



IQWiG-Berichte – Nr. 897

Niraparib (Ovarialkarzinom) –

Addendum zum Auftrag A19-88

Addendum

Auftrag: A20-16
Version: 1.0
Stand: 13.03.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Niraparib (Ovarialkarzinom) – Addendum zum Auftrag A19-88

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.02.2020

Interne Auftragsnummer

A20-16

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Katrin Nink
- Corinna Kiefer
- Sabine Ostlender
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Niraparib, Ovarialtumoren, Nutzenbewertung, NCT01847274, NCT00753545, NCT01874353

Keywords: Niraparib, Ovarian Neoplasms, Benefit Assessment, NCT01847274, NCT00753545, NCT01874353

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Nachgereichte Auswertungen	2
2.2 Verzerrungspotenzial.....	4
2.3 Ergebnisse	4
2.4 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	8
2.5 Zusammenfassung.....	9
3 Literatur	10
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu UE-Endpunkten der Studie NOVA	11
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen der Studie NOVA (getrennt nach Kohorten).....	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (SUEs, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3], Abbruch wegen UEs) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Niraparib vs. Olaparib	5
Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Niraparib im Vergleich zu Olaparib.....	8
Tabelle 3: Niraparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 4: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, gBRCAmut-Kohorte	15
Tabelle 5: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, non-gBRCAmut-Kohorte	17
Tabelle 6: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, gBRCAmut-Kohorte	19
Tabelle 7: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, non-gBRCAmut-Kohorte	20
Tabelle 8: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, gBRCAmut-Kohorte	21
Tabelle 9: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, non-gBRCAmut-Kohorte.....	22
Tabelle 10: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, gBRCAmut-Kohorte.....	23
Tabelle 11: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, non-gBRCAmut-Kohorte	24

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Niraparib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Olaparib	2
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zu SUEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA, gBRCAmut-Kohorte	11
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zu SUEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA, non-gBRCAmut-Kohorte	11
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zu schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA, gBRCAmut-Kohorte	12
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zu schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA, non-gBRCAmut-Kohorte.....	12
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zu Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA, gBRCAmut-Kohorte	13
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zu Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA, non-gBRCAmut-Kohorte	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BRCA	Breast Cancer Susceptibility Gene (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen)
BRCAm	BRCA-Mutation
BRCAwt	BRCA-Wildtyp
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCAmut	BRCA-Keimbahnmutation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
non-gBRCAmut	ohne BRCA-Keimbahnmutation
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.02.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-88 (Niraparib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit Rezidiv eines platinresistenten, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] Ergebnisse eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber Olaparib über den Brückenkomparator Placebo auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) vorgelegt. Hierfür hat er auf der Niraparib-Seite die Studie NOVA und auf der Olaparib-Seite die beiden Studien 19 und SOLO2 eingeschlossen. Dieser adjustierte indirekte Vergleich wurde für die Nutzenbewertung herangezogen.

In seinem Dossier hatte der pU Auswertungen des indirekten Vergleichs zu Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen (UEs) vorgelegt. Dabei ergaben sich für die Studie NOVA in den vorgelegten Ereigniszeitanalysen Diskrepanzen zwischen den Angaben zu Patientinnen unter Risiko und den zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sowie den medianen Beobachtungszeiten in den Studienarmen. Aufgrund dessen konnte der indirekte Vergleich zu diesen Endpunkten nicht betrachtet werden. Der pU hat nun mit seiner schriftlichen Stellungnahme [3,4] korrigierte Auswertungen (Ereigniszeitanalysen und Kaplan-Meier-Kurven) der Studie NOVA vorgelegt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

In seinem Dossier zur Bewertung von Niraparib als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit Rezidiv eines platinsensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, hatte der pU Auswertungen auf Basis eines indirekten Vergleichs gegenüber Olaparib über den Brückenkompator Placebo (siehe Abbildung 1) vorgelegt. Dieser wurde für die Nutzenbewertung herangezogen.

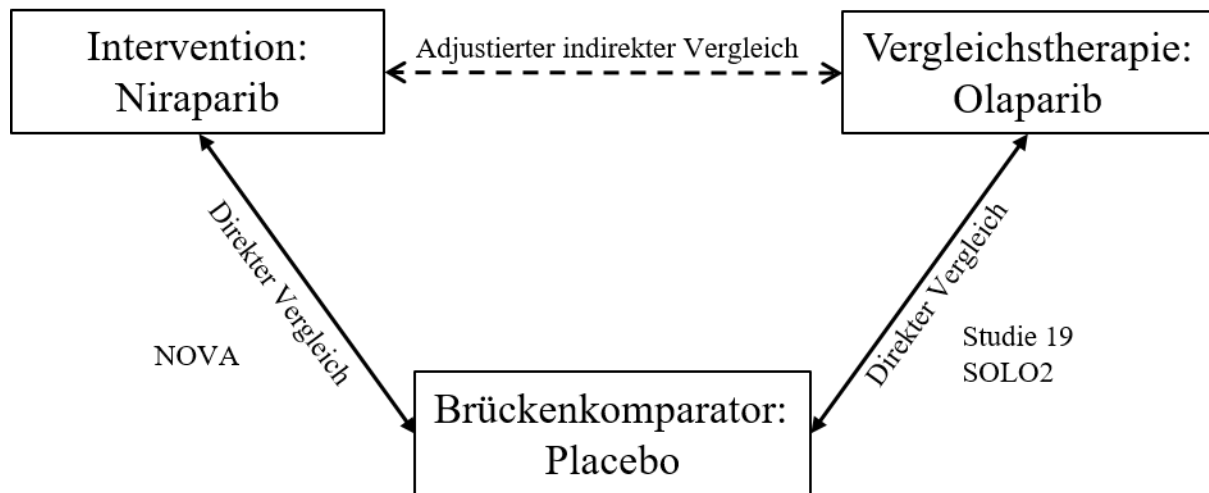


Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Niraparib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Olaparib

Für den adjustierten indirekten Vergleich hatte der pU auf der Niraparib-Seite auch Auswertungen zu UE-Endpunkten, insbesondere Ereigniszeitanalysen zu schwerwiegenden UEs (SUEs), schweren UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs vorgelegt. Dabei ergaben sich Diskrepanzen zwischen den Angaben zu Patientinnen unter Risiko im Zeitverlauf und den Kaplan-Meier-Kurven sowie den medianen Beobachtungszeiten in den Studienarmen. Aufgrund dessen konnte der indirekte Vergleich zu diesen Endpunkten nicht betrachtet werden.

2.1 Nachgereichte Auswertungen

Der pU beschreibt in seiner Stellungnahme [3,4], dass die Patientinnen unter Risiko in den dargestellten Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte zur Sicherheit nicht adäquat reflektiert wurden. Gemäß den Erläuterungen des pU wurden Patientinnen, die kein Ereignis, also beispielsweise kein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) hatten, bis zum letzten Kontakt in der Studie für dieses Ereignis als „unter Beobachtung“ betrachtet und in der Auswertung erst zu diesem Zeitpunkt zensiert. Allerdings wurden UE-Endpunkte nicht bis zum Studienende weiter beobachtet, sondern lediglich bis zum Ende der Einnahme der Studienmedikation bzw. im Fall von schwerwiegenden Ereignissen über einen Zeitraum von 30 Tagen nach dem Ende der

Einnahme der Studienmedikation. Damit wurden in den Ereigniszeitanalysen und den zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven des pU fälschlicherweise Patientinnen als unter Beobachtung gewertet, die für den jeweiligen Endpunkt nicht mehr unter Beobachtung standen. Der pU hat nun mit seiner Stellungnahme Auswertungen zu UE-Endpunkten vorgelegt, die diesen Fehler beheben und in denen die Patientinnen entsprechend zum tatsächlichen Beobachtungsende zensiert werden. Hierbei handelt es sich um:

- Ereigniszeitanalysen und die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der Studie NOVA zu den Gesamtraten der Endpunkte UEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs sowie Abbrüche wegen UEs der Studie NOVA
- Ereigniszeitanalysen und die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der Studie NOVA für häufige UEs ($\geq 10\%$ in mindestens 1 Studienarm), häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 [$\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm]) und häufige SUEs ($\geq 1\%$ in mindestens 1 Studienarm) nach Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugten Begriffen (PTs) gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) sowie weiteren vom pU als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse vorgelegten UE-Operationalisierungen. Diese beinhalten auch Auswertungen zu den UEs mit besonderer Bedeutung für das Krankheitsbild, die für Dossierbewertung von Niraparib herangezogen wurden (akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom und Pneumonitis).
- neue Berechnungen des indirekten Vergleichs für diese Endpunkte

Der pU legt allerdings keine Auswertungen für die Gesamtpopulation der Studie NOVA vor, sondern nur getrennt nach folgenden Teilpopulationen:

- Kohorte der Patientinnen mit Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-Keimbahnmutation [gBRCAmut] und ohne BRCA-Keimbahnmutation (non-gBRCAmut) ihres Ovarialkarzinoms bzw.
- Patientinnen mit BRCA-Mutation (BRCAm) und mit BRCA-Wildtyp (BRCAwt) ihres Ovarialkarzinoms

Dies ist insofern unverständlich, als aus der Dossierbewertung hervorgeht, dass sich die Bewertung jeweils auf Analysen der Gesamtpopulation der Studie NOVA stützt. Aus der schriftlichen Stellungnahme des pU haben sich keine neuen Argumente ergeben, die gegen eine gemeinsame Betrachtung sprechen. Vielmehr beschreibt der pU selbst, dass er dieses Vorgehen prinzipiell akzeptiert. Gleichfalls hat die Diskussion in der mündlichen Anhörung bestätigt, dass eine gemeinsame Betrachtung der Populationen sinnvoll ist [5].

Sofern erforderlich, werden daher sowohl die vom pU vorgelegten Analysen der Teilpopulationen mithilfe eigener Berechnungen metaanalytisch zusammengefasst wie auch der jeweilige adjustierte indirekte Vergleich selbst berechnet. Aufgrund der fehlenden Auswertungen für die Gesamtpopulation der Studie NOVA, war es allerdings für das

vorliegende Addendum nicht möglich, eine Auswahl der spezifischen UEs auf Basis der Häufigkeiten und der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu treffen. Für die ausgewählten UEs mit besonderer Bedeutung für das Krankheitsbild (akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom und Pneumonitis) erübrigt sich aufgrund der sehr wenigen Ereignisse die Berechnung eines adjustierten indirekten Vergleichs, da jeweils kein ausreichend großer statistisch signifikanter Effekt resultieren kann (siehe Abschnitt 2.2). Aus diesen Gründen werden in dem vorliegenden Addendum ausschließlich die vorgelegten Ergebnisse zu den Gesamtraten der UE-Endpunkte betrachtet.

2.2 Verzerrungspotenzial

Wie in der Nutzenbewertung zu Niraparib dargestellt, besteht für die UE-Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der Studien NOVA, 19 und SOLO2 jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund potenziell informativer Zensierungen bzw. für die Studie 19 zusätzlich aufgrund des hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit in allen 3 Studien eingeschränkt. Hinzu kamen die beschriebenen diskrepanten Angaben zwischen den medianen Beobachtungszeiten und den Patientinnen unter Risiko in den Kaplan-Meier-Kurven der Ereigniszeitanalysen [1]. Da der vorgelegte indirekte Vergleich für die Seite von Niraparib versus Placebo nur 1 Studie einbezieht, bestand in der Dossierbewertung keine ausreichende Ergebnissicherheit, die die Mindestanforderung an die Ergebnissicherheit für die Ableitung eines Anhaltspunkts beim vorgelegten indirekten Vergleich für die genannten Endpunkte erfüllte.

Auch für die neu berechneten Auswertungen bestehen die oben dargestellten Einschränkungen der Ergebnissicherheit. Allerdings wurden die diskrepanten Angaben der Auswertungen aufgelöst. Eine ausreichende Ergebnissicherheit für die Ableitung eines Anhaltspunkts aus dem indirekten Vergleich besteht in der vorliegenden Datensituation aber nur in den Fällen, in denen ausreichend große beobachtete Effekte im indirekten Vergleich bestehen, sodass diese nicht allein durch potenzielle Verzerrungen infrage gestellt werden können.

2.3 Ergebnisse

Die folgende Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse für die Gesamtraten der SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbrüchen wegen UEs für den adjustierten indirekten Vergleich von Niraparib gegenüber Olaparib bei Patientinnen mit Rezidiv eines platinresistenten, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der Kohorten der Studie NOVA finden sich in Anhang A. Die Kaplan-Meier-Kurven der Studien 19 und SOLO2 finden sich in Anhang A.1 der Dossierbewertung A18-36 zu Olaparib [6]. Ergebnisse zu häufigen UEs der Studie NOVA sind in Anhang B dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs der Studien 19 und SOLO2 finden sich ebenfalls in der Dossierbewertung zu A18-36.

Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie NOVA basieren auf eigenen Berechnungen aus einer Metaanalyse mit festen Effekten. Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher wurden ebenfalls selbst berechnet.

Tabelle 1: Ergebnisse (SUEs, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3], Abbruch wegen UEs) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Niraparib vs. Olaparib (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Niraparib bzw. Olaparib		Placebo		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
SUEs					
Niraparib vs. Placebo					
NOVA (Kohorte gBRCAmut) ^a	136	n. e. [22,8; n. e.] 42 (30,9)	65	n. e. [11,0; n. e.] 7 (10,8)	2,36 [1,04; 5,34]; 0,034
NOVA (Kohorte: non-gBRCAmut) ^a	231	n. e. [n. e.; n. e.] 68 (29,4)	114	n. e. [n. e.; n. e.] 20 (17,5)	1,69 [1,02; 2,81]; 0,040
Gesamt					1,85 [1,21; 2,85]; 0,005 ^b
Olaparib vs. Placebo					
Studie 19 ^c	136	67,9 [k. A.] 31 (22,8)	128	42,0 [k. A.] 11 (8,6)	1,61 [0,79; 3,46]; 0,218 ^d
SOLO2 ^e	195	n. e. 35 (17,9)	99	n. e. 8 (8,1)	1,64 [0,79; 3,84]; 0,234 ^f
Gesamt					1,62 [0,94; 2,81]; 0,083 ^b
Indirekter Vergleich über Brückenkomparator^h:					
Niraparib vs. Olaparib					
					– ⁱ

Tabelle 1: Ergebnisse (SUEs, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3], Abbruch wegen UEs) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Niraparib vs. Olaparib (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Niraparib bzw. Olaparib		Placebo		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Niraparib vs. Placebo					
NOVA (Kohorte gBRCAmut) ^a	136	1,2 [0,8; 2,0] 108 (79,4)	65	n. e. [11,0; n. e.] 14 (21,5)	5,82 [3,32; 10,22]; < 0,001
NOVA (Kohorte non-gBRCAmut) ^a	231	1,6 [1,0; 2,7] 164 (71,0)	114	n. e. [20,1; n. e.] 27 (23,7)	4,61 [3,06; 6,96]; < 0,001
Gesamt					5,00 [3,59; 6,97]; < 0,001 ^b
Olaparib vs. Placebo					
Studie 19 ^c	136	22,9 [k. A.] 59 (43,4)	128	n. e. 28 (21,9)	1,88 [1,20; 3,01]; 0,013 ^d
SOLO2 ^e	195	n. e. 72 (36,9)	99	n. e. 18 (18,2)	1,92 [1,17; 3,33]; 0,012 ^f
Gesamt					1,90 [1,34; 2,68]; < 0,001 ^{b, g}
Indirekter Vergleich über Brückenkomparator^h: Niraparib vs. Olaparib					
Abbruch wegen UEs					
Niraparib vs. Placebo					
NOVA (Kohorte gBRCAmut) ^a	136	n. e. [23,6; n. e.] 18 (13,2)	65	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,5)	6,00 [0,79; 45,54]; 0,049
NOVA (Kohorte non-gBRCAmut) ^a	231	n. e. [n. e.; n. e.] 36 (15,6)	114	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (2,6)	5,99 [1,84; 19,55]; < 0,001
Gesamt					5,99 [2,16; 16,64]; < 0,001 ^b
Olaparib vs. Placebo					
Studie 19 ^c	136	n. e. 8 (5,9)	128	n. e. 2 (1,6)	1,96 [0,44; 13,68]; 0,528 ^d
SOLO2 ^e	195	n. e. 21 (10,8)	99	n. e. 2 (2,0)	3,71; [1,07; 23,40]; 0,063 ^f
Gesamt					2,79 [0,89; 8,80]; 0,080 ^b
Indirekter Vergleich über Brückenkomparator^h: Niraparib vs. Olaparib					
_i					

Tabelle 1: Ergebnisse (SUEs, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3], Abbruch wegen UEs) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Niraparib vs. Olaparib (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Niraparib bzw. Olaparib		Placebo		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
<p>a. Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 30.05.2016 (primäre Analyse) basierend auf den mit der Stellungnahme des pU vorgelegten korrigierten Auswertungen zu UE-Endpunkten dieses Datenschnitts.</p> <p>b. eigene Berechnung aus Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianzmethode)</p> <p>c. Ergebnisse des letzten Datenschnitts vom 09.05.2016 (finale Analyse)</p> <p>d. Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Profile-Likelihood-Methode zur Schätzung des 95 %-KI; p-Wert: Log-Rank-Test; beide Analysen durch den pU adjustiert für jüdische Abstammung (ja / nein), Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie (> 6–12 Monate vs. > 12 Monate) und objektives Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (komplett vs. partiell)</p> <p>e. Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 19.09.2016 (primäre Analyse)</p> <p>f. Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Profile-Likelihood-Methode zur Schätzung des 95 %-KI; p-Wert: Log-Rank-Test; beide Analysen adjustiert für das objektive Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (komplett vs. partiell) und Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie (> 6–12 Monate vs. > 12 Monate)</p> <p>g. inverse Effektschätzung zur Einschätzung der Größe des Effekts: HR [95 %-KI]: 0,38 [0,24; 0,61]</p> <p>h. Effekt, KI und p-Wert: eigene Berechnung (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [7])</p> <p>i. Die Ergebnisse sind aufgrund einer für diese Datenkonstellation nicht ausreichenden Ergebnissicherheit nicht interpretierbar.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; gBRCAmut: BRCA-Keimbahnmutation; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; non-gBRCAmut: ohne BRCA-Keimbahnmutation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt auf der Seite von Niraparib des adjustierten indirekten Vergleichs nur das Ergebnis aus einer Studie mit endpunktbezogenem hohem Verzerrungspotenzial vor. Die Voraussetzungen, um aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können, sind damit zunächst nicht erfüllt. Für diesen Endpunkt zeigt sich aber sowohl im Vergleich von Niraparib mit Placebo in der Studie NOVA als auch im adjustierten indirekten Vergleich mit Olaparib über den Brückenkomparator Placebo jeweils ein großer Effekt. Es ist in der vorliegenden Datensituation nicht davon auszugehen, dass der statistisch signifikante Effekt im indirekten Vergleich zum Nachteil von Niraparib durch potenzielle Verzerrungen vollständig infrage gestellt wird. Damit besteht trotz des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in der Studie NOVA eine ausreichend hohe qualitative Ergebnissicherheit, den vorliegenden Effekt interpretieren zu

können und einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Niraparib abzuleiten.

Insgesamt ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Niraparib gegenüber Olaparib. Das Ausmaß des Effekts lässt sich aufgrund der Unsicherheiten allerdings nicht quantifizieren.

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs liegen auf der Seite von Niraparib des indirekten Vergleichs, wie für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), ebenfalls lediglich Ergebnisse aus einer Studie mit endpunktspezifisch hohem Verzerrungspotenzial vor. Somit sind auch hier die Voraussetzungen, aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen, zunächst nicht erfüllt. Zusätzlich zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich weder für den Endpunkt SUE noch für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib (HR [95 %-KI]; SUE: 1,14 [0,57; 2,30]; Abbruch wegen UEs: 2,15 [0,46; 9,97]). Die Ergebnisse sind aufgrund einer für diese Datenkonstellation nicht ausreichenden Ergebnissicherheit nicht interpretierbar. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Niraparib gegenüber Olaparib, ein Zusatznutzen ist damit für beide Endpunkte nicht belegt.

2.4 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 2 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Niraparib im Vergleich zu Olaparib

Positive Effekte	Negative Effekte
—	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen Gesamtraten schwere UEs (CTCAE ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar
Für die Endpunkte zu Morbidität gesundheitsbezogener Lebensqualität und weiteren UE-Endpunkten liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor.	

Insgesamt liegen für den indirekten Vergleich verwertbare Daten zu 2 Endpunkten (Gesamtüberleben und schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib (HR [95 %-KI]: 0,99 [0,61; 1,60]) [1]. Damit verbleibt ausschließlich ein negativer Effekt von Niraparib bei schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), aus dem sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren höheren Schaden von Niraparib gegenüber Olaparib ergibt.

Zusammenfassend gibt es daher für Patientinnen mit Rezidiv eines platinsensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Niraparib gegenüber Olaparib.

2.5 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Niraparib aus der Dossierbewertung A19-88 zur Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit Rezidiv eines platinsensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Niraparib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-88 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 3: Niraparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines platinsensiblen, gering differenzierten ^b serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden und eine Erhaltungstherapie benötigen	Olaparib oder beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. In der englischen Summary of Product Characteristics als „high-grade“ bezeichnet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Niraparib (Ovarialkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-88 [online]. 13.01.2020 [Zugriff: 15.01.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 867). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-88_Niraparib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. TESARO Bio Germany. Niraparib (Zejula): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 15.10.2019 [Zugriff: 15.01.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/500/#dossier>.
3. GlaxoSmithKline. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 867: Niraparib (Ovarialkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag 19-88. [Demnächst verfügbar unter:<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/500/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. GlaxoSmithKline. Niraparib (Zejula): zusätzliche Analysen im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme zu der Studie NOVA [unveröffentlicht]. 2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S-2 SGB V; hier: Wirkstoff Niraparib (D-496); stenografisches Wortprotokoll [online]. 24.02.2020 [Zugriff: 10.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-500/2020-02-24_Wortprotokoll_Niraparib_D-496.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Ovarialkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Zulassungserweiterung / Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A18-36 [online]. 13.09.2018 [Zugriff: 25.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 666). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-36_Olaparib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
7. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu UE-Endpunkten der Studie NOVA

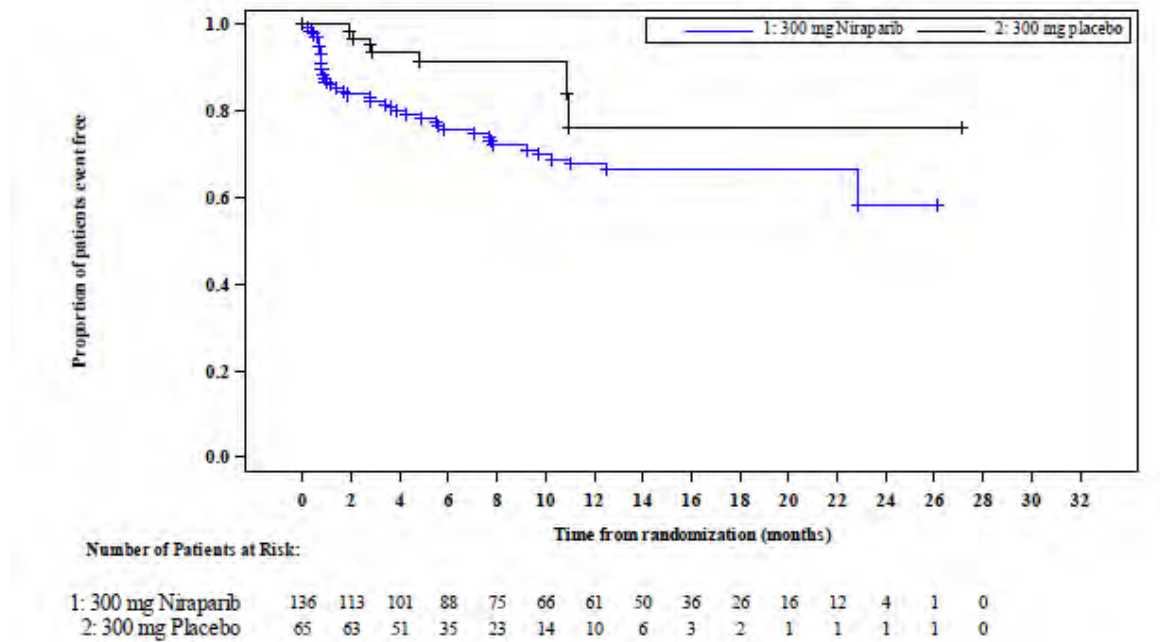


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zu SUEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA, gBRCAmut-Kohorte

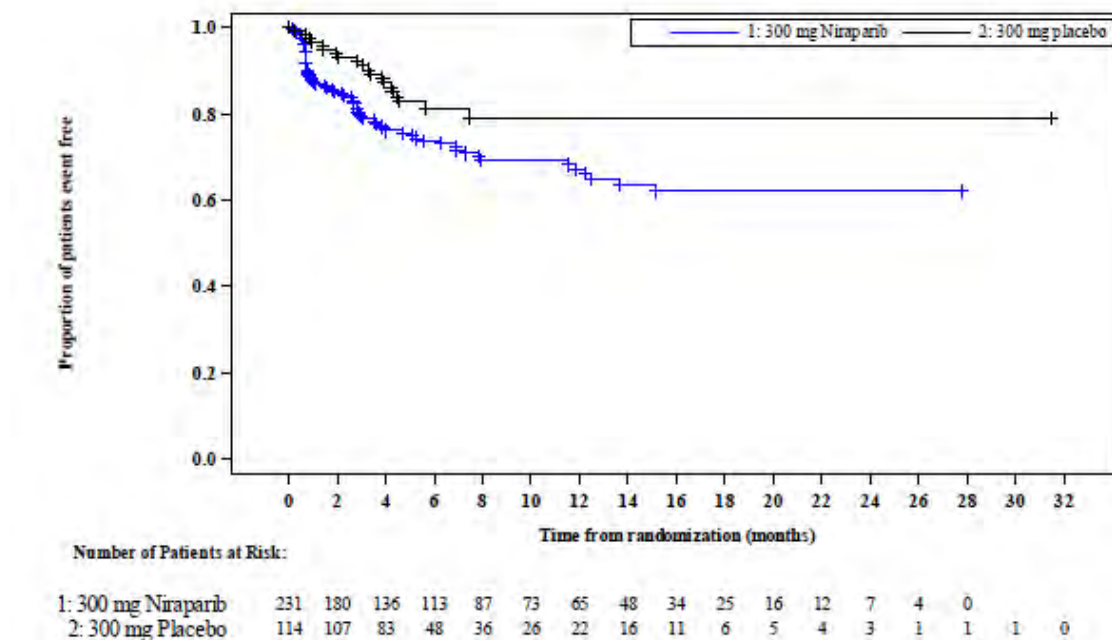


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zu SUEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA, non-gBRCAmut-Kohorte

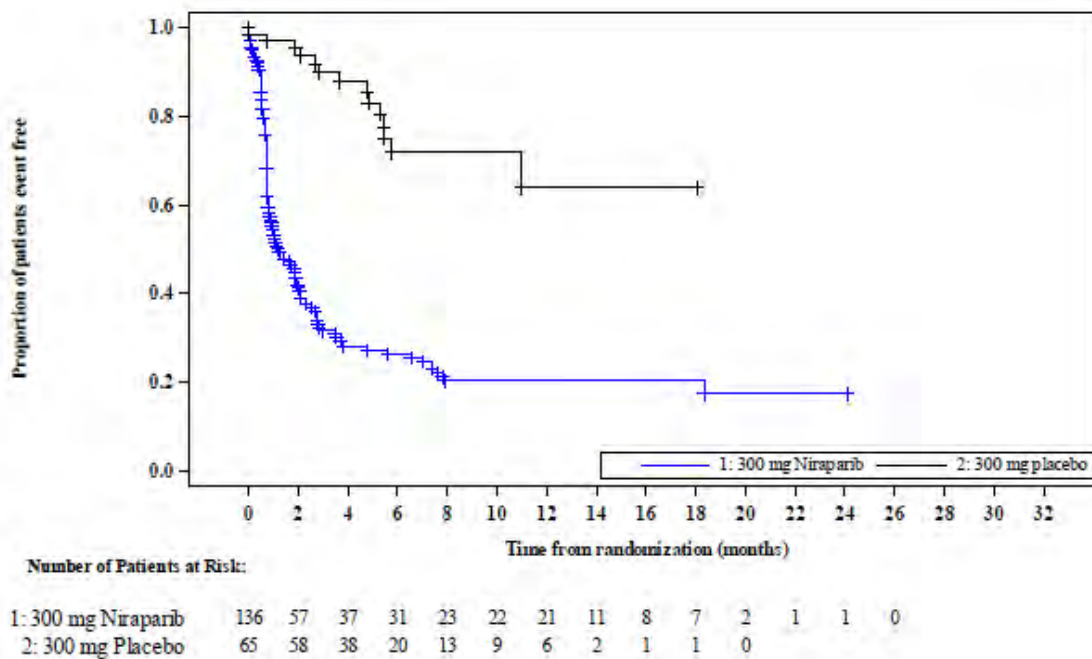


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zu schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA, gBRCAmut-Kohorte

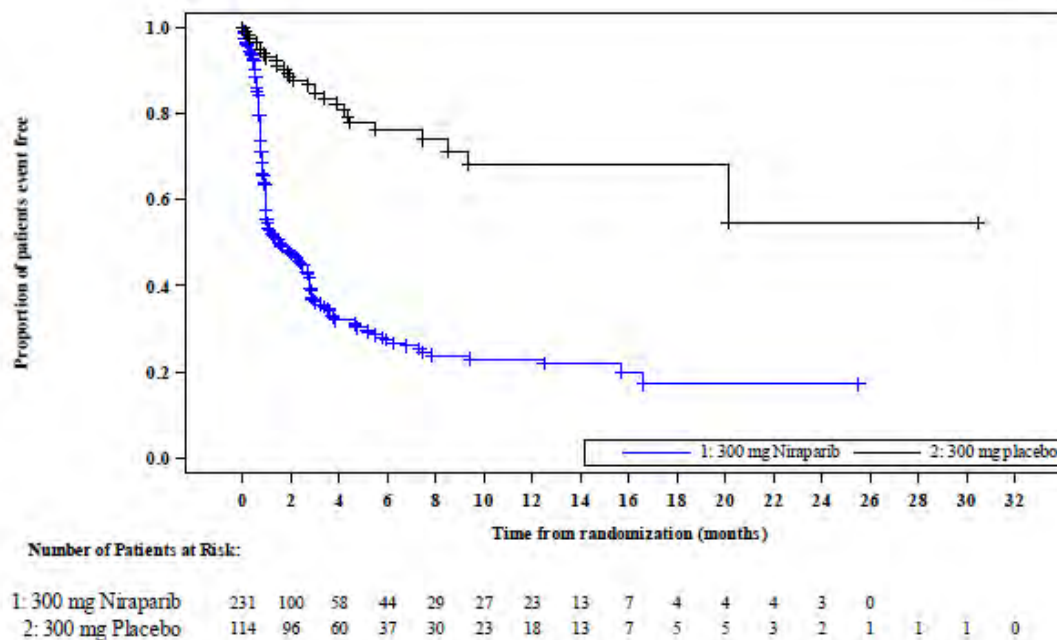


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zu schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA, non-gBRCAmut-Kohorte

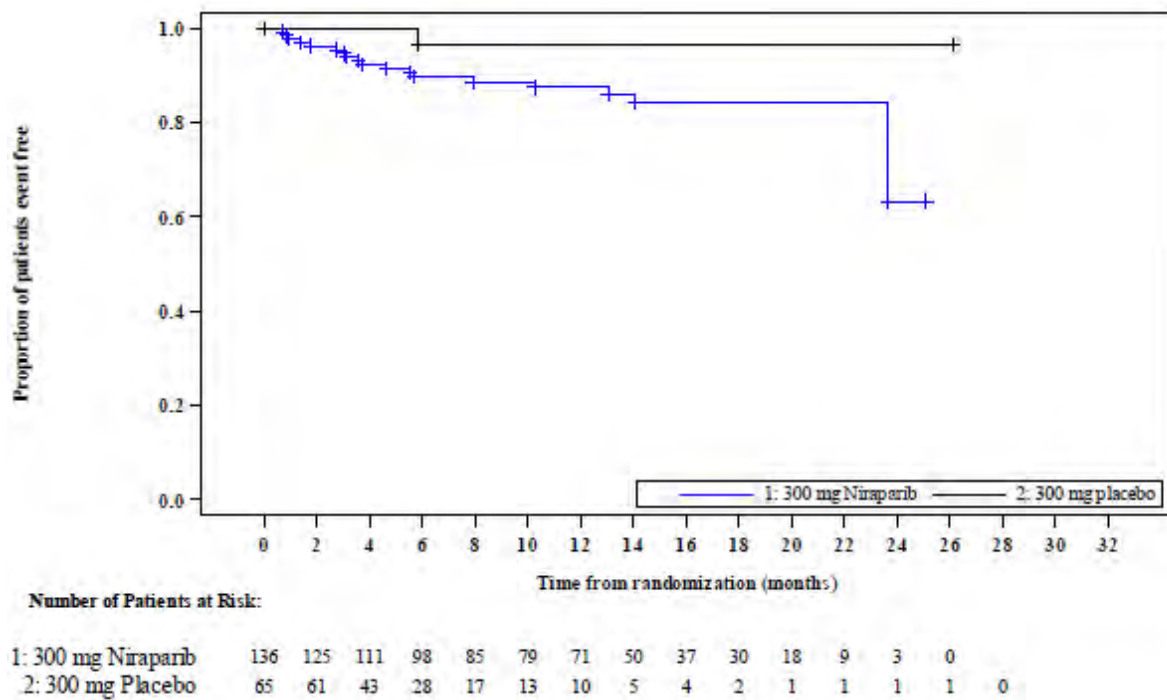


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zu Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA, gBRCAmut-Kohorte

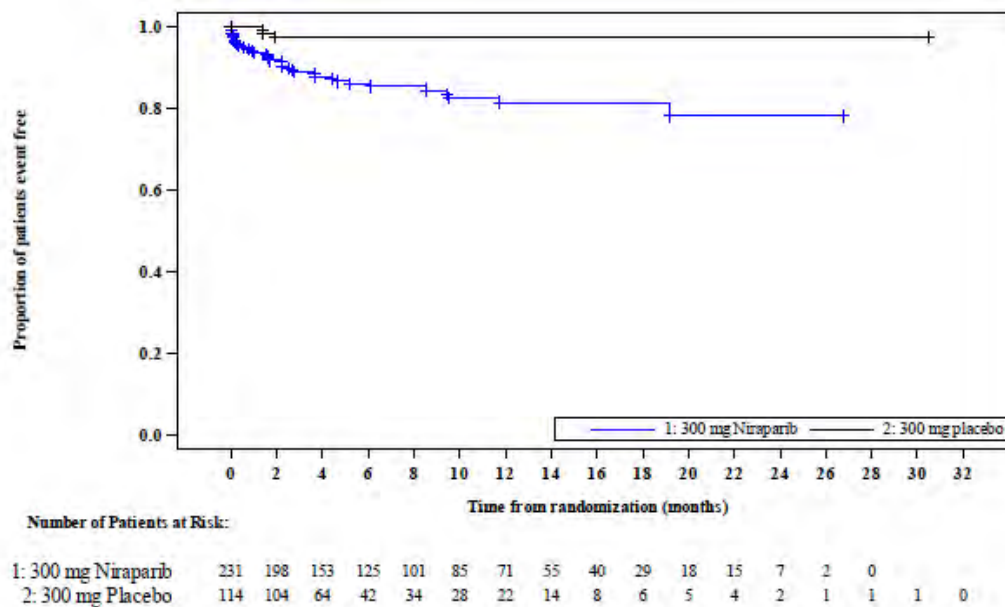


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zu Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA, non-gBRCAmut-Kohorte

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen der Studie NOVA (getrennt nach Kohorten)

Tabelle 4: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, gBRCAmut-Kohorte (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Niraparib N = 136	Placebo N = 65
NOVA		
Gesamtrate UEs	136 (100)	61 (93,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	127 (93,4)	48 (73,8)
Uebelkeit	105 (77,2)	22 (33,8)
Erbrechen	54 (39,7)	10 (15,4)
Verstopfung	52 (38,2)	12 (18,5)
Diarrhoe	33 (24,3)	15 (23,1)
Abdominelle Schmerzen	28 (20,6)	15 (23,1)
Dyspepsie	23 (16,9)	8 (12,3)
Trockener Mund	18 (13,2)	2 (3,1)
Schmerzen Oberbauch	14 (10,3)	7 (10,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	104 (76,5)	11 (16,9)
Thrombozytopenie	74 (54,4)	2 (3,1)
Anaemie	70 (51,5)	5 (7,7)
Neutropenie	24 (17,6)	3 (4,6)
Leukopenie	11 (8,1)	4 (6,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	101 (74,3)	31 (47,7)
Ermuedung	64 (47,1)	19 (29,2)
Asthenie	24 (17,6)	3 (4,6)
Oedem peripher	11 (8,1)	2 (3,1)
Fieber	11 (8,1)	3 (4,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	63 (46,3)	27 (41,5)
Rueckenschmerzen	22 (16,2)	7 (10,8)
Arthralgie	21 (15,4)	8 (12,3)
Myalgie	13 (9,6)	6 (9,2)
Schmerz in einer Extremitaet	12 (8,8)	3 (4,6)
Muskelspasmen	11 (8,1)	1 (1,5)
Untersuchungen	64 (47,1)	15 (23,1)
Thrombozytenzahl erniedrigt	31 (22,8)	1 (1,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	21 (15,4)	3 (4,6)
Leukozytenzahl erniedrigt	17 (12,5)	5 (7,7)
Kreatinin im Blut erhoeht	10 (7,4)	3 (4,6)
Erkrankungen des Nervensystems	84 (61,8)	17 (26,2)
Kopfschmerzen	47 (34,6)	5 (7,7)
Schwindel	24 (17,6)	6 (9,2)
Dysgeusie	18 (13,2)	1 (1,5)

Tabelle 4: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, gBRCAmut-Kohorte (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Niraparib N = 136	Placebo N = 65
periphere Neuropathie	11 (8,1)	4 (6,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	64 (47,1)	25 (38,5)
Nasopharyngitis	18 (13,2)	3 (4,6)
Harnwegsinfektion	15 (11,0)	6 (9,2)
Infektion der oberen Atemwege	12 (8,8)	3 (4,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	62 (45,6)	13 (20,0)
Ausschlag	13 (9,6)	1 (1,5)
Alopezie	12 (8,8)	4 (6,2)
Pruritus	10 (7,4)	3 (4,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	52 (38,2)	19 (29,2)
Appetit vermindert	30 (22,1)	9 (13,8)
Hypomagnesaemie	14 (10,3)	8 (12,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	53 (39,0)	7 (10,8)
Dyspnoe	23 (16,9)	3 (4,6)
Husten	22 (16,2)	1 (1,5)
Psychiatrische Erkrankungen	40 (29,4)	11 (16,9)
Schlaflosigkeit	24 (17,6)	4 (6,2)
Angst	13 (9,6)	7 (10,8)
Gefaesserkrankungen	43 (31,6)	11 (16,9)
Hypertonie	29 (21,3)	5 (7,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	25 (18,4)	3 (4,6)
Herzerkrankungen	25 (18,4)	1 (1,5)
Palpitationen	12 (8,8)	0 (0)
Tachykardie	10 (7,4)	1 (1,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (11,0)	2 (3,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	12 (8,8)	3 (4,6)
Augenerkrankungen	12 (8,8)	1 (1,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	11 (8,1)	4 (6,2)
a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen im Komparatorarm bei ≥ 10 % der Patientinnen aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
gBRCAmut: BRCA-Keimbahnmutation; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 5: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, non-gBRCAmut-Kohorte (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Niraparib N = 231	Placebo N = 114
NOVA		
Gesamtrate UEs	231 (100,0)	110 (96,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	209 (90,5)	81 (71,1)
Uebelkeit	165 (71,4)	41 (36,0)
Verstopfung	94 (40,7)	24 (21,1)
Erbrechen	72 (31,2)	19 (16,7)
Abdominelle Schmerzen	55 (23,8)	38 (33,3)
Diarrhoe	37 (16,0)	22 (19,3)
Bauch aufgetrieben	24 (10,4)	18 (15,8)
Schmerzen Oberbauch	22 (9,5)	8 (7,0)
Dyspepsie	19 (8,2)	9 (7,9)
gastrooesophageale Refluxerkrankung	19 (8,2)	4 (3,5)
Trockener Mund	16 (6,9)	5 (4,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	155 (67,1)	65 (57,0)
Ermuedung	104 (45,0)	39 (34,2)
Asthenie	34 (14,7)	13 (11,4)
Schleimhautentzündung	19 (8,2)	2 (1,8)
Fieber	14 (6,1)	7 (6,1)
Oedem peripher	13 (5,6)	6 (5,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	158 (68,4)	14 (12,3)
Anaemie	108 (46,8)	7 (6,1)
Thrombozytopenie	95 (41,1)	4 (3,5)
Neutropenie	42 (18,2)	3 (2,6)
Leukopenie	16 (6,9)	5 (4,4)
Untersuchungen	105 (45,5)	23 (20,2)
Thrombozytenzahl erniedrigt	43 (18,6)	3 (2,6)
Neutrophilenzahl erniedrigt	28 (12,1)	2 (1,8)
Leukozytenzahl erniedrigt	19 (8,2)	0 (0)
Gamma-Glutamyltransferase erhoeht	18 (7,8)	5 (4,4)
Alaninaminotransferase erhoeht	14 (6,1)	2 (1,8)
Aspartataminotransferase erhoeht	14 (6,1)	2 (1,8)
alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	11 (4,8)	1 (0,9)
Kreatinin im Blut erhoeht	10 (4,3)	3 (2,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	96 (41,6)	53 (46,5)
Rueckenschmerzen	27 (11,7)	14 (12,3)
Arthralgie	22 (9,5)	14 (12,3)

Tabelle 5: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, non-gBRCAmut-Kohorte (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Niraparib N = 231	Placebo N = 114
Myalgie	17 (7,4)	12 (10,5)
Schmerz in einer Extremität	13 (5,6)	10 (8,8)
Muskelspasmen	12 (5,2)	5 (4,4)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	12 (5,2)	3 (2,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	107 (46,3)	41 (36,0)
Nasopharyngitis	23 (10,0)	10 (8,8)
Harnwegsinfektion	23 (10,0)	5 (4,4)
Bronchitis	14 (6,1)	2 (1,8)
Sinusitis	10 (4,3)	2 (1,8)
Erkrankungen des Nervensystems	114 (49,4)	37 (32,5)
Kopfschmerzen	48 (20,8)	12 (10,5)
Schwindel	37 (16,0)	7 (6,1)
Dysgeusie	19 (8,2)	6 (5,3)
periphere Neuropathie	14 (6,1)	8 (7,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	99 (42,9)	29 (25,4)
Dyspnoe	48 (20,8)	12 (10,5)
Husten	33 (14,3)	7 (6,1)
Schmerzen im Oropharynx	13 (5,6)	3 (2,6)
Epistaxis	10 (4,3)	4 (3,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	98 (42,4)	32 (28,1)
Lichtempfindlichkeitsreaktion	23 (10,0)	1 (0,9)
Alopezie	16 (6,9)	8 (7,0)
trockene Haut	16 (6,9)	4 (3,5)
Ausschlag	11 (4,8)	5 (4,4)
Petechien	10 (4,3)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	97 (42,0)	31 (27,2)
Appetit vermindert	63 (27,3)	17 (14,9)
Hypomagnesaemie	13 (5,6)	6 (5,3)
Hypokaliaemie	12 (5,2)	4 (3,5)
Psychiatrische Erkrankungen	91 (39,4)	19 (16,7)
Schlaflosigkeit	65 (28,1)	9 (7,9)
Angst	17 (7,4)	4 (3,5)
Gefaesserkrankungen	73 (31,6)	12 (10,5)
Hypertonie	42 (18,2)	3 (2,6)
Hitzewallung	23 (10,0)	6 (5,3)
Herzerkrankungen	48 (20,8)	6 (5,3)
Palpitationen	26 (11,3)	3 (2,6)

Tabelle 5: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, non-gBRCAmut-Kohorte (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Niraparib N = 231	Placebo N = 114
SOC ^b		
PT ^b		
Tachykardie	14 (6,1)	1 (0,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	20 (8,7)	11 (9,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20 (8,7)	6 (5,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (7,4)	6 (5,3)
Augenerkrankungen	16 (6,9)	7 (6,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	13 (5,6)	3 (2,6)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; non-gBRCAmut: ohne BRCA-Keimbahnmutation; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 6: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, gBRCAmut-Kohorte

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Niraparib N = 136	Placebo N = 65
NOVA		
Gesamtrate SUEs	42 (30,9)	7 (10,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	22 (16,2)	0 (0)
Thrombozytopenie	18 (13,2)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (7,4)	2 (3,1)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
gBRCAmut: BRCA-Keimbahnmutation; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;		

Tabelle 7: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, non-gBRCAmut-Kohorte

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Niraparib N = 231	Placebo N = 114
SOC^b PT^b		
NOVA		
Gesamtrate SUEs	68 (29,4)	20 (17,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	31 (13,4)	0 (0)
Thrombozytopenie	22 (9,5)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (5,2)	12 (10,5)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen aufgetreten sind b. MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; non-gBRCAmut: ohne BRCA-Keimbahnmutation; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;		

Tabelle 8: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, gBRCAmut-Kohorte

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Niraparib N = 136	Placebo N = 65
NOVA		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	108 (79,4)	14 (21,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	78 (57,4)	1 (1,5)
Anaemie	45 (33,1)	0 (0)
Thrombozytopenie	42 (30,9)	1 (1,5)
Neutropenie	17 (12,5)	1 (1,5)
Untersuchungen	30 (22,1)	2 (3,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	13 (9,6)	1 (1,5)
Thrombozytenzahl erniedrigt	11 (8,1)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (11,8)	4 (6,2)
Uebelkeit	7 (5,1)	2 (3,1)
Gefaesserkrankungen	14 (10,3)	3 (4,6)
Hypertonie	11 (8,1)	3 (4,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (8,8)	2 (3,1)
Ermuedung	7 (5,1)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	7 (5,1)	1 (1,5)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; gBRCAmut: BRCA-Keimbahnmutation;		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl		
Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff;		
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis;		

Tabelle 9: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, non-gBRCAmut-Kohorte

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und mit Ereignis n (%)	
	Niraparib N = 231	Placebo N = 114
NOVA		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	164 (71.0)	27 (23.7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	107 (46,3)	1 (0,9)
Thrombozytopenie	62 (26,8)	0 (0)
Anaemie	46 (19,9)	0 (0)
Neutropenie	24 (10,4)	0 (0)
Untersuchungen	52 (22,5)	7 (6,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	19 (8,2)	1 (0,9)
Thrombozytenzahl erniedrigt	16 (6,9)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (6,5)	12 (10,5)
Gefaesserkrankungen	25 (10,8)	1 (0,9)
Hypertonie	19 (8,2)	1 (0,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22 (9,5)	1 (0,9)
Ermuedung	14 (6,1)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	8 (3,5)	6 (5,3)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; non-gBRCAmut: ohne BRCA-Keimbahnmutation; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis;		

Tabelle 10: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, gBRCAmut-Kohorte

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Niraparib N = 136	Placebo N = 65
SOC^a		
PT^a		
NOVA		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	18 (13,2)	1 (1,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (6,6)	1 (1,5)
Thrombozytopenie	4 (2,9)	1 (1,5)
Anaemie	3 (2,2)	0 (0)
Neutropenie	1 (0,7)	0 (0)
Panzytopenie	1 (0,7)	0 (0)
Untersuchungen	5 (3,7)	0 (0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	4 (2,9)	0 (0)
Thrombozytenzahl erniedrigt	1 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,7)	0 (0)
Darmobstruktion	1 (0,7)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,7)	0 (0)
Ermuedung	1 (0,7)	0 (0)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,7)	0 (0)
myelodysplastisches Syndrom	1 (0,7)	0 (0)
Gefaesserkrankungen	1 (0,7)	0 (0)
hypertensive Krise	1 (0,7)	0 (0)
a. MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen gBRCAmut: BRCA-Keimbahnmutation; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis;		

Tabelle 11: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, non-gBRCAmut-Kohorte (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Niraparib N = 231	Placebo N = 114
SOC^a		
PT^a		
NOVA		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	36 (15,6)	3 (2,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (4,8)	0 (0)
Ermuedung	9 (3,9)	0 (0)
Asthenie	2 (0,9)	0 (0)
Schmerz	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (3,5)	1 (0,9)
Uebelkeit	6 (2,6)	0 (0)
Erbrechen	3 (1,3)	0 (0)
Verstopfung	1 (0,4)	0 (0)
Duendarmobstruktion	0 (0)	1 (0,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (3,0)	0 (0)
Thrombozytopenie	3 (1,3)	0 (0)
Anaemie	2 (0,9)	0 (0)
Neutropenie	2 (0,9)	0 (0)
Untersuchungen	6 (2,6)	0 (0)
Thrombozytenzahl erniedrigt	4 (1,7)	0 (0)
Gamma-Glutamyltransferase erhoehrt	1 (0,4)	0 (0)
Lymphknoten palpabel	1 (0,4)	0 (0)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,9)	2 (1,8)
myelodysplastisches Syndrom	1 (0,4)	0 (0)
undifferenziertes Sarkom	1 (0,4)	0 (0)
Brustkrebs	0	1 (0,9)
Metastasen im Zentralnervensystem	0	1 (0,9)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (1,7)	0 (0)
Schwindel	2 (0,9)	0 (0)
Kopfschmerzen	2 (0,9)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	3 (1,3)	0 (0)
Appetit vermindert	3 (1,3)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,9)	0 (0)
Cholestase	1 (0,4)	0 (0)
Leberversagen	1 (0,4)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (0,9)	0 (0)
Myalgie	1 (0,4)	0 (0)
Nackenschmerzen	1 (0,4)	0 (0)

Tabelle 11: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, non-gBRCAmut-Kohorte (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Niraparib N = 231	Placebo N = 114
Psychiatrische Erkrankungen	2 (0,9)	0 (0)
Halluzination	1 (0,4)	0 (0)
Schlaflosigkeit	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (0,9)	0 (0)
Dyspnoe	1 (0,4)	0 (0)
Pleuraerguss	1 (0,4)	0 (0)
Herzerkrankungen	1 (0,4)	0 (0)
Palpitationen	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,4)	0 (0)
Hyperhidrosis	1 (0,4)	0 (0)

a. MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; non-gBRCAmut: ohne BRCA-Keimbahnmutation; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis;