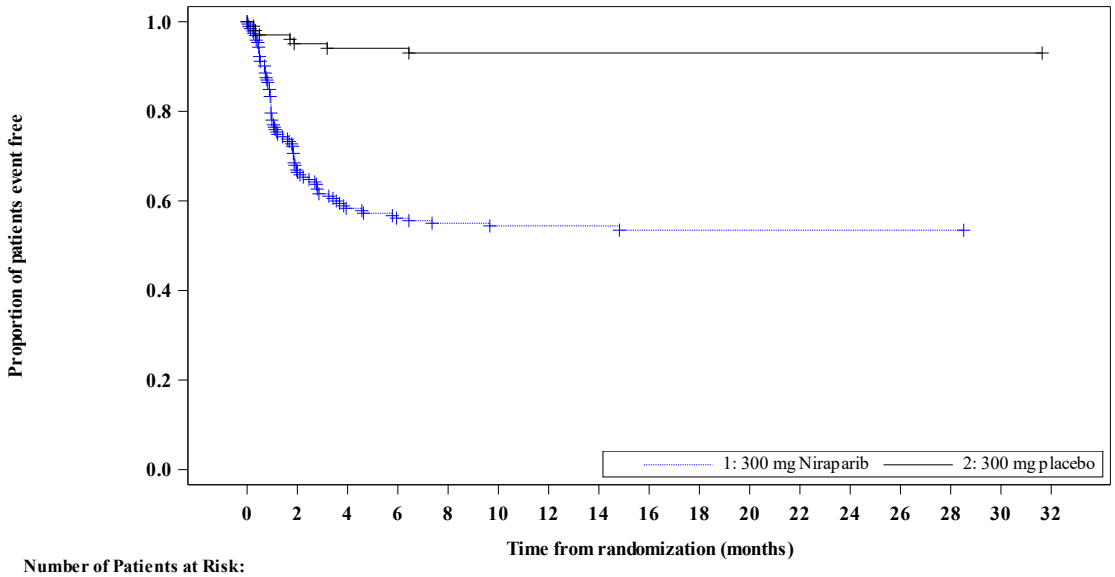
Abbildung 4-502: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Monozytenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	123	102	96	92	86	78	63	41	33	20	12	7	3	1	0
2: 300 mg Placebo	102	95	92	89	86	80	76	59	41	31	20	12	7	3	2	1	0

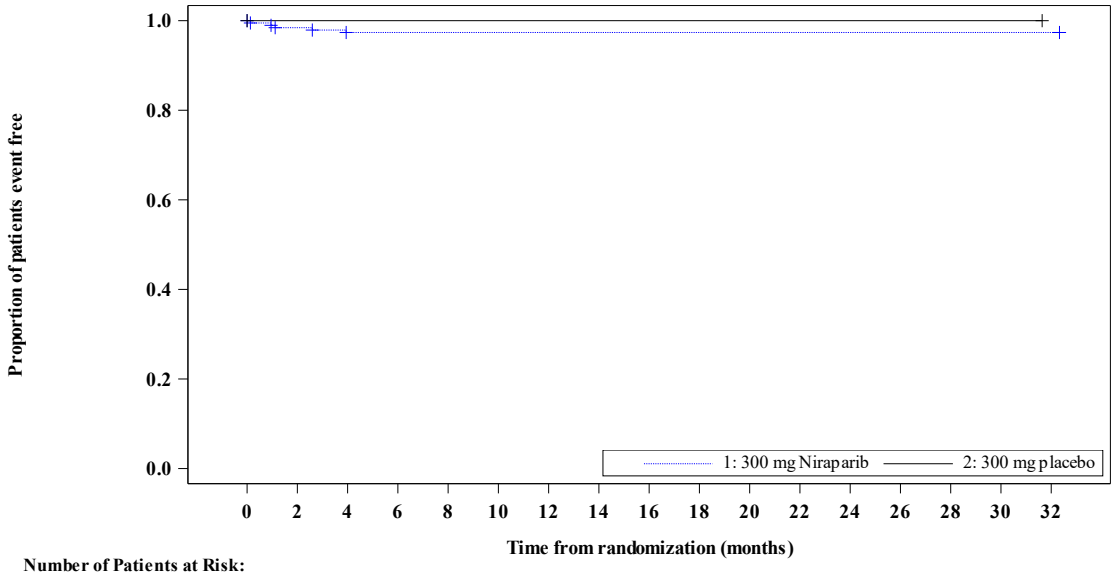
Abbildung 4-503: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Anämie-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	126	107	101	97	91	83	67	45	36	23	14	7	3	1	0
2: 300 mg Placebo	102	95	92	89	86	80	76	59	41	31	20	12	7	3	2	1	0

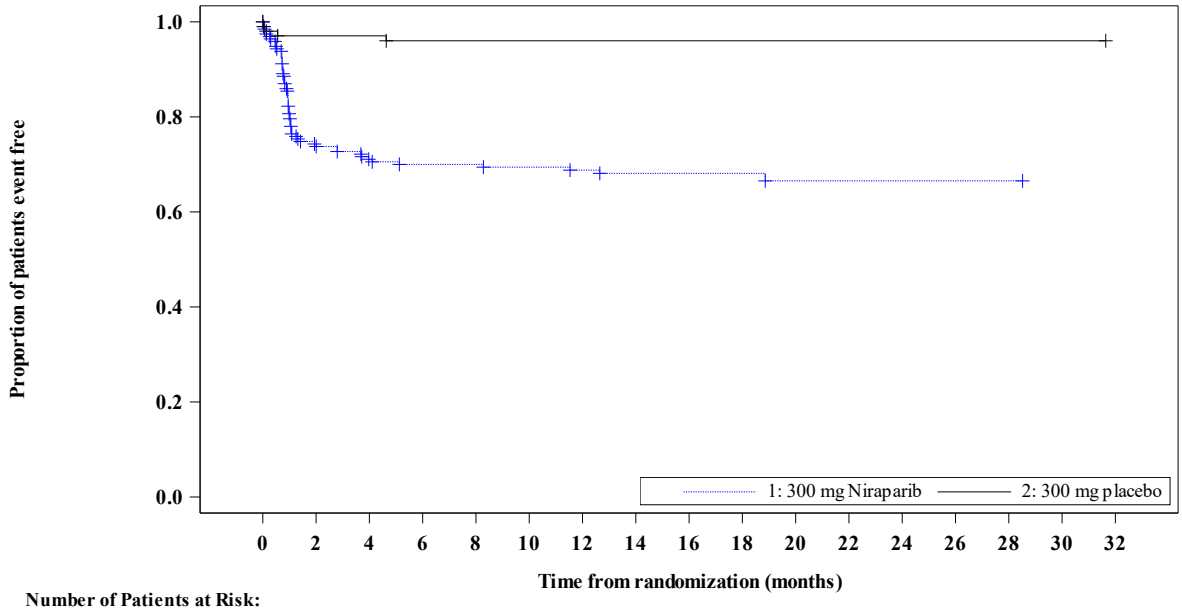
Abbildung 4-504: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Anämie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	186	180	175	171	164	152	124	88	70	48	28	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	98	93	91	85	80	62	43	33	20	12	7	3	2	1	0

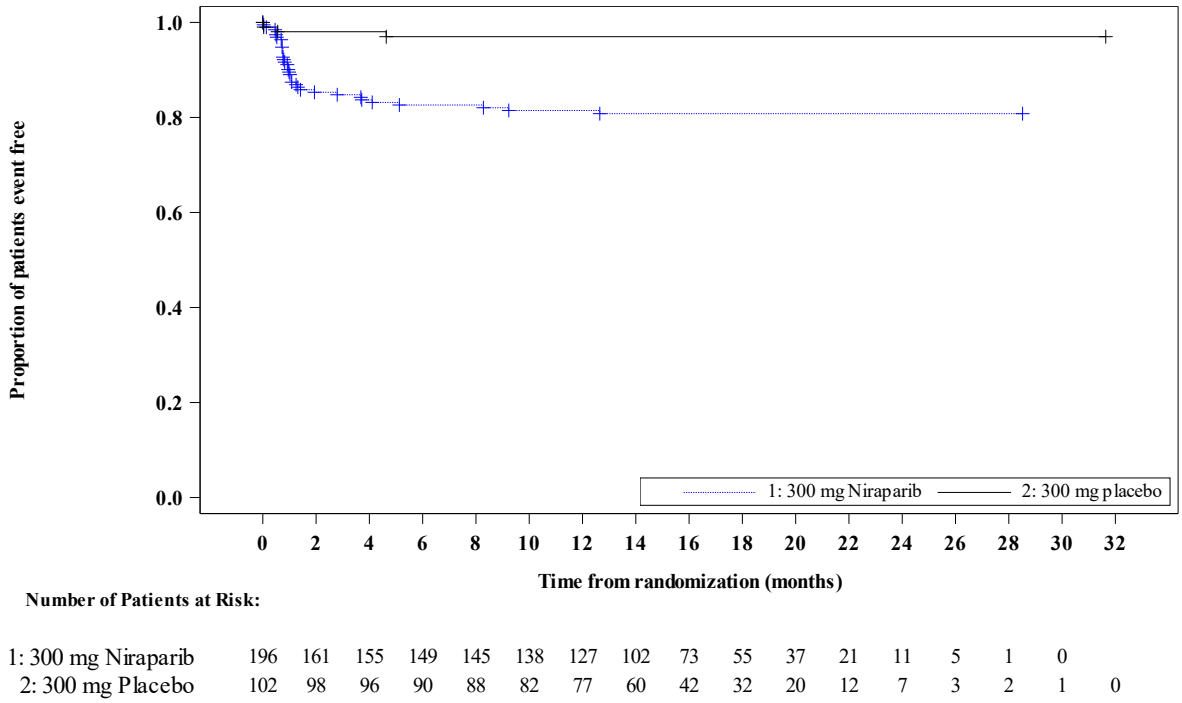
Abbildung 4-505: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Hämoglobin erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	140	131	126	122	117	105	86	65	50	33	19	10	5	1	0	
2: 300 mg Placebo	102	97	95	89	87	81	76	59	41	31	19	12	7	3	2	1	0

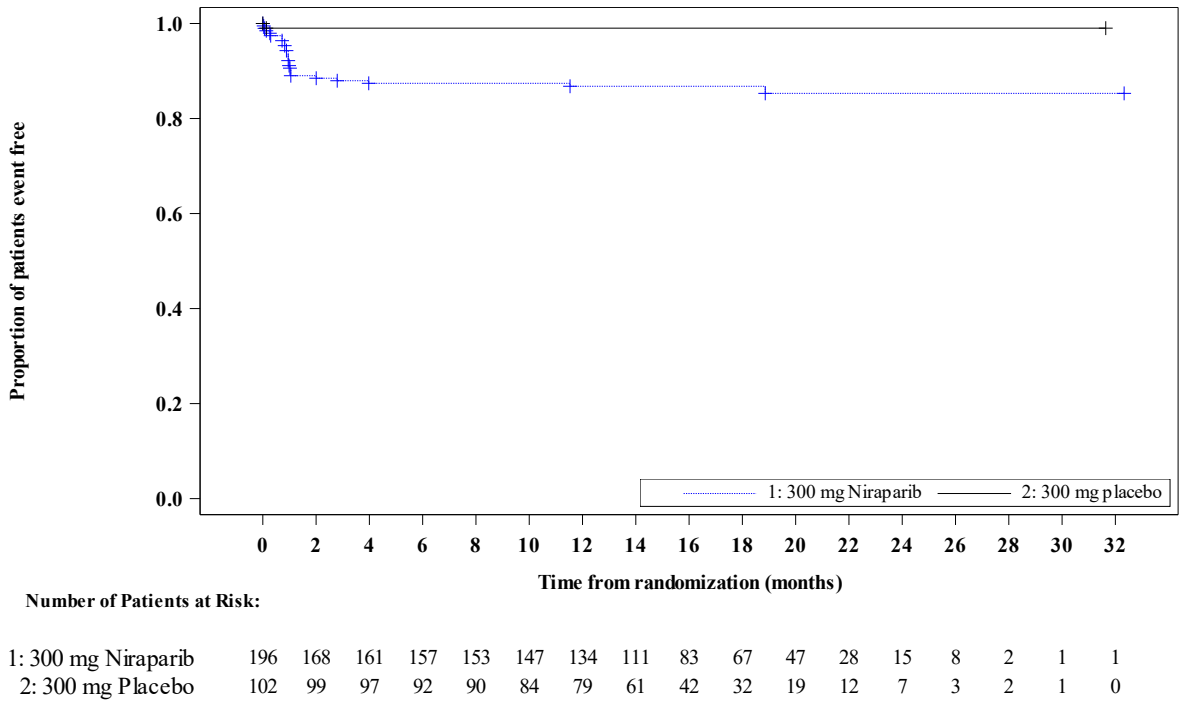
Abbildung 4-506: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutropenie-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	161	155	149	145	138	127	102	73	55	37	21	11	5	1	0
2: 300 mg Placebo	102	98	96	90	88	82	77	60	42	32	20	12	7	3	2	1	0

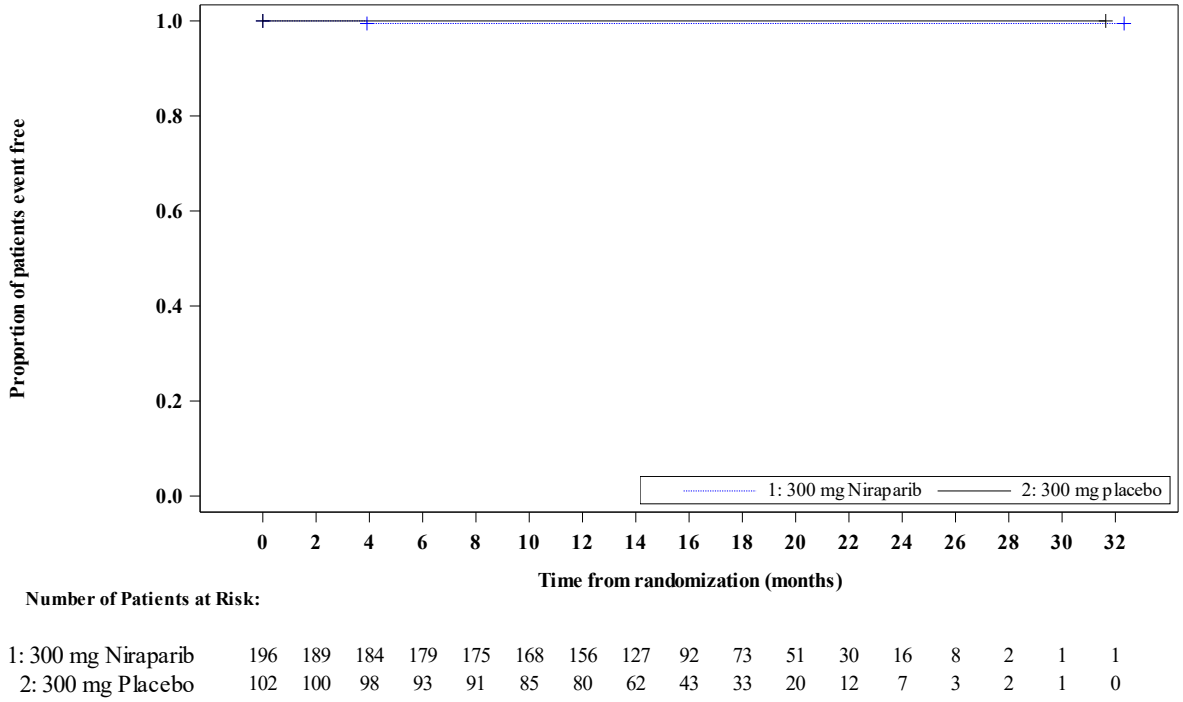
Abbildung 4-507: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutropenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	168	161	157	153	147	134	111	83	67	47	28	15	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	99	97	92	90	84	79	61	42	32	19	12	7	3	2	1	0

Abbildung 4-508: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Neutrophilenzahl erniedrigt“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	189	184	179	175	168	156	127	92	73	51	30	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	98	93	91	85	80	62	43	33	20	12	7	3	2	1	0

Abbildung 4-509: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Febrile Neutropenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

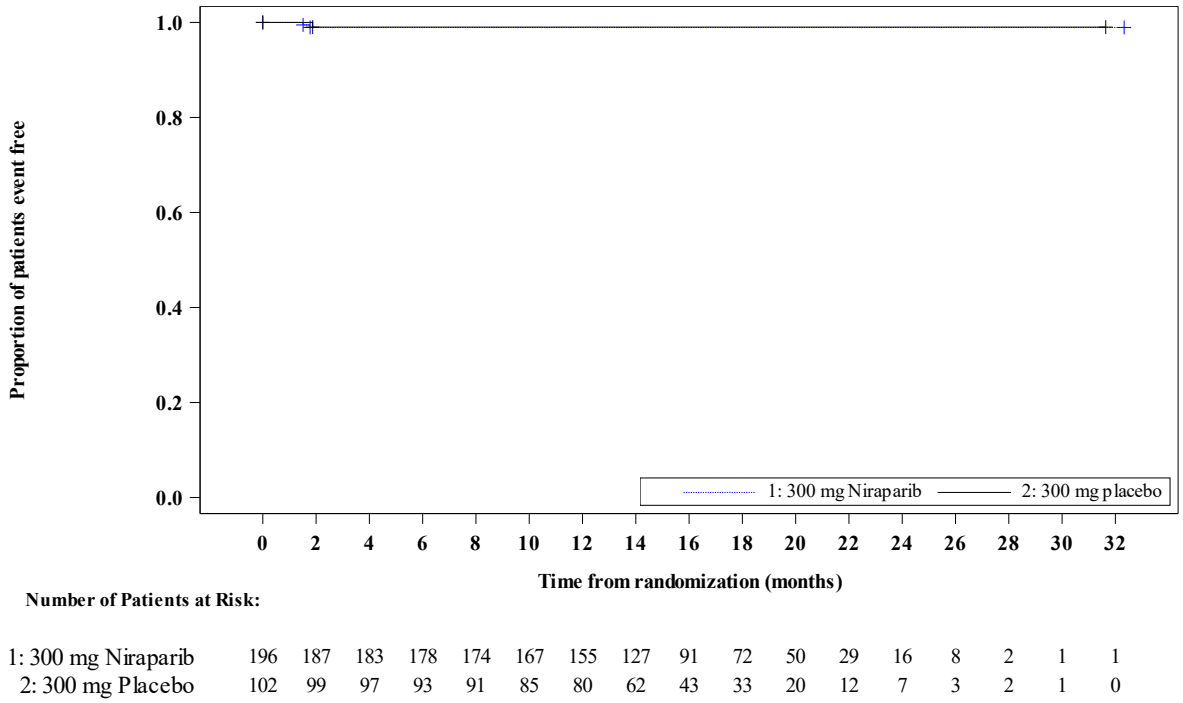


Abbildung 4-510: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Pneumonitis-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

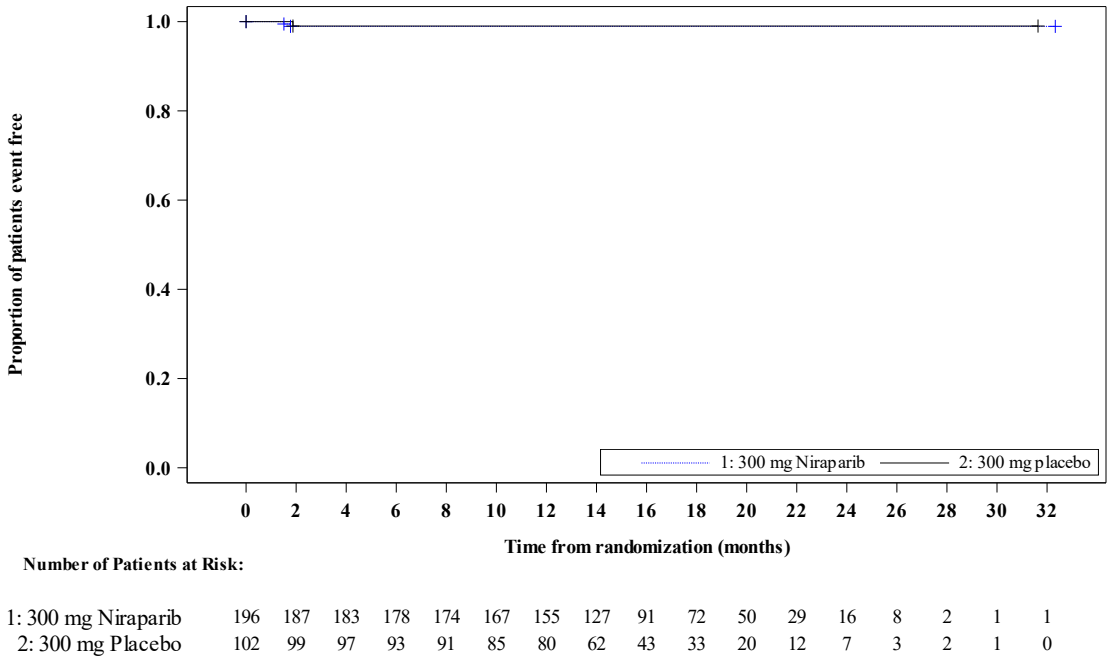
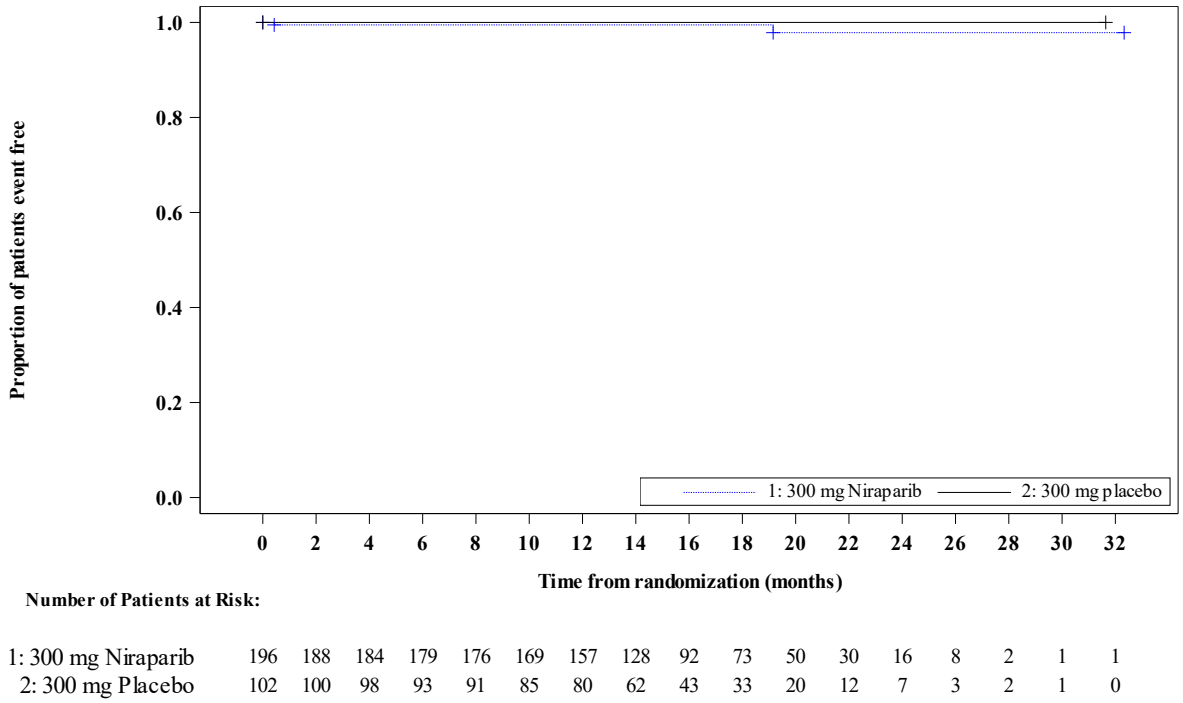


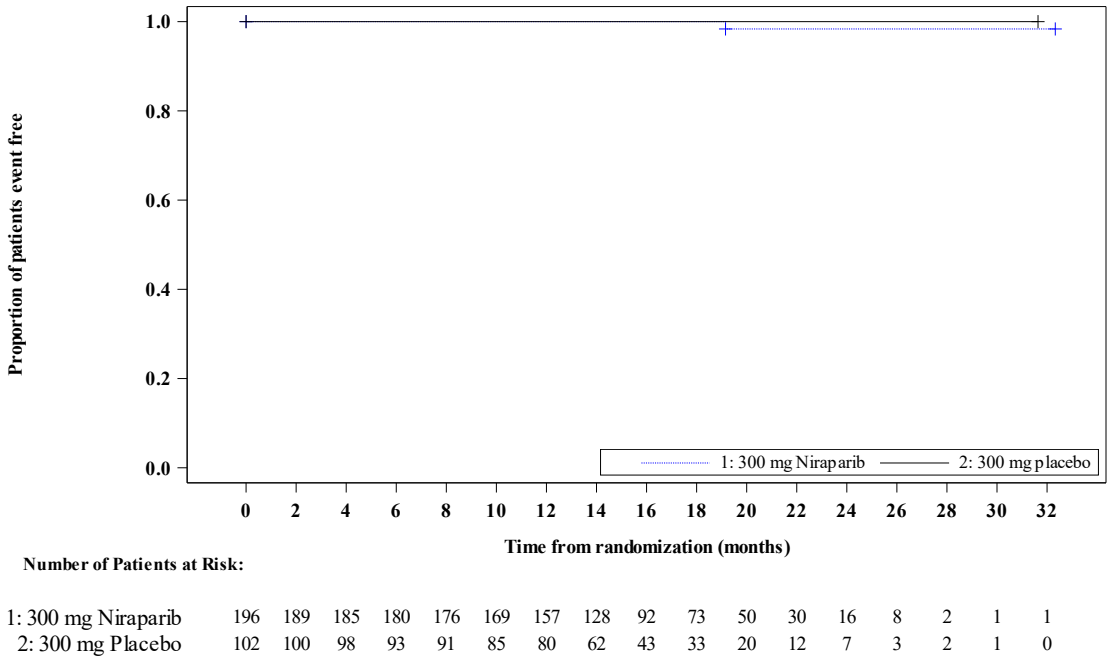
Abbildung 4-511: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Pneumonitis“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	188	184	179	176	169	157	128	92	73	50	30	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	98	93	91	85	80	62	43	33	20	12	7	3	2	1	0

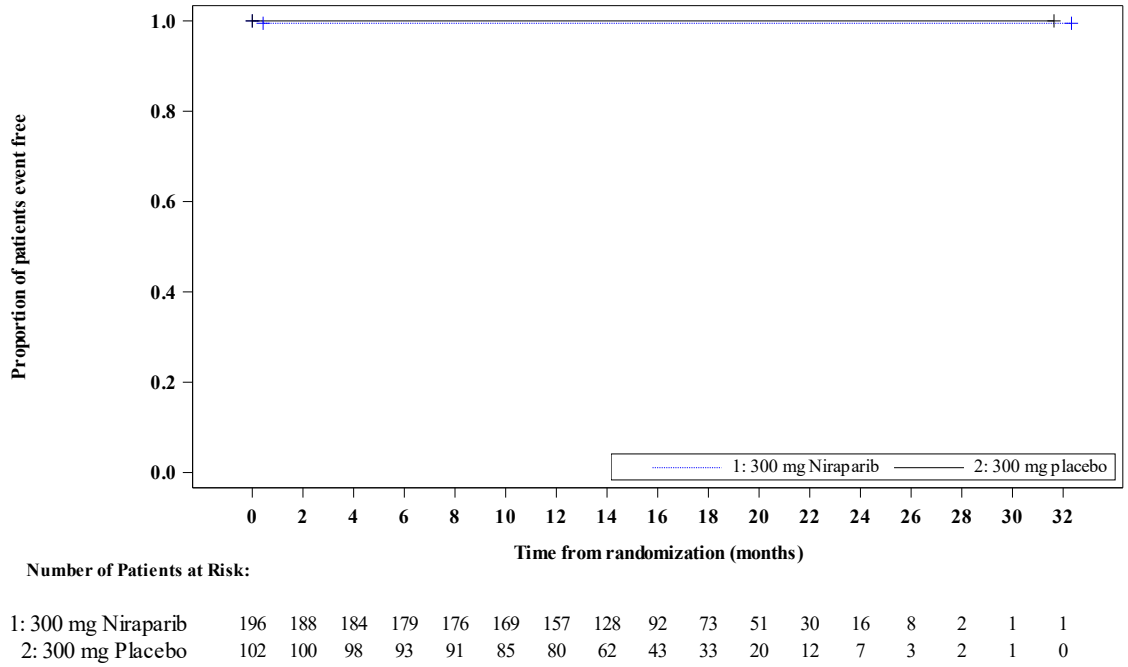
Abbildung 4-512: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Panzytopenie-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	189	185	180	176	169	157	128	92	73	50	30	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	98	93	91	85	80	62	43	33	20	12	7	3	2	1	0

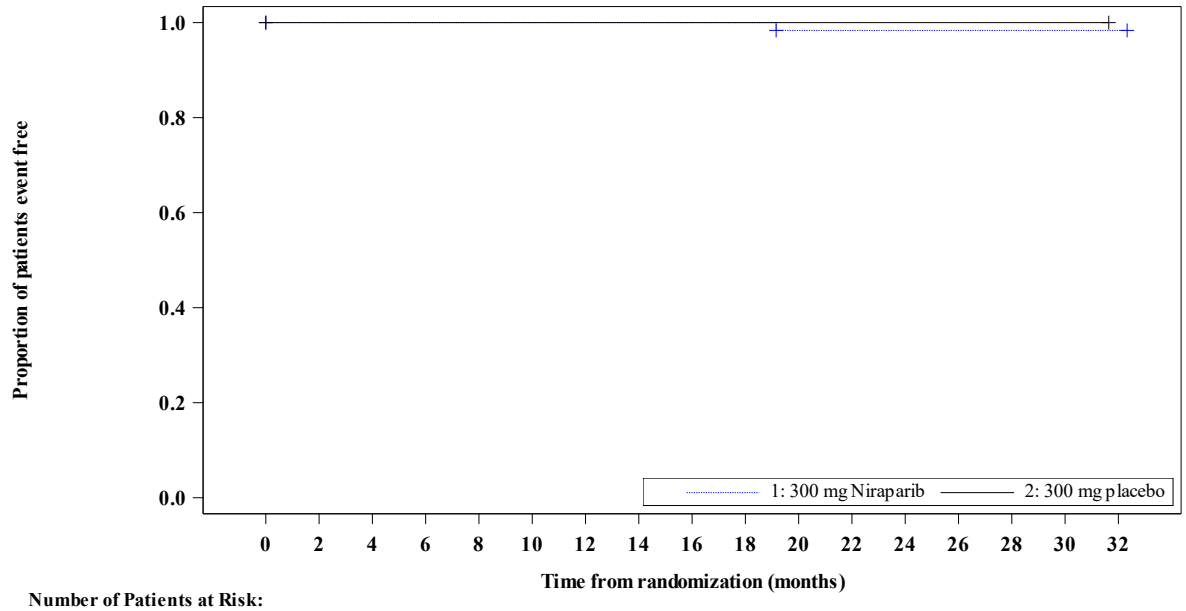
Abbildung 4-513: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Myelodysplastisches Syndrom“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	188	184	179	176	169	157	128	92	73	51	30	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	98	93	91	85	80	62	43	33	20	12	7	3	2	1	0

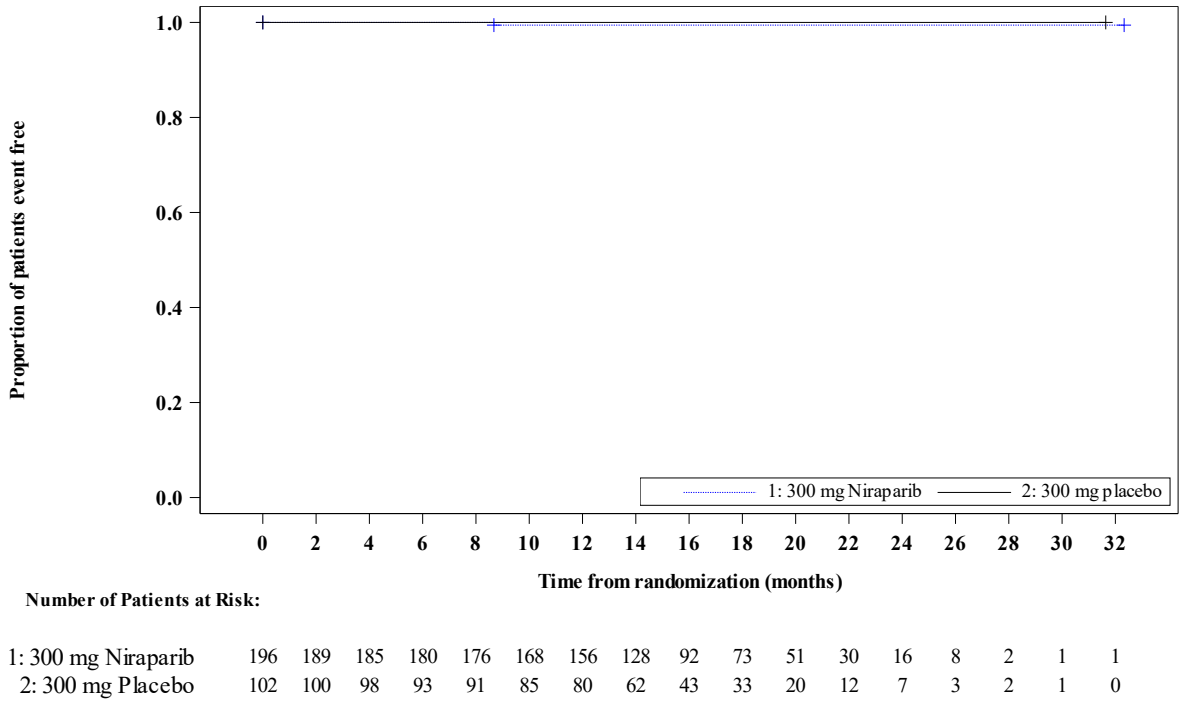
Abbildung 4-514: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Panzytopenie“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	189	185	180	176	169	157	128	92	73	50	30	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	98	93	91	85	80	62	43	33	20	12	7	3	2	1	0

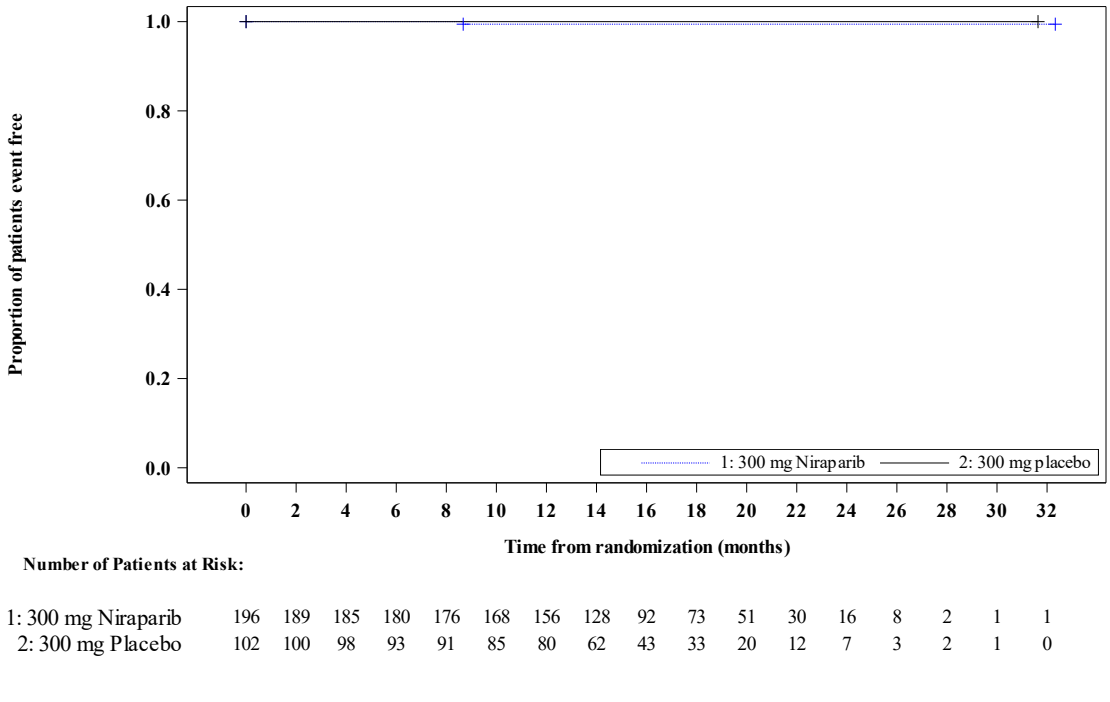
Abbildung 4-515: Kaplan-Meier-Kurve „AESI MDS-/AML-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	189	185	180	176	168	156	128	92	73	51	30	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	98	93	91	85	80	62	43	33	20	12	7	3	2	1	0

Abbildung 4-516: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Überdosierungs-Ereignisse“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population



Number of Patients at Risk:

1: 300 mg Niraparib	196	189	185	180	176	168	156	128	92	73	51	30	16	8	2	1	1
2: 300 mg Placebo	102	100	98	93	91	85	80	62	43	33	20	12	7	3	2	1	0

Abbildung 4-517: Kaplan-Meier-Kurve „AESI Versehentliche Überdosierung“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-172: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Populationsschnitt analog zu Studie 19 Olaparib (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set)

NOVA	Niraparib	Placebo	HR [95 %-KI][1] p-Wert[2]	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
	n (%)	n (%)				
BRCAm (gBRCA + sBRCA)	**N = 171**	**N = 77**				
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	23 (13,5)	2 (2,6)	**5,1 [1,2; 21,8] 0,0129**	**5,8 [1,3; 25,4] 0,0189**	**5,2 [1,3; 21,4] 0,0232**	**10,9 [4,6; 17,1] 0,0006**
BRCAwt	**N = 196**	**N = 102**				
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	31 (15,8)	2 (2,0)	**8,7 [2,1; 36,2] 0,0004**	**9,4 [2,2; 40,1] 0,0025**	**8,1 [2,0; 33,0] 0,0037**	**13,9 [8,1; 19,6] < 0,0001**

[1] Basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

[2] Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren

ARR = Absolute Risk Reduction (absolute Risikoreduktion); BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; gBRCA = germline Breast Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patientinnen im Safety-Analysis-Set; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR = Odds Ratio; RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RR = Relative Risk (relatives Risiko); sBRCA = somatic Breast Cancer

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

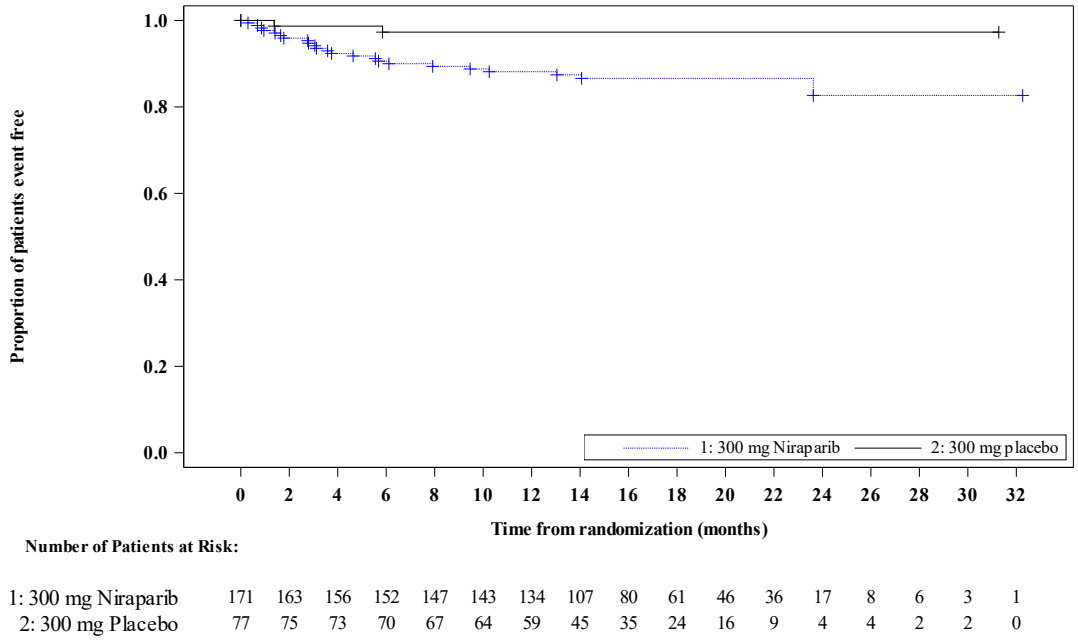


Abbildung 4-518: Kaplan-Meier-Kurve „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAm-Population

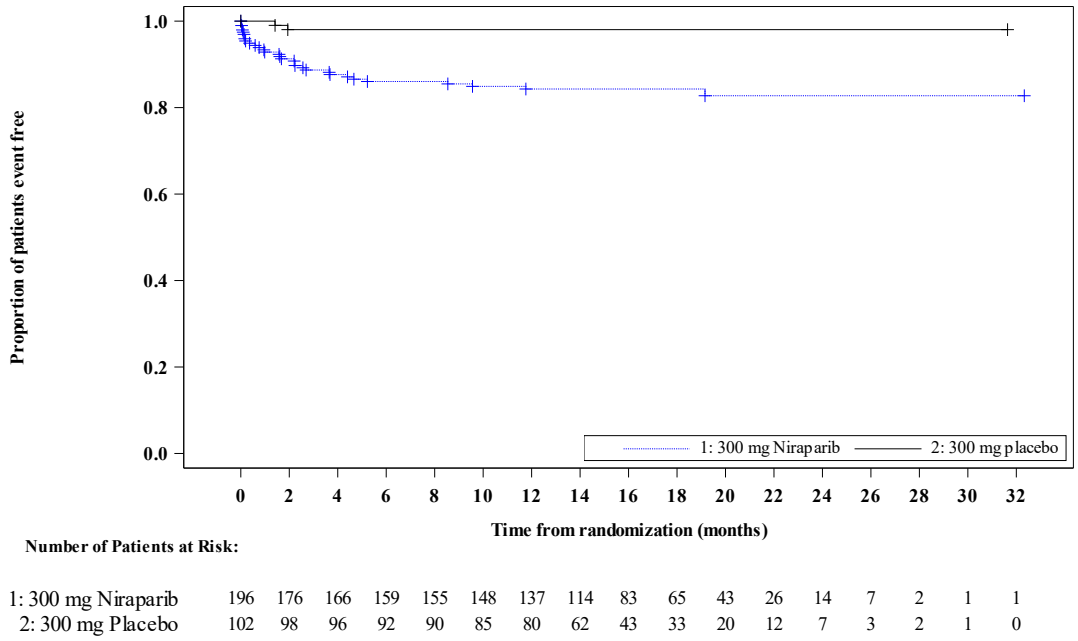


Abbildung 4-519: Kaplan-Meier-Kurve „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ (Studie NOVA, Safety-Analysis-Set) in der BRCAwt-Population

Anhang 4-H: Für den indirekten Vergleich zugrunde gelegte Ergebnisse der Studien zu Olaparib gemäß Modul 4A des Nutzendossiers von Olaparib mit Stand 04.06.2018 – Studie 19 und SOLO2

Tabelle 4-173: Charakterisierung der Studienpopulationen Studie 19 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Olaparib **Gesamtpopulation (N=136)** **BRCAm (N=74)** **BRCAwt (N=57)**	**Placebo** **Gesamtpopulation (N=129)** **BRCAm (N=62)** **BRCAwt (N=61)**
Alter (in Jahren)		
Mittelwert (SD)		
Gesamtpopulation	58,9 (10,95)	58,5 (9,89)
BRCAm	57,6 (10,37)	55,5 (10,53)
BRCAwt	60,8(11,69)	62,1 (7,82)
Altersgruppen: n (%)		
<50 Jahre		
Gesamtpopulation	30 (22,1)	20 (15,5)
BRCAm	19 (25,7)	16 (25,8)
BRCAwt	10 (17,5)	1 (1,6)
50 ≤Jahre <65		
Gesamtpopulation	61 (44,9)	74 (57,4)
BRCAm	38 (51,4)	35 (56,5)
BRCAwt	20 (35,1)	37 (60,7)
≥65 Jahre		
Gesamtpopulation	45 (33,1)	35 (27,1)
BRCAm	17 (23,0)	11 (17,7)
BRCAwt	27 (47,4)	23 (37,7)
Rasse: n (%)		
Weiß		
Gesamtpopulation	130 (95,6)	126 (97,7)
BRCAm	70 (94,6)	61 (98,4)
BRCAwt	55 (96,5)	59 (96,7)
Schwarz oder Afroamerikanisch		
Gesamtpopulation	2 (1,5)	1 (0,8)
BRCAm	2 (2,7)	0
BRCAwt	0	1 (1,6)
Asiatisch		
Gesamtpopulation	2 (1,5)	2 (1,6)
BRCAm	1 (1,4)	1 (1,6)
BRCAwt	1 (1,8)	1 (1,6)
Andere		
Gesamtpopulation	2 (1,5)	0
BRCAm	1 (1,4)	0
BRCAwt	1 (1,8)	0

	Olaparib **Gesamtpopulation (N=136)** **BRCAm (N=74)** **BRCAwt (N=57)**	**Placebo** **Gesamtpopulation (N=129)** **BRCAm (N=62)** **BRCAwt (N=61)**
Behandlungen vor Studienbeginn: n (%)		
Chemotherapie		
Gesamtpopulation	136 (100)	129 (100)
BRCAm	74 (100)	62 (100)
BRCAwt	57 (100)	61 (100)
Radiotherapie		
Gesamtpopulation	9 (6,6)	9 (7,0)
BRCAm	7 (9,5)	6 (9,7)
BRCAwt	2 (3,5)	3 (4,9)
Immun-/hormonale Therapie		
Gesamtpopulation	21 (15,4)	14 (10,9)
BRCAm	12 (16,2)	9 (14,5)
BRCAwt	9 (15,8)	4 (6,6)
Andere systemische Krebstherapien		
Gesamtpopulation	5 (3,7)	11 (8,5)
BRCAm	2 (2,7)	6 (9,7)
BRCAwt	3 (5,3)	5 (8,2)
Zytoreduktive Operation des aktuellen Rezidivs		
Gesamtpopulation	44 (32,4)	40 (31,0)
BRCAm	24 (32,4)	18 (29,0)
BRCAwt	20 (35,1)	21 (34,4)
Anzahl der vorherigen Chemotherapien: n (%)		
2		
Gesamtpopulation	60 (44,1)	63 (48,8)
BRCAm	26 (35,1)	29 (46,8)
BRCAwt	32 (56,1)	35 (57,4)
≥3		
Gesamtpopulation	76 (55,9)	66 (51,2)
BRCAm	48 (64,9)	33 (53,2)
BRCAwt	25 (43,9)	26 (42,6)

	Olaparib **Gesamtpopulation (N=136)** **BRCAm (N=74)** **BRCAwt (N=57)**	**Placebo** **Gesamtpopulation (N=129)** **BRCAm (N=62)** **BRCAwt (N=61)**
Anzahl der vorherigen Platin-haltigen Chemotherapien: n (%)		
2		
Gesamtpopulation	76 (55,9)	84[a] (65,1)
BRCAm	37 (50,0)	41 (66,1)
BRCAwt	36 (63,2)	43[a] (70,5)
≥3		
Gesamtpopulation	60 (44,1)	45 (34,9)
BRCAm	37 (50,0)	21 (33,9)
BRCAwt	21 (36,8)	18 (29,5)
Zeit von der letzten Platin-haltigen Chemotherapie bis zur Randomisierung (in Tagen)		
Mittelwert (SD)		
Gesamtpopulation	43,2 (44,08)	40,0 (11,17)
BRCAm	38,7 (16,54)	41,3 (11,58)
BRCAwt	39,8 (10,21)	39,5 (10,34)
Ethnische Abstammung: n (%)		
Jüdisch		
Gesamtpopulation	21 (15,4)	17 (13,2)
BRCAm	14 (18,9)	14 (22,6)
BRCAwt	6 (10,5)	3 (4,9)
Nicht-Jüdisch		
Gesamtpopulation	115 (84,6)	112 (86,8)
BRCAm	60 (81,1)	48 (77,4)
BRCAwt	51 (89,5)	58 (95,1)
Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung: n (%)		
PR		
Gesamtpopulation	79 (58,1)	66 (51,2)
BRCAm	38 (51,4)	28 (45,2)
BRCAwt	37 (64,9)	36 (59,0)
CR		
Gesamtpopulation	57 (41,9)	63 (48,8)
BRCAm	36 (48,6)	34 (54,8)
BRCAwt	20 (35,1)	25 (41,0)

	Olaparib Gesamtpopulation (N=136) BRCAm (N=74) BRCAwt (N=57)	Placebo Gesamtpopulation (N=129) BRCAm (N=62) BRCAwt (N=61)
Platinsensitivität[b]: n (%)		
>6 Monate ≤12		
Gesamtpopulation	53 (39,0)	54 (41,9)
BRCAm	28 (37,8)	26 (41,9)
BRCAwt	23 (40,4)	24 (39,3)
>12 Monate		
Gesamtpopulation	83 (61,0)	75 (58,1)
BRCAm	46 (62,2)	36 (58,1)
BRCAwt	34 (59,6)	37 (60,7)
ECOG-PS: n (%)		
0		
Gesamtpopulation	110 (80,9)	95 (73,6)
BRCAm	62 (83,8)	45 (72,6)
BRCAwt	45 (78,9)	45 (73,8)
1		
Gesamtpopulation	23 (16,9)	30 (23,3)
BRCAm	11 (14,9)	15 (24,2)
BRCAwt	10 (17,5)	14 (23,0)
2		
Gesamtpopulation	1 (0,7)	2 (1,6)
BRCAm	0	1 (1,6)
BRCAwt	1 (1,8)	1 (1,6)
Unbekannt		
Gesamtpopulation	2 (1,5)	2 (1,6)
BRCAm	1 (1,4)	1 (1,6)
BRCAwt	1 (1,8)	1 (1,6)

	Olaparib Gesamtpopulation (N=136) BRCAm (N=74) BRCAwt (N=57)	Placebo Gesamtpopulation (N=129) BRCAm (N=62) BRCAwt (N=61)
Primäre Tumorlokalisation: n (%)		
Ovarialkarzinom		
Gesamtpopulation	119 (87,5)	109 (84,5)
BRCAm	65 (87,8)	54 (87,1)
BRCAwt	50 (87,7)	49 (80,3)
Eileiterkarzinom		
Gesamtpopulation	3 (2,2)	3 (2,3)
BRCAm	1 (1,4)	2 (3,2)
BRCAwt	2 (3,5)	1 (1,6)
Primäres Peritonealkarzinom		
Gesamtpopulation	14 (10,3)	16 (12,4)
BRCAm	8 (10,8)	6 (9,7)
BRCAwt	5 (8,8)	10 (16,4)
Andere		
Gesamtpopulation	0	1 (0,8)
BRCAm	0	0
BRCAwt	0	1 (1,6)
Tumordifferenzierungsgrad: n (%)		
G1 (gut differenziert)		
Gesamtpopulation	0	0
BRCAm	0	0
BRCAwt	0	0
G2 (mäßig differenziert)		
Gesamtpopulation	36 (26,5)	34 (26,4)
BRCAm	17 (23,0)	15 (24,2)
BRCAwt	15 (26,3)	16 (26,2)
G3 (gering differenziert)		
Gesamtpopulation	97 (71,3)	89 (69,0)
BRCAm	55 (74,3)	46 (74,2)
BRCAwt	41 (71,9)	41 (67,2)
G4 (undifferenziert)		
Gesamtpopulation	2 (1,5)	4 (3,1)
BRCAm	1 (1,4)	0
BRCAwt	1 (1,8)	4 (6,6)
GX (nicht bewertbar)		
Gesamtpopulation	1 (0,7)	2 (1,6)
BRCAm	1 (1,4)	1 (1,6)
BRCAwt	0	0

	Olaparib Gesamtpopulation (N=136) BRCAm (N=74) BRCAwt (N=57)	Placebo Gesamtpopulation (N=129) BRCAm (N=62) BRCAwt (N=61)
Datenquellen: [20, 38, 84]. a: Aufgrund eines fehlenden Startdatums der ersten Platin-haltigen Chemotherapielinie wurde bei einer Patientin nur eine der zwei Platin-haltigen Chemotherapielinien im letzten Studienbericht/Zusatzanalyse dargestellt. Dies führt zu Inkonsistenzen zwischen verschiedenen Studienberichten. Alle Patientinnen haben mindestens zwei vorangegangene Platin-haltige Chemotherapien erhalten. BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, CR: Vollständiges Ansprechen, ECOG(-PS): Eastern Cooperative Oncology Group (-Performance Status), PR: Partielles Ansprechen, SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-174: Charakterisierung der Studienpopulationen SOLO2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Olaparib Primärstudie (N=196) Chinesische Kohorte (N=22)	**Placebo Primärstudie (N=99) Chinesische Kohorte (N=10)**
Alter (in Jahren)		
Mittelwert (SD)		
Primärstudie	57,0 (9,20)	56,6 (8,90)
Chinesische Kohorte	50,6 (8,42)	47,4 (9,29)
Altersgruppen: n (%)		
<50 Jahre		
Primärstudie	38 (19,4)	25 (25,3)
Chinesische Kohorte	11 (50,0)	7 (70,0)
50 ≤Jahre <65		
Primärstudie	118 (60,2)	52 (52,5)
Chinesische Kohorte	10 (45,5)	2 (20,0)
≥65 Jahre		
Primärstudie	40 (20,4)	22 (22,2)
Chinesische Kohorte	1 (4,5)	1 (10,0)
Rasse: n (%)		
Weiß		
Primärstudie	173 (88,3)	91 (91,9)
Chinesische Kohorte	0	0
Schwarz oder Afroamerikanisch		
Primärstudie	1 (0,5)	0
Chinesische Kohorte	0	0
Asiatisch		
Primärstudie	22 (11,2)	7 (7,1)
Chinesische Kohorte	22 (100)	10 (100)
Andere		
Primärstudie	0	1 (1,0)
Chinesische Kohorte	0	0

	Olaparib **Primärstudie (N=196)** **Chinesische Kohorte (N=22)**	**Placebo** **Primärstudie (N=99)** **Chinesische Kohorte (N=10)**
Anzahl der vorherigen Chemotherapien: n (%)		
2		
Primärstudie	108 (55,1)	60 (60,6)
Chinesische Kohorte	16 (72,7)	8 (80,0)
≥3		
Primärstudie	87 (44,4)	39 (39,4)
Chinesische Kohorte	6 (27,2)	2 (20,0)
Unbekannt		
Primärstudie	1 (0,5)	0
Chinesische Kohorte	0	0
Behandlungen vor Studienbeginn: n (%)		
Chemotherapie		
Primärstudie	196 (100)	99 (100)
Chinesische Kohorte	22 (100)	10 (100)
Radiotherapie		
Primärstudie	27 (13,8)	16 (16,2)
Chinesische Kohorte	k. A.	k. A.
Platin-haltige Therapie in Kombination mit Bevacizumab		
Primärstudie	33 (16,8)	19 (19,2)
Chinesische Kohorte	1 (4,5)	0
Andere Therapie in Kombination mit Bevacizumab		
Primärstudie	0	1 (1,0)
Chinesische Kohorte	0	0
Hormonale Therapie		
Primärstudie	9 (4,6)	3 (3,0)
Chinesische Kohorte	k. A.	k. A.
Andere Prüfpräparate		
Primärstudie	1 (0,5)	0
Chinesische Kohorte	0	0
Zytoreduktive Operation des aktuellen Rezidivs		
Primärstudie	18 (9,2)	10 (10,1)
Chinesische Kohorte	5 (22,7)	1 (10,0)

	Olaparib **Primärstudie (N=196)** **Chinesische Kohorte (N=22)**	**Placebo** **Primärstudie (N=99)** **Chinesische Kohorte (N=10)**
Anzahl der vorherigen Platin-haltigen Chemotherapien: n (%)		
2		
Primärstudie	110 (56,1)	62 (62,6)
Chinesische Kohorte	16 (72,7)	8 (80,0)
≥3		
Primärstudie	85 (43,4)	37 (37,4)
Chinesische Kohorte	6 (27,2)	2 (20,0)
Unbekannt		
Primärstudie	1 (0,5)	0
Chinesische Kohorte	0	0
Zeit von der letzten Platin-haltigen Chemotherapie bis zur Randomisierung (in Tagen)		
Mittelwert (SD)		
Primärstudie	41,8 (12,65)[a]	43,6 (44,87)
Chinesische Kohorte	38,6 (11,33)	44,1 (18,04)
Ethnische Abstammung: n (%)		
Lateinamerikanisch		
Primärstudie	10 (5,1)	1 (1,0)
Chinesische Kohorte	0	0
Nicht-Lateinamerikanisch		
Primärstudie	186 (94,9)	98 (99,0)
Chinesische Kohorte	22 (100)	10 (100)
Objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung: n (%)		
PR		
Primärstudie	105 (53,6)	52 (52,5)
Chinesische Kohorte	8 (36,4)	5 (50,0)
CR		
Primärstudie	91 (46,4)	47 (47,5)
Chinesische Kohorte	14 (63,6)	5 (50,0)
Platinsensitivität[b]: n (%)		
>6 Monate ≤12		
Primärstudie	79 (40,3)	40 (40,4)
Chinesische Kohorte	12 (54,5)	6 (60,0)
>12 Monate		
Primärstudie	117 (59,7)	59 (59,6)
Chinesische Kohorte	10 (45,5)	4 (40,0)

	Olaparib Primärstudie (N=196) Chinesische Kohorte (N=22)	**Placebo Primärstudie (N=99) Chinesische Kohorte (N=10)**
ECOG-PS: n (%)		
0		
Primärstudie	162 (82,7)	77 (77,8)
Chinesische Kohorte	16 (72,7)	5 (50,0)
1		
Primärstudie	32 (16,3)	22 (22,2)
Chinesische Kohorte	6 (27,3)	5 (50,0)
2		
Primärstudie	0	0
Chinesische Kohorte	0	0
Unbekannt		
Primärstudie	2 (1,0)	0
Chinesische Kohorte	0	0
Primäre Tumorlokalisation: n (%)		
Ovarialkarzinom		
Primärstudie	162 (82,7)	86 (86,9)
Chinesische Kohorte	21 (95,5)	10 (100)
Eileiterkarzinom		
Primärstudie	13 (6,6)	4 (4,0)
Chinesische Kohorte	0	0
Primäres Peritonealkarzinom		
Primärstudie	18 (9,2)	9 (9,1)
Chinesische Kohorte	1 (4,5)	0
Andere		
Primärstudie	2 (1,0)	0
Chinesische Kohorte	0	0
Unbekannt		
Primärstudie	1 (0,5)	0
Chinesische Kohorte	0	0

	Olaparib Primärstudie (N=196) Chinesische Kohorte (N=22)	**Placebo Primärstudie (N=99) Chinesische Kohorte (N=10)**
Tumordifferenzierungsgrad, n (%)		
G1 (gut differenziert)		
Primärstudie	0	0
Chinesische Kohorte	0	0
G2 (mäßig differenziert)		
Primärstudie	16 (8,2)	6 (6,1)
Chinesische Kohorte	1 (4,5)	0
G3 (gering differenziert)		
Primärstudie	167 (85,2)	85 (85,9)
Chinesische Kohorte	18 (81,8)	10 (100)
G4 (undifferenziert)		
Primärstudie	5 (2,6)	3 (3,0)
Chinesische Kohorte	1 (4,5)	0
GX (nicht bewertbar)		
Primärstudie	7 (3,6)	5 (5,1)
Chinesische Kohorte	2 (9,1)	0
Unbekannt		
Primärstudie	1 (0,5)	0
Chinesische Kohorte	0	0

Datenquellen: [35, 88].

a: Basierend auf n=195.
b: Platinsensitivität: Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie vor Randomisierung.

CR: Vollständiges Ansprechen, ECOG(-PS): Eastern Cooperative Oncology Group (-Performance Status), FAS: Full Analysis Set, k. A.: Keine Angabe, PR: Partielles Ansprechen, SD: Standardabweichung

Gesamtüberleben

Tabelle 4-175: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Operationalisierung
Studie 19	Das OS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichen Gründen. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.
SOLO2	Das OS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichen Gründen. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OS: Gesamtüberleben	

Tabelle 4-176: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 19	niedrig	ja[a]	ja	ja	ja	niedrig
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: An manchen Studienzentren wurden parallel oder nachfolgend zur Studie 19 klinische Prüfungen mit einem PARP-Inhibitor als Prüfsubstanz durchgeführt. In diesen Zentren wurden Studienteilnehmerinnen der Studie 19 nach Absetzen der Studientherapie oder im Verlauf der Nachbeobachtung entblindet. Patientinnen, die in Studie 19 Placebo eingenommen haben, konnten somit eine weitere Studienteilnahme und die Therapieoption mit einem PARP-Inhibitor als Folgetherapie angeboten werden. Dies erfolgte erst nach Abschluss der Behandlung. Insbesondere für einen objektiven Endpunkt wie OS geht kein erhöhtes Verzerrungspotenzial hiervon aus.

ITT: Intention to Treat, OS: Gesamtüberleben, PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase

Tabelle 4-177: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie Population	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
Studie 19 Gesamtpopulation	136	98 (72,1)	29,8	129	112 (86,8)	27,8	0,73[a] [0,55;0,95]	0,0214
Studie 19 BRCAm-Population	74	49 (66,2)	34,9	62	50 (80,6)	30,2	0,62[a] [0,42;0,93]	0,0214
Studie 19 BRCAwt-Population	57	45 (78,9)	24,5	61	57 (93,4)	26,6	0,84[a] [0,57;1,25]	0,3975
SOLO2 Primärstudie	196	45 (23,0)	NE[b]	99	27 (27,3)	NE[b]	0,80[b,c] [0,50;1,31]	0,4267
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	5 (22,7)	NE	10	1 (10,0)	NE	2,45[c] [0,39;46,90]	0,3984

Datenquellen: [35, 36, 88].

Datenschnitt Studie 19: 09.05.2016; Analyse-Set: FAS.

Datenschnitt SOLO2 Primärstudie: 19.09.2016; Chinesische Kohorte 16.01.2017; Analyse-Set: FAS.

a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung.
b: Medianes Überleben in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht, zum Datenschnitt befanden sich noch 141 Patientinnen im Olaparib-Arm und 62 Patientinnen im Placebo-Arm unter Beobachtung, diese wurden zum Datenschnitt zensiert.
c: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht

Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-178: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Operationalisierung
Studie 19 (D0810C00019)	Das PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse: objektiv festgestellte Progression (RECIST-Kriterien Version 1.0) oder Tod aus jeglichen Gründen. Die primäre Analyse basierte auf der Einschätzung des PFS durch den jeweiligen Prüfarzt. Die zusätzliche Beurteilung des PFS durch ein BICR dient als Sensitivitätsanalyse. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.
SOLO2 (D0816C00002)	Das PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse: objektiv festgestellte Progression (RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod aus jeglichen Gründen. Die primäre Analyse basierte auf der Einschätzung des PFS durch den jeweiligen Prüfarzt. Die zusätzliche Beurteilung des PFS durch ein BICR dient als Sensitivitätsanalyse. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie. Das PFS2 war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse nach dem ersten Progress (PFS): Progress (radiologisch, CA-125 oder symptomatisch) oder Tod. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.

BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee, CA-125: Cancer Antigen 125, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, PFS/PFS2: Progressionsfreies Überleben/bis zum zweiten Progress oder Tod, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Tabelle 4-179: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Endpunkt Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PFS						
Studie19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PFS2						
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
ITT: Intention to Treat, PFS/PFS2: Progressionsfreies Überleben/bis zum zweiten Progress oder Tod						

Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Endpunkt Studie Population	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
PFS								
Studie 19 Gesamtpopulation	136	60 (44,1)	8,4	129	94 (72,9)	4,8	0,35[a] [0,25;0,49]	<0,0001
Studie 19 BRCAm-Population	74	26 (35,1)	11,2	62	46 (74,2)	4,3	0,18[a] [0,10;0,31]	<0,0001
Studie 19 BRCAwt-Population	57	32 (56,1)	7,4	61	44 (72,1)	5,5	0,54[a] [0,34;0,85]	0,0075
SOLO2 Primärstudie	196	107 (54,6)	19,1	99	80 (80,8)	5,5	0,30[b] [0,22;0,41]	<0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	14 (63,6)	13,8	10	7 (70,0)	5,5	0,44[b] [0,17;1,19]	0,0776
PFS2								
SOLO2 Primärstudie	196	70 (35,7)	NE	99	49 (49,5)	18,4	0,50[b,c] [0,34;0,72]	0,0002
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	6 (27,3)	NE	10	4 (40,0)	17,3	0,84[b,c] [0,22;3,97]	0,8022

Datenquellen:[35, 38, 87, 88].

Datenschnitt Studie 19: 30.06.2010; Analyse-Set: FAS.

Datenschnitt SOLO2 Primärstudie: 19.09.2016; Chinesische Kohorte: 16.01.2017; Analyse-Set: FAS.

a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung.
b: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.
c: Medianes PFS2 im Olaparib-Arm noch nicht erreicht.

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht, PFS/PFS2: Progressionsfreies Überleben/bis zum zweiten Progress oder Tod

Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression

Tabelle 4-181: Operationalisierung von „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Operationalisierung
Studie 19 (D0810C00019)	Das PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse: objektiv festgestellte Progression (RECIST-Kriterien Version 1.0) oder Tod aus jeglichen Gründen. Die primäre Analyse basierte auf der Einschätzung des PFS durch den jeweiligen Prüfarzt. Die zusätzliche Beurteilung des PFS durch ein BICR dient als Sensitivitätsanalyse. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.
SOLO2 (D0816C00002)	Das PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse: objektiv festgestellte Progression (RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod aus jeglichen Gründen. Die primäre Analyse basierte auf der Einschätzung des PFS durch den jeweiligen Prüfarzt. Die zusätzliche Beurteilung des PFS durch ein BICR dient als Sensitivitätsanalyse. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie. Das PFS2 war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse nach dem ersten Progress (PFS): Progress (radiologisch, CA-125 oder symptomatisch) oder Tod. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.
BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee, CA-125: Cancer Antigen 125, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, PFS/PFS2: Progressionsfreies Überleben/bis zum zweiten Progress oder Tod, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	

Tabelle 4-182: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Endpunkt Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PFS						
Studie19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PFS2						
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
ITT: Intention to Treat, PFS/PFS2: Progressionsfreies Überleben/bis zum zweiten Progress oder Tod						

Tabelle 4-183: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Endpunkt Studie Population	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
PFS								
Studie 19 Gesamtpopulation	136	60 (44,1)	8,4	129	94 (72,9)	4,8	0,35[a] [0,25;0,49]	<0,0001
Studie 19 BRCAm-Population	74	26 (35,1)	11,2	62	46 (74,2)	4,3	0,18[a] [0,10;0,31]	<0,0001
Studie 19 BRCAwt-Population	57	32 (56,1)	7,4	61	44 (72,1)	5,5	0,54[a] [0,34;0,85]	0,0075
SOLO2 Primärstudie	196	107 (54,6)	19,1	99	80 (80,8)	5,5	0,30[b] [0,22;0,41]	<0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	14 (63,6)	13,8	10	7 (70,0)	5,5	0,44[b] [0,17;1,19]	0,0776
PFS2								
SOLO2 Primärstudie	196	70 (35,7)	NE	99	49 (49,5)	18,4	0,50[b,c] [0,34;0,72]	0,0002
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	6 (27,3)	NE	10	4 (40,0)	17,3	0,84[b,c] [0,22;3,97]	0,8022

Datenquellen:[35, 38, 87, 88].

Datenschnitt Studie 19: 30.06.2010; Analyse-Set: FAS.

Datenschnitt SOLO2 Primärstudie: 19.09.2016; Chinesische Kohorte: 16.01.2017; Analyse-Set: FAS.

a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung.
b: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.
c: Medianes PFS2 im Olaparib-Arm noch nicht erreicht.

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht, PFS/PFS2: Progressionsfreies Überleben/bis zum zweiten Progress oder Tod

Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Tabelle 4-184: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Operationalisierung
Studie 19 (D0810C00019)	Die TFST war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie bzw. bis zum Tod. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss. Die TSST war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie bzw. bis zum Tod. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss.
SOLO2 (D0816C00002)	Die TFST war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie bzw. bis zum Tod. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie. Die TSST war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie bzw. bis zum Tod. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4-185: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Endpunkt Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TFST						
Studie19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TSST						
Studie19	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

ITT: Intention to Treat, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Endpunkt Studie Population	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
TFST								
Studie 19	136	106 (77,9)	13,3	128	124 (96,9)	6,7	0,39[a] [0,30;0,52]	<0,0001
Gesamtpopulation								
Studie 19 BRCAm-Population	74	55 (74,3)	15,6	62	59 (95,2)	6,2	0,33[a] [0,22;0,49]	<0,0001
Studie 19 BRCAwt-Population	57	47 (82,5)	12,9	61	60 (98,4)	6,9	0,45[a] [0,30;0,66]	<0,0001
SOLO2 Primärstudie	196	92 (46,9)	27,9	99	79 (79,8)	7,1	0,28[b] [0,21;0,38]	<0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	11 (50,0)	15,3	10	7 (70,0)	5,5	0,42[b] [0,16;1,15]	0,0694
TSST								
Studie 19 Gesamtpopulation	136	104 (76,5)	19,1	128	119 (93,0)	14,8	0,53[a] [0,40;0,69]	<0,0001
Studie 19 BRCAm-Population	74	53 (71,6)	21,4	62	56 (90,3)	15,3	0,43[a] [0,29;0,64]	<0,0001
Studie 19 BRCAwt-Population	57	47 (82,5)	17,0	61	59 (96,7)	14,7	0,63[a] [0,43;0,94]	0,0226
SOLO2 Primärstudie	196	68 (34,7)	NE	99	60 (60,6)	18,2	0,37[b,c] [0,26;0,53]	<0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	8 (36,4)	NE	10	2 (20,0)	NE	1,78[b,d] [0,44;11,78]	0,4621

Datenquellen: [35, 36, 88].

Datenschnitt Studie 19: 09.05.2016; Analyse-Set: Safety Set.

Datenschnitt SOLO2 Primärstudie: 19.09.2016; Chinesische Kohorte: 16.01.2017; Analyse-Set: FAS.

a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung.
b: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.
c: Mediane TSST im Olaparib-Arm noch nicht erreicht.
d: Mediane TSST in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht.

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod

Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Tabelle 4-187: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ – SOLO2 zu Olaparib

Studie	Operationalisierung
Studie 19	Für den Symptomindex des FACT-O, den FOSI, werden folgende Operationalisierungen dargestellt: a) Zeit bis zur Verbesserung der Skalen um die jeweilige MID zu zwei Zeitpunkten, die mindestens 21 Tage auseinanderliegen und zwischen denen keine klinisch relevante Verschlechterung auftrat. b) Zeit bis zur Verschlechterung der Skalen um die jeweilige MID oder Angaben fehlen aufgrund zu starker Beeinträchtigung durch Symptome der Grunderkrankung zu einem Zeitpunkt ohne eine „Verbesserung“ oder „keine Veränderung“ innerhalb der darauffolgenden 21 Tage Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem adjustierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss. Die MID beträgt gemäß der 10%-Regel aus der Veröffentlichung von Osoba et al. [53] für den FOSI 3 Punkte. Erhebungszeitraum war Baseline bis Absetzen der Studienmedikation.
SOLO2	Der EQ-5D ist ein von der EuroQoL Group entwickeltes, standardisiertes Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustandes. Der EQ-5D VAS stellt eine visuelle Analogskala dar, anhand dessen die Patientinnen ihren Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala von 0 (schlechtmöglichster momentaner Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitsstatus) bewerten können. Für den Gesundheitsstatus basierend auf der VAS werden folgende Operationalisierungen dargestellt: a) Zeit bis zur Verbesserung um die MID zu zwei Zeitpunkten, die mindestens 28 Tage auseinanderliegen und zwischen denen keine klinisch relevante Verschlechterung auftrat. b) Zeit bis zur Verschlechterung um die MID zu einem Zeitpunkt ohne eine „Verbesserung“ oder „keine Veränderung“ innerhalb der darauffolgenden 28 Tage. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem adjustierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss. Die MID beträgt 7 [48]. Erhebungszeitraum war Baseline bis Beginn einer Folgetherapie oder Tod. Für die chinesische Kohorte wurden keine patientenberichteten Endpunkte erhoben.

EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MID: Minimale klinisch relevante Veränderung, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-188: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ – SOLO2 zu Olaparib

Endpunkt Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FOSI						
Studie 19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D VAS						
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, ITT: Intention to Treat, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-189: Ausganswerte der EQ-5D VAS – SOLO2 zu Olaparib

Skala Studie	Olaparib			Placebo		
	N	n	Mittelwert (SD)	N	n	Mittelwert (SD)
FOSI						
Studie 19 Gesamtpopulation	136	117	26,14 (3,412)	129	115	25,43 (3,808)
Studie 19 BRCAm-Population	74	66	25,87 (3,411)	62	56	24,80 (4,123)
Studie 19 BRCAwt-Population	57	49	26,47 (3,478)	61	55	26,10 (3,495)
EQ-5D VAS						
SOLO2 Primärstudie	196	187	75,6 (17,63)	99	97	77,2 (15,62)

Datenquellen: [20, 35, 38, 84, 87].

Datenschnitt Studie 19: 30.06.2010; Analyse-Set: FAS.

Datenschnitt SOLO2: 19.09.2016; Analyse-Set: FAS.

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy, FAS: Full Analysis Set, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, SD: Standardabweichung, VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-190: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung - EQ-5D VAS“ – SOLO2 zu Olaparib

Studie Population	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
FOSI								
Studie 19 Gesamtpopulation	100	20 (20,0)	NE	99	17 (17,2)	NE	0,92[a] [0,48;1,78]	0,8664
Studie 19 BRCAm-Population	58	14 (24,1)	NE	48	9 (18,8)	NE	0,93[a] [0,40;2,27]	0,9994
Studie 19 BRCAwt-Population	40	6 (15,0)	NE	47	8 (17,0)	NE	0,71[a] [0,23;2,05]	0,6126
EQ-5D VAS								
SOLO2 Primärstudie	154	68 (44,2)	NE	83	30 (36,1)	NE	1,14[b] [0,75;1,78]	0,6090

Datenquellen: [38, 87].

Datenschnitt Studie 19: 30.06.2010; Analyse-Set: FAS.

Datenschnitt SOLO2: 19.09.2016; Analyse-Set: FAS.

a: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung.
b: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy, FAS: Full Analysis Set, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, NE: Nicht erreicht, VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-191: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung - EQ-5D VAS“ – SOLO2 zu Olaparib

Studie Population	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
FOSI								
Studie 19 Gesamtpopulation	117	77 (65,8)	2,8	115	67 (58,3)	3,7	1,22[a] [0,88;1,71]	0,1579
Studie 19 BRCAm-Population	66	45 (68,2)	2,8	56	35 (62,5)	3,7	1,15[a] [0,74;1,81]	0,4621
Studie 19 BRCAwt-Population	49	30 (61,2)	2,8	55	29 (52,7)	5,6	1,47[a] [0,88;2,47]	0,1111
EQ-5D VAS								
SOLO2 Primärstudie	187	113 (60,4)	12,5	97	60 (61,9)	5,6	0,77[b] [0,56;1,06]	0,0929

Datenquellen: [38, 87].

Datenschnitt Studie 19: 30.06.2010; Analyse-Set: FAS.

Datenschnitt SOLO2: 19.09.2016; Analyse-Set: FAS.

a: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung.
b: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy, FAS: Full Analysis Set, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, VAS: Visuelle Analogskala

Gesundheitszustand mittels FOSI

Tabelle 4-192: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels FOSI“ – Studie 19 zu Olaparib

Studie	Operationalisierung
Studie 19	Für den Symptomindex des FACT-O, den FOSI, werden folgende Operationalisierungen dargestellt: a) Zeit bis zur Verbesserung der Skalen um die jeweilige MID zu zwei Zeitpunkten, die mindestens 21 Tage auseinanderliegen und zwischen denen keine klinisch relevante Verschlechterung auftrat. b) Zeit bis zur Verschlechterung der Skalen um die jeweilige MID oder Angaben fehlen aufgrund zu starker Beeinträchtigung durch Symptome der Grunderkrankung zu einem Zeitpunkt ohne eine „Verbesserung“ oder „keine Veränderung“ innerhalb der darauffolgenden 21 Tage Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem adjustierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss. Die MID beträgt gemäß der 10%-Regel aus der Veröffentlichung von Osoba et al. [53] für den FOSI 3 Punkte. Erhebungszeitraum war Baseline bis Absetzen der Studienmedikation.
SOLO2	Der EQ-5D ist ein von der EuroQoL Group entwickeltes, standardisiertes Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustandes. Der EQ-5D VAS stellt eine visuelle Analogskala dar, anhand dessen die Patientinnen ihren Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala von 0 (schlechtmöglichster momentaner Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitsstatus) bewerten können. Für den Gesundheitsstatus basierend auf der VAS werden folgende Operationalisierungen dargestellt: a) Zeit bis zur Verbesserung um die MID zu zwei Zeitpunkten, die mindestens 28 Tage auseinanderliegen und zwischen denen keine klinisch relevante Verschlechterung auftrat. b) Zeit bis zur Verschlechterung um die MID zu einem Zeitpunkt ohne eine „Verbesserung“ oder „keine Veränderung“ innerhalb der darauffolgenden 28 Tage. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem adjustierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss. Die MID beträgt 7 [48]. Erhebungszeitraum war Baseline bis Beginn einer Folgetherapie oder Tod. Für die chinesische Kohorte wurden keine patientenberichteten Endpunkte erhoben.

EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MID: Minimale klinisch relevante Veränderung, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-193: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels FOSI“ – Studie 19 zu Olaparib

Endpunkt Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FOSI						
Studie 19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D VAS						
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, ITT: Intention to Treat, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-194: Ausganswerte der FOSI – Studie 19 zu Olaparib

Skala Studie	Olaparib			Placebo		
	N	n	Mittelwert (SD)	N	n	Mittelwert (SD)
FOSI						
Studie 19 Gesamtpopulation	136	117	26,14 (3,412)	129	115	25,43 (3,808)
Studie 19 BRCAm-Population	74	66	25,87 (3,411)	62	56	24,80 (4,123)
Studie 19 BRCAwt-Population	57	49	26,47 (3,478)	61	55	26,10 (3,495)
EQ-5D VAS						
SOLO2 Primärstudie	196	187	75,6 (17,63)	99	97	77,2 (15,62)

Datenquellen: [20, 35, 38, 84, 87].

Datenschnitt Studie 19: 30.06.2010; Analyse-Set: FAS.

Datenschnitt SOLO2: 19.09.2016; Analyse-Set: FAS.

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy, FAS: Full Analysis Set, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, SD: Standardabweichung, VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-195: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung - FOSI“ – Studie 19 zu Olaparib

Studie Population	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
FOSI								
Studie 19 Gesamtpopulation	100	20 (20,0)	NE	99	17 (17,2)	NE	0,92[a] [0,48;1,78]	0,8664
Studie 19 BRCAm-Population	58	14 (24,1)	NE	48	9 (18,8)	NE	0,93[a] [0,40;2,27]	0,9994
Studie 19 BRCAwt-Population	40	6 (15,0)	NE	47	8 (17,0)	NE	0,71[a] [0,23;2,05]	0,6126
EQ-5D VAS								
SOLO2 Primärstudie	154	68 (44,2)	NE	83	30 (36,1)	NE	1,14[b] [0,75;1,78]	0,6090

Datenquellen: [38, 87].

Datenschnitt Studie 19: 30.06.2010; Analyse-Set: FAS.

Datenschnitt SOLO2: 19.09.2016; Analyse-Set: FAS.

a: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung.
b: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy, FAS: Full Analysis Set, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, NE: Nicht erreicht, VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-196: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung - FOSI“ – Studie 19 zu Olaparib

Studie Population	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
FOSI								
Studie 19 Gesamtpopulation	117	77 (65,8)	2,8	115	67 (58,3)	3,7	1,22[a] [0,88;1,71]	0,1579
Studie 19 BRCAm-Population	66	45 (68,2)	2,8	56	35 (62,5)	3,7	1,15[a] [0,74;1,81]	0,4621
Studie 19 BRCAwt-Population	49	30 (61,2)	2,8	55	29 (52,7)	5,6	1,47[a] [0,88;2,47]	0,1111
EQ-5D VAS								
SOLO2 Primärstudie	187	113 (60,4)	12,5	97	60 (61,9)	5,6	0,77[b] [0,56;1,06]	0,0929

Datenquellen: [38, 87].

Datenschnitt Studie 19: 30.06.2010; Analyse-Set: FAS.

Datenschnitt SOLO2: 19.09.2016; Analyse-Set: FAS.

a: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung.
b: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen: objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy, FAS: Full Analysis Set, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, VAS: Visuelle Analogskala

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-197: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Operationalisierung
Studie 19	**UE:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE. **SUE:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE. **Therapieabbrüche aufgrund von UE:** Anzahl der Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund eines UE. **UE, die zum Tod führen:** Anzahl der Patientinnen, die an einem UE verstorben sind. **UE mit einem CTCAE-Grad ≥3:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE von CTCAE-Grad ≥3. **UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme:** Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE. **UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme:** Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE. **SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme:** Für jedes der häufig auftretenden SUE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten SUE. **UESI:** Akute Myeloische Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom, Pneumonitis/Strahlenbedingte Pneumonitis, Mögliche neue primäre Malignome. Primäre Analyse ist jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dessen ersten Auftreten. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss. Gemäß Dossiervorlage werden die naiven Raten (RR, OR sowie RD) dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wird die Inzidenzdichte (ID) (Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE pro Patientenjahr) dargestellt. Der Endpunkt UE wurde in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Progressbedingte Ereignisse werden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA und CTCAE-Grad.
SOLO2	**UE:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE. **SUE:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE. **Therapieabbrüche aufgrund von UE:** Anzahl der Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund eines UE. **UE, die zum Tod führen:** Anzahl der Patientinnen, die an einem UE verstorben sind. **UE mit einem CTCAE-Grad ≥3:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE von CTCAE-Grad ≥3. **UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme:** Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE. **UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% Patientinnen eines Behandlungsarms auftraten:** Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE. **SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der**

	Behandlungsarme: Für jedes der häufig auftretenden SUE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten SUE. **UESI:** Akute Myeloische Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom, Pneumonitis/Strahlenbedingte Pneumonitis, Mögliche neue primäre Malignome. Primäre Analyse ist jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dessen ersten Auftreten. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie. Gemäß Dossiervorlage werden die naiven Raten (RR, OR sowie RD) dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wird die ID (Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE pro Patientenjahr) dargestellt. Der Endpunkt UE wurde in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Progressbedingte Ereignisse werden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA und CTCAE-Grad.
UESI: UE von speziellem Interesse, CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien von unerwünschten Ereignissen, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 4-198: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Tabelle 4-199: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE-Grad ≥3“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
UE											
Studie 19 Gesamt-population	136	132 (97,1)	0,1	9,36	128	119 (93,0)	0,3	8,10	1,74 [1,35;2,25]; 0,0001	1,16 [0,90;1,48]; 0,2540	2,35 [0,69;7,97]; 0,1712 1,04 [0,99;1,10]; 0,1312 0,04 [-0,01;0,09]; 0,1276
Studie 19 BRCAm-Population	74	72 (97,3)	0,1	12,21	62	58 (93,5)	0,3	7,44	1,92 [1,34;2,77]; 0,0012	1,64 [1,16;2,32]; 0,0049	2,54 [0,43;14,82]; 0,3012 1,04 [0,96;1,12]; 0,3083 0,04 [-0,03;0,11]; 0,3037
Studie 19 BRCAwt-Population	57	56 (98,2)	0,1	7,08	61	58 (95,1)	0,3	11,58	1,62 [1,09;2,39]; 0,0075	0,61 [0,42;0,88]; 0,0087	2,70 [0,27;26,92]; 0,3972 1,03 [0,97;1,10]; 0,3368 0,03 [-0,03;0,10]; 0,3332
SOLO2 Primärstudie	195	192 (98,5)	0,1	21,37	99	94 (94,9)	0,2	10,14	1,58 [1,23;2,04]; 0,0010	2,11 [1,65;2,70]; <0,0001	3,47 [0,79;15,24]; 0,0994 1,04 [0,99;1,09]; 0,1438 0,04 [-0,01;0,08]; 0,1385
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	22 (100)	0,1	16,47	10	10 (100)	0,3	30,69	1,31 [0,61;2,99] 0,3405	0,54 [0,25;1,13]; 0,1025	n. b. n. b. n. b.
SUE											
Studie 19 Gesamt-population	136	31 (22,8)	67,9	0,17	128	11 (8,6)	42,0	0,14	1,61 [0,79;3,46]; 0,2183	1,18 [0,59;2,35]; 0,6364	3,21 [1,52;6,76]; 0,0022 2,65 [1,39;5,05]; 0,0030 0,14 [0,06;0,23]; 0,0011
Studie 19 BRCAm-Population	74	19 (25,7)	67,9	0,18	62	6 (9,7)	42,0	0,14	1,56 [0,62;4,43]; 0,4132	1,26 [0,50;3,17]; 0,6166	3,24 [1,18;8,89]; 0,0222 2,65 [1,13;6,23]; 0,0251 0,16 [0,04;0,28]; 0,0113

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt-Population	57	11 (19,3)	70,5	0,14	61	5 (8,2)	NE	0,15	1,46 [0,47;4,93]; 0,5982	0,94 [0,33;2,70]; 0,9062	2,93 [0,94;9,12]; 0,0638 2,35 [0,87;6,36]; 0,0912 0,11 [-0,01;0,23]; 0,0779
SOLO2 Primärstudie	195	35 (17,9)	NE	0,13	99	8 (8,1)	NE	0,10	1,64 [0,79;3,84]; 0,2338	1,27 [0,59;2,75]; 0,5368	2,49 [1,11;5,60]; 0,0275 2,22 [1,07;4,60]; 0,0319 0,10 [0,02;0,17]; 0,0110
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	5 (22,7)	NE	0,39	10	1 (10,0)	NE	0,18	2,77 [0,43;54,20] 0,3914	2,17 [0,25;18,58] 0,4794	2,92 [0,28;29,84]; 0,3672 2,27 [0,30;17,01]; 0,4240 0,13 [-0,13;0,38]; 0,3288
Therapieabbruch aufgrund von UE											
Studie 19 Gesamt-population	136	8 (5,9)	NE	0,03	128	2 (1,6)	NE	0,02	1,96 [0,44;13,68]; 0,5279	1,45 [0,31;6,83]; 0,6381	3,92 [0,81;19,05]; 0,0901 3,76 [0,81;17,40]; 0,0896 0,04 [0,00;0,09]; 0,0599
Studie 19 BRCAm-Population	74	6 (8,1)	NE	0,04	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	11,86 [0,65;214,88]; 0,0942 10,92 [0,63;190,08]; 0,1010 0,08 [0,01;0,15]; 0,0183
Studie 19 BRCAwt-Population	57	2 (3,5)	NE	0,02	61	2 (3,3)	NE	0,06	0,57 [0,03;5,92]; 0,6600	0,38 [0,05;2,69]; 0,3321	1,12 [0,15;8,53]; 0,9101 1,07 [0,16;7,35]; 0,9450 0,00 [-0,06;0,07]; 0,9450
SOLO2 Primärstudie	195	21 (10,8)	NE	0,07	99	2 (2,0)	NE	0,02	3,71 [1,07;23,40]; 0,0629	2,95 [0,69;12,59]; 0,1436	5,99 [1,37;26,20]; 0,0174 5,33 [1,28;22,28]; 0,0218 0,09 [0,04;0,14]; 0,0009
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen											
Studie 19 Gesamt-population	136	2 (1,5)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,78 [0,23;100,46]; 0,3143 4,71 [0,23;97,13]; 0,3158 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2460
Studie 19 BRCAm-Population	74	2 (2,7)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,31 [0,20;91,48]; 0,3486 4,20 [0,21;85,88]; 0,3513 0,03 [-0,02;0,07]; 0,2511
Studie 19 BRCAwt-Population	57	0	NE	0,00	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,53 [0,06;38,02]; 0,7937 1,53 [0,06;37,23]; 0,7938 0,01 [-0,01;0,02]; 0,5857
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
UE CTCAE-Grad ≥3											
Studie 19 Gesamt-population	136	59 (43,4)	22,9	0,40	128	28 (21,9)	NE	0,38	1,88 [1,20;3,01]; 0,0132	1,05 [0,67;1,64]; 0,8359	2,74 [1,59;4,70]; 0,0003 1,98 [1,36;2,90]; 0,0004 0,22 [0,11;0,32]; 0,0001
Studie 19 BRCAm-Population	74	31 (41,9)	56,8	0,33	62	11 (17,7)	NE	0,26	2,38 [1,22;4,98]; 0,0174	1,27 [0,64;2,53]; 0,4949	3,30 [1,48;7,35]; 0,0035 2,36 [1,30;4,30]; 0,0050 0,24 [0,09;0,39]; 0,0013

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt-Population	57	26 (45,6)	16,5	0,49	61	17 (27,9)	12,6	0,59	1,38 [0,73;2,64]; 0,4477	0,84 [0,45;1,54]; 0,5662	2,29 [1,06;4,98]; 0,0361 1,64 [1,00;2,68]; 0,0503 0,18 [0,01;0,35]; 0,0424
SOLO2 Primärstudie	195	72 (36,9)	NE	0,35	99	18 (18,2)	NE	0,25	1,92 [1,17;3,33]; 0,0123	1,39 [0,83;2,33]; 0,2134	2,64 [1,46;4,75]; 0,0013 2,03 [1,29;3,21]; 0,0023 0,19 [0,09;0,29]; 0,0003
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	8 (36,4)	NE	0,79	10	1 (10,0)	NE	0,18	4,34 [0,78;80,79]; 0,1349	4,40 [0,55;35,17]; 0,1625	5,39 [0,55;52,86]; 0,1482 3,64 [0,52;25,30]; 0,1921 0,26 [-0,01;0,54]; 0,0592

Datenquellen: [38, 87].

a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen. In Studie 19 sind das ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung, in SOLO2 sind das objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.

b: Odds Ratio aus stratifiziertem logistischem Modell, aufgrund geringer Ereigniszahlen in den verschiedenen Strata in wenigen Fällen auch aus nicht-stratifiziertem Modell. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurde das OR mit Nullzellenkorrektur berechnet.

ARR: Absolute Risikoreduktion (in %), BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, IDV: Inzidenzdichteverhältnis, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-200: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10 % in mindestens einem der Behandlungsarme)“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort											
Studie 19 Gesamt-population	136	93 (68,4)	1,9	1,30	128	70 (54,7)	3,7	1,38	1,32 [0,97;1,82]; 0,0660	0,94 [0,69;1,28]; 0,6889	1,79 [1,07;2,98]; 0,0263 1,25 [1,03;1,52]; 0,0245 0,14 [0,02;0,25]; 0,0211
Studie 19 BRCAm-Population	74	53 (71,6)	1,9	1,22	62	35 (56,5)	2,8	1,19	1,42 [0,92;2,21]; 0,0917	1,02 [0,67;1,57]; 0,9169	2,05 [0,99;4,28]; 0,0548 1,27 [0,98;1,65]; 0,0744 0,15 [-0,01;0,31]; 0,0641
Studie 19 BRCAwt-Population	57	37 (64,9)	1,7	1,40	61	34 (55,7)	3,7	1,81	1,22 [0,76;1,97]; 0,3232	0,77 [0,49;1,23]; 0,2817	1,42 [0,67;3,02]; 0,3639 1,16 [0,87;1,56]; 0,3097 0,09 [-0,08;0,27]; 0,3062
SOLO2 Primärstudie	195	152 (77,9)	1,0	2,04	99	48 (48,5)	10,4	0,95	2,23 [1,62;3,12]; <0,0001	2,15 [1,55;2,97]; <0,0001	3,80 [2,25;6,41]; <0,0001 1,61 [1,29;2,00]; <0,0001 0,29 [0,18;0,41]; <0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	12 (54,5)	7,2	1,17	10	3 (30,0)	NE	0,64	1,89 [0,60;8,33]; 0,7465	1,82 [0,51;6,46]; 0,3517	3,83 [0,67;21,94]; 0,1310 1,82 [0,66;5,05]; 0,2510 0,25 [-0,11;0,60]; 0,1718
Asthenie											
Studie 19 Gesamt-population	136	19 (14,0)	NE	0,09	128	12 (9,4)	NE	0,15	1,34 [0,65;2,85]; 0,4260	0,63 [0,31;1,30]; 0,2131	1,55 [0,67;3,56]; 0,3018 1,49 [0,75;2,95]; 0,2511 0,05 [-0,03;0,12]; 0,2427
Studie 19 BRCAm-Population	74	12 (16,2)	NE	0,10	62	8 (12,9)	NE	0,18	1,26 [0,51;3,26]; 0,3853	0,57 [0,23;1,39]; 0,2175	1,51 [0,53;4,28]; 0,4376 1,26 [0,55;2,88]; 0,5888 0,03 [-0,09;0,15]; 0,5834

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt-Population	57	6 (10,5)	NE	0,07	61	4 (6,6)	NE	0,12	1,01 [0,22;4,46]; 0,6992	0,61 [0,17;2,17]; 0,4477	1,08 [0,22;5,23]; 0,9259 1,61 [0,48;5,40]; 0,4443 0,04 [-0,06;0,14]; 0,4413
SOLO2 Primärstudie	195	61 (31,3)	NE	0,30	99	27 (27,3)	NE	0,41	1,10 [0,70;1,76]; 0,6681	0,74 [0,47;1,16]; 0,1937	1,21 [0,71;2,08]; 0,4780 1,15 [0,78;1,68]; 0,4828 0,04 [-0,07;0,15]; 0,4719
Fatigue											
Studie 19 Gesamt-population	136	73 (53,7)	10,1	0,65	128	50 (39,1)	13,9	0,81	1,35 [0,94;1,96]; 0,1146	0,80 [0,56;1,14]; 0,2191	1,80 [1,10;2,96]; 0,0203 1,37 [1,05;1,79]; 0,0196 0,15 [0,03;0,27]; 0,0161
Studie 19 BRCAm-Population	74	42 (56,8)	6,5	0,61	62	23 (37,1)	13,9	0,63	1,53 [0,92;2,62]; 0,1365	0,97 [0,58;1,61]; 0,9034	2,35 [1,15;4,82]; 0,0196 1,53 [1,05;2,24]; 0,0284 0,20 [0,03;0,36]; 0,0195
Studie 19 BRCAwt-Population	57	29 (50,9)	10,1	0,69	61	27 (44,3)	NE	1,21	1,24 [0,73;2,11]; 0,3514	0,57 [0,34;0,97]; 0,0383	1,36 [0,65;2,87]; 0,4135 1,15 [0,79;1,68]; 0,4725 0,07 [-0,11;0,25]; 0,4712
SOLO2 Primärstudie	195	74 (37,9)	NE	0,40	99	15 (15,2)	NE	0,22	2,79 [1,65;5,06]; 0,0002	1,83 [1,05;3,18]; 0,0335	3,50 [1,87;6,56]; <0,0001 2,50 [1,52;4,13]; 0,0003 0,23 [0,13;0,33]; <0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	7 (31,8)	NE	0,58	10	2 (20,0)	NE	0,39	1,60 [0,38;10,81]; 0,595	1,49 [0,31;7,16]; 0,6199	2,78 [0,36;21,63]; 0,3280 1,59 [0,40;6,34]; 0,5103 0,12 [-0,20;0,43]; 0,4624

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Fieber											
Studie 19 Gesamt-population	136	14 (10,3)	NE	0,07	128	4 (3,1)	NE	0,05	2,19 [0,75;7,93]; 0,4216	1,39 [0,46;4,23]; 0,5598	3,57 [1,14;11,24]; 0,0295 3,29 [1,11;9,75]; 0,0312 0,07 [0,01;0,13]; 0,0178
Studie 19 BRCAm-Population	74	9 (12,2)	NE	0,07	62	1 (1,6)	NE	0,02	4,83 [0,85;90,61]; 0,2813	3,38 [0,43;26,71]; 0,2475	8,79 [1,07;72,27]; 0,0433 7,54 [0,98;57,89]; 0,0521 0,11 [0,02;0,19]; 0,0105
SOLO2 Primärstudie	195	26 (13,3)	NE	0,10	99	6 (6,1)	NE	0,08	1,50 [0,65;4,08]; 0,3799	1,24 [0,51;3,01]; 0,6379	2,41 [0,95;6,07]; 0,0627 2,20 [0,94;5,17]; 0,0704 0,07 [0,01;0,14]; 0,0333
SOC: Augenerkrankungen											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	6 (10,5)	NE	0,07	61	3 (4,9)	NE	0,09	1,33 [0,28;6,94]; 0,7578	0,82 [0,21;3,28]; 0,7790	2,51 [0,59;10,75]; 0,2138 2,14 [0,56;8,16]; 0,2650 0,06 [-0,04;0,15]; 0,2542
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums											
Studie 19 Gesamt-population	136	50 (36,8)	28,9	0,32	128	31 (24,2)	42,0	0,46	1,14 [0,72;1,82]; 0,7527	0,71 [0,45;1,11]; 0,1303	1,84 [1,08;3,15]; 0,0258 1,52 [1,04;2,21]; 0,0302 0,13 [0,02;0,24]; 0,0252
Studie 19 BRCAm-Population	74	24 (32,4)	NE	0,27	62	17 (27,4)	42,0	0,46	0,84 [0,44;1,63]; 0,5630	0,58 [0,31;1,07]; 0,0827	1,31 [0,62;2,76]; 0,4804 1,18 [0,70;1,99]; 0,5282 0,05 [-0,10;0,20]; 0,5234
Studie 19 BRCAwt-Population	57	26 (45,6)	11,4	0,42	61	14 (23,0)	NE	0,49	1,59 [0,83;3,18]; 0,1885	0,86 [0,45;1,64]; 0,6367	2,86 [1,29;6,35]; 0,0100 1,99 [1,16;3,41]; 0,0127 0,23 [0,06;0,39]; 0,0078

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOLO2 Primärstudie	195	74 (37,9)	NE	0,36	99	14 (14,1)	NE	0,19	2,30 [1,34;4,26]; 0,0029	1,87 [1,06;3,31]; 0,0318	3,72 [1,97;7,02]; <0,0001 2,68 [1,60;4,50]; 0,0002 0,24 [0,14;0,33]; <0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	3 (13,6)	NE	0,19	10	2 (20,0)	NE	0,43	0,57 [0,09;4,55]; 0,4077	0,45 [0,08;2,70]; 0,3831	0,63 [0,09;4,59]; 0,6460 0,68 [0,13;3,46]; 0,6442 0,82 [0,06;11,14]; 0,8831
Dyspnoe											
Studie 19 Gesamt-population	136	18 (13,2)	NE	0,08	128	8 (6,3)	NE	0,10	1,38 [0,59;3,49]; 0,6026	0,83 [0,36;1,90]; 0,6526	2,66 [1,09;6,52]; 0,0324 2,12 [0,95;4,70]; 0,0650 0,07 [0,00;0,14]; 0,0529
Studie 19 BRCAwt-Population	57	13 (22,8)	NE	0,15	61	5 (8,2)	NE	0,15	1,99 [0,71;6,40]; 0,3006	1,02 [0,36;2,86]; 0,9714	3,84 [1,23;11,93]; 0,0201 2,78 [1,06;7,31]; 0,0379 0,15 [0,02;0,27]; 0,0263
SOLO2 Primärstudie	195	23 (11,8)	NE	0,09	99	1 (1,0)	NE	0,01	10,28 [2,16;184,21]; 0,0043	7,00 [0,95;51,83]; 0,0568	13,12 [1,74;98,80]; 0,0124 11,68 [1,60;85,21]; 0,0154 0,11 [0,06;0,16]; <0,0001
Husten											
Studie 19 Gesamt-population	136	24 (17,6)	NE	0,12	128	13 (10,2)	NE	0,17	1,15 [0,58;2,37]; 0,6696	0,73 [0,37;1,44]; 0,3644	1,89 [0,92;3,91]; 0,0853 1,74 [0,93;3,26]; 0,0858 0,07 [-0,01;0,16]; 0,0759
Studie 19 BRCAm-Population	74	11 (14,9)	NE	0,09	62	7 (11,3)	NE	0,16	0,84 [0,31;2,39]; 0,8572	0,57 [0,22;1,48]; 0,2512	1,51 [0,54;4,26]; 0,4326 1,32 [0,54;3,19]; 0,5427 0,04 [-0,08;0,15]; 0,5354

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt-Population	57	13 (22,8)	NE	0,17	61	6 (9,8)	NE	0,19	1,58 [0,60;4,61]; 0,4101	0,92 [0,35;2,42]; 0,8663	2,63 [0,91;7,61]; 0,0749 2,32 [0,95;5,69]; 0,0662 0,13 [0,00;0,26]; 0,0543
SOLO2 Primärstudie	195	33 (16,9)	NE	0,13	99	5 (5,1)	NE	0,06	2,48 [1,05;7,29]; 0,0489	2,06 [0,81;5,28]; 0,1313	3,84 [1,44;10,20]; 0,0070 3,35 [1,35;8,32]; 0,0091 0,12 [0,05;0,19]; 0,0006
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	2 (20,0)	NE	0,41	n. b.	n. b.	0,08 [0,00;1,74]; 0,1066 0,10 [0,01;1,83]; 0,1189 -0,20 [-0,45;0,05]; 0,1238
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems											
Studie 19 Gesamt-population	136	37 (27,2)	NE	0,23	128	15 (11,7)	NE	0,19	2,07 [1,15;3,92]; 0,0133	1,17 [0,64;2,14]; 0,6017	2,79 [1,44;5,40]; 0,0023 2,32 [1,34;4,02]; 0,0027 0,15 [0,06;0,25]; 0,0011
Studie 19 BRCAm-Population	74	23 (31,1)	NE	0,26	62	6 (9,7)	NE	0,14	3,08 [1,32;8,41]; 0,0039	1,85 [0,75;4,55]; 0,1783	4,16 [1,56;11,09]; 0,0044 3,21 [1,40;7,39]; 0,0060 0,21 [0,09;0,34]; 0,0011
Studie 19 BRCAwt-Population	57	12 (21,1)	NE	0,17	61	9 (14,8)	NE	0,29	1,16 [0,47;2,93]; 0,8567	0,59 [0,25;1,41]; 0,2375	1,50 [0,57;3,94]; 0,4145 1,43 [0,65;3,13]; 0,3749 0,06 [-0,08;0,20]; 0,3720
SOLO2 Primärstudie	195	95 (48,7)	15,8	0,59	99	12 (12,1)	NE	0,17	4,43 [2,53;8,51]; <0,0001	3,52 [1,93;6,42]; <0,0001	6,99 [3,58;13,64]; <0,0001 4,02 [2,32;6,96]; <0,0001 0,37 [0,27;0,46]; <0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	10 (45,5)	NE	0,99	10	2 (20,0)	NE	0,49	2,58 [0,67;16,91]; 0,2013	2,03 [0,44;9,26]; 0,3608	3,23 [0,52;20,04]; 0,2087 2,27 [0,61;8,52]; 0,2233 0,25 [-0,07;0,58]; 0,1232

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Anämie											
Studie 19 Gesamt-population	136	29 (21,3)	NE	0,15	128	7 (5,5)	NE	0,08	3,54 [1,63;8,86]; 0,0010	1,82 [0,80;4,14]; 0,1568	4,62 [1,94;11,02]; 0,0006 3,90 [1,77;8,59]; 0,0007 0,16 [0,08;0,24]; <0,0001
Studie 19 BRCAm-Population	74	19 (25,7)	NE	0,18	62	3 (4,8)	NE	0,06	5,12 [1,72;21,96]; 0,0041	2,92 [0,86;9,87]; 0,0844	6,94 [1,94;24,90]; 0,0029 5,31 [1,65;17,10]; 0,0052 0,21 [0,10;0,32]; 0,0003
Studie 19 BRCAwt-Population	57	8 (14,0)	NE	0,10	61	4 (6,6)	NE	0,12	1,82 [0,55;7,02]; 0,3087	0,78 [0,24;2,60]; 0,6892	2,05 [0,56;7,53]; 0,2816 2,14 [0,68;6,72]; 0,1926 0,07 [-0,03;0,18]; 0,1807
SOLO2 Primärstudie	195	84 (43,1)	NE	0,47	99	7 (7,1)	NE	0,09	6,67 [3,31;15,89]; <0,0001	5,12 [2,37;11,07]; <0,0001	10,17 [4,46;23,17]; <0,0001 6,09 [2,93;12,67]; <0,0001 0,36 [0,27;0,45]; <0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	9 (40,9)	NE	0,8	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	14,78 [0,77;284,03]; 0,0741 9,09 [0,58;142,36]; 0,1160 0,41 [0,17;0,64]; 0,0007
Leukopenie											
SOLO2 Primärstudie	195	20 (10,3)	NE	0,07	99	1 (1,0)	NE	0,01	8,35 [1,73;150,02]; 0,0123	5,83 [0,78;43,46]; 0,0852	11,23 [1,48;85,12]; 0,0192 10,15 [1,38;74,56]; 0,0227 0,09 [0,05;0,14]; 0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	4 (18,2)	NE	0,28	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	5,11 [0,25;104,49]; 0,2896 4,30 [0,25;73,09]; 0,3124 0,18 [-0,02;0,39]; 0,0800

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Neutropenie											
SOLO2 Primärstudie	195	23 (11,8)	NE	0,09	99	5 (5,1)	NE	0,06	1,72 [0,70;5,16]; 0,2765	1,31 [0,50;3,44]; 0,5857	2,51 [0,92;6,82]; 0,0720 2,34 [0,92;5,96]; 0,0758 0,07 [0,00;0,13]; 0,0345
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	5 (22,7)	NE	0,38	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,60 [0,33;131,83]; 0,2168 5,26 [0,32;86,90]; 0,2459 0,23 [0,01;0,44]; 0,0369
Thrombozytopenie											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	3 (13,6)	NE	0,19	10	2 (20,0)	NE	0,49	0,52 [0,08;4,05]; 0,7383	0,40 [0,07;2,38]; 0,3116	0,59 [0,07;4,89]; 0,6225 0,68 [0,13;3,46]; 0,6442 -0,06 [-0,35;0,22]; 0,6632
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts											
Studie 19 Gesamt-population	136	117 (86,0)	0,2	3,93	128	93 (72,7)	1,0	2,73	1,90 [1,44;2,51]; <0,0001	1,44 [1,10;1,89]; 0,0086	2,29 [1,23;4,29]; 0,0093 1,18 [1,04;1,34]; 0,0086 0,13 [0,04;0,23]; 0,0067
Studie 19 BRCAm-Population	74	63 (85,1)	0,3	3,95	62	45 (72,6)	1,0	2,58	1,77 [1,20;2,63]; 0,0016	1,53 [1,04;2,24]; 0,0301	2,23 [0,94;5,30]; 0,0681 1,17 [0,98;1,40]; 0,0827 0,13 [-0,01;0,26]; 0,0735
Studie 19 BRCAwt-Population	57	51 (89,5)	0,1	3,86	61	46 (75,4)	0,9	3,12	2,26 [1,48;3,45]; 0,0004	1,24 [0,83;1,84]; 0,2960	2,75 [0,97;7,76]; 0,0561 1,19 [1,00;1,40]; 0,0470 0,14 [0,01;0,27]; 0,0401
SOLO2 Primärstudie	195	176 (90,3)	0,2	4,09	99	75 (75,8)	1,8	2,48	1,83 [1,40;2,42]; <0,0001	1,64 [1,26;2,16]; 0,0003	3,01 [1,54;5,87]; 0,0012 1,19 [1,06;1,34]; 0,0044 0,14 [0,05;0,24]; 0,0025

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	19 (86,4)	0,1	6,61	10	5 (50,0)	NE	1,31	3,36 [1,33;10,29]; 0,0136	5,04 [1,88;13,49]; 0,0013	9,90 [1,04;94,21]; 0,0461 1,73 [0,91;3,28]; 0,0950 0,36 [0,02;0,71]; 0,0369
Bauchschmerzen											
Studie 19 Gesamt-population	136	35 (25,7)	NE	0,20	128	34 (26,6)	NE	0,46	0,69 [0,42;1,13]; 0,1165	0,44 [0,27;0,70]; 0,0006	0,97 [0,56;1,69]; 0,9123 0,97 [0,65;1,45]; 0,8785 -0,01 [-0,11;0,10]; 0,8785
Studie 19 BRCAm-Population	74	18 (24,3)	NE	0,18	62	18 (29,0)	NE	0,43	0,60 [0,30;1,19]; 0,2238	0,43 [0,22;0,82]; 0,0103	0,81 [0,38;1,76]; 0,5994 0,84 [0,48;1,47]; 0,5353 -0,05 [-0,20;0,10]; 0,5368
Studie 19 BRCAwt-Population	57	14 (24,6)	NE	0,19	61	15 (24,6)	NE	0,50	0,65 [0,30;1,39]; 0,2356	0,38 [0,18;0,78]; 0,0089	1,03 [0,44;2,41]; 0,9466 1,00 [0,53;1,88]; 0,9971 0,00 [-0,16;0,16]; 0,9971
SOLO2 Primärstudie	195	47 (24,1)	NE	0,19	99	31 (31,3)	NE	0,47	0,54 [0,34;0,86]; 0,0052	0,41 [0,26;0,64]; 0,0001	0,69 [0,40;1,18]; 0,1788 0,77 [0,52;1,13]; 0,1811 -0,07 [-0,18;0,04]; 0,1961
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	3 (13,6)	NE	0,19	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,77 [0,18;80,12]; 0,3949 3,35 [0,19;59,33]; 0,4100 0,14 [-0,06;0,33]; 0,1630
Diarrhö											
Studie 19 Gesamt-population	136	37 (27,2)	NE	0,22	128	31 (24,2)	NE	0,42	0,97 [0,59;1,59]; 0,7673	0,52 [0,32;0,84]; 0,0079	1,18 [0,68;2,07]; 0,5563 1,12 [0,74;1,70]; 0,5798 0,03 [-0,08;0,14]; 0,5784

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAm-Population	74	22 (29,7)	NE	0,22	62	12 (19,4)	NE	0,28	1,48 [0,73;3,13]; 0,3409	0,78 [0,38;1,57]; 0,4805	1,80 [0,79;4,10]; 0,1621 1,54 [0,83;2,85]; 0,1729 0,10 [-0,04;0,25]; 0,1557
Studie 19 BRCAwt-Population	57	15 (26,3)	NE	0,23	61	18 (29,5)	17,0	0,63	0,64 [0,30;1,32]; 0,3402	0,37 [0,19;0,74]; 0,0045	0,83 [0,36;1,89]; 0,6585 0,89 [0,50;1,60]; 0,7000 -0,03 [-0,19;0,13]; 0,6989
SOLO2 Primärstudie	195	64 (32,8)	33,0	0,29	99	20 (20,2)	NE	0,29	1,35 [0,83;2,29]; 0,2752	1,02 [0,62;1,69]; 0,9292	1,93 [1,09;3,44]; 0,0246 1,62 [1,05;2,52]; 0,0306 0,13 [0,02;0,23]; 0,0163
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	4 (18,2)	NE	0,28	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	5,11 [0,25;104,49]; 0,2896 4,30 [0,25;73,09]; 0,3124 0,18 [-0,02;0,39]; 0,0800
Dyspepsie											
Studie 19 Gesamt-population	136	27 (19,9)	NE	0,14	128	11 (8,6)	NE	0,14	2,01 [1,01;4,28]; 0,0404	1,02 [0,50;2,05]; 0,9634	2,62 [1,24;5,56]; 0,0119 2,31 [1,20;4,46]; 0,0127 0,11 [0,03;0,20]; 0,0077
Studie 19 BRCAm-Population	74	14 (18,9)	NE	0,11	62	4 (6,5)	NE	0,08	2,75 [0,97;9,77]; 0,0941	1,32 [0,43;4,01]; 0,6238	3,39 [1,05;10,99]; 0,0416 2,93 [1,02;8,45]; 0,0464 0,12 [0,02;0,23]; 0,0239
Studie 19 BRCAwt-Population	57	12 (21,1)	NE	0,18	61	7 (11,5)	NE	0,23	1,51 [0,58;4,19]; 0,1337	0,79 [0,31;2,02]; 0,6267	2,02 [0,73;5,61]; 0,1769 1,83 [0,78;4,33]; 0,1664 0,10 [-0,04;0,23]; 0,1571
SOLO2 Primärstudie	195	22 (11,3)	NE	0,08	99	8 (8,1)	NE	0,11	1,26 [0,58;3,04]; 0,5614	0,78 [0,35;1,76]; 0,5573	1,47 [0,63;3,47]; 0,3755 1,40 [0,65;3,02]; 0,3970 0,03 [-0,04;0,10]; 0,3678

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Erbrechen											
Studie 19 Gesamt-population	136	48 (35,3)	NE	0,30	128	18 (14,1)	NE	0,22	2,44 [1,44;4,32]; 0,0006	1,32 [0,77;2,27]; 0,3122	3,32 [1,80;6,13]; 0,0001 2,51 [1,55;4,08]; 0,0002 0,21 [0,11;0,31]; <0,0001
Studie 19 BRCAm-Population	74	28 (37,8)	NE	0,33	62	5 (8,1)	NE	0,11	4,82 [2,02;14,23]; 0,0003	3,10 [1,20;8,04]; 0,0197	7,11 [2,52;20,03]; 0,0002 4,69 [1,93;11,42]; 0,0007 0,30 [0,17;0,43]; <0,0001
Studie 19 BRCAwt-Population	57	20 (35,1)	NE	0,27	61	13 (21,3)	NE	0,43	1,40 [0,68;2,95]; 0,2210	0,63 [0,32;1,27]; 0,2006	1,90 [0,82;4,41]; 0,1324 1,65 [0,91;2,99]; 0,1020 0,14 [-0,02;0,30]; 0,0935
SOLO2 Primärstudie	195	73 (37,4)	NE	0,35	99	19 (19,2)	NE	0,26	1,87 [1,15;3,19]; 0,0188	1,37 [0,83;2,27]; 0,2199	2,52 [1,41;4,49]; 0,0018 1,95 [1,25;3,04]; 0,0031 0,18 [0,08;0,29]; 0,0005
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	7 (31,8)	NE	0,58	10	1 (10,0)	NE	0,18	3,44 [0,60;64,82]; 0,1677	3,27 [0,40;26,59]; 0,2676	5,00 [0,49;50,59]; 0,1733 3,18 [0,45;22,53]; 0,2465 0,22 [-0,05;0,49]; 0,1121
Geblähter Bauch											
Studie 19 Gesamt-population	136	21 (15,4)	NE	0,10	128	11 (8,6)	NE	0,13	1,29 [0,61;2,86]; 0,4317	0,79 [0,38;1,63]; 0,5174	1,99 [0,90;4,36]; 0,0871 1,80 [0,90;3,58]; 0,0952 0,07 [-0,01;0,15]; 0,0843
Studie 19 BRCAm-Population	74	12 (16,2)	76,3	0,10	62	6 (9,7)	NE	0,13	1,26 [0,47;3,70]; 0,6355	0,79 [0,30;2,11]; 0,6419	1,95 [0,67;5,68]; 0,2210 1,68 [0,67;4,20]; 0,2715 0,07 [-0,05;0,18]; 0,2511

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt-Population	57	9 (15,8)	NE	0,11	61	3 (4,9)	NE	0,09	2,44 [0,67;11,42]; 0,0676	1,26 [0,34;4,67]; 0,7257	3,73 [0,93;14,91]; 0,0626 3,21 [0,91;11,27]; 0,0687 0,11 [0,00;0,22]; 0,0508
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	2 (9,1)	NE	0,13	10	3 (30,0)	NE	0,59	0,29 [0,04;1,77]; 0,0989	0,22 [0,04;1,33]; 0,0991	0,22 [0,03;1,75]; 0,1530 0,30 [0,06;1,54]; 0,1500 -0,21 [-0,52;0,10]; 0,1839
Oberbauchschmerzen											
Studie 19 Gesamt-population	136	25 (18,4)	NE	0,12	128	11 (8,6)	52,6	0,14	1,79 [0,88;3,88]; 0,2791	0,88 [0,43;1,79]; 0,7266	2,62 [1,22;5,66]; 0,0139 2,14 [1,10;4,17]; 0,0254 0,10 [0,02;0,18]; 0,0182
Studie 19 BRCAm-Population	74	14 (18,9)	NE	0,11	62	5 (8,1)	52,6	0,11	2,01 [0,74;6,35]; 0,3528	1,02 [0,37;2,82]; 0,9737	2,79 [0,93;8,38]; 0,0668 2,35 [0,89;6,15]; 0,0829 0,11 [0,00;0,22]; 0,0576
Studie 19 BRCAwt-Population	57	10 (17,5)	NE	0,13	61	5 (8,2)	NE	0,15	1,51 [0,48;5,14]; 0,6551	0,81 [0,28;2,38]; 0,7059	2,75 [0,85;8,88]; 0,0916 2,14 [0,78;5,88]; 0,1401 0,09 [-0,03;0,21]; 0,1280
SOLO2 Primärstudie	195	21 (10,8)	NE	0,08	99	12 (12,1)	NE	0,16	0,66 [0,33;1,41]; 0,2319	0,48 [0,24;0,98]; 0,0434	0,87 [0,41;1,86]; 0,7284 0,89 [0,46;1,73]; 0,7281 -0,01 [-0,09;0,06]; 0,7328
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	3 (13,6)	14,8	0,19	10	1 (10,0)	NE	0,2	1,21 [0,14;25,66]; 0,8875	0,94 [0,10;9,06]; 0,9591	1,54 [0,14;17,49]; 0,7284 1,36 [0,16;11,55]; 0,7760 0,04 [-0,20;0,27]; 0,7615

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Obstipation											
Studie 19 Gesamt-population	136	30 (22,1)	NE	0,16	128	14 (10,9)	NE	0,18	1,19 [0,62;2,37]; 0,5683	0,92 [0,49;1,73]; 0,7887	2,30 [1,15;4,59]; 0,0183 2,02 [1,12;3,63]; 0,0191 0,11 [0,02;0,20]; 0,0135
Studie 19 BRCAm-Population	74	16 (21,6)	NE	0,14	62	7 (11,3)	NE	0,16	0,92 [0,37;2,51]; 0,9771	0,89 [0,36;2,16]; 0,7911	2,32 [0,87;6,19]; 0,0927 1,92 [0,84;4,36]; 0,1211 0,10 [-0,02;0,23]; 0,0983
Studie 19 BRCAwt-Population	57	13 (22,8)	NE	0,19	61	7 (11,5)	NE	0,22	1,49 [0,59;4,08]; 0,2433	0,88 [0,35;2,21]; 0,7868	2,37 [0,86;6,52]; 0,0958 1,99 [0,85;4,63]; 0,1111 0,11 [-0,02;0,25]; 0,1003
SOLO2 Primärstudie	195	40 (20,5)	NE	0,16	99	23 (23,2)	NE	0,35	0,67 [0,40;1,14]; 0,1421	0,48 [0,29;0,80]; 0,0046	0,84 [0,47;1,52]; 0,5737 0,88 [0,56;1,39]; 0,5895 -0,03 [-0,13;0,07]; 0,5964
Übelkeit											
Studie 19 Gesamt-population	136	96 (70,6)	0,3	1,30	128	46 (35,9)	NE	0,74	2,81 [1,98;4,04]; <0,0001	1,77 [1,24;2,51]; 0,0015	4,41 [2,60;7,48]; <0,0001 1,96 [1,52;2,54]; <0,0001 0,35 [0,23;0,46]; <0,0001
Studie 19 BRCAm-Population	74	54 (73,0)	0,3	1,98	62	20 (32,3)	NE	0,56	3,64 [2,20;6,26]; <0,0001	3,54 [2,12;5,92]; <0,0001	6,50 [2,98;14,21]; <0,0001 2,26 [1,54;3,33]; <0,0001 0,41 [0,25;0,56]; <0,0001
Studie 19 BRCAwt-Population	57	40 (70,2)	0,5	0,88	61	25 (41,0)	10,2	1,02	2,21 [1,33;3,73]; 0,0022	0,86 [0,52;1,42]; 0,5516	3,35 [1,53;7,30]; 0,0024 1,71 [1,21;2,42]; 0,0023 0,29 [0,12;0,46]; 0,0008

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOLO2 Primärstudie	195	148 (75,9)	0,3	1,91	99	33 (33,3)	NE	0,54	3,51 [2,43;5,21]; <0,0001	3,54 [2,43;5,16]; <0,0001	6,32 [3,71;10,76]; <0,0001 2,28 [1,70;3,04]; <0,0001 0,43 [0,32;0,54]; <0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	18 (81,8)	0,1	3,46	10	1 (10,0)	NE	0,19	13,11 [2,65;237,20]; 0,0042	18,38 [2,45;137,67]; 0,0046	42,16 [3,82;465,22]; 0,0023 8,18 [1,26;53,07]; 0,0276 0,72 [0,47;0,96]; <0,0001
Unterbauchschmerzen											
Studie 19 BRCAm-Population	74	3 (4,1)	NE	0,02	62	7 (11,3)	NE	0,15	0,24 [0,05;0,90]; 0,0715	0,14 [0,04;0,53]; 0,0039	0,32 [0,08;1,36]; 0,1232 0,36 [0,10;1,33]; 0,1253 -0,07 [-0,16;0,02]; 0,1178
Zahnfleischentzündung											
SOLO2 Primärstudie	195	20 (10,3)	NE	0,08	99	6 (6,1)	NE	0,08	1,33 [0,56;3,69]; 0,5618	0,93 [0,37;2,32]; 0,8817	1,77 [0,68;4,58]; 0,2414 1,69 [0,70;4,08]; 0,2411 0,04 [-0,02;0,11]; 0,1948
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse											
Studie 19 Gesamt-population	136	12 (8,8)	NE	0,05	128	14 (10,9)	NE	0,18	0,50 [0,22;1,12]; 0,1500	0,31 [0,14;0,68]; 0,0031	0,79 [0,35;1,78]; 0,5635 0,81 [0,39;1,68]; 0,5654 -0,02 [-0,09;0,05]; 0,5654
Studie 19 BRCAwt-Population	57	5 (8,8)	NE	0,06	61	8 (13,1)	NE	0,25	0,53 [0,16;1,62]; 0,5428	0,23 [0,07;0,69]; 0,0090	0,62 [0,18;2,10]; 0,4445 0,67 [0,23;1,93]; 0,4560 -0,04 [-0,16;0,07]; 0,4477
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes											
Studie 19 Gesamt-population	136	41 (30,1)	NE	0,25	128	35 (27,3)	NE	0,55	0,89 [0,56;1,42]; 0,5747	0,46 [0,29;0,72]; 0,0007	1,16 [0,68;1,98]; 0,5941 1,10 [0,75;1,61]; 0,6157 0,03 [-0,08;0,14]; 0,6147

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAm-Population	74	24 (32,4)	70,0	0,23	62	15 (24,2)	NE	0,43	1,04 [0,54;2,06]; 0,9870	0,55 [0,29;1,04]; 0,0653	1,48 [0,69;3,20]; 0,3124 1,34 [0,77;2,32]; 0,2961 0,08 [-0,07;0,23]; 0,2842
Studie 19 BRCAwt-Population	57	17 (29,8)	NE	0,30	61	18 (29,5)	NE	0,67	0,83 [0,42;1,65]; 0,4044	0,45 [0,23;0,87]; 0,0169	0,95 [0,42;2,12]; 0,8914 1,01 [0,58;1,76]; 0,9700 0,00 [-0,16;0,17]; 0,9700
SOLO2 Primärstudie	195	58 (29,7)	NE	0,27	99	26 (26,3)	NE	0,39	0,94 [0,60;1,53]; 0,8224	0,69 [0,43;1,09]; 0,1144	1,19 [0,69;2,05]; 0,5407 1,13 [0,76;1,68]; 0,5361 0,03 [-0,07;0,14]; 0,5270
SOC: Erkrankungen des Nervensystems											
Studie 19 Gesamt-population	136	70 (51,5)	7,2	0,69	128	49 (38,3)	12,9	0,82	1,27 [0,88;1,85]; 0,1900	0,84 [0,59;1,22]; 0,3634	1,70 [1,03;2,78]; 0,0362 1,34 [1,02;1,77]; 0,0341 0,13 [0,01;0,25]; 0,0297
Studie 19 BRCAm-Population	74	40 (54,1)	5,4	0,66	62	24 (38,7)	18,5	0,74	1,40 [0,84;2,37]; 0,1239	0,89 [0,53;1,47]; 0,6425	1,90 [0,94;3,82]; 0,0736 1,40 [0,96;2,04]; 0,0827 0,15 [-0,01;0,32]; 0,0702
Studie 19 BRCAwt-Population	57	29 (50,9)	7,2	0,76	61	23 (37,7)	10,3	0,92	1,25 [0,71;2,21]; 0,3458	0,83 [0,48;1,44]; 0,5159	1,73 [0,82;3,63]; 0,1475 1,35 [0,89;2,04]; 0,1533 0,13 [-0,05;0,31]; 0,1466
SOLO2 Primärstudie	195	111 (56,9)	8,4	0,77	99	32 (32,3)	NE	0,57	1,85 [1,26;2,80]; 0,0027	1,36 [0,92;2,02]; 0,1244	2,76 [1,66;4,59]; <0,0001 1,76 [1,29;2,40]; 0,0003 0,25 [0,13;0,36]; <0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	4 (18,2)	NE	0,29	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	5,11 [0,25;104,49]; 0,2896 4,30 [0,25;73,09]; 0,3124 0,18 [-0,02;0,39]; 0,0800

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Geschmacksstörung											
Studie 19 Gesamt-population	136	22 (16,2)	NE	0,12	128	8 (6,3)	NE	0,10	2,39 [1,10;5,75]; 0,0176	1,20 [0,53;2,69]; 0,6644	2,93 [1,21;7,08]; 0,0169 2,59 [1,20;5,60]; 0,0158 0,10 [0,02;0,17]; 0,0093
Studie 19 BRCAm-Population	74	14 (18,9)	NE	0,12	62	4 (6,5)	NE	0,08	3,48 [1,22;12,44]; 0,0059	1,43 [0,47;4,34]; 0,5282	4,56 [1,26;16,48]; 0,0205 2,93 [1,02;8,45]; 0,0464 0,12 [0,02;0,23]; 0,0239
Studie 19 BRCAwt-Population	57	7 (12,3)	NE	0,10	61	4 (6,6)	NE	0,12	1,62 [0,47;6,30]; 0,3568	0,80 [0,23;2,72]; 0,7156	1,91 [0,51;7,11]; 0,3366 1,87 [0,58;6,06]; 0,2950 0,06 [-0,05;0,16]; 0,2874
SOLO2 Primärstudie	195	52 (26,7)	NE	0,23	99	7 (7,1)	NE	0,09	3,77 [1,83;9,13]; 0,0005	2,45 [1,11;5,39]; 0,0262	4,95 [2,14;11,49]; 0,0002 3,77 [1,78;7,99]; 0,0005 0,20 [0,12;0,28]; <0,0001
Kopfschmerzen											
Studie 19 Gesamt-population	136	29 (21,3)	NE	0,17	128	17 (13,3)	NE	0,21	1,42 [0,78;2,67]; 0,1902	0,77 [0,42;1,41]; 0,3981	1,76 [0,91;3,40]; 0,0929 1,61 [0,93;2,78]; 0,0903 0,08 [-0,01;0,17]; 0,0817
Studie 19 BRCAm-Population	74	14 (18,9)	NE	0,14	62	11 (17,7)	NE	0,25	0,92 [0,41;2,11]; 0,9189	0,55 [0,25;1,22]; 0,1413	1,08 [0,45;2,61]; 0,8631 1,07 [0,52;2,18]; 0,8600 0,01 [-0,12;0,14]; 0,8596
Studie 19 BRCAwt-Population	57	15 (26,3)	NE	0,22	61	5 (8,2)	NE	0,16	3,20 [1,22;9,95]; 0,0206	1,39 [0,50;3,81]; 0,5274	4,13 [1,37;12,38]; 0,0115 3,21 [1,25;8,26]; 0,0156 0,18 [0,05;0,31]; 0,0078

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOLO2 Primärstudie	195	49 (25,1)	NE	0,22	99	13 (13,1)	NE	0,19	1,84 [1,02;3,54]; 0,0464	1,17 [0,63;2,16]; 0,6148	2,23 [1,14;4,34]; 0,0187 1,91 [1,09;3,36]; 0,0235 0,12 [0,03;0,21]; 0,0091
Periphere Neuropathie											
Studie 19 BRCAm-Population	74	9 (12,2)	NE	0,08	62	1 (1,6)	NE	0,02	4,24 [0,75;79,61]; 0,1385	3,71 [0,47;29,27]; 0,2138	8,28 [1,01;68,02]; 0,0490 7,54 [0,98;57,89]; 0,0521 0,11 [0,02;0,19]; 0,0105
Schwindelgefühl											
Studie 19 Gesamt-population	136	21 (15,4)	NE	0,11	128	9 (7,0)	NE	0,11	1,90 [0,88;4,45]; 0,1555	1,01 [0,46;2,22]; 0,9702	2,46 [1,08;5,63]; 0,0329 2,20 [1,05;4,61]; 0,0379 0,08 [0,01;0,16]; 0,0283
Studie 19 BRCAm-Population	74	13 (17,6)	NE	0,11	62	3 (4,8)	NE	0,06	3,59 [1,13;15,85]; 0,0715	1,82 [0,52;6,40]; 0,3478	4,54 [1,21;17,05]; 0,0249 3,63 [1,08;12,17]; 0,0366 0,13 [0,03;0,23]; 0,0143
Studie 19 BRCAwt-Population	57	8 (14,0)	NE	0,11	61	6 (9,8)	NE	0,19	1,00 [0,31;3,22]; 0,7315	0,58 [0,20;1,68]; 0,3197	1,33 [0,41;4,25]; 0,6345 1,43 [0,53;3,86]; 0,4838 0,04 [-0,08;0,16]; 0,4822
SOLO2 Primärstudie	195	26 (13,3)	NE	0,10	99	5 (5,1)	NE	0,06	2,28 [0,94;6,77]; 0,0777	1,62 [0,62;4,22]; 0,3234	2,97 [1,10;8,03]; 0,0322 2,64 [1,05;6,66]; 0,0399 0,08 [0,02;0,15]; 0,0116
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	3 (13,6)	NE	0,2	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,77 [0,18;80,12]; 0,3949 3,35 [0,19;59,33]; 0,4100 0,14 [-0,06;0,33]; 0,1630

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege											
Studie 19 Gesamt-population	136	19 (14,0)	NE	0,09	128	12 (9,4)	NE	0,15	1,05 [0,50;2,29]; 0,8452	0,61 [0,30;1,26]; 0,1845	1,57 [0,72;3,42]; 0,2532 1,49 [0,75;2,95]; 0,2511 0,05 [-0,03;0,12]; 0,2427
Studie 19 BRCAm-Population	74	10 (13,5)	NE	0,08	62	5 (8,1)	NE	0,11	1,33 [0,46;4,35]; 0,6768	0,76 [0,26;2,22]; 0,6165	1,87 [0,59;5,86]; 0,2856 1,68 [0,60;4,64]; 0,3208 0,05 [-0,05;0,16]; 0,3010
Studie 19 BRCAwt-Population	57	9 (15,8)	NE	0,11	61	7 (11,5)	NE	0,23	0,79 [0,26;2,39]; 0,9052	0,49 [0,18;1,31]; 0,1544	1,31 [0,43;3,93]; 0,6343 1,38 [0,55;3,45]; 0,4963 0,04 [-0,08;0,17]; 0,4951
SOLO2 Primärstudie	195	18 (9,2)	NE	0,06	99	11 (11,1)	NE	0,15	0,47 [0,22;1,07]; 0,0591	0,44 [0,21;0,94]; 0,0342	0,82 [0,37;1,81]; 0,6171 0,83 [0,41;1,69]; 0,6088 -0,02 [-0,09;0,06]; 0,6187
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	6 (10,5)	NE	0,08	61	5 (8,2)	NE	0,15	0,80 [0,21;3,00]; 0,6730	0,51 [0,16;1,67]; 0,2658	1,28 [0,36;4,54]; 0,7061 1,28 [0,41;3,98]; 0,6645 0,02 [-0,08;0,13]; 0,6645
SOC: Gefäßerkrankungen											
Studie 19 Gesamt-population	136	23 (16,9)	NE	0,12	128	26 (20,3)	25,7	0,39	0,56 [0,31;1,00]; 0,0677	0,31 [0,17;0,54]; <0,0001	0,75 [0,40;1,42]; 0,3781 0,83 [0,50;1,38]; 0,4783 -0,03 [-0,13;0,06]; 0,4780
Studie 19 BRCAm-Population	74	11 (14,9)	NE	0,09	62	18 (29,0)	23,0	0,54	0,34 [0,15;0,73]; 0,0132	0,17 [0,08;0,35]; <0,0001	0,42 [0,18;1,01]; 0,0518 0,51 [0,26;1,00]; 0,0502 -0,14 [-0,28;0,00]; 0,0458

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt-Population	57	12 (21,1)	NE	0,18	61	8 (13,1)	NE	0,26	1,24 [0,49;3,24]; 0,6469	0,69 [0,28;1,69]; 0,4202	1,82 [0,66;4,99]; 0,2460 1,61 [0,71;3,64]; 0,2571 0,08 [-0,06;0,21]; 0,2511
SOLO2 Primärstudie	195	21 (10,8)	NE	0,08	99	8 (8,1)	NE	0,10	1,06 [0,48;2,56]; 0,8682	0,77 [0,34;1,74]; 0,5267	1,37 [0,58;3,22]; 0,4758 1,33 [0,61;2,90]; 0,4691 0,03 [-0,04;0,10]; 0,4458
Hitzewallung											
Studie 19 Gesamt-population	136	5 (3,7)	NE	0,02	128	16 (12,5)	NE	0,21	0,20 [0,06;0,53]; 0,0021	0,11 [0,04;0,29]; <0,0001	0,23 [0,08;0,67]; 0,0069 0,29 [0,11;0,78]; 0,0139 -0,09 [-0,15;-0,02]; 0,0082
Studie 19 BRCAm-Population	74	5 (6,8)	NE	0,04	62	12 (19,4)	NE	0,29	0,26 [0,08;0,73]; 0,0141	0,13 [0,05;0,37]; 0,0001	0,30 [0,10;0,93]; 0,0363 0,35 [0,13;0,94]; 0,0367 -0,13 [-0,24;-0,01]; 0,0300
Hypertonie											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	6 (10,5)	NE	0,07	61	2 (3,3)	NE	0,06	2,55 [0,56;17,82]; 0,2398	1,23 [0,25;6,10]; 0,7984	3,76 [0,72;19,66]; 0,1172 3,21 [0,68;15,26]; 0,1425 0,07 [-0,02;0,16]; 0,1199
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)											
Studie 19 BRCAm-Population	74	8 (10,8)	NE	0,06	62	1 (1,6)	NE	0,02	3,57 [0,59;68,38]; 0,3271	2,82 [0,35;22,58]; 0,3276	7,58 [0,90;64,07]; 0,0628 6,70 [0,86;52,13]; 0,0691 0,09 [0,01;0,17]; 0,0198
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen											
Studie 19 Gesamt-population	136	72 (52,9)	9,1	0,63	128	47 (36,7)	17,3	0,81	1,10 [0,75;1,61]; 0,6445	0,79 [0,54;1,13]; 0,1977	1,95 [1,18;3,21]; 0,0088 1,44 [1,09;1,90]; 0,0097 0,16 [0,04;0,28]; 0,0072

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAm-Population	74	41 (55,4)	11,2	0,55	62	23 (37,1)	11,0	0,72	1,09 [0,65;1,87]; 0,6808	0,77 [0,46;1,28]; 0,3044	2,23 [1,09;4,53]; 0,0273 1,49 [1,02;2,19]; 0,0402 0,18 [0,02;0,35]; 0,0298
Studie 19 BRCAwt-Population	57	30 (52,6)	7,0	0,80	61	23 (37,7)	NE	0,95	1,11 [0,63;1,95]; 0,7552	0,84 [0,49;1,45]; 0,5388	1,85 [0,88;3,88]; 0,1025 1,40 [0,93;2,09]; 0,1072 0,15 [-0,03;0,33]; 0,0998
SOLO2 Primärstudie	195	107 (54,9)	11,2	0,64	99	40 (40,4)	14,1	0,75	0,98 [0,68;1,44]; 0,8765	0,86 [0,60;1,23]; 0,4080	1,80 [1,10;2,95]; 0,0199 1,36 [1,04;1,78]; 0,0269 0,14 [0,03;0,26]; 0,0174
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	10 (45,5)	11,6	0,8	10	3 (30,0)	NE	0,65	1,33 [0,39;6,12]; 0,9573	1,24 [0,34;4,51]; 0,7421	1,96 [0,39;9,84]; 0,4127 1,52 [0,53;4,34]; 0,4387 0,15 [-0,20;0,51]; 0,3896
Harnwegsinfektion											
Studie 19 Gesamt-population	136	16 (11,8)	NE	0,07	128	7 (5,5)	NE	0,08	1,31 [0,53;3,51]; 0,7245	0,89 [0,37;2,16]; 0,7977	2,30 [0,91;5,82]; 0,0789 2,15 [0,92;5,06]; 0,0790 0,06 [0,00;0,13]; 0,0653
Studie 19 BRCAm-Population	74	10 (13,5)	NE	0,08	62	4 (6,5)	NE	0,09	1,25 [0,39;4,70]; 0,9343	0,94 [0,29;3,00]; 0,9165	2,24 [0,66;7,61]; 0,1968 2,09 [0,69;6,35]; 0,1915 0,07 [-0,03;0,17]; 0,1622
Studie 19 BRCAwt-Population	57	6 (10,5)	NE	0,07	61	2 (3,3)	NE	0,06	2,09 [0,43;14,84]; 0,3567	1,19 [0,24;5,90]; 0,8311	3,75 [0,72;19,57]; 0,1167 3,21 [0,68;15,26]; 0,1425 0,07 [-0,02;0,16]; 0,1199
SOLO2 Primärstudie	195	18 (9,2)	NE	0,07	99	10 (10,1)	NE	0,13	0,69 [0,32;1,56]; 0,3631	0,50 [0,23;1,07]; 0,0751	0,90 [0,40;2,03]; 0,7954 0,91 [0,44;1,90]; 0,8099 -0,01 [-0,08;0,06]; 0,8126

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Infektion der oberen Atemwege											
Studie 19 Gesamt-population	136	19 (14,0)	NE	0,09	128	8 (6,3)	NE	0,10	1,29 [0,55;3,24]; 0,5763	0,93 [0,41;2,12]; 0,8571	2,56 [1,06;6,18]; 0,0372 2,24 [1,01;4,93]; 0,0460 0,08 [0,01;0,15]; 0,0350
Studie 19 BRCAm-Population	74	13 (17,6)	NE	0,11	62	6 (9,7)	17,3	0,14	1,00 [0,37;3,00]; 0,7441	0,76 [0,29;2,00]; 0,5776	2,14 [0,74;6,16]; 0,1580 1,82 [0,73;4,49]; 0,1974 0,08 [-0,03;0,19]; 0,1739
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	7 (31,8)	NE	0,51	10	2 (20,0)	NE	0,43	1,16 [0,27;7,91]; 0,7793	1,19 [0,25;5,71]; 0,8316	1,52 [0,22;10,47]; 0,6703 1,59 [0,40;6,34]; 0,5103 0,12 [-0,20;0,43]; 0,4624
Nasopharyngitis											
Studie 19 Gesamt-population	136	21 (15,4)	NE	0,10	128	14 (10,9)	NE	0,18	1,02 [0,51;2,09]; 0,8218	0,58 [0,30;1,14]; 0,1163	1,46 [0,70;3,02]; 0,3095 1,41 [0,75;2,66]; 0,2847 0,05 [-0,04;0,13]; 0,2777
Studie 19 BRCAm-Population	74	11 (14,9)	NE	0,08	62	4 (6,5)	NE	0,09	1,56 [0,51;5,75]; 0,6440	0,94 [0,30;2,95]; 0,9161	2,54 [0,76;8,50]; 0,1303 2,30 [0,77;6,88]; 0,1346 0,08 [-0,02;0,19]; 0,1044
Studie 19 BRCAwt-Population	57	10 (17,5)	NE	0,16	61	10 (16,4)	NE	0,34	0,86 [0,35;2,13]; 0,5668	0,46 [0,19;1,11]; 0,0833	1,04 [0,39;2,76]; 0,9440 1,07 [0,48;2,38]; 0,8678 0,01 [-0,12;0,15]; 0,8679
SOLO2 Primärstudie	195	21 (10,8)	NE	0,08	99	11 (11,1)	NE	0,15	0,60 [0,29;1,31]; 0,2237	0,52 [0,25;1,08]; 0,0814	0,95 [0,44;2,08]; 0,9037 0,97 [0,49;1,93]; 0,9291 0,00 [-0,08;0,07]; 0,9294

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Psychiatrische Erkrankungen											
Studie 19 Gesamt-population	136	33 (24,3)	69,7	0,19	128	22 (17,2)	NE	0,30	0,98 [0,56;1,75]; 0,8187	0,64 [0,37;1,10]; 0,1059	1,56 [0,84;2,89]; 0,1595 1,41 [0,87;2,29]; 0,1612 0,07 [-0,03;0,17]; 0,1539
Studie 19 BRCAm-Population	74	21 (28,4)	47,2	0,22	62	12 (19,4)	NE	0,29	1,02 [0,50;2,18]; 0,8477	0,76 [0,38;1,55]; 0,4551	1,76 [0,76;4,08]; 0,1893 1,47 [0,79;2,74]; 0,2292 0,09 [-0,05;0,23]; 0,2136
Studie 19 BRCAwt-Population	57	11 (19,3)	69,7	0,14	61	10 (16,4)	NE	0,34	0,77 [0,29;1,99]; 0,8010	0,43 [0,18;1,02]; 0,0551	1,32 [0,50;3,48]; 0,5697 1,18 [0,54;2,56]; 0,6805 0,03 [-0,11;0,17]; 0,6806
SOLO2 Primärstudie	195	37 (19,0)	NE	0,15	99	14 (14,1)	NE	0,19	1,07 [0,59;2,06]; 0,8030	0,77 [0,42;1,43]; 0,4110	1,42 [0,73;2,78]; 0,3040 1,34 [0,76;2,36]; 0,3082 0,05 [-0,04;0,14]; 0,2816
Depression											
Studie 19 BRCAm-Population	74	8 (10,8)	NE	0,06	62	6 (9,7)	NE	0,13	0,83 [0,28;2,61]; 0,9981	0,49 [0,17;1,41]; 0,1873	1,21 [0,37;3,93]; 0,7545 1,12 [0,41;3,05]; 0,8287 0,01 [-0,09;0,11]; 0,8277
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen											
Studie 19 Gesamt-population	136	65 (47,8)	14,7	0,57	128	52 (40,6)	11,1	0,95	0,88 [0,60;1,29]; 0,5172	0,60 [0,42;0,86]; 0,0059	1,35 [0,83;2,21]; 0,2291 1,18 [0,90;1,55]; 0,2439 0,07 [-0,05;0,19]; 0,2398
Studie 19 BRCAm-Population	74	34 (45,9)	21,2	0,48	62	24 (38,7)	17,2	0,81	0,79 [0,46;1,38]; 0,4555	0,59 [0,35;1,00]; 0,0508	1,39 [0,69;2,77]; 0,3562 1,19 [0,80;1,77]; 0,3998 0,07 [-0,09;0,24]; 0,3932

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt-Population	57	31 (54,4)	6,0	0,77	61	28 (45,9)	9,8	1,25	1,03 [0,61;1,75]; 0,9275	0,61 [0,37;1,02]; 0,0617	1,43 [0,68;3,01]; 0,3504 1,18 [0,83;1,70]; 0,3579 0,08 [-0,10;0,26]; 0,3553
SOLO2 Primärstudie	195	90 (46,2)	18,7	0,50	99	46 (46,5)	9,2	0,96	0,75 [0,53;1,09]; 0,1491	0,53 [0,37;0,75]; 0,0004	0,99 [0,61;1,61]; 0,9626 0,99 [0,77;1,29]; 0,9597 0,00 [-0,12;0,12]; 0,9597
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	6 (27,3)	NE	0,44	10	4 (40,0)	NE	1,22	0,43 [0,11;1,79]; 0,3191	0,36 [0,10;1,27]; 0,1121	0,50 [0,10;2,58]; 0,4114 0,68 [0,25;1,89]; 0,4621 -0,13 [-0,48;0,23]; 0,4836
Gelenkschmerzen											
Studie 19 Gesamt-population	136	24 (17,6)	NE	0,14	128	18 (14,1)	NE	0,23	0,91 [0,49;1,73]; 0,8099	0,60 [0,33;1,11]; 0,1029	1,26 [0,65;2,47]; 0,4933 1,25 [0,72;2,20]; 0,4280 0,04 [-0,05;0,12]; 0,4243
Studie 19 BRCAm-Population	74	12 (16,2)	NE	0,11	62	10 (16,1)	NE	0,24	0,70 [0,29;1,71]; 0,6106	0,47 [0,20;1,08]; 0,0764	1,00 [0,39;2,52]; 0,9943 1,01 [0,47;2,17]; 0,9890 0,00 [-0,12;0,13]; 0,9890
Studie 19 BRCAwt-Population	57	12 (21,1)	NE	0,21	61	8 (13,1)	NE	0,25	1,18 [0,47;3,10]; 0,8272	0,81 [0,33;1,99]; 0,6510	1,79 [0,66;4,85]; 0,2527 1,61 [0,71;3,64]; 0,2571 0,08 [-0,06;0,21]; 0,2511
SOLO2 Primärstudie	195	29 (14,9)	NE	0,11	99	15 (15,2)	NE	0,21	0,80 [0,43;1,54]; 0,5520	0,54 [0,29;1,01]; 0,0553	0,98 [0,50;1,94]; 0,9624 0,98 [0,55;1,74]; 0,9493 0,00 [-0,09;0,08]; 0,9495

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Muskelkrämpfe											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	6 (10,5)	NE	0,08	61	1 (1,6)	NE	0,03	5,94 [0,98;113,34]; 0,0987	2,74 [0,33;22,73]; 0,3514	8,63 [0,95;78,08]; 0,0551 6,42 [0,80;51,71]; 0,0806 0,09 [0,00;0,17]; 0,0424
Muskelschmerzen											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	2 (3,5)	NE	0,02	61	7 (11,5)	NE	0,22	0,32 [0,05;1,32]; 0,1236	0,11 [0,02;0,53]; 0,0058	0,29 [0,06;1,48]; 0,1347 0,31 [0,07;1,41]; 0,1289 -0,08 [-0,17;0,01]; 0,0937
Rückenschmerzen											
Studie 19 Gesamt-population	136	25 (18,4)	NE	0,13	128	14 (10,9)	NE	0,18	0,99 [0,50;2,03]; 0,8428	0,71 [0,37;1,37]; 0,3121	1,88 [0,92;3,83]; 0,0826 1,68 [0,91;3,09]; 0,0942 0,07 [-0,01;0,16]; 0,0847
Studie 19 BRCAm-Population	74	16 (21,6)	NE	0,14	62	9 (14,5)	NE	0,21	0,83 [0,35;2,05]; 0,6258	0,65 [0,29;1,47]; 0,3034	1,72 [0,69;4,27]; 0,2452 1,49 [0,71;3,13]; 0,2937 0,07 [-0,06;0,20]; 0,2781
Studie 19 BRCAwt-Population	57	9 (15,8)	NE	0,12	61	5 (8,2)	NE	0,15	1,22 [0,38;4,23]; 0,7308	0,78 [0,26;2,32]; 0,6502	2,12 [0,66;6,85]; 0,2074 1,93 [0,69;5,41]; 0,2130 0,08 [-0,04;0,19]; 0,2036
SOLO2 Primärstudie	195	23 (11,8)	NE	0,09	99	13 (13,1)	28,9	0,18	0,58 [0,29;1,21]; 0,1756	0,49 [0,25;0,96]; 0,0385	0,88 [0,42;1,82]; 0,7249 0,90 [0,48;1,70]; 0,7407 -0,01 [-0,09;0,07]; 0,7448
Schmerzen in einer Extremität											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	6 (10,5)	NE	0,09	61	4 (6,6)	NE	0,12	0,81 [0,18;3,57]; 0,8249	0,71 [0,20;2,53]; 0,6023	1,63 [0,43;6,20]; 0,4756 1,61 [0,48;5,40]; 0,4443 0,04 [-0,06;0,14]; 0,4413

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen											
Studie 19 Gesamt-population	136	43 (31,6)	NE	0,29	128	37 (28,9)	NE	0,51	0,89 [0,57;1,40]; 0,7345	0,57 [0,37;0,89]; 0,0132	1,10 [0,65;1,88]; 0,7209 1,09 [0,76;1,58]; 0,6323 0,03 [-0,08;0,14]; 0,6315
Studie 19 BRCAm-Population	74	22 (29,7)	NE	0,25	62	15 (24,2)	NE	0,35	1,11 [0,58;2,19]; 0,4752	0,73 [0,38;1,40]; 0,3399	1,36 [0,63;2,95]; 0,4317 1,23 [0,70;2,16]; 0,4731 0,06 [-0,09;0,20]; 0,4665
Studie 19 BRCAwt-Population	57	19 (33,3)	NE	0,33	61	21 (34,4)	NE	0,77	0,73 [0,38;1,40]; 0,4013	0,42 [0,23;0,79]; 0,0068	0,92 [0,41;2,06]; 0,8423 0,97 [0,58;1,60]; 0,9003 -0,01 [-0,18;0,16]; 0,9002
SOLO2 Primärstudie	195	88 (45,1)	25,3	0,53	99	26 (26,3)	NE	0,43	1,73 [1,13;2,74]; 0,0172	1,24 [0,80;1,91]; 0,3426	2,34 [1,37;4,00]; 0,0018 1,72 [1,19;2,47]; 0,0036 0,19 [0,08;0,30]; 0,0009
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	8 (36,4)	14,2	0,68	10	3 (30,0)	NE	0,65	1,07 [0,30;4,96]; 0,8862	1,05 [0,28;3,95]; 0,9462	1,46 [0,28;7,71]; 0,6573 1,21 [0,40;3,63]; 0,7309 0,06 [-0,28;0,41]; 0,7200
Hypomagnesiämie											
SOLO2 Primärstudie	195	28 (14,4)	NE	0,11	99	10 (10,1)	NE	0,14	1,23 [0,61;2,69]; 0,5965	0,82 [0,40;1,69]; 0,5937	1,49 [0,69;3,22]; 0,3042 1,42 [0,72;2,81]; 0,3109 0,04 [-0,03;0,12]; 0,2791
Verminderter Appetit											
Studie 19 Gesamt-population	136	29 (21,3)	NE	0,16	128	17 (13,3)	NE	0,21	1,33 [0,73;2,50]; 0,3315	0,77 [0,42;1,41]; 0,3995	1,70 [0,87;3,31]; 0,1198 1,61 [0,93;2,78]; 0,0903 0,08 [-0,01;0,17]; 0,0817

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAm-Population	74	15 (20,3)	NE	0,14	62	6 (9,7)	NE	0,13	1,92 [0,77;5,43]; 0,1463	1,11 [0,43;2,85]; 0,8343	2,46 [0,88;6,87]; 0,0850 2,09 [0,86;5,07]; 0,1014 0,11 [-0,01;0,22]; 0,0772
Studie 19 BRCAwt-Population	57	13 (22,8)	NE	0,18	61	10 (16,4)	NE	0,31	1,15 [0,50;2,75]; 0,8032	0,59 [0,26;1,34]; 0,2076	1,52 [0,56;4,08]; 0,4082 1,39 [0,66;2,92]; 0,3826 0,06 [-0,08;0,21]; 0,3799
SOLO2 Primärstudie	195	43 (22,1)	NE	0,19	99	11 (11,1)	NE	0,15	1,91 [1,02;3,91]; 0,0616	1,26 [0,65;2,44]; 0,4947	2,27 [1,11;4,65]; 0,0247 1,98 [1,07;3,68]; 0,0293 0,11 [0,02;0,19]; 0,0116
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	8 (36,4)	14,2	0,68	10	2 (20,0)	NE	0,39	1,86 [0,46;12,45]; 0,4536	1,76 [0,37;8,27]; 0,4762	2,63 [0,42;16,47]; 0,3014 1,82 [0,47;7,06]; 0,3880 0,16 [-0,16;0,48]; 0,3150
SOC: Untersuchungen											
Studie 19 Gesamt-population	136	27 (19,9)	NE	0,15	128	23 (18,0)	62,7	0,30	0,86 [0,48;1,54]; 0,5094	0,48 [0,28;0,84]; 0,0097	1,17 [0,63;2,19]; 0,6156 1,10 [0,67;1,82]; 0,6965 0,02 [-0,08;0,11]; 0,6958
Studie 19 BRCAm-Population	74	14 (18,9)	NE	0,13	62	8 (12,9)	62,7	0,18	1,39 [0,58;3,52]; 0,5979	0,71 [0,30;1,69]; 0,4365	1,70 [0,64;4,50]; 0,2830 1,47 [0,66;3,26]; 0,3487 0,06 [-0,06;0,18]; 0,3345
Studie 19 BRCAwt-Population	57	12 (21,1)	49,7	0,16	61	15 (24,6)	NE	0,52	0,50 [0,20;1,14]; 0,0771	0,32 [0,15;0,67]; 0,0029	0,85 [0,36;2,02]; 0,7100 0,86 [0,44;1,67]; 0,6485 -0,04 [-0,19;0,12]; 0,6467
SOLO2 Primärstudie	195	57 (29,2)	NE	0,26	99	14 (14,1)	NE	0,20	1,90 [1,09;3,56]; 0,0342	1,34 [0,74;2,40]; 0,3309	2,50 [1,31;4,77]; 0,0053 2,07 [1,21;3,52]; 0,0075 0,15 [0,06;0,24]; 0,0016

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	7 (31,8)	15,7	0,52	10	2 (20,0)	NE	0,56	0,96 [0,20;6,84]; 0,9050	0,91 [0,19;4,40]; 0,9107	1,95 [0,32;11,94]; 0,4704 1,59 [0,40;6,34]; 0,5103 0,12 [-0,20;0,43]; 0,4624
Erhöhte Alanin-Aminotransferase											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	2 (20,0)	NE	0,54	0,15 [0,01;1,65]; 0,1843	0,11 [0,01;1,22]; 0,0727	0,15 [0,01;2,22]; 0,1677 0,23 [0,02;2,22]; 0,2030 -0,15 [-0,42;0,11]; 0,2490
Kreatinin im Blut erhöht											
SOLO2 Primärstudie	195	21 (10,8)	NE	0,08	99	1 (1,0)	NE	0,01	9,95 [2,07;178,48]; 0,0058	6,27 [0,84;46,63]; 0,0728	11,88 [1,57;89,81]; 0,0165 10,66 [1,46;78,11]; 0,0198 0,10 [0,05;0,15]; <0,0001
Neutrophilenzahl erniedrigt											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	4 (18,2)	15,7	0,26	10	1 (10,0)	NE	0,2	1,26 [0,15;26,23]; 0,8638	1,30 [0,15;11,66]; 0,8126	2,17 [0,20;23,56]; 0,5244 1,82 [0,23;14,26]; 0,5695 0,08 [-0,16;0,33]; 0,5146
Thrombozytenzahl erniedrigt											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	3 (13,6)	NE	0,2	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,77 [0,18;80,12]; 0,3949 3,35 [0,19;59,33]; 0,4100 0,14 [-0,06;0,33]; 0,1630
Verringerte Anzahl von weißen Blutkörperchen											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	4 (18,2)	15,7	0,26	10	1 (10,0)	NE	0,23	0,92 [0,09;20,07]; 0,9666	1,13 [0,13;10,12]; 0,9124	2,37 [0,22;26,00]; 0,4795 1,82 [0,23;14,26]; 0,5695 0,08 [-0,16;0,33]; 0,5146

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen											
Studie 19 Gesamt-population	136	15 (11,0)	NE	0,07	128	9 (7,0)	79,7	0,11	0,64 [0,26;1,64]; 0,3457	0,65 [0,28;1,48]; 0,3044	1,63 [0,68;3,88]; 0,2738 1,57 [0,71;3,46]; 0,2642 0,04 [-0,03;0,11]; 0,2547
Studie 19 BRCAm-Population	74	11 (14,9)	NE	0,09	62	6 (9,7)	79,7	0,13	0,84 [0,30;2,56]; 0,5217	0,68 [0,25;1,85]; 0,4516	1,58 [0,53;4,67]; 0,4075 1,54 [0,60;3,92]; 0,3687 0,05 [-0,06;0,16]; 0,3530
SOLO2 Primärstudie	195	31 (15,9)	33,0	0,12	99	11 (11,1)	NE	0,16	0,93 [0,47;1,95]; 0,8331	0,79 [0,40;1,57]; 0,5020	1,52 [0,72;3,18]; 0,2687 1,43 [0,75;2,72]; 0,2756 0,05 [-0,03;0,13]; 0,2434

Datenquellen: [38, 87].

a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen. In Studie 19 sind das Ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung, in SOLO2 sind das objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.

b: Odds Ratio aus stratifiziertem logistischem Modell, aufgrund geringer Ereigniszahlen in den verschiedenen Strata in wenigen Fällen auch aus nicht-stratifiziertem Modell. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurde das OR mit Nullzellenkorrektur berechnet.

ARR: Absolute Risikoreduktion (in %), BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, IDV: Inzidenzdichteverhältnis, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-201: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥5 % in mindestens einem der Behandlungsarme)“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Anämie											
Studie 19 Gesamt-population	136	8 (5,9)	NE	0,03	128	1 (0,8)	NE	0,01	6,43 [1,14;120,22]; 0,0320	2,99 [0,37;23,87]; 0,3025	7,57 [0,93;61,78]; 0,0589 7,53 [0,96;59,36]; 0,0553 0,05 [0,01;0,09]; 0,0183
Studie 19 BRCAm-Population	74	5 (6,8)	NE	0,04	62	1 (1,6)	NE	0,02	3,58 [0,54;70,02]; 0,1633	1,74 [0,20;14,93]; 0,6114	4,63 [0,52;41,57]; 0,1707 4,19 [0,50;34,91]; 0,1855 0,05 [-0,01;0,12]; 0,1222
SOLO2 Primärstudie	195	38 (19,5)	NE	0,15	99	2 (2,0)	NE	0,02	9,18 [2,81;56,51]; 0,0002	6,18 [1,49;25,60]; 0,0121	11,84 [2,79;50,30]; 0,0008 9,65 [2,38;39,16]; 0,0015 0,17 [0,11;0,24]; <0,0001
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	3 (13,6)	NE	0,2	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,77 [0,18;80,12]; 0,3949 3,35 [0,19;59,33]; 0,4100 0,14 [-0,06;0,33]; 0,1630
Fatigue											
Studie 19 Gesamt-population	136	11 (8,1)	NE	0,05	128	4 (3,1)	NE	0,05	2,53 [0,86;9,17]; 0,1375	1,09 [0,35;3,43]; 0,8803	2,76 [0,85;8,99]; 0,0913 2,59 [0,85;7,92]; 0,0957 0,05 [-0,01;0,10]; 0,0761
Studie 19 BRCAm-Population	74	6 (8,1)	NE	0,05	62	1 (1,6)	NE	0,02	4,47 [0,75;85,06]; 0,1569	2,25 [0,27;18,69]; 0,4528	5,16 [0,59;44,80]; 0,1371 5,03 [0,62;40,64]; 0,1299 0,06 [0,00; 0,13]; 0,0676
Studie 19 BRCAwt-Population	57	4 (7,0)	NE	0,05	61	3 (4,9)	NE	0,09	1,43 [0,32;7,29]; 0,6988	0,55 [0,12;2,44]; 0,4287	1,53 [0,31;7,45]; 0,6013 1,43 [0,33;6,10]; 0,6315 0,02 [-0,06;0,11]; 0,6311

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Gastroenteritis											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	1 (10,0)	NE	0,18	n. b.	n. b.	0,14 [0,01;3,77]; 0,2426 0,16 [0,01;3,61]; 0,2485 -0,10 [-0,31;0,11]; 0,3538
Leukopenie											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	2 (9,1)	NE	0,13	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,56 [0,11;58,35]; 0,5555 2,39 [0,13;45,69]; 0,5624 0,09 [-0,09;0,27]; 0,3141
Neutrophilenzahl erniedrigt											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	2 (9,1)	NE	0,13	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,56 [0,11;58,35]; 0,5555 2,39 [0,13;45,69]; 0,5624 0,09 [-0,09;0,27]; 0,3141
Neutropenie											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	2 (9,1)	NE	0,13	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,56 [0,11;58,35]; 0,5555 2,39 [0,13;45,69]; 0,5624 0,09 [-0,09;0,27]; 0,3141

Datenquellen: [38, 87].

a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen. In Studie 19 sind das Ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung, in SOLO2 sind das objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.

b: Odds Ratio aus stratifiziertem logistischem Modell, aufgrund geringer Ereigniszahlen in den verschiedenen Strata in wenigen Fällen auch aus nicht-stratifiziertem Modell. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurde das OR mit Nullzellenkorrektur berechnet.

ARR: Absolute Risikoreduktion (in %), BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, IDV: Inzidenzdichteverhältnis, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, UE: Unerwünschtes Ereignis

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-202: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Operationalisierung
Studie 19	**UE:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE. **SUE:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE. **Therapieabbrüche aufgrund von UE:** Anzahl der Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund eines UE. **UE, die zum Tod führen:** Anzahl der Patientinnen, die an einem UE verstorben sind. **UE mit einem CTCAE-Grad ≥3:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE von CTCAE-Grad ≥3. **UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme:** Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE. **UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme:** Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE. **SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme:** Für jedes der häufig auftretenden SUE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten SUE. **UESI:** Akute Myeloische Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom, Pneumonitis/Strahlenbedingte Pneumonitis, Mögliche neue primäre Malignome. Primäre Analyse ist jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dessen ersten Auftreten. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss. Gemäß Dossiervorlage werden die naiven Raten (RR, OR sowie RD) dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wird die Inzidenzdichte (ID) (Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE pro Patientenjahr) dargestellt. Der Endpunkt UE wurde in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Progressbedingte Ereignisse werden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA und CTCAE-Grad.
SOLO2	**UE:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE. **SUE:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE. **Therapieabbrüche aufgrund von UE:** Anzahl der Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund eines UE. **UE, die zum Tod führen:** Anzahl der Patientinnen, die an einem UE verstorben sind. **UE mit einem CTCAE-Grad ≥3:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE von CTCAE-Grad ≥3. **UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme:** Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE. **UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% Patientinnen eines Behandlungsarms auftraten:** Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE. **SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der**

	Behandlungsarme: Für jedes der häufig auftretenden SUE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten SUE. **UESI:** Akute Myeloische Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom, Pneumonitis/Strahlenbedingte Pneumonitis, Mögliche neue primäre Malignome. Primäre Analyse ist jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dessen ersten Auftreten. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie. Gemäß Dossiervorlage werden die naiven Raten (RR, OR sowie RD) dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wird die ID (Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE pro Patientenjahr) dargestellt. Der Endpunkt UE wurde in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Progressbedingte Ereignisse werden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA und CTCAE-Grad.
UESI: UE von speziellem Interesse, CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien von unerwünschten Ereignissen, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 4-203: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Tabelle 4-204: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥1 % in mindestens einem der Behandlungsarme)“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort											
Studie 19 Gesamt-population	136	3 (2,2)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,74 [0,34;131,74]; 0,2085 6,59 [0,34;126,36]; 0,2108 0,02 [-0,01;0,05]; 0,1294
Studie 19 BRCAm-Population	74	3 (4,1)	81,7	0,02	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,12 [0,31;120,78]; 0,2339 5,88 [0,31;111,69]; 0,2383 0,04 [-0,01;0,09]; 0,1303
SOLO2 Primärstudie	195	4 (2,1)	NE	0,01	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,68 [0,25;87,73]; 0,3024 4,59 [0,25;84,44]; 0,3049 0,02 [0,00;0,05]; 0,1094
Fieber											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74]; 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Hernienschmerzen											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74]; 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74]; 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums											
Studie 19 Gesamt-population	136	5 (3,7)	NE	0,02	128	1 (0,8)	NE	0,01	1,98 [0,25;40,67]; 0,5511	1,87 [0,22;16,02]; 0,5673	4,77 [0,55;41,58]; 0,1576 4,71 [0,56;39,74]; 0,1548 0,03 [-0,01;0,06]; 0,1061
Studie 19 BRCAm-Population	74	3 (4,1)	NE	0,02	62	1 (1,6)	NE	0,02	1,40 [0,15;30,13]; 0,8866	1,06 [0,11;10,22]; 0,9577	2,65 [0,27;26,53]; 0,4064 2,51 [0,27;23,56]; 0,4195 0,02 [-0,03;0,08]; 0,3826
Studie 19 BRCAwt-Population	57	2 (3,5)	NE	0,02	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	5,54 [0,26;117,93]; 0,2725 5,34 [0,26;109,00];0,2759 0,04 [-0,02;0,09]; 0,2261
SOLO2 Primärstudie	195	3 (1,5)	NE	0,01	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,62 [0,19;70,74]; 0,3966 3,57 [0,19;68,47]; 0,3982 0,02 [-0,01;0,04]; 0,1923
Asthma											
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
Bronchiektase											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
Dyspnoe											
Studie 19 Gesamt-population	136	2 (1,5)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,78 [0,23;100,46]; 0,3143 4,71 [0,23;97,13]; 0,3158 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2460

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Studie 19 BRCAwt-Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
Husten											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;0,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Lungenembolie											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems											
Studie 19 Gesamt-population	136	6 (4,4)	NE	0,03	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	12,80 [0,71;229,58]; 0,0835 12,24 [0,70;215,11]; 0,0868 0,04 [0,01;0,08]; 0,0200
Studie 19 BRCAm-Population	74	2 (2,7)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,31 [0,20;91,48]; 0,3486 4,20 [0,21;85,88]; 0,3513 0,03 [-0,02;0,07]; 0,2511
Studie 19 BRCAwt-Population	57	3 (5,3)	NE	0,03	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	7,90 [0,40;156,38]; 0,1748 7,48 [0,39;141,75]; 0,1799 0,05 [-0,01;0,12]; 0,1136

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOLO2 Primärstudie	195	9 (4,6)	NE	0,03	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	10,14 [0,58;175,98]; 0,1117 9,69 [0,57;164,86]; 0,1161 0,05 [0,01;0,08]; 0,0063
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	3 (13,6)	NE	0,2	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,77 [0,18;80,12]; 0,3949 3,35 [0,19;59,33]; 0,4100 0,14 [-0,06;0,33]; 0,1630
Anämie											
Studie 19 Gesamt-population	136	3 (2,2)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,74 [0,34;131,74]; 0,2085 6,59 [0,34;126,36]; 0,2108 0,02 [-0,01;0,05]; 1294
Studie 19 BRCAwt-Population	57	2 (3,5)	NE	0,02	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	5,54 [0,26;117,93]; 0,2725 5,34 [0,26;109,00];0,2759 0,04 [-0,02;0,09]; 0,2261
SOLO2 Primärstudie	195	7 (3,6)	NE	0,02	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	7,92 [0,45;140,06]; 0,1581 7,65 [0,44;132,64]; 0,1620 0,04 [0,01;0,07]; 0,0198
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	2 (9,1)	NE	0,12	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,56 [0,11;58,35]; 0,5555 2,39 [0,13;45,69]; 0,5624 0,09 [-0,09;0,27]; 0,3141
Leukopenie											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,47 [0,05;39,12]; 0,8197 1,43 [0,06;32,46]; 0,8205 0,05 [-0,11;0,20]; 0,5757

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Neutropenie											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,47 [0,05;39,12]; 0,8197 1,43 [0,06;32,46]; 0,8205 0,05 [-0,11;0,20]; 0,5757
Panzytopenie											
Studie 19 Gesamt-population	136	2 (1,5)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,78 [0,23;100,46]; 0,3143 4,71 [0,23;97,13]; 0,3158 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2460
Studie 19 BRCAm	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Studie 19 BRCAwt	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
Thrombozytopenie											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts											
Studie 19 Gesamt-population	136	9 (6,6)	NE	0,04	128	7 (5,5)	NE	0,08	0,70 [0,24;2,09]; 0,3176	0,48 [0,18;1,30]; 0,1509	1,30 [0,47;3,64]; 0,6137 1,21 [0,46;3,15]; 0,6964 0,01 [-0,05;0,07]; 0,6949
Studie 19 BRCAm-Population	74	6 (8,1)	NE	0,04	62	4 (6,5)	NE	0,08	0,66 [0,17;2,80]; 0,3428	0,54 [0,15;1,90]; 0,3333	1,24 [0,33;4,67]; 0,7459 1,26 [0,37;4,25]; 0,7134 0,02 [-0,07;0,10]; 0,7097

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt-Population	57	3 (5,3)	NE	0,03	61	3 (4,9)	NE	0,09	0,71 [0,12;4,10]; 0,6004	0,39 [0,08;1,94]; 0,2497	1,19 [0,22;6,32]; 0,8387 1,07 [0,23;5,09]; 0,9321 0,00 [-0,08;0,08]; 0,9321
SOLO2 Primärstudie	195	8 (4,1)	NE	0,03	99	5 (5,1)	NE	0,06	0,54 [0,18;1,85]; 0,3168	0,44 [0,14;1,34]; 0,1496	0,79 [0,25;2,53]; 0,6957 0,81 [0,27;2,42]; 0,7088 -0,01 [-0,06;0,04]; 0,7174
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,47 [0,05;39,12]; 0,8197 1,43 [0,06;32,46]; 0,8205 0,05 [-0,11;0,20]; 0,5757
Bauchschmerzen											
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
SOLO2 Primärstudie	195	3 (1,5)	NE	0,01	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,62 [0,19;70,74]; 0,3966 3,57 [0,19;68,47]; 0,3982 0,02 [-0,01;0,04]; 0,1923
Darmobstruktion											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	1 (1,6)	NE	0,02	0,64 [0,03;16,29]; 0,7740	0,34 [0,02;5,41]; 0,4434	0,63 [0,04;10,72]; 0,7506 0,84 [0,05;13,12]; 0,8997 0,00 [-0,04;0,04]; 0,9003
SOLO2 Primärstudie	195	3 (1,5)	NE	0,01	99	1 (1,0)	NE	0,01	1,29 [0,16;26,47]; 0,8256	0,84 [0,09;8,10]; 0,8819	1,55 [0,16;15,29]; 0,7084 1,52 [0,16;14,45]; 0,7140 0,01 [-0,02;0,03]; 0,6926

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Diarrhö											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Dünndarmobstruktion											
Studie 19 Gesamt-population	136	2 (1,5)	NE	0,01	128	3 (2,3)	NE	0,03	0,53 [0,07;3,34]; 0,2858	0,24 [0,04;1,45]; 0,1203	0,70 [0,11;4,35]; 0,7029 0,63 [0,11;3,69]; 0,6064 -0,01 [-0,04;0,02]; 0,6052
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
Studie 19 BRCAwt-Population	57	2 (3,5)	NE	0,02	61	2 (3,3)	NE	0,06	0,73 [0,07;6,64]; 0,6337	0,39 [0,05;2,75]; 0,3427	1,20 [0,16;9,12]; 0,8612 1,07 [0,16;7,35]; 0,9450 0,00 [-0,06;0,07]; 0,9450
SOLO2 Primärstudie	195	0	NE	0,00	99	2 (2,0)	NE	0,03	n. b.	n. b.	0,10 [0,00;2,10]; 0,1380 0,10 [0,00;2,11]; 0,1394 -0,02 [-0,05;0,01]; 0,2074
Eingeklemmte Bauchwandhernie											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Erbrechen											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Gastritis											
Studie 19 Gesamt-population	136	0	NE	0,00	128	2 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,19 [0,01;3,90]; 0,2781 0,19 [0,01;3,89]; 0,2796 -0,02 [-0,04;0,01]; 0,2360
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
Studie 19 BRCAwt-Population	57	0	NE	0,00	61	1 (1,6)	NE	0,03	n. b.	n. b.	0,35 [0,01;8,79]; 0,5238 0,36 [0,01;8,57]; 0,5248 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4756
Lebensmittelvergiftung											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,47 [0,05;39,12]; 0,8197 1,43 [0,06;32,46]; 0,8205 0,05 [-0,11;0,20]; 0,5757
Magenentleerungsstörung											
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
Meläna											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Obstipation											
Studie 19 Gesamt-population	136	2 (1,5)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,78 [0,23;100,46]; 0,3143 4,71 [0,23;97,13]; 0,3158 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2460
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Studie 19 BRCAwt-Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
SOLO2 Primärstudie	195	0	NE	0,00	99	2 (2,0)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,10 [0,00;2,10]; 0,1380 0,10 [0,00;2,11]; 0,1394 -0,02 [-0,05;0,01]; 0,2074
Übelkeit											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
SOC: Erkrankungen des Immunsystems											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
SOLO2 Primärstudie	195	2 (1,0)	NE	0,01	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,57 [0,12;54,07]; 0,5434 2,55 [0,12;52,63]; 0,5442 0,01 [-0,01;0,03]; 0,3367

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Jodallergie											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
SOC: Erkrankungen des Nervensystems											
Studie 19 Gesamt-population	136	3 (2,2)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,74 [0,34;131,74]; 0,2085 6,59 [0,34;126,36]; 0,2108 0,02 [-0,01;0,05]; 0,1294
Studie 19 BRCAm-Population	74	3 (4,1)	81,1	0,02	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,12 [0,31;120,78]; 0,2339 5,88 [0,31;111,69]; 0,2383 0,04 [-0,01;0,09]; 0,1303
Aphasie											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Hämorrhagischer Schlaganfall											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Synkope											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege											
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,53 [0,06;38,02]; 0,7937 1,53 [0,06;37,23]; 0,7938 0,01 [-0,01;0,02]; 0,5857
SOC: Gefäßerkrankungen											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	1 (1,6)	NE	0,02	0,36 [0,01;11,58]; 0,7860	0,34 [0,02;5,42]; 0,4440	0,69 [0,04;12,41]; 0,8039 0,84 [0,05;13,12]; 0,8997 0,00 [-0,04;0,04]; 0,9003
SOLO2 Primärstudie	195	2 (1,0)	NE	0,01	99	1 (1,0)	NE	0,01	0,63 [0,06;14,07]; 0,6915	0,55 [0,05;6,11]; 0,6296	1,01 [0,09;11,25]; 0,9958 1,02 [0,09;11,06]; 0,9900 0,00 [-0,02;0,02]; 0,9900
Essentielle Hypertonie											
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
Intraabdominalblutung											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Thrombose der Vena cava											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Tiefe Beinvenenthrombose											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
SOLO2 Primärstudie	195	2 (1,0)	NE	0,01	99	1 (1,0)	NE	0,01	0,63 [0,06;14,07]; 0,6915	0,55 [0,05;6,11]; 0,6296	1,01 [0,09;11,25]; 0,9958 1,02 [0,09;11,06]; 0,9900 0,00 [-0,02;0,02]; 0,9900
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)											
Studie 19 Gesamt-population	136	4 (2,9)	NE	0,02	128	1 (0,8)	NE	0,01	0,47 [0,02;13,39]; 0,2897	1,48 [0,17;13,28]; 0,7236	3,69 [0,40;34,03]; 0,2495 3,76 [0,43;33,24]; 0,2329 0,02 [-0,01;0,05]; 0,1891
Studie 19 BRCAm-Population	74	3 (4,1)	NE	0,02	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,12 [0,31;120,78]; 0,2339 5,88 [0,31;111,69]; 0,2383 0,04 [-0,01;0,09]; 0,1303
Studie 19 BRCAwt-Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	1 (1,6)	NE	0,03	n. b.	0,39 [0,02;6,19]; 0,5025	1,07 [0,07;17,54]; 0,9614 1,07 [0,07;16,71]; 0,9614 0,00 [-0,05;0,05]; 0,9615
SOLO2 Primärstudie	195	5 (2,6)	NE	0,02	99	1 (1,0)	NE	0,01	1,07 [0,16;20,84]; 0,9615	1,40 [0,16;11,98]; 0,7591	2,56 [0,29;22,25]; 0,3942 2,54 [0,30;21,43]; 0,3921 0,02 [-0,01;0,05]; 0,3046
Akute Leukämie											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Blasenkrebs											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	0	NE	0,00	61	1 (1,6)	NE	0,03	n. b.	n. b.	0,35 [0,01;8,79]; 0,5238 0,36 [0,01;8,57]; 0,5248 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4756
Intraduktale proliferative Brustläsion											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Invasives duktales Mammakarzinom											
SOLO2 Primärstudie	195	0	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	n. b.	n. b.	0,17 [0,01;4,16]; 0,2760 0,17 [0,01;4,14]; 0,2766 -0,01 [-0,03;0,01]; 0,4256
Magenkarzinom											
SOLO2 Primärstudie	195	2 (1,0)	NE	0,01	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,57 [0,12;54,07]; 0,5434 2,55 [0,12;52,63]; 0,5442 0,01 [-0,01;0,03]; 0,3367
Papilläres Schilddrüsenkarzinom											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Herzerkrankungen											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,53 [0,06;38,02]; 0,7937 1,53 [0,06;37,23]; 0,7938 0,01 [-0,01;0,02]; 0,5857
Kardiovaskuläre Insuffizienz											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen											
Studie 19 Gesamt-population	136	4 (2,9)	NE	0,02	128	3 (2,3)	NE	0,04	0,81 [0,16;4,36]; 0,9789	0,47 [0,11;2,12]; 0,3292	1,33 [0,29;6,12]; 0,7179 1,25 [0,29;5,50]; 0,7632 0,01 [-0,03;0,04]; 0,7619
Studie 19 BRCAm-Population	74	4 (5,4)	NE	0,03	62	2 (3,2)	NE	0,04	1,30 [0,24;9,65]; 0,5969	0,66 [0,12;3,63]; 0,6374	1,77 [0,30;10,32]; 0,5273 1,68 [0,32;8,84]; 0,5430 0,02 [-0,05;0,09]; 0,5283
Studie 19 BRCAwt-Population	57	0	NE	0,00	61	1 (1,6)	NE	0,03	n. b.	n. b.	0,35 [0,01;8,79]; 0,5238 0,36 [0,01;8,57]; 0,5248 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4756
SOLO2 Primärstudie	195	3 (1,5)	NE	0,01	99	1 (1,0)	NE	0,01	1,24 [0,15;25,35]; 0,8304	0,84 [0,09;8,06]; 0,8789	1,58 [0,16;15,68]; 0,6944 1,52 [0,16;14,45]; 0,7140 0,01 [-0,02;0,03]; 0,6926

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	1 (10,0)	NE	0,18	n. b.	n. b.	0,14 [0,01;3,77]; 0,2426 0,16 [0,01;3,61]; 0,2485 -0,10 [-0,31;0,11]; 0,3538
Blinddarmentzündung											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Endophthalmitis											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	0	NE	0,00	61	1 (1,6)	NE	0,03	n. b.	n. b.	0,35 [0,01;8,79]; 0,5238 0,36 [0,01;8,57]; 0,5248 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4756
Gastroenteritis											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	1 (10,0)	NE	0,18	n. b.	n. b.	0,14 [0,01;3,77]; 0,2426 0,16 [0,01;3,61]; 0,2485 -0,10 [-0,31;0,11]; 0,3538
Grippe											
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
Harnwegsinfektion											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	0,34 [0,02;5,46]; 0,4471	0,88 [0,05;15,33]; 0,9272 0,84 [0,05;13,12]; 0,8997 0,00 [-0,04;0,04]; 0,9003

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	0,38 [0,01;9,97]; 0,5508	0,28 [0,02;4,47]; 0,3672	0,52 [0,03;8,51]; 0,6458 0,51 [0,03;8,03]; 0,6304 0,00 [-0,03;0,02]; 0,6592
Infektion der oberen Atemwege											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Infektiöse Exazerbation einer chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung											
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
Leberabszess											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Lungenentzündung											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen											
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,53 [0,06;38,02]; 0,7937 1,53 [0,06;37,23]; 0,7938 0,01 [-0,01;0,02]; 0,5857

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SOC: Psychiatrische Erkrankungen											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
Verwirrtheitszustand											
Studie 19 BRCAwt-Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen											
Studie 19 Gesamt-population	136	2 (1,5)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,78 [0,23;100,46]; 0,3143 4,71 [0,23;97,13]; 0,3158 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2460
Studie 19 BRCAm-Population	74	2 (2,7)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,31 [0,20;91,48]; 0,3486 4,20 [0,21;85,88]; 0,3513 0,03 [-0,02;0,07]; 0,2511
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	0,07 [0,00;2,20]; 0,0738	0,28 [0,02;4,44]; 0,3646	0,51 [0,03;8,20]; 0,6326 0,51 [0,03;8,03]; 0,6304 0,00 [-0,03;0,02]; 0,6592
Gelenkschmerzen											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Oberschenkelfraktur											
Studie 19 Gesamt-population	136	2 (1,5)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,78 [0,23;100,46]; 0,3143 4,71 [0,23;97,13]; 0,3158 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2460
Studie 19 BRCAm-Population	74	2 (2,7)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,31 [0,20;91,48]; 0,3486 4,20 [0,21;85,88]; 0,3513 0,03 [-0,02;0,07]; 0,2511
Osteoporose											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Rückenschmerzen											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
SOLO2 Primärstudie	195	0	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	n. b.	n. b.	0,17 [0,01;4,16]; 0,2760 0,17 [0,01;4,14]; 0,2766 -0,01 [-0,03;0,01]; 0,4256
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen											
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
SOLO2 Primärstudie	195	0	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	n. b.	n. b.	0,17 [0,01;4,16]; 0,2760 0,17 [0,01;4,14]; 0,2766 -0,01 [-0,03;0,01]; 0,4256

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Dehydrierung											
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507
Hypokaliämie											
SOLO2 Primärstudie	195	0	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	n. b.	n. b.	0,17 [0,01;4,16]; 0,2760 0,17 [0,01;4,14]; 0,2766 -0,01 [-0,03;0,01]; 0,4256
SOC: Untersuchungen											
SOLO2 Primärstudie	195	2 (1,0)	NE	0,01	99	1 (1,0)	NE	0,01	0,74 [0,07;16,37]; 0,6211	0,56 [0,05;6,12]; 0,6307	1,01 [0,09;11,25]; 0,9958 1,02 [0,09;11,06]; 0,9900 0,00 [-0,02;0,02]; 0,9900
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	0	NE	0	n. b.	n. b.	1,47 [0,05;39,12]; 0,8197 1,43 [0,06;32,46]; 0,8205 0,05 [-0,11;0,20]; 0,5757
Erhöhte Amylase											
SOLO2 Primärstudie	195	0	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	n. b.	n. b.	0,17 [0,01;4,16]; 0,2760 0,17 [0,01;4,14]; 0,2766 -0,01 [-0,03;0,01]; 0,4256
Verringertes Hämoglobin											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,47 [0,05;39,12]; 0,8197 1,43 [0,06;32,46]; 0,8205 0,05 [-0,11;0,20]; 0,5757

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Verringerte Anzahl von Neutrophilen											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,47 [0,05;39,12]; 0,8197 1,43 [0,06;32,46]; 0,8205 0,05 [-0,11;0,20]; 0,5757
Verringerte Anzahl von weißen Blutkörperchen											
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	1 (4,5)	NE	0,06	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,47 [0,05;39,12]; 0,8197 1,43 [0,06;32,46]; 0,8205 0,05 [-0,11;0,20]; 0,5757
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen											
Studie 19 Gesamt-population	136	3 (2,2)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,74 [0,34;131,74]; 0,2085 6,59 [0,34;126,36]; 0,2108 0,02 [-0,01;0,05]; 0,1294
Studie 19 BRCAm	74	3 (4,1)	NE	0,02	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	6,12 [0,31;120,78]; 0,2339 5,88 [0,31;111,69]; 0,2383 0,04 [-0,01;0,09]; 0,1303
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	0,29 [0,01;7,72]; 0,3664	0,27 [0,02;4,38]; 0,3602	0,50 [0,03;8,13]; 0,6258 0,51 [0,03;8,03]; 0,6304 0,00 [-0,03;0,02]; 0,6592
Fistel nach einem Eingriff											
SOLO2 Primärstudie	195	0	NE	0,00	99	1 (1,0)	NE	0,01	n. b.	n. b.	0,17 [0,01;4,16]; 0,2760 0,17 [0,01;4,14]; 0,2766 -0,01 [-0,03;0,01]; 0,4256

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Hämatom nach einem Eingriff											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917
Hüftfraktur											
Studie 19 BRCAm-Population	74	1 (1,4)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	2,55 [0,10;63,74] 0,5685 2,52 [0,10;60,78]; 0,5693 0,01 [-0,03;0,05]; 0,4917

Datenquellen: [38, 87].

a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen. In Studie 19 sind das ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung, in SOLO2 sind das objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.

b: Odds Ratio aus stratifiziertem logistischem Modell soweit berechenbar, aufgrund geringer Ereigniszahlen in den verschiedenen Strata auch aus nicht-stratifiziertem Modell. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurde das OR mit Nullzellenkorrektur berechnet.

ARR: Absolute Risikoreduktion (in %), BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, IDV: Inzidenzdichteverhältnis, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-205: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Operationalisierung
Studie 19	**UE:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE. **SUE:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE. **Therapieabbrüche aufgrund von UE:** Anzahl der Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund eines UE. **UE, die zum Tod führen:** Anzahl der Patientinnen, die an einem UE verstorben sind. **UE mit einem CTCAE-Grad ≥3:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE von CTCAE-Grad ≥3. **UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme:** Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE. **UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme:** Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE. **SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme:** Für jedes der häufig auftretenden SUE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten SUE. **UESI:** Akute Myeloische Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom, Pneumonitis/Strahlenbedingte Pneumonitis, Mögliche neue primäre Malignome. Primäre Analyse ist jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dessen ersten Auftreten. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss. Gemäß Dossiervorlage werden die naiven Raten (RR, OR sowie RD) dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wird die Inzidenzdichte (ID) (Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE pro Patientenjahr) dargestellt. Der Endpunkt UE wurde in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Progressbedingte Ereignisse werden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA und CTCAE-Grad.
SOLO2	**UE:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE. **SUE:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE. **Therapieabbrüche aufgrund von UE:** Anzahl der Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund eines UE. **UE, die zum Tod führen:** Anzahl der Patientinnen, die an einem UE verstorben sind. **UE mit einem CTCAE-Grad ≥3:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE von CTCAE-Grad ≥3. **UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme:** Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE. **UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% Patientinnen eines Behandlungsarms auftraten:** Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE. **SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der**

	Behandlungsarme: Für jedes der häufig auftretenden SUE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten SUE. **UESI:** Akute Myeloische Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom, Pneumonitis/Strahlenbedingte Pneumonitis, Mögliche neue primäre Malignome. Primäre Analyse ist jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dessen ersten Auftreten. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie. Gemäß Dossiervorlage werden die naiven Raten (RR, OR sowie RD) dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wird die ID (Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE pro Patientenjahr) dargestellt. Der Endpunkt UE wurde in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Progressbedingte Ereignisse werden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA und CTCAE-Grad.
UESI: UE von speziellem Interesse, CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien von unerwünschten Ereignissen, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 4-206: Bewertung des Verzerrungspotentials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Tabelle 4-207: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Akute Myeloische Leukämie											
Studie 19 Gesamt-population	136	0	NE	0,00	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
Studie 19 BRCAwt-Population	57	0	NE	0,00	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,53 [0,06;38,02]; 0,7937 1,53 [0,06;37,23]; 0,7938 0,01 [-0,01;0,02]; 0,5857
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
Myelodysplastisches Syndrom											
Studie 19 Gesamt-population	136	0	NE	0,00	128	1 (0,8)	NE	0,01	n. b.	n. b.	0,31 [0,01;7,71]; 0,4762 0,31 [0,01;7,64]; 0,4767 -0,01 [-0,03;0,01]; 0,4675
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,4507

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt-Population	57	0	NE	0,00	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,53 [0,06;38,02]; 0,7937 1,53 [0,06;37,23]; 0,7938 0,01 [-0,01;0,02]; 0,5857
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
Pneumonitis/Strahlenbedingte Pneumonitis											
Studie 19 Gesamt-population	136	1 (0,7)	NE	0,00	128	1 (0,8)	NE	0,01	0,91 [0,04;23,06]; 0,9191	0,36 [0,02;5,82]; 0,4751	0,86 [0,05;15,45]; 0,9159 0,94 [0,06;14,89]; 0,9657 0,00 [-0,02;0,02]; 0,9657
Studie 19 BRCAm-Population	74	0	NE	0,00	62	1 (1,6)	NE	0,02	n. b.	n. b.	0,28 [0,01;6,88]; 0,4320 0,28 [0,01;6,75]; 0,4331 -0,02 [-0,06;0,03]; 0,45071
Studie 19 BRCAwt-Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,27 [0,13;81,80]; 0,4715 3,21 [0,13;77,16]; 0,4727 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4598
SOLO2 Primärstudie	195	3 (1,5)	NE	0,01	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	3,62 [0,19;70,74]; 0,3966 3,57 [0,19;68,47]; 0,3982 0,02 [-0,01;0,04]; 0,1923
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Mögliche neue primäre Malignome											
Studie 19 Gesamt-population	136	5 (3,7)	NE	0,02	128	2 (1,6)	NE	0,02	0,57 [0,08;4,76]; 0,6101	0,89 [0,17;4,57]; 0,8854	2,31 [0,43;12,26]; 0,3273 2,35 [0,46;11,91]; 0,3011 0,02 [-0,02;0,06]; 0,2785
Studie 19 BRCAm-Population	74	4 (5,4)	NE	0,03	62	1 (1,6)	NE	0,02	1,21 [0,13;25,87]; 0,9183	1,29 [0,14;11,56]; 0,8185	3,32 [0,35;31,19]; 0,2936 3,35 [0,38;29,21]; 0,2736 0,04 [-0,02;0,10]; 0,2178
Studie 19 BRCAwt-Population	57	1 (1,8)	NE	0,01	61	1 (1,6)	NE	0,03	n. b.	0,39 [0,02;6,19]; 0,5025	1,07 [0,07;17,54]; 0,9614 1,07 [0,07;16,71]; 0,9614 0,00 [-0,05;0,05]; 0,9615
SOLO2 Primärstudie	195	3 (1,5)	NE	0,01	99	1 (1,0)	NE	0,01	0,79 [0,10;16,04]; 0,8164	0,84 [0,09;8,07]; 0,8793	1,51 [0,15;14,93]; 0,7248 1,52 [0,16;14,45]; 0,7140 0,01 [-0,02;0,03]; 0,6926
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.

Datenquellen: [38, 87].

a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen. In Studie 19 sind das Ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung, in SOLO2 sind das objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.

b: Odds Ratio aus stratifiziertem logistischem Modell soweit berechenbar, aufgrund geringer Ereigniszahlen in den verschiedenen Strata auch aus nicht-stratifiziertem Modell. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurde das OR mit Nullzellenkorrektur berechnet.

UESI: UE von speziellem Interesse, ARR: Absolute Risikoreduktion (in %), BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, IVD: Inzidenzdichteverhältnis, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-208: Operationalisierung von „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Operationalisierung
Studie 19	**UE:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE. **SUE:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE. **Therapieabbrüche aufgrund von UE:** Anzahl der Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund eines UE. **UE, die zum Tod führen:** Anzahl der Patientinnen, die an einem UE verstorben sind. **UE mit einem CTCAE-Grad ≥3:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE von CTCAE-Grad ≥3. **UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme:** Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE. **UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme:** Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE. **SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der Behandlungsarme:** Für jedes der häufig auftretenden SUE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten SUE. **UESI:** Akute Myeloische Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom, Pneumonitis/Strahlenbedingte Pneumonitis, Mögliche neue primäre Malignome. Primäre Analyse ist jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dessen ersten Auftreten. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren die ethnische Abstammung, die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie sowie das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss. Gemäß Dossiervorlage werden die naiven Raten (RR, OR sowie RD) dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wird die Inzidenzdichte (ID) (Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE pro Patientenjahr) dargestellt. Der Endpunkt UE wurde in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Progressbedingte Ereignisse werden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA und CTCAE-Grad.
SOLO2	**UE:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE. **SUE:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE. **Therapieabbrüche aufgrund von UE:** Anzahl der Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund eines UE. **UE, die zum Tod führen:** Anzahl der Patientinnen, die an einem UE verstorben sind. **UE mit einem CTCAE-Grad ≥3:** Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE von CTCAE-Grad ≥3. **UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme:** Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE. **UE mit CTCAE-Grad ≥3 und einer Häufigkeit ≥5% Patientinnen eines Behandlungsarms auftraten:** Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten UE. **SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥1% in mindestens einem der**

	Behandlungsarme: Für jedes der häufig auftretenden SUE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem des jeweils betrachteten SUE. **UESI:** Akute Myeloische Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom, Pneumonitis/Strahlenbedingte Pneumonitis, Mögliche neue primäre Malignome. Primäre Analyse ist jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dessen ersten Auftreten. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mit einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren das objektive Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss und die Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie. Gemäß Dossiervorlage werden die naiven Raten (RR, OR sowie RD) dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wird die ID (Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem UE pro Patientenjahr) dargestellt. Der Endpunkt UE wurde in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Progressbedingte Ereignisse werden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA und CTCAE-Grad.
UESI: UE von speziellem Interesse, CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien von unerwünschten Ereignissen, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 4-209: Bewertung des Verzerrungspotentials für „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SOLO2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Tabelle 4-210: Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad ≥3“ – Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib.

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
UE											
Studie 19 Gesamt-population	136	132 (97,1)	0,1	9,36	128	119 (93,0)	0,3	8,10	1,74 [1,35;2,25]; 0,0001	1,16 [0,90;1,48]; 0,2540	2,35 [0,69;7,97]; 0,1712 1,04 [0,99;1,10]; 0,1312 0,04 [-0,01;0,09]; 0,1276
Studie 19 BRCAm-Population	74	72 (97,3)	0,1	12,21	62	58 (93,5)	0,3	7,44	1,92 [1,34;2,77]; 0,0012	1,64 [1,16;2,32]; 0,0049	2,54 [0,43;14,82]; 0,3012 1,04 [0,96;1,12]; 0,3083 0,04 [-0,03;0,11]; 0,3037
Studie 19 BRCAwt-Population	57	56 (98,2)	0,1	7,08	61	58 (95,1)	0,3	11,58	1,62 [1,09;2,39]; 0,0075	0,61 [0,42;0,88]; 0,0087	2,70 [0,27;26,92]; 0,3972 1,03 [0,97;1,10]; 0,3368 0,03 [-0,03;0,10]; 0,3332
SOLO2 Primärstudie	195	192 (98,5)	0,1	21,37	99	94 (94,9)	0,2	10,14	1,58 [1,23;2,04]; 0,0010	2,11 [1,65;2,70]; <0,0001	3,47 [0,79;15,24]; 0,0994 1,04 [0,99;1,09]; 0,1438 0,04 [-0,01;0,08]; 0,1385
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	22 (100)	0,1	16,47	10	10 (100)	0,3	30,69	1,31 [0,61;2,99] 0,3405	0,54 [0,25;1,13]; 0,1025	n. b. n. b. n. b.
SUE											
Studie 19 Gesamt-population	136	31 (22,8)	67,9	0,17	128	11 (8,6)	42,0	0,14	1,61 [0,79;3,46]; 0,2183	1,18 [0,59;2,35]; 0,6364	3,21 [1,52;6,76]; 0,0022 2,65 [1,39;5,05]; 0,0030 0,14 [0,06;0,23]; 0,0011
Studie 19 BRCAm-Population	74	19 (25,7)	67,9	0,18	62	6 (9,7)	42,0	0,14	1,56 [0,62;4,43]; 0,4132	1,26 [0,50;3,17]; 0,6166	3,24 [1,18;8,89]; 0,0222 2,65 [1,13;6,23]; 0,0251 0,16 [0,04;0,28]; 0,0113

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt-Population	57	11 (19,3)	70,5	0,14	61	5 (8,2)	NE	0,15	1,46 [0,47;4,93]; 0,5982	0,94 [0,33;2,70]; 0,9062	2,93 [0,94;9,12]; 0,0638 2,35 [0,87;6,36]; 0,0912 0,11 [-0,01;0,23]; 0,0779
SOLO2 Primärstudie	195	35 (17,9)	NE	0,13	99	8 (8,1)	NE	0,10	1,64 [0,79;3,84]; 0,2338	1,27 [0,59;2,75]; 0,5368	2,49 [1,11;5,60]; 0,0275 2,22 [1,07;4,60]; 0,0319 0,10 [0,02;0,17]; 0,0110
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	5 (22,7)	NE	0,39	10	1 (10,0)	NE	0,18	2,77 [0,43;54,20] 0,3914	2,17 [0,25;18,58] 0,4794	2,92 [0,28;29,84]; 0,3672 2,27 [0,30;17,01]; 0,4240 0,13 [-0,13;0,38]; 0,3288
Therapieabbruch aufgrund von UE											
Studie 19 Gesamt-population	136	8 (5,9)	NE	0,03	128	2 (1,6)	NE	0,02	1,96 [0,44;13,68]; 0,5279	1,45 [0,31;6,83]; 0,6381	3,92 [0,81;19,05]; 0,0901 3,76 [0,81;17,40]; 0,0896 0,04 [0,00;0,09]; 0,0599
Studie 19 BRCAm-Population	74	6 (8,1)	NE	0,04	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	11,86 [0,65;214,88]; 0,0942 10,92 [0,63;190,08]; 0,1010 0,08 [0,01;0,15]; 0,0183
Studie 19 BRCAwt-Population	57	2 (3,5)	NE	0,02	61	2 (3,3)	NE	0,06	0,57 [0,03;5,92]; 0,6600	0,38 [0,05;2,69]; 0,3321	1,12 [0,15;8,53]; 0,9101 1,07 [0,16;7,35]; 0,9450 0,00 [-0,06;0,07]; 0,9450
SOLO2 Primärstudie	195	21 (10,8)	NE	0,07	99	2 (2,0)	NE	0,02	3,71 [1,07;23,40]; 0,0629	2,95 [0,69;12,59]; 0,1436	5,99 [1,37;26,20]; 0,0174 5,33 [1,28;22,28]; 0,0218 0,09 [0,04;0,14]; 0,0009
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen											
Studie 19 Gesamt-population	136	2 (1,5)	NE	0,01	128	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,78 [0,23;100,46]; 0,3143 4,71 [0,23;97,13]; 0,3158 0,01 [-0,01;0,04]; 0,2460
Studie 19 BRCAm-Population	74	2 (2,7)	NE	0,01	62	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	4,31 [0,20;91,48]; 0,3486 4,20 [0,21;85,88]; 0,3513 0,03 [-0,02;0,07]; 0,2511
Studie 19 BRCAwt-Population	57	0	NE	0,00	61	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
SOLO2 Primärstudie	195	1 (0,5)	NE	0,00	99	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	1,53 [0,06;38,02]; 0,7937 1,53 [0,06;37,23]; 0,7938 0,01 [-0,01;0,02]; 0,5857
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	0	NE	0,00	10	0	NE	0,00	n. b.	n. b.	n. b.
UE CTCAE-Grad ≥3											
Studie 19 Gesamt-population	136	59 (43,4)	22,9	0,40	128	28 (21,9)	NE	0,38	1,88 [1,20;3,01]; 0,0132	1,05 [0,67;1,64]; 0,8359	2,74 [1,59;4,70]; 0,0003 1,98 [1,36;2,90]; 0,0004 0,22 [0,11;0,32]; 0,0001
Studie 19 BRCAm-Population	74	31 (41,9)	56,8	0,33	62	11 (17,7)	NE	0,26	2,38 [1,22;4,98]; 0,0174	1,27 [0,64;2,53]; 0,4949	3,30 [1,48;7,35]; 0,0035 2,36 [1,30;4,30]; 0,0050 0,24 [0,09;0,39]; 0,0013

Endpunkt Studie	Olaparib				Placebo				Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	Median (Monate)	ID	N	n (%)	Median (Monate)	ID	HR[a] [95%-KI]; p-Wert	IDV [95%-KI]; p-Wert	OR[b] [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
Studie 19 BRCAwt-Population	57	26 (45,6)	16,5	0,49	61	17 (27,9)	12,6	0,59	1,38 [0,73;2,64]; 0,4477	0,84 [0,45;1,54]; 0,5662	2,29 [1,06;4,98]; 0,0361 1,64 [1,00;2,68]; 0,0503 0,18 [0,01;0,35]; 0,0424
SOLO2 Primärstudie	195	72 (36,9)	NE	0,35	99	18 (18,2)	NE	0,25	1,92 [1,17;3,33]; 0,0123	1,39 [0,83;2,33]; 0,2134	2,64 [1,46;4,75]; 0,0013 2,03 [1,29;3,21]; 0,0023 0,19 [0,09;0,29]; 0,0003
SOLO2 Chinesische Kohorte	22	8 (36,4)	NE	0,79	10	1 (10,0)	NE	0,18	4,34 [0,78;80,79]; 0,1349	4,40 [0,55;35,17]; 0,1625	5,39 [0,55;52,86]; 0,1482 3,64 [0,52;25,30]; 0,1921 0,26 [-0,01;0,54]; 0,0592

Datenquellen: [38, 87].

a: HR aus stratifizierter Cox-Regression mit Stratifizierungsvariablen. In Studie 19 sind das ethnische Abstammung, Platinsensitivität, objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Randomisierung, in SOLO2 sind das objektives Ansprechen auf die letzte Platin-haltige Chemotherapie vor Studieneinschluss, Zeit bis zur Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Chemotherapie.

b: Odds Ratio aus stratifiziertem logistischem Modell, aufgrund geringer Ereigniszahlen in den verschiedenen Strata in wenigen Fällen auch aus nicht-stratifiziertem Modell. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurde das OR mit Nullzellenkorrektur berechnet.

ARR: Absolute Risikoreduktion (in %), BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, HR: Hazard Ratio, ID: Inzidenzdichte, IDV: Inzidenzdichteverhältnis, KI: Konfidenzintervall, n. b.: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis